

NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR



Dr. Şeyma COŞGUN

SUNUM PLANI

- Tarihçe
- Etki mekanizması
- Farmakolojisi
- Sınıflandırma
- Terapötik etkileri
- Yan etkiler
- İlaç etkileşimi
- Yaşlılık ve gebelikte kullanım
- İlaç seçimi

NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

- NSAİİ
- En yaygın kullanılan ilaç grupları arasında
- Analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etki
- Romatizmal hastalıklar, kas iskelet sistem ağrıları, ateş, baş ağrısı, diş ağrısı, menstrüel ağrılar, post operatif ağrılar vb. akut ve kronik ağrı durumlarında

NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

- Antiinflamatuvar etkinlikleri; glukokortikoidlere göre zayıf
- Analjezik etkinlikleri; güçlü analjezik ancak anti-inflamatuvar etkileri olmayan narkotiklere göre zayıf
- Bağımlılık yapmamaları
- Antiinflamatuvar etkilerinin bulunması
- Terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmemesi

TARİHÇE

- 1949 Fenilbutazon
- 1963 İndometazin
- 1969 İbuprofen (1974'de piyasaya çıkarılmıştır)
- 1971 İlaçların PG sentezini inhibe ettikleri
(COX)
- 1982 Piroksikam
- 1989 COX-2 enzimi (Simmons ve ark.)
- 1996 Meloksikam

TARİHÇE

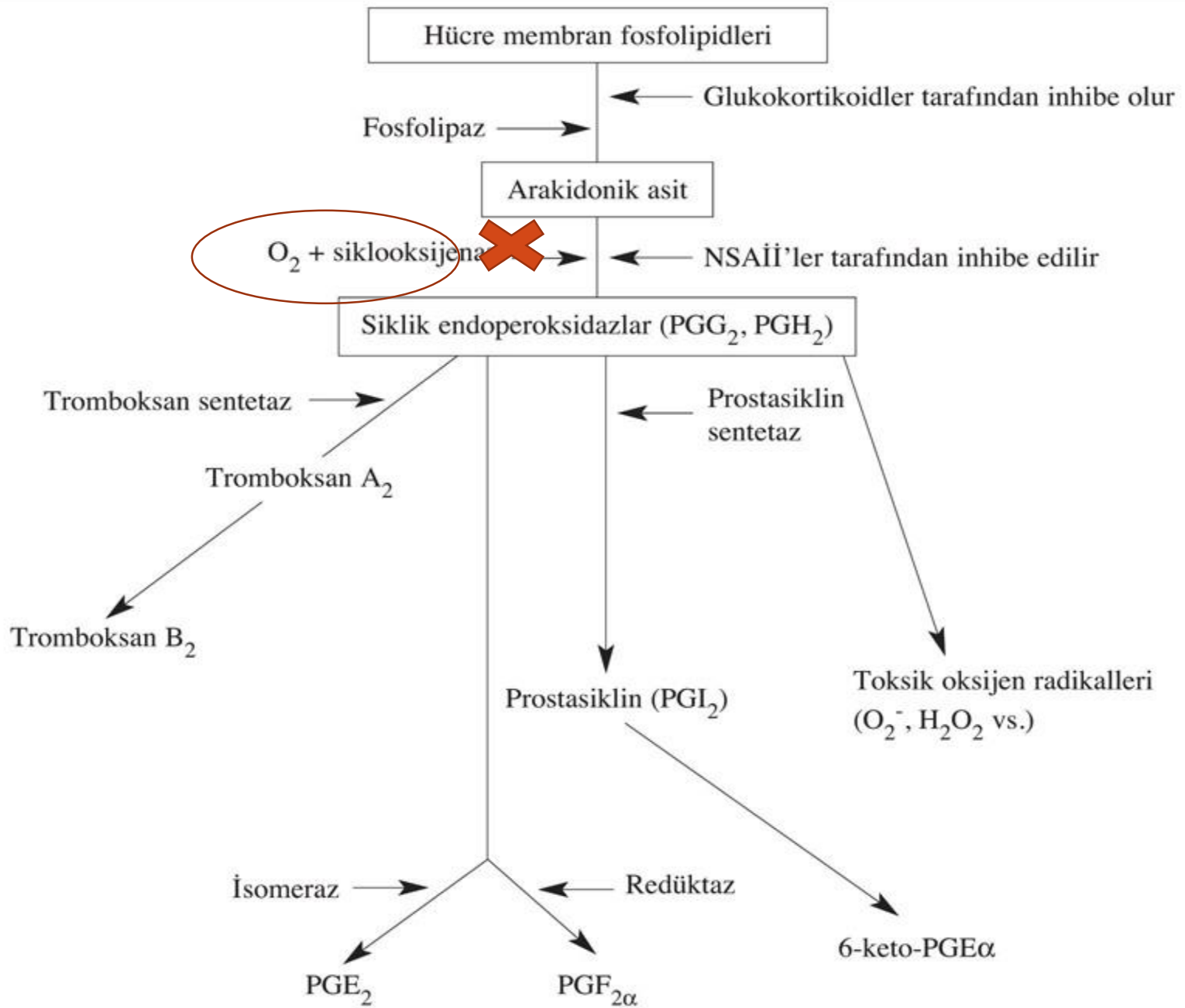
- COX-2 spesifik NSAİİ'lar (Koksibler) 1999'dan itibaren ABD'de satışa sunulmuş
- Ülkemizde Şubat 2000'de Rofekoksib, Mayıs 2000'de Selekoksib satışa sunulmuş
1 / 10 / 2004'de Rofekoksib, 19 / 11 / 2004'de Selekoksib piyasadan kaldırılmış
- Nisan 2005'de ülkemizde bulunmayan Valdekoksib piyasadan çekilmiş

ETKİ MEKANİZMASI

- Eikosanoidler, 20 karbonlu yağ asitlerinin oksidasyonu ile sentezlenen biyolojik olarak aktif lipid ailesi
- En sıklıkla kullanılan yağ asidi Araşidonik asit
 - Eikosanoidlerin üç ana sınıfı bu ortak prekürsörden enzimatik olarak oluşmakta

ETKİ MEKANİZMASI

- Prostaglandinler (PG) ve tromboksanlar siklooksigenaz (COX) yoluyla sentezlenir
- *NSAİİ'lerin en önemli etki mekanizması COX'ın katalitik bölgesine bağlanmak için arasıdonik asitle yarışarak PG üretimini inhibe etmektir*



Şekil 1. Arakidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz enzim yolu.

PROSTOGLANDİNLERİN ETKİLERİ

Siklooksijenaz Ürünleri	
PG E1, E2	Vazodilatasyon, Vasküler permeabilitede artma, Oksitosik etki, Bronkodilatasyon, Mide asit salgısında azalma, Lökosit infiltrasyonu, Trombosit agregasyon inhibisyonu
PG D2	Vazodilatasyon, Bronkokonstrüksiyon
PG F2- α	Ven ve venüllerde kontraksiyon, Oksitosik etki, Bronkokonstrüksiyon
Prostosiklin	Vazodilatasyon, Trombosit agregasyon inhibisyonu, Fibrinolitik etki
Tromboksan A2	Vazokonstrüksiyon, Trombosit agregasyonunda artış, Vasküler permeabilitede artış
Lipoksijenaz Ürünleri	
Lökotrienler	Bronkokonstrüksiyon, Kapiller permeabilitede artma, Hiperaljezi, Lökosit aktivasyonu ve endotele yapışma

PROSTAGLANDİNLER

- PG E2 ve PG I2 ~~Eritem~~em, hiperaljezi ve vasküler permeabilite artışı
- PG E2 ~~Ateş~~

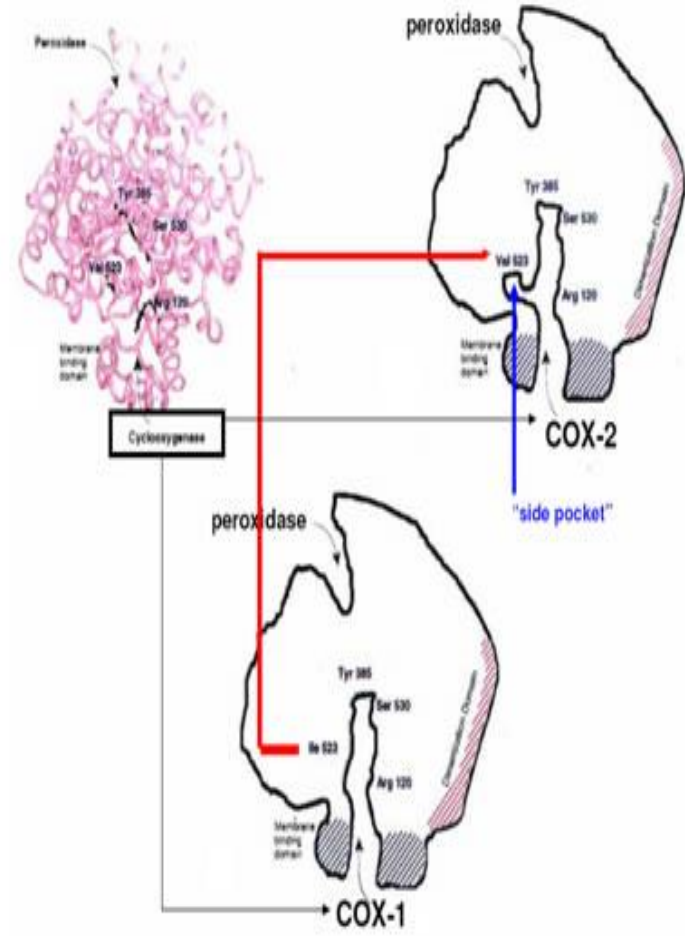
İnflamatuvar yanıtın mediyatörlerinin fazlalığından dolayı NSAİİ'lar ılımlı antiinflamatuvar etki gösterir
Sadece düşük ve orta şiddetli ağrıya etkilidir ve ateşi düşürürler

- Vücut ısısının fizyolojik kontrolüne etki etmezler

Burke A. Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics. New York: Mc Graw Hill, 2006; 673-715

COX ENZİMİ

- Nükleer zar ve endoplazmik retikulumun iki katmanlı membranlarının iç katmanında bulunan integral membran proteinleri
- COX 1 ve 2 hidrofobik kanallarının çoğu 523. pozisyonda COX-1 de izolösin, COX-2 de valin olması dışında aynı



COX-1 İZOENZİMİ

- Birçok hücrede sürekli olarak salgılanır
- Ekspresyonu inflamatuvar uyarılarla değişmez
- Olgun trombositlerdeki tek izoform
- Normal gastroduodonal mukozada baskın

COX-2 İZOENZİMİ

- Salınımı proinflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1b), mikrobiyal ürünler ve mitojenlerle indüklenir
- Glukokortikoidler tarafından inhibe edilir
- Bazal COX-2 ekspresyonu ~~Beyin~~ ve böbrek
- Ayrıca normal reproduktif, renal, KV ve iskelet fizyolojilerinde önemli

COX-3 İZOENZİMİ

- Son zamanlarda tanımlanmış
- SSS de var olduğu düşünülmekte
- Asetaminofen

COX 1 / COX 2 İNHİBİSYON SEÇİCİLİK

Nonselektif NSAİİ

Aspirin

Naproksen

İndometazin

Tolmetin

Piroksikam

İbuprofen

COX-2 selektif

Etodolak

Meloksikam

Nimesulid

Diklofenak

COX-2 spesifik

Koksibler

ETKİ MEKANİZMASI

- COX bağımsız etkiler çok yüksek dozlarda
- Değişik araştırmacılar NSAİİ'ların fosfodiesterazları inhibe ettiğini in vitro şartlarda göstermiş
 - İntraselüler cAMP artışı
 - Proinflamatuvar hücre fonksiyonları, lenfosit cevabı, monosit ve nötrofil kemotaksisi ve çeşitli nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu

ETKİ MEKANİZMASI

- Serbest radikalleri etkisiz hale getirir
- Uyarılabilen NO sentaz inhibisyonu
- Çeşitli transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyal moleküllerini etkiler
- Antiinflamatuvar etkilere aracılık ettiği düşünülen PPAR (Peroksizom Proliferatör ile Aktive Protein) ailesi üyelerinin aktivasyonu

ETKİ MEKANİZMASI

- Selektif COX-2 inhibitörleri COX'dan bağımsız apoptozu ve anjiogenezi artırmaktadır
- Bu mekanizmaların NSAİİ'lerin etkileri ile bağlantısı hala bilinmemektedir

ETKİ MEKANİZMASI

- Siklooksijenaz enzim inhibisyonu
- Plazma proteinlerinden endojen antiinflamatuvar peptit oluşumu
- Oksidatif fosforilasyonun değiştirilmesi
- Lizozomal enzim salınım inhibisyonu
- Kompleman aktivasyonu inhibisyonu
- Kininlerin oluşum ve aktivasyonunun inhibe edilmesi
- Lipoksijenaz enzim inhibisyonu
- Serbest radikallerin inhibisyonu

ETKİ MEKANİZMASI

- Nötrofil agregasyonu ve adezyonu için gerekli sinyallerin inhibisyonu
- Granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunun inhibisyonu
- Lenfosit transformasyonu ve DNA sentezinin azaltılması
- Hücre membran aktiviteleri
- NO sentez inhibisyonu
- Kıkırdak metabolizması
- Santral analjezik etki

Botting JH. Drugs Today 1999; 35: 225-35

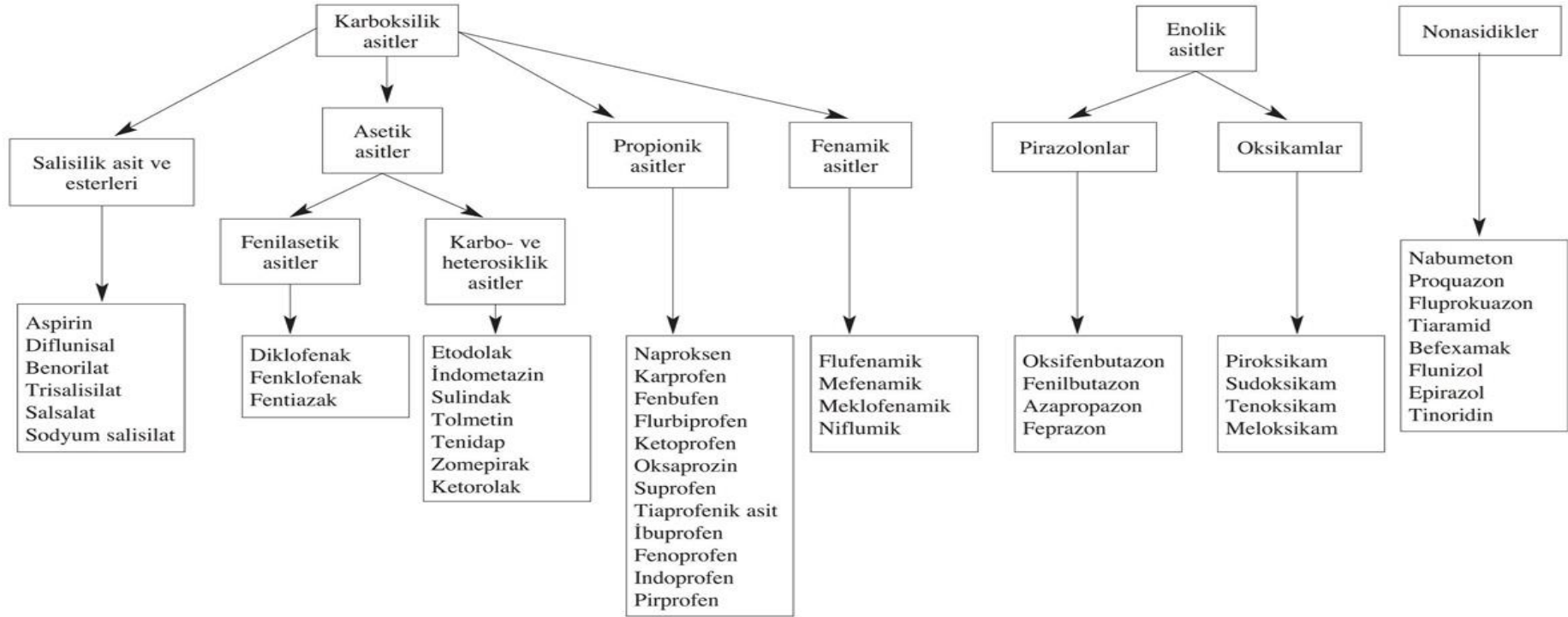
FARMAKOLOJİSİ

- Gİ yoldan tamamıyla emilir
- %90 plazma proteinlerine bağlanma
- Yiyecekler absorpsiyonu geciktirir
- Klirensi, mikrozomal sitokrom p450'leri içeren oksidaz sisteminin rol aldığı hepatik metabolizma yoluyla
- Naproksen, ibuprofen ve ketoprofen metabolizmasında böbrek glukuronidasyon enzimleri de rol oynamakta
- İnaktif metabolitler idrar ve safra ile atılır

FARMAKOLOJİSİ

- Çoğu organik asit yapıda
- İnflamasyonlu dokularda pH'nın düşük ve plazma proteinlerine daha geçirgen olması ile NSAİİ'lerin buralarda toplanması
 - Ortamın pH'sı azaldıkça ilacın yağda çözünür iyonize olmayan kısmı artar, böylece hücre membranlarının lipid yapısı ile ilacın ilişkisi artar
- Ancak bu yine asidik ortamlar olan mide ve renal medulla için de yan etki riskini artırmakta

SPESİFİK OLMAYAN NSAİİ'LERİN KİMYASAL YAPILARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI



Şekil 2. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları.

SPESİFİK OLMAYAN NSAİİ'LARIN YARI ÖMÜRLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

• UZUNYARI ÖMÜRLÜ

Naproksen

Azapropazon

Di flunisal

Fenbufen

Nebumeton

Oksaprazosin

Fenilbutazon

Piroksikam

Sulindak

Tenoksikam

Meloksikam

Prokuazon

• KISAYARI ÖMÜRLÜ

Diklofenak

Etodolak

Fenoprofen

Flufenamik asit

Flurbiprofen

İbuprofen

İndometazin

Ketoprofen

Pirprofen

Tiaprofenik asit

Tolmetin

TERAPÖTİK ETKİLERİ

ANTIİNFLAMATUVAR ETKİ

- Romatolojik hastalarda klasik NSAİİ'lerin ve spesifik COX-2 inhibitörlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında benzer etkinlik

Ağrı ve tutuklukta düzelme olmakla birlikte

- ✓ Radyolojik progresyonu etkilemezler
- ✓ Hastalık modifiye edici ajan değildirler

TERAPÖTİK ETKİLERİ

ANALJEZİK ETKİ

- Antiinflamatuvar dozdan daha düşük dozda
- Hem periferik hem santral PG üretimini baskılar
- Periferik ağrı reseptörlerinin bradikinin, histamin, NO gibi diğer ağrı mediyatörlerine karşı duyarlılığını azaltır

TERAPÖTİK ETKİLERİ

ANTİPİRETİK ETKİ

- PG E2'nin anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoreglatuvar merkezi aktive edecek nöronal sinyaller oluşturduğu ileri sürülmekte
- Vazodilatasyon

TERAPÖTİK ETKİLERİ

ANTİTROMBOSİTİK ETKİ

- Trombositlerde COX-1 inhibisyonu
 - Geri dönüşümlü (aspirin dışında)
- Tx A2 yapımındaki azalma
 - Agregasyon, vazokonstriktif etki, tromboza eğilim



TERAPÖTİK ETKİLERİ

ANTİTROMBOSİTİK ETKİ

- Aspirin dışında diğer NSAİİ'lerin trombotik KV olayların profilaksisinde etkin olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır

Son veriler ibuprofen gibi bazı NSAİİ'lerin aspirinin koruyucu etkisini engelleyebileceğini göstermekte

TERAPÖTİK ETKİLERİ

TERAPÖTİK KANSER KORUNMASI

- Epidemiyolojik çalışmalarda NSAİİ'lerin bazı kanserlerin (özellikle kolon kanseri) karsinogenezi ve ilerlemesini engellediği*
- Ailesel Adenomatöz Polipozisli (FAP) hastalarda poliplerin gerilemesi**
- Bu etkiden COX-2 sorumludur***
 - Kolorektal kanserlerde COX-2 ekspresyonu

*Kawai N. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2002;68-69:187-96

**Giardeillo FM. Eur J Cancer 1995;31A:1071

***Dubois RN. Faseb J 1998;12:1063-73

TERAPÖTİK ETKİLERİ

TERAPÖTİK KANSER KORUNMASI

Önleyici Hizmetler Çalışma Grubu, ailesinde kolorektal kanser öyküsü olanlar da dahil olmak üzere kolorektal kanser için ortalama bir riske sahip olan asemptomatik erişkinlerde, koruma amaçlı aspirin ve diğer NSAİİ kullanılmasının getireceği zararın, yararın üzerinde olduğu sonucuna varmıştır

Ancak bu öneriler FAP, Herediter Non Polipozis Kolorektal Kanserler ve kişisel kolorektal kanser ve adenom öyküsü olanlar için geçerli değildir

U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2007;146:361

YAN ETKİLERİ

SİSTEM	TOKSİSİTE
GİS	Dispepsi, ülser, kanama, perforasyon, obstrüksiyon, kolitte alevlenme
BÖBREK	Sodyum tutulumu, ödem, HT, hiperkalemi, ARY, papiller nekroz, interstiyel nefrit
HEPATİK	Transaminazlarda yükselme, Reye
ASTİM/ALLERJİ	Aspirine bağlı akciğer hastalıklarında alevlenme, deride aşırı duyarlılık
HEMATOLOJİK	Sitopeni
SİNİR SİSTEMİ	Sersemlik, konfüzyon, baş dönmesi, nöbet, aseptik menenjit
KVS	HT, tromboz
İSKELET	Fraktür iyileşmesinde azalma
ÜREME	İnfertilite

GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİLERİ

- NSAİİ'lara bağlı Gİ toksisite, en sık görülen ilaç yan etkisi
- Bulantı ve dispepsi gibi rahatsızlık veren semptomlardan, semptomatik ve komplike ülserler gibi ciddi olumsuz durumlara kadar
- Bir çok NSAİİ, ilacın dozu arttığında dispeptik semptomlara neden olabilir

GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİLERİ

- Tüm NSAİİ ile görülen en sık yan etki ülserle ilişkili olmayan dispepsi
- Hastaların %10-20 sinde
- Ancak dispeptik semptomlarla eroziv/ülseratif lezyonların varlığı ya da yokluğu arasındaki korelasyon az
- COX-2 spesifik inhibitörleri ile bu risk azalır
 - Ortadan kalkmaz

GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİLERİ

- NSAİİ kaynaklı ülser riski;
 - Helicobacter pilori ile enfekte
 - Çok miktarda alkol alan
 - Beraberinde aspirin, klopidoğrel, warfarin veya glukokortikoid kullananlarda artar

Burke A. Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics. New York: Mc Graw Hill, 2006; 673-715

GASTRODUODONAL TOKSİSİTENİN PATOGENEZİ

- Çoğu karboksilik asit türevleri
- Gastrik lümendeki asidik pH'da iyonize olamaz ve gastrik mukozadan absorbe olurlar
- İlaç nötral pH'lı mukozada iyonize olup epitelyal hücrelere tutunur ve bunları hasara uğratar

GASTRODUODONAL TOKSİSİTENİN PATOGENEZİ

- Gastroduodonal ülser gelişiminin altında yatan ana mekanizma Sistemik PG inhibisyonu
 - Epitelyal mukus üretiminde azalma
 - Bikarbonat salınımında azalma
 - Azalmış mukozal kan akımı
 - Azalmış epitelyal çoğalma
 - Azalmış mukoza direnci
- PG oluşturmak için yapısal COX-1

GASTRODUODONAL TOKSİSİTENİN PATOGENEZİ

- Selektif COX-2 inhibitörleri ve parasetamol gibi COX-3 inhibitörleri, gastrik PG sentezi üzerine daha az baskılayıcı etki gösterir
- Bununla birlikte COX-2 selektif inhibitörler, yüksek dozlarda COX-2 için spesifitelerini kaybedebilirler
 - Mide ve duodenumda COX-1 i bloke edip hasara yol açabilirler

Cryer B. Am J Med 1998;104:413

KLASİK NSAİİ'LARIN GASTROİNTESTİNAL GÜVENİLİRLİĞİ

- En sık kullanılan selektif olmayan NSAİİ'ların alındığı kontrollü çalışmaların metaanalizinde elde edilen sonuçlara göre
 - İndometazin en yüksek risk (rölatif risk-RR:2.25)
 - Naproksen (RR: 1.83)
 - Diklofenak (RR:1.73)
 - Piroksikam (RR: 1.66)
 - Tenoksikam (RR:1.43)
 - İbuprofen (RR:1.43)
 - Meloksikam (RR: 1.24)

SPESİFİK COX-2 İNHİBİTÖRLERİNİN GASTROİNTESTİNAL GÜVENİLİRLİĞİ

- Rostom ve ark. tarafından spesifik COX-2 inhibitörlerinin, selektif olmayan NSAİİ ya da plaseboya kıyasla üst Gİ güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalar değerlendirilmiş
 - Spesifik COX-2 inhibitörlerinin daha fazla üst Gİ güvenilirliğe sahip oldukları ve daha iyi tolere edilebildikleri
 - Ancak asetilsalisilik asitin birlikte uygulanmasının bu güvenilirliği azaltabildiği

- SSRI ve NSAİİ kombinasyonun üst GİS kanama riskinin araştırıldığı bir metaanalizde;
 - 1999-2012 yılları arasındaki çalışmalar
 - Sadece SSRI alanlarda RR:1.73
 - Sadece NSAİİ alanlarda RR:2.55
 - SSRI+NSAİİ alan grupta RR:4.02
 - Mümkün olduğu kadar kombinasyon tedavisinden kaçınılmalı
 - Kombinasyon gerekli ise mümkün olan en kısa süre ve dozda kullanılmalı

ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEME ETKİLERİ

- İnce barsaklarda gizli kanama ve protein kaybı ile karakterize subklinik enteropati
- Demir eksikliği anemisi
- Akut kolit
- Alt GİS hasar riski koksibler ile, klasik NSAİİ'lara göre daha düşük*
- NSAİİ'ların PPI ile birlikte kullanıldıklarında bile ince barsak hasarını anlamlı olarak artırdığı**

*Laine L. Aliment Pharmacol Therapy 2006;24(5):751-67

**Maiden L. Gastroenterology 2005;128(5):1172-8

GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTENİN ÖNLENMESİ

- Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından tanımlanan en önemli 5 risk faktörü:

- ✓ Daha önce Gİ olay öyküsü riski 4-5 kat artırır
- ✓ >60 yaş olması riski 5-6 kat artırır
- ✓ Yüksek dozda NSAİİ kullanımı riski 10 kat artırır (x2 katından fazla doz)
- ✓ Birlikte glukokortikoidlerin kullanımı riski 4-5 kat artırır
- ✓ Birlikte antikoagülanların kullanımı riski 10-15 kat artırır

GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTENİN ÖNLENMESİ

- Gİ toksisiteyi azaltmak için kullanılabilecek ilaçlar:
 - ✓ Proton pompa inhibitörleri
 - ✓ Misoprostol (PGE analogu)
 - ✓ H2 reseptör antagonistleri
 - ✓ Duodonal ülserleri önleyebilmesine rağmen gastrik ülserlerin önlenmesinde etkin değil*

□ H. pylori eradikasyonu

*Koch M. Arch Intern Med 1996;156:2321

KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

- Prostosiklin → Düz kas hücre relaksasyonu, vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu
- Trombositler sadece COX-1 içerir ve majör ürün tromboksan-A₂ dir
- Aspirin ve nonselektif COX inhibisyonu arteryal tromboz için etkili

KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

Selektif COX-2 inhibisyonu TxA2'nin üretimini engellemezken prostosiklin üretimini azaltarak KV olay riskini artırabilir

- COX-2 inhibisyonu aynı zamanda kan basıncını yükseltmekte ve kalp yetmezliği insidansını artırmaktadır

KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

- Bir yıldan daha uzun süre NSAİİ kullananlarda atrial fibrilasyon riskinde artış*
- Non selektif NSAİİ yeni kullanmaya başlayan hastalarda AF riski yüksek**

Rofekoksib en toksik,
Naproksen ve Etodolak güvenli görünmektedir

*De Caterina R. Arch Intern Med. 2010 Sep 13;170(16):1450-5

**Chao TF. Inter J Cardiol. 2012 Oct 6

KLASİK NSAİİ'LARIN KARDİYOVASKÜLER GÜVENİRLİĞİ

- Randomize ve randomize olmayan veriler arasında naproksenin KV olay riskini deęiřtirmedięi konusunda uyum*
- Hem randomize hem de randomize olmayan çalışmalarda diklofenakin KV olay riskini artırdığı*
- Gözleme dayalı çalışmalarda ibuprofen ile rölatif risk artışı*

*Kearney PM. BMJ 2006;332(7553):1302-8

KLASİK NSAİİ'LARIN KARDİYOVASKÜLER GÜVENİRLİĞİ

- ❑ Gözleme dayalı çalışmaların meta analizinde meloksikam ile RR:1.25
- ❑ İndometazin kullanımı ile KV olay riskinde artış

KLASİK NSAİİ'LARIN KARDİYOVASKÜLER GÜVENİRLİĞİ

- Solomon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada
- Selekoksisib, rofekoksib, valdekoksib
Diklofenak, ibuprofen, naproksen
- 74838 hasta
- KV risk
 - Rofekoksib kullanımı ile risk artışı saptanırken, diğer ilaçlar ile risk artışı saptanmamış
 - Rofekoksib kullanımı ile risk artışı ilk 60 gün içinde görülmüş ve devam etmiş
 - Naproksen kullananlarda KV olay oranında ılımlı bir azalma

- Mc Gettigan ve ark. yaptığı bir çalışmada
 - Naproksene kıyasla rofekoksib, etorikoksib ve diklofenak ile daha yüksek KV risk
 - Meloksikam ve indometazin ile orta dereceli risk artışı görülmüş
 - Selekoksib ve ibuprofenin yüksek dozlarında risk artışı görülmüş
 - Etodolak ile risk artışı saptanmamış

KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

- Hastaların yaklaşık %15'inde karaciğer testlerinde hafif yükselmeler
- Hastaların %1'inde AST veya ALT'de belirgin yükselme (>3 kat)
- Hastalarda genellikle semptom yoktur ve ilacın azaltılması veya kesilmesi ile değerler normale döner

KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

- NSAİİ reçetelendirilmiş olan 625 bin hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada
- 23 olguda akut karaciğer hasarı
- Genellikle hafif ve reversibl
- Sulindak ile daha yüksek risk

KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

- Karaciğer enzim ve fonksiyon testlerinin kronik NSAİİ tedavisine başlandıktan sonra 8 hafta içinde ölçülmesi önerilmekte
 - Transaminazların üst sınırın 3 katından daha fazla yükselmesi
 - Serum albümininin düşmesi
 - PT uzaması durumunda NSAİİ tedavisi kesilmeli
- Semptomatik monitörizasyon yeterli değil
 - Hastaların çoğu asemptomatik
- Ketoprofen ve ibuprofen daha az hepatotoksik

KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

- Viral hastalığı olan çocuklarda aspirin alımı ile birlikte hepatoselüler yetmezlik ve yağlı dejenerasyon (Reye Sendromu) görülebilmektedir

Prescott LF. Am J Therapeutics 7:143,2000

BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

- PG'ler hem çıkan kalın kolda hem de toplayıcı kanalda
 - Sodyumun aktif transportunu inhibe eder
 - Vazopressin etkilerini azaltır
 - Renal su atılımını artırır
 - Renal sodyum Emilimini düzenler
- Sodyum tutulumu hastaların %25'inde
 - Kilo alımı ve periferik ödem
 - Konjestif kalp yetmezliğini alevlendirebilir

BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

- Ortalama arteriyel basınçta 5-10 mmHg'lık artış*

Diüretik, ACE inhibitörleri, β blokörler gibi antihipertansif ilaçların etkilerini zayıflatabilirler**

- HT durumunda Sulindak!!!

*Gurwitz JH. JAMA 1994;272:781-6

**Barkin RL. Am J Ther 2004;11:124-9

BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

- Hafif derecede hiperkalemi
 - Rofekoksib, celekoksib, diklofenak ve indometazin ile risk yüksek
- DM'lu, ACE inhibitörü veya potasyum koruyucu ilaç kullananlarda risk yüksek

BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

- Akut böbrek yetmezliği *
 - Vazokonstrüktif etki kaynaklı
 - Geri dönüşümlü
- Papiller nekroz**
 - Medüller kan akımında azalma

*Brater DC. J Pain Symptom Manage 2002;23:S15-20

**Barkin RL. Am J Ther 2004;11:124-9

BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

- GFR'de düşme
- Akut böbrek yetmezliği
- Renal papiller nekroz
- Nefrotik sendrom
- Akut interstisyel nefrit (hipersensitivite)
- Elektrolit ve su retansiyonu
- Kronik böbrek yetmezliği
- Hipertansiyon

ASTIM VE ALERJİK REAKSİYONLAR

- Astım hastalarının %10-20 sinde, aspirine karşı aşırı duyarlılık*
 - Vazomotor rinit, nazal polipozis ve astım triadına sahip olanlar
- Aspirinle alevlenmiş solunum hastalıklarında koruyucu PG'lerin COX-1 yoluyla üretildiği düşünülmekte
 - Selektif COX-2 inhibitörlerinin semptomları tetiklemediği**

*Woessner KM. Arthritis Rheum 2002;46:2201-6

**Einhorn TA. J Bone Miner Res 2002;17(6):977-8

ASTIM VE ALLERJİK REAKSİYONLAR

- Deri döküntüsü
- İdyosenkratik mekanizmayla erüpsiyon, fotosensitivite, nadiren eritema multiforme, lökositoklastik vaskülit, toksik epidermal nekrolizis*
- Piroksikam alımıyla fotosensitivite riski daha yaygın**
- Propiyonik asit deriveleri ile raş daha az**
- Selekoksib ve valdekoksib sülfonamid alerjisi olanlara verilmemeli**

*Lee JL. Toxicology Applied Pharmacology 2003; 192: 294-306

**Bouldin MB. Mayo Clin Proc 2000;75(9): 967-70

HEMATOLOJİK ETKİLERİ

- İlk NSAİİ'lerden bazıları (**fenilbutazon ve daha az oranda indometazin**) aplastik anemiye yol açabilmekte
- Nötropeni ve antitrombositer etkiler herhangi bir NSAİİ ile indüklenebilir
- NSAİİ'lar TxA₂ oluşumunu baskılayarak antitrombositer etki

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

- Aseptik menenjit, psikoz, kognitif disfonksiyon
- Yaşlı hastalarda ve özellikle **indometazin** kullanımı ile daha sık
- Aseptik menenjit, **ibuprofen ve naproksen** grubu ilaçlarla tedavi edilen SLE'lu hastalarda

KEMİK ve KIKIRDAK ÜZERİNE ETKİLERİ

- Fraktür iyileşmesini inhibe edebilir
- Heterotopik kemik oluşumunu azaltabilir
- Bu etki COX-2 inhibisyonuna bağlı*

*Einhorn TA. J Bone Miner Res 2002;17(6):977-8

KEMİK ve KIKIRdak ÜZERİNE ETKİLERİ

- NSAİİ'lar glikozaminoglikan (GAG) sentezini bozabilir ve proteoglikan kaybını artırabilir
- Ancak her NSAİİ kıkırdak üzerinde aynı etkiyi göstermez
 - İndometazin eklem kıkırdağında proteoglikan sentezini bozar
 - **Tiaprofenik asit** kıkırdak üzerine zararlı etki yapmaz ve hatta kondroprotektif*

*Brooks PM. NSAIDs. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Textbook of Rheumatology 2000; 3.5.1-6

ÜREME ÜZERİNE ETKİLERİ

- COX-2 yoluyla oluşmuş PG'ler memelilerde ovulasyon zamanını belirlemede*
- COX-2, embriyonun myometriyuma implantasyonunda**
- Doğum sırasında uterus kontraksiyonlarının indüklenmesi PGF2- α salınımı üzerinden***

*Richards JS. Endocrinology 1997;138:4047-8

**Lim H. Cell 1997;91:197-208

***Stone S. Drug Saf 2002;25:545-51

NSAİİ VE DİĞER İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

ETKİLENEN İLAÇ	SORUMLU NSAİİ	ETKİ
ORAL ANTİKOAGÜLAN	Fenilbutazon Oksifenbutazon Azapropazon	Warfarin metabolizma inhibisyonu, antikoagülan etkinin artması, proteinden ayırma
LİTYUM	Muhtemelen tüm NSAİİ	Renal atılım inhibisyonu, serum konsantrasyon ve toksisite riskinde artış
ORAL ANTİDİYABETİKLER	Fenilbutazon Oksifenbutazon Azapropazon	Sülfanilürelerin metabolizma inhibisyonu, yarı ömürlerinde uzama, hipoglisemi riski
FENİTOİN	Fenilbutazon Oksifenbutazon Diğer NSAİİ	Metabolizma inhibisyonu, plazma düzeyi ve toksisite riskinde artış Plazma proteinlerinde ayrılması

NSAİİ VE DİĞER İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

ETKİLENEN İLAÇ	SORUMLU NSAİİ	ETKİ
METOTREKSAT	Muhtemelen tüm NSAİİ	Klirensinde azalma, plazma düzeyi ve toksisitesinde artış
SODYUM VALPROAT	Aspirin	Metabolizma inhibisyonu, plazma konsantrasyonunda artış
DİGOKSİN	Tüm NSAİİ	Klirensinde azalma, plazma düzeyinde artış
AMİNOGLİKOZİDLER	Tüm NSAİİ	Klirensinde azalma, plazma düzeyinde artış
PROBENESİD	Aspirin	Ürikozürik etki azalır

NSAİİ VE DİĞER İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

ETKİLENEN İLAÇ	SORUMLU NSAİİ	ETKİ
ANTİHİPERTANSİF AJANLAR	İndometasin Diğer NSAİİ	Hipotansif etkide azalma (renal ve vasküler PG sentezinin azalmasına bağlı)
DİÜRETİKLER	İndometasin Diğer NSAİİ	Natriüretik ve diüretik etkilerde azalma; KKYni şiddetlendirebilir
ANTİKOAGÜLANLAR	Tüm NSAİİ	Trombosit agregasyon inhibisyonu ile GİS mukozal hasar nedeniyle GİS kanama riski artar
DÜŞÜK DOZ ASPİRİN	İbuprofen Naproksen	Platelet COX-1 aktivasyonunun irreversibl önlenmesi
SİMETİDİN	Piroksikam	Simetidin piroksikam konsantrasyonunu artırabilir

NSAİİ VE DİĞER İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

- Tolmetin ve ibuprofen **warfarinin** etkilerini potansiyelize etmez
 - Etodolak, naproksen daha az etkileşir
- Naproksen, tolmetin, ibuprofen, diklofenak, diflunisal ve ketoprofenin **OAD**'ler ile etkileşimi yok

NSAİİ VE DİĞER İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

- Sulindak, **tiazid ve furosemidin** etkilerini deęiřtirmez
- Piroksikam, flurbiprofen, fenbufen **dijital** ile daha az etkileřime girmekte
- Aspirin, diğer NSAİİ'ların plazma düzeyini azaltır

NSAİİ VE DİĞER İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

KORTİKOSTEROİDLER

- Salisilatlarla birlikte kullanımı ile
 - Serum salisilat konsantrasyonu azalır
 - Gİ kanama ve ülser riski artar
- Fenilbutazon, oksifenbutazon ile kullanılırsa
 - Bu ilaçların plazma konsantrasyonları artar
- İndometazin, naproksen ve diğer bazı NSAİİ'lerle birlikte kullanıldıklarında
 - Plazma serbest prednizolon düzeyleri artabilir

NSAİİ'LARIN FARMAKOKİNETİĞİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

- Antiasitler

NSAİİ emilimini azaltır

- Probenesid

NSAİİ atılımını azaltır

- Barbitüratlar

NSAİİ metabolik klirensini artırır

- Kafein

ASA emilim hızını artırır

- Kolestramin

NSAİİ emilimini azaltır

YAŞLILARDA NSAİİ KULLANIMI

- Yaşlılarda NSAİİ vermeden önce iyi bir öykü ve tam bir fizik muayene
- Yaşlılarda kas iskelet semptomları verebilen
 - Maligniteler, paraneoplastik sendromlar, multiple myelom, parkinson, hipo-hiper paratiroidizm, osteoporoz, osteomalazi ve ilaçlara bağlı kas ağrıları ile yorgunluk gibi nedenlerin ayırıcı tanısı

YAŞLILARDA NSAİİ KULLANIMI

- Hepatik kütlede, enzimatik aktivitede, kan akımında, renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve tübüler fonksiyonlarda yaşa bağlı azalma
 - İlacın klirensinde azalma
- Yaşla birlikte vücut kompozisyonunda oluşan değişiklikler de ilaçların dağılım hacimlerini etkiler
 - Total vücut sıvısı azalıp rölatif olarak yağ kütlesi arttığından dağılım hacmi azalır ve plazma konsantrasyonları artar

YAŞLILARDA NSAİİ KULLANIMI

- Yaşlılıkta komorbiditeler ve dolayısıyla diğer ilaçların alımı
 - İlaç etkileşimleri açısından risk
- Yaşlılarda kronik NSAİİ kullanımına bağlı GİS toksisite riski ve buna bağlı mortalite, santral sinir sistemi yan etkileri ve renal disfonksiyon daha sık

YAŞLILARDA NSAİİ KULLANIMI

- Bu nedenle yaşlı hastalarda mümkün olduğunca gereksiz yere kullanılmamalı
 - Endikasyonu olduğu minimum dozda
 - Minimum sürede
 - Kısa yarı ömürlü ilaçlar
 - Yakın takiple kullanılmalı

GEBELİKTE KULLANIM

- Gebelikte, özellikle de 3. trimesterde önerilmez
- Direkt teratojenik ilaç grubunda değil
 - Ancak fetusda fetal duktus arteriosusun erken kapanması ve renal yan etkiler
- Prematür doğum
- Buna rağmen, Anti-Fosfolipid Sendromu (AFS) olan gebelerde heparin ile birlikte düşük doz aspirin kullanımı

NSAİİ KULLANIMINDA AMAÇLANAN ETKİLER

- Güçlü bir antiinflamatuvar ve analjezik etki
- İnflamasyonlu dokuda yüksek konsantrasyon
- Kısa yarılanma ömrü
- Renal ve safra yoluyla dengeli atılım
- Düşük ilaç etkileşimi
- COX-1 / COX-2 oranının düşük olması
- Kondroprotektif etki
- Yan etkilerin az olması
- İyi bir tolerabilite

NSAİİ SEÇİMİ

1. Endikasyon

- a. Alternatif tedaviler (analjezikler, steroidler vb.) değerlendirilir
- b. Prostaglandin inhibisyonunun güçlü veya zayıf olması kararlaştırılır
- c. Analjezik mi antiinflamatuvar etki mi istendiğine karar verilir

NSAİİ SEÇİMİ

2. Hasta Profili

- a. Hastanın yaşı ve eşlik eden başka patolojilerin varlığı
- b. Hastanın ekonomik gücü
- c. Hastanın tercihi
- d. Yaşlılarda, çocuklarda, gebelerde, laktasyonda dikkatli olunmalı

NSAİİ SEÇİMİ

3. İlacın Özellikleri

- a. İlacın potansı
- b. İlacın yarı ömrü
- c. İlacın yan etki profili
- d. Uygulama yollarının çeşitliliği ve maliyeti

4. Hekimin Deneyimi

NSAİİ SEÇİMİ

- Analjezik amaçla ~~Parasetamol~~, dipiron, ketorolak, etodolak, ibuprofen
- Antiinflamatuvar amaçla ~~İndometazin~~, tolmetin
- Analjezik + antiinflamatuvar amaçla Diklofenak, naproksen →

Bu ilaçların çoğunda düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda antiinflamatuvar özellikleri ön plana çıkar

NSAİİ SEÇİMİ

- NSAİİ'ler arasında etkinlik açısından belirgin farklılıklar gösterilememişse de
- Herhangi bir NSAİİ'ye yanıt açısından
- Fizyokimyasal, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerden kaynaklandığı düşünülen
- Bireysel yanıt farklılıklarının olabileceği unutulmamalı
- Aynı bireysel farklılıklar yan etki gelişiminde de söz konusu olabilir



TEŞEKKÜRLER