

# Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların gastrointestinal toksitesi

Dr. Kemal AKIN<sup>1</sup>, Dr. Salih CESUR<sup>2</sup>, Dr. Ali ÖZDEN<sup>3</sup>

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı<sup>2</sup>, Ankara Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>3</sup>, Ankara

Yaklaşık 40 yıl önce Douthwaite ve Lintott ilk kez aspirinin gastrik mukozada hasara neden olabileceğine dair endoskopik delilleri göstermişlerdir. Bu gözlemi çok sayıda rapor kuvvetlendirmiştir ve toksik etkileri büyük ölçüde değilken daha potent ajanların kullanımı sonucu NSAİD'ların gastroduodenal ülseri tetiklediğinin farkına varılmış ve daha güvenli ve olumlu etkilere sahip NSAİD'ların geliştirilmesini sağlamıştır.

NSAİD kullanımının neden olduğu gastrointestinal yakınmalar geniş spektrumlu oluşları ve spesifik olarak tanımlanamamaları nedeniyle hasta popülasyonu ilaçlar, dozları, uygulama aralıkları ile yan etki sıklıkları büyük ölçüde değişir.

Genellikle NSAİD alan hastalarda ilaç alınırken, % 10 - 20 sinden azında dispepsi yakınması olmasına rağmen dispepsi sıklığı % 5 - 50 arasında değişebilir. Altı aylık tedavi süresince Romatoid artritli hastaların % 5 - 10 'inin dispepsiden ötürü NSAİD tedavisinin kesilmesi beklenir.

NSAİD'ların neden olduğu üst gastrointestinal kanamada hastanede yatan hastalar arasındaki mortalite oranı yaklaşık % 5 - 10 dur.

## GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Dispeptik semptomlar güvenilir uyancı belirtiler olmadığı için, artmış ciddi gastrointestinal komplikasyonla ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması ve riski azaltıcı metodları belirlemek önemlidir. NSAİD tedavinin muhtemel gastrointestinal yan etkileriyle ilişkili olarak hastalarda tanımlanmış risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İleri yaş gastrointestinal yan etkiler açısından en tutarlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Pekçok çalışmada tanımlanmış diğer risk faktörleri yüksek doz NSAİD kullanımı ( 2 veya daha fazla ilaç kullanımını da içeren) gastrointestinal ülser veya kanama öyküsü, eş zamanlı steroid kullanımı, eş zamanlı antikoagulan kullanımı ve önceden mevcut olan ciddi hastalık durumlarını içerir.

**Tablo 1.** NSAİD'larla ilişkili gastroduodenal ülser gelişimiyle ilişkili risk faktörleri

### Belirlenmiş risk faktörleri :

İleri yaş (riskte lineer artış gözlem)  
 Ülser öyküsü  
 Birlikte kortikosteroid kullanımı  
 Yüksek doz NSAİD kullanımı veya birden çok NSAİD kullanımı  
 Birlikte antikoagulanların uygulaması  
 Ciddi sistemik bozukluk (hastalık)

### Muhtemel risk faktörleri:

Helicobacter pyloriyle infeksiyonu ile birliktelik  
 Sigara içimi  
 Alkol tüketimi

*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infeksiyonunun peptik ülser gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanması *H.pylori* infeksiyonu ve NSAID kullanımı arasında muhtemel sinerjistik ilişki olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarmıştır.

Çeşitli çalışmalarda bu iki faktör birbirinden bağımsız bulunurken, iki prospektif çalışmada aralarında sinerjistik ilişki olduğunu düşündürmektedir. Chan ve arkadaşları Bizmut subsitatlı rejimin *H.pylori* eradikasyonunda kullanımının, naproksen kullanımıyla ilişkili ülser gelişim oranını belirgin ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Bu çalışmada gastrointestinal ülser gelişimi *H.pylori* ile infekte kişilerde ülser gelişimi % 26 iken, *H.pylori*'nin eradike edildiği hastalarda % 7 olarak bulunmuştur. İlaç tedavisinin bizmutu içermesi, bazı kişilerde şaşırtıcı bulunmasına rağmen, bizmut mide mukozası içinde birikmesi prostoglandin sentezini uyarımasındandır. Hawkey ve arkadaşları 285 ülseri olan ve NSAID kullanım öyküsü olan hastaya Omeprazol, Klarifromisin ve Amoksisilin veya, tek başına omeprazolle tedavi uygulamıştır. *H.pylori* eradikasyonunun rekürren ülser oranını etkilemediğini, ilaveten, ülser iyileşmesinin *H.pylori* infeksiyonunun başarıyla tedavi edildiği hastalarda bile bozulduğunu bulmuşlardır. Böylece, gastroduodenal mukoza hasarlanması riskini artıran *H.pylori* infeksiyonu ile NSAID ilaç kullanımı sadece çok az bir birliktelik gösterir.

## **NSAID İLAÇLARIN UYARDIĞI GASTRODUODENAL HASARLANMANIN PATOGENEZİ**

Gastroduodenal mukoza hasarı gastrik asidin zarar verici etkileri mukozanın normal koruyucu özelliklerinden ağır bastığında gelişir. NSAID'ların uyardığı gastroduodenal mukoza hasarıyla ilgili görüşler bölgesel hasarlanma teorisi, sistemik ve lokal etkilerle hasarlanma gibi teorileri içermektedir.

Sistemik mukozal hasarlanma etkisi büyük ölçüde endojen prostoglandin sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır. Prostoglandin inhibisyonu epitel mukus, bikarbonat sekresyonu, mukozal kan akımı, epitel proliferasyonu ve hasarlanmaya karşı mukozal direncinde azalmaya neden olur. Mukozal dirençteki bozulma asit, pepsin ve safra asidini içeren endojen faktörler yanı sıra NSAID ilaçlar ve muhtemelen etanol gibi ekzojen faktörler de hasarlanmaya olanak sağlar.

## **Prostoglandinlerin Rolü**

Prostoglandinler, fosfolipaz A2 aracılığıyla membran fosfolipidlerinden sentezlenen arakidonik asitten oluştururlar. Arakidonik asidin prostoglandin ve lökotrienlere katabolizması siklooksijenaz ve 5 lipo oksijenaz yoluyla katalizlenir. Siklooksijenaz enziminin memeli hücrelerde siklooksijenaz 1 (COX-1) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) olmak üzere iki izoenzim formu vardır.

COX – 1 gastrik mukoza, böbrekler ve trombositlerde temizleyici fonksiyon gösterirken, COX – 2 salınımı stimüle makrofaj ve sinoviyal hücreler gibi pekçok farklı tipte dokudan inflamatuvar stimulus ve mitojenlerin salınımı ile uyanır. NSAID'ların antiinflamatuvar özelliklerinin COX-2 inhibisyon gibi yan etkilerinin ise COX-1 açığa çıkışını önleyici etkisi sonucu geliştiği düşünülür .

Günümüzde daha güvenli NSAID'ları üretme stratejileri COX-1 den ayrı olarak COX-2'nin inhibisyonunu içerir COX-2 selektif olarak üretilen NSAİ ilaçlar selekoksib (Celebrex) ve refekoksib (Vioxx) gibi ilaçları içerir.

Her iki yolda NSAİ'lar tarafından farklı derecede inhibe edilirken, COX-2 geni kortikosteroid tarafından inhibe edilir. NSAID'ların gastrik toksitesinden sorumlu temel mekanizma prostoglandin sentezinin baskılanması olmasına rağmen, başka mekanizmalar da tanımlanmıştır. Wallace ve arkadaşları NSAID'ların neden olduğu hasarın nötrofillerin gastrik vasküler endotele yapışmayı artırmasıyla ilişkili olduğunu ve bunun sonucunda da endotel bazalinde intersellüler adezyon molekülü- 1 salınımının arttığı bildirilmiştir.

Nötrofil adheransı serbest oksijen radikalleri ve proteazların açığa çıkarmak süresiyle mukozal hasarlanmaya neden olur.

## **HASARLANMANIN KLİNİK SPEKTURUMU**

Hastaların büyük çoğunluğundan, NSAID'ın uyardığı gastroduodenal mukoza hasarlanması yüzeysel ve kendini sınırlayıcıdır. Ancak, bazı hastalarda peptik ülser gelişir ve bunlar gastroduodenal kanama, perforasyon ve ölüme yol açabilir. NSAID'ların kullanımına bağlı daha az sıklıkla tanımlanmış ciddi komplikasyonlar tablet ösofajiti, ince barsak ülserasyonu, ince barsak yapıksıklıkları, kolonda striktürler, divertiküler hastalık ve inflamatuvar barsak hastalığının alevlenmelerini içerir.

NSAID'la ilişkili gastroduodenal hasarlanma subepitelial hemoraji, erozyonlar ve ülserasyon şeklinde olabilir. NSAID gastropati olarak erozyon ve ülserasyonlar arasındaki ayırım patolojik tanımlamaya bağlıdır, ülser submukoza seviyesine yerleşmiş lezyon olarak tanımlanırken, erozyon mukozada sınırlı lezyon olarak tanımlanır.

Pratikte endoskopik tanımlama lezyonun büyüklüğü, şekli ve derinliğine göre yapılır. Erozyon genellikle yuvarlak ve yüzeyelken, ülser 5 mm ve daha fazla çapta uzunlukta ve derindir.

NSAID'in alınımından sonra, gastrik mukozaya yüzey epitelindeki ultrastrüktürel hasarlanma dakikalar içinde oluşur ve endoskopik olarak saptanabilir. Belirgin hemoraji ve erozyonlar saatler içinde gelişir. Ancak, uzun süre aspirin uygulanan çoğu kişide, mukozal adaptasyonun yanıt geliştiği görülür. Mide içinde hiçbir alan NSAID'in uyardığı mukozal hasarlanmaya dirençli değildir. En sık en ciddi etkilenen alan mide antrumudur. Akut hasarlanmanın sıklığı ve ciddiyeti ilaç formülasyonuna göre değişmesine rağmen, akut hasarlanma sıklıkla kısa süreli uygulamalar esnasında gözlenir.

Duodenal mukozal hasarlanma gastrik hasarlanmadan daha az sıklıkta görülür; ancak NSAID ilişkili ülser komplikasyonları her ikisinde de eşit sıklıkta görülür. Prospektif, karşılaştırmalı endoskopik çalışmalarda NSAID'la tedavi edilen kronik artritli hastalarda gastrik ve duodenal ülser sıklığı % 10 ve % 25 iken, yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı popülasyonda % 5 – 15 arasındadır.

## NSAID İLE İLİŞKİLİ DİSPEPSİNİN TEDAVİSİ

Nonsteroid antiinflamatuar ilaç tedavisi sırasında hastaların en az % 10 – 20'si dispeptik semptomlara sahiptir. Ancak; bu gibi semptomlar endoskopik görüntüyle paralellik göstermez, endoskopik olarak eroziv gastriti olan hastaların % 40'dan fazlası asemptomatik iken, aksine dispepsili hastaların % 50'si normal mukozaya görüntüsüne sahiptir.

### Histamin H<sub>2</sub> – reseptör antagonistleri

Histamin H<sub>2</sub> – reseptör antagonistleri verildiğinde dispeptik semptomların iyileştiği gösterilmiştir. Singh ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı prospektif, gözleme dayalı çalışmalarda H<sub>2</sub> reseptör antagonisti alan asemptomatik Romatoid Artritli hastalarda, bu ilaçları almayanlara göre gastrointestinal komplikasyon riskinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. H<sub>2</sub> reseptör

antagonistleri NSAID'la ilişkili dispepsiyi azaltmakta etkili olmasına rağmen, bu ilaçların NSAID'ları alan asemptomatik hastalarda kullanımını rutinde önerilmez. Dispepsi tedavisi için H<sub>2</sub> reseptör antagonisti alan hastalar ciddi seyirli komplikasyon gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Başlangıç dozu genellikle düşük olmalıdır ve doz her hastanın gereksinimine göre ayarlanmalıdır.

### Proton – Pompa İnhibitörleri

Yakın zamandaki iki çalışmada proton – pompa inhibitörü omeprazol ranitidin veya prostoglandin E<sub>1</sub> analogu olan mizoprostol ile NSAID'larla ilişkili gastroduodenal ülserlerin tedavisi ve önlenmesi yönünden karşılaştırılmıştır.

Her iki çalışmada, klinik yanıtları değerlendirilmede farklı metodlar kullanılmasına rağmen, omeprazol daha fazla semptomatik iyileşme sağlamıştır. Dört hafta sonra omeprazolla tedavi edilenlerde başlangıçta % 52 olan orta ile ciddi derecedeki semptomların sıklığı % 6 iken, ranitidinle tedavi edilenlerde başlangıçta % 50 iken, tedavi sonrası % 12 olarak belirlenmiştir.

Yaşam kalitesi değerlendirildiğinde omeprazol alan hastalar gastrointestinal semptom artış skorlamasında misoprostol alanlara oranla daha anlamlı iyileşme göstermiştir. Proton pompa inhibitörleri NSAID'larla ilişkili gastro duodenal ülser ve dispepsi tedavisinde güvenilir ve etkili tedavi sağlar.

## NSAID'LA İLİŞKİLİ GASTRODUODENAL ÜLSERLERİN TEDAVİSİ

NSAID'ların uyardığı gastroduodenal ülserli hastaların optimal tedavisi potansiyel olarak artıncı faktörlerin ortadan kaldırılmasını içerir. Asetaminofen gibi toksik olmayan analjezikler mümkünse NSAID ilaçların yerine kullanılabilir ve inflamatuvar artritli hastalarda hastalık düzenleyici antiromatizmal ilaçlar (veya yavaş etkili) antiromatizmal ilk basamak tedavide tercih edilebilir. Eğer NSAID tedavisi kesilmişse, akut ülser iyileştirici tedavi antisekretuar ilaçlar veya sükralfatla sağlanır. Eğer NSAID kullanılması süreceksse ülser iyileşmesi tamamen ülser tedavisi için seçilen spesifik ilaca bağlıdır.

### Mukozal Koruyucu İlaçlar

**Sükralfat:** NSAID'larla ilişkili hem de ilişkili olmayan duodenal ülserde H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri kadar etkilidir. Ancak, sükralfatın NSAID'la ilişkili gastrik ülserlerde yararlı olduğu kanıtlanmamıştır.

Prostoglandinler hem mukozal defans özelliklerini artırarak hem de gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek terapötik etkinliklerini artırırlar. NSAID'ların uyardığı gastroduodenal mukoza hasarlanmasını önlemede etkili olmalarına rağmen, NSAID'la ilişkili ülser tedavisindeki rolleri belirgin değildir.

Hankey ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları bu çalışmada misoprostol ile omeprazolün NSAID tedavisi alan gastroduodenal ülserli hastalardaki iyileşmeye etkilerini araştırmışlardır. Sekiz haftalık tedaviden sonra, omeprazol alan duodenal ülserli hastalarda iyileşme oranını % 89, misoprostol alanlarda ise % 77 olarak belirlemiştir.

Gastrik ülserli hastalar arasında, omeprazol alan hastalarda iyileşme oranı % 80 - % 87 arasında iken, misoprostol alanlarda % 73 olarak belirlenmiştir.

#### **Antisekretuar ilaçlar**

NSAID'la ilişkili ülserlerin tedavisinde H2 reseptör antagonistlerinin etkinliği yoğun olarak araştırılmamıştır.

Kontrolsüz, randomize olmayan çalışmalar da ve prospektif, randomize çalışmalarda konvansiyonel H2 reseptör antagonistleriyle NSAID kullanımı sürerken 6 – 12 haftalık tedaviyle elde edilen iyileşme oranı gastrik ülserler için yaklaşık % 75 (% 50 – 88 arası), duodenal ülserler için % 87 (% 67 - % 100 arası) olarak belirlenmiştir. Çok merkezli, NSAID'la ilişkili gastrik ülserli küçük bir alt grubu içeren çalışmada Watanabe ve arkadaşları NSAID'ları almaya devam eden hastalar arasında omeprazole tedavi edilenlerde iyileşme oranını ranitidinle tedavi edilenlerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Yeomans ve arkadaşları da yakın zamanda gerçekleştirdikleri bir çalışmada NSAID'la ilişkili gastroduodenal ülserlerde omeprazolün ranitidine üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, 8 haftalık tedaviyle ülser iyileşme oranları sırasıyla günde iki kez 40 mg omeprazole % 79, 20 mg omeprazole % 80, 150 mg ranitidinle % 63 olarak belirlenmiştir. Agrawal ve arkadaşları NSAID tedavisine devam edilirken lansaprazol ve ranitidin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Sekiz haftalık tedaviden sonra günde iki kez 150 mg ranitidin alanlarda ülser iyileşme oranı % 57 iken, günde birkez 15 mg lansaprazol alanlar da iyileşme oranı % 73, 30 mg lansaprazol alanlarda ise % 75 olarak bildirmişlerdir. Bu gözlemler proton pompası inhibitörlerinin NSAID devam edilsin veya

edilmesin gastroduodenal ülser iyileşmesinde H2 reseptör antagonistlerinden daha etkili olduğunu göstermiştir.

## **NSAID'LA İLİŞKİLİ GASTRODUODENAL ÜLSERLERİN ÖNLENMESİ**

NSAID'la ilişkili gastrointestinal komplikasyonlar oldukça yaygın ve ciddi seyir gösterebileceğinden, son yıllardaki çabalar NSAID'ların uyardığı mukozal hasarın önlenmesi yöneltmiştir. Mukozal hasarlanmayı önlemenin en iyi yolu NSAID kullanımından kaçınmak ve gastroduodenal mukozaya daha az toksik olan esataminofen, veya magnezyum salisilat gibi ajanlarla değiştirmektir. Ancak, rutin uygulamada potent NSAID'lar sıklıkla tercih edilir. Bu durumda iki strateji bu ilaçların güvenilirliğini artırmak için denenebilir. Bunlar; birlikte gastroduodenal hasardan koruyucu ilaç uygulanması veya daha güvenilir antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesidir.

#### **Eşzamanlı Tedavi**

Sukralfatla yapılan az sayıdaki erken çalışmalar sukralfatın NSAID kullanımıyla ilişkili gastroduodenal mukoza hasarlanmasını azaltabileceğini düşündürmüştür. Ancak, Agrawal ve arkadaşları geniş kapsamlı, kontrollü, randomize çalışmalarında osteoartrit nedeniyle NSAID kullanan hastalarda sukralfatın belirgin iyileşme sağlamadığını göstermişlerdir.

#### **H<sub>2</sub> – Reseptör Antagonistleri**

Plasebo kontrollü, prospektif iki geniş çalışmada, artrit nedeniyle NSAID alan hastalardan ranitidin koruyucu etkisini araştırmışlardır.

Ranitidin'in (150 mg günde iki kez) duodenal ülseri önlemedeki etkinliğinin plaseboyla karşılaştırıldığı iki çalışmada ranitidin tedavisi alanlarda ülser gelişme oranı % 0 - % 1,5 iken, plaseboyla tedavi edilenlerde bu oran % 8 olarak belirlenmiştir. Taha ve arkadaşları artrit nedeniyle 24 hafta NSAID alanlarda yüksek doz famotidin (40 mg günde iki kez) hem gastrik hem de duodenal ülseri önlemede plaseboya kıyasla yarar olduğunu bildirmişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı semptomatik rahatlama famotidin grubunda görülmesine rağmen, bu dozdaki H<sub>2</sub> – reseptör antagonistlerinin maliyeti oldukça fazladır. Bu nedenle, H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin NSAID'la ilişkili ülserlerin önlenmesinde kullanılması önerilmemektedir.

## Proton – Pompa İnhibitörleri

Proton – pompa inhibitörlerinin daha önce NSAID kullananlarda gastroduodenal ülserlerin iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmesine rağmen, yakın zamandaki yalnız iki küçük çalışmada NSAID'la ilişkili gastroduodenal hasarlanmanın önlenmesinde etkisiz oldukları gösterilmiştir.

Yakın zamanda artrit nedeniyle NSAID tedavi alan geniş sayıdaki hasta grubunda omeprazol ve rasetidin rekürren gastroduodenal ülserleri önlemedeki etkinliğinin karşılaştırılmıştır. Tedaviden 6 ay sonra ranitidinle tedavi edilenlerde gastrik ülser sıklığı % 16.3, duodenal ülser sıklığı % 4.2 iken, omeprazol grubunda gastrik ülser oranı % 5.2, duodenal ülser sıklığı ise % 0.5 olarak belirlenmiştir.

Diğer bir yakın zamanda yapılan çalışmada omeprazol (20 mg günde bir kez) ile misoprostol'un (200 mg günde iki kez) artrit nedeniyle NSAID alan hastalarda rekürren ülserleri önlemedeki etkinliği karşılaştırılmıştır. Tedaviden 6 ay sonra plasebo grubunda duodenal ülser sıklığı % 12, misoprostol grubunda % 10 omeprazol grubunda ise % 3 olarak saptanmıştır.

Gastrik ülser rekürrensi plasebo grubunda % 32, misoprostol grubunda % 13, omeprazol grubunda ise % 13 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalar misoprostol ve proton pompa inhibitörlerinin H<sub>2</sub> – reseptör antagonistlerine üstün olduğunu düşündürmektedir. Klinik çalışmaların prospektif analizi gerçekleştirilmemesine rağmen, bu ajanlar NSAID tedavisini sürdüren hastalarda rekürren ülserlerin gelişimini önlemede etkili görünmektedir.

## Prostaglandinler

Graham ve arkadaşları başlangıç çalışmalarında osteoartrit nedeniyle NSAID kullanan hastalarda eş zamanlı 200 mg misoprostol günde dört kez alanlarda gastrik ülser sıklığını % 1.4, 100 mg misoprostol günde 4 kez alanlarda % 5.6 ve plasebo alanlarda % 21.7 olarak bildirmişlerdir. Bunu takip eden bir çalışmada Graham ve arkadaşları misoprostolün duodenal ülser profilaksisindeki etkinliğini de doğrulamışlardır.

Bu çalışmalarda misoprostol gastroduodenal ülserleri önlemedeki etkinliğine rağmen, dispeptik semptomlarda iyileşme saptanmamıştır. Dahası 200 mg dozda misoprostol alan pek çok hastada diare gelişmiştir. Raskin ve arkadaşları misoprostolün 3 farklı dozunu karşılaştırdığı çalışmalarında

(200 mg günde iki kez, üç kez ve dört kez) düşük doz misoprostolün daha iyi tolere edilmesine rağmen, NSAID'ın uyardığı gastrik ülserlerde etkili profilaksisinin sağlanması için en az 3 kez alınması gerektiği görüşüne varmışlardır. Silvestein ve arkadaşları çalışmalarında, NSAID'la ilişkili ülser komplikasyonu 200 mgr günde dörtkez misoprostol alanlarda, plaseboyla karşılaştırıldığında % 40 oranında azalma bildirmişlerdir. Misoprostol NSAID'ların uyardığı ülserlerin önlenmesinde oldukça etkili olmasına ve NSAID'la ilişkili gastroduodenal ülser profilaksisinde FDA tarafından onaylanmasına rağmen, çok sayıda yan etkileri vardır. Bu yan etkiler diare, ince barsaklarda cAMP'nin üretimindeki artışa bağlı abdominal ağrı ve uterusda cAMP üretimindeki artışa bağlı uterus kontraktilitésinin neden olduğu spontan abortusdur.

## Daha Güvenilir NSAID Geliştirilmesi

NSAD içeriğindeki çeşitli düzenlemelerle toksisiteleri azaltılmış ilaçlar kullanıma girmiştir. Yakın zamandaki taramalar ve endoskopik çalışmalar nabumetone, etodolak ve meloksikam kullanımıyla gastroduodenal mukoza hasarlanma sıklığında azalma olduğu doğrulanmıştır. Meloksikamin güvenilirliğindeki iyileşme ilacın seçici siklooksijenaz – 2 (COX – 2 ) inhibisyonundaki ve minimal siklooksijenaz – 1 inhibisyonu sonucu görünmektedir. Aksine, nabumetone ve etodolak'ın seçici COX-2 inhibisyonu düşük dozlarda olur, ancak yüksek dozlarda seçici COX-2 inhibisyonu azalır. Bu ilaçların bazı özellikleri de ilaçların güvenilirliğine katkıda bulunur. Etodolak düşük enterohepatik resirkülasyon seviyesine sahiptir ve yan ömrü kısadır; nabumetone asidik olmayan ön ilaç formülasyonunda olup, enterohepatik resirkülasyonu yoktur.

## Yüksek Selektif Siklooksijenaz – 2 İnhibitörleri

Yüksek selektif siklooksijenaz – 2 inhibitörleri yakın zamanda geliştirilmiştir ve şimdiye kadarki çalışmalarda gastroduodenal hasara neden olma kapasitelerinde belirgin azalmaya sahiptirler. İki bileşik, selekoksib ve rofekoksib yoğun olarak çalışılmış ve bu ilaçların COX-2 selektif etkilerinin inflamasyonu önleyici etkileri için gerekli dozdan belirgin olarak yüksektir. Bu ajanların COX-2 selektif inhibisyon yetenekleri mevcut NSAID'lardan 100 misli daha fazladır ve gastroduodenal ülser gelişimini uyarıcı etkisi plasebodan farksızdır. Siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2'yi selektif inhibisyon oranları selekoksib, rofekoksib ve diğer

**Tablo 2.** NSAID'la ilişkili dispepsi ve mukozal hasarlanmanın tedavisi için güncel öneriler

Klinik Durum	Öneri
Dispepsi	H <sub>2</sub> reseptör antagonistiyle ampirik tedavi veya proton pompa inhibitörü
Helicobacter pylori infeksiyonu	Peptik ülser hikayesi olan hastalarda infeksiyon eradikasyon tedavisi
NSAID kesildiğinde aktif gastroduodenal ülser	H <sub>2</sub> reseptör antagonistiyle tedavi veya proton pompa inhibitörleri
NSAID devam edildiğinde profilaktik tedavi	Proton pompa inhibitörüyle tedavi Eş zamanlı mizoprostol (≥ 20 mg günde 3 kez) ile tedavi, bir proton – pompa inhibitörü veya siklooksijenaz- 2' ye daha etkili veya siklooksijenaz –2 selektif NSAID

ajanlar için öncelikle invitro çalışmalarla belirlenmiştir. Bu ilaçlar benzer invivo selektiviteye sahip olmalarına rağmen, hastalar arasındaki genetik farklılıklar bu ilaçların COX-2 selektivitesini etkileyebilir.

Bu yeni umut verici ilaçlara yönelik yoğun isteğe rağmen, bu ilaçların yüksek selektivitelere ilişkin bazı sorular vardır.

Örneğin; COX-2 biyolojik olarak önemli endojen prostoglandinleri üretir. Mizuno ve arkadaşları, mukozada artmış COX-2 salınımının normal gastroduodenal ülser iyileşmesi için gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Dahası, nonselektif NSAID'lar COX-2'yi değişen oranlarda inhibe eder ve kritik faktör izoenzim inhibisyon oranı olabilir.

Mc Adam ve arkadaşları yakın zamanda selekoksinin sağlıklı bireylerde üriner postasiklin atılımını baskıladığını, bu profenine COX-1'le ilişkili tromboksan aktivitesiyle bu etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Yazarlar, yeterli birikmiş ve almamasına rağmen spekülasyon olarak, bu ajanlarla uzun süreli tedavinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda trombotik hadiselerin oranını artırabileceğini öne sürmüşlerdir. Olumlu bir kayıt ise, COX-2 messenger RNA salınımının insan kolorektal adenom ve adenokarsinomlarını artırdığı ve böylece COX-2 inhibisyonunun kolorektal kanser riskini azaltabileceğidir. Bu çalışmalarının sonuçları yüksek selektif COX-2 inhibitörleri inflamatuvar artritlerin tedavisinde umut vaat etmeleri nedeniyle tercih edilmelerine rağmen, nihayi yarar ve güvenlik profillerini belirlemede dikkatli bir takibin yapılması gereklidir.

## NİTRİK OKSİT (NO) İÇEREN NSAID'LAR

Nitrik oksit benzer etkiye sahip birçok endojen prostoglandinleri salgılayarak, gastroduodenal

mukozanın bütünlüğünün sağlanmasında kritik rol oynar. Nitrik oksit ve prostoglandinlerin mukozal koruyucu etkilerinde sinerjistik rol oynayabilir. Solvemini ve arkadaşları nitrik oksidin siklooksijenaz enzimi salınımını stimüle ettiğini göstermişlerdir. Bu koruyucu normal fizyolojik etki tek değildir ve mukozal prostoglandin supresyonu için nitrikoksit salınımı yapan rasyonel formülasyonlar geliştirilmiştir. Bu şartlar altında NSAID'ların istenilen etkileri hem siklooksijenaz emiliminin inhibisyonu hem de toksitenin azaltılmış olmasıdır (Şekil 4). Nitrik oksit içeren bileşiklerin antiinflamatuvar ve antipiretik aktiviteleri esas bileşiğe benzerdir, analjezik etkileri esas komponentinkinden daha büyük olabilir. Yakın zamandaki bir klinik çalışmada flur bipofennitrikoksit formülasyonunun ana ilaca göre benzer gastrik mukozal prostoglandin sentezi ve serum tromboksan seviyesi inhibisyonu etkisine sahipken, daha az gastrik erezyona neden olduğu bulunmuştur. İlaveten, nitrik oksit, aspirin gibi trombositagregasyonunu inhibe eder, ancak siklooksijenaz aktivitesi baskılamaz veya gastrik mukozal hasarlanmaya neden olmaz. Nitrikoksit aspirin bileşiminin miyokardiyal ve serebrovasküler iskemiye karşı profilaktik etkisi araştırılmaktadır.

## Diğer Yaklaşımlar

Çeşitli başka bileşikler de geliştirilmiştir. Bunlar NSAID'la birlikte zwitter Fosfolipit, fibroblast büyüme faktörü ve frefoil peptidlerdir. Başlangıç çalışmalarını bu bileşiklerin bazılarının NSAID'ların gastrointestinal toksisitelerini azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermesine rağmen, klinik kullanımları için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

## NSAID'LARIN GASTRODUODENAL TOKSİTESİYLE İLİŞKİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Lazzaroni ve arkadaşları yaptıkları randomize çift kör endoskopik çalışmada yeni NSAID'lardan amtolmetin-guacyl in gastroduodenal mukozaya yan etkilerinin piroksikam'dan daha az olduğunu göstermişlerdir. Lanza ve Royer flurbifloren'in doza bağımlı gastrik yan etkisini araştırdıkları çalışmaları doza bağlı gastrik ülser sıklığının özellikle yaşlı debil hastalarda ve vücut ağırlığı düşük bayan hastalarda fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bergman ve arkadaşları ibuprofen, ketoprofen ve aspirinin tek doz uygulama sonrası gastrik mukoza hasarlanmasını Lanza skorlamasına göre endoskopik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada gastroduodenal mukoza hasarlanmasının ketoprofen ve aspirinde, ibuprofene oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Cole ve arkadaşları aspirinin enterik kaplı formların gastroduodenal yan etkisinin plaseboya eşdeğer olduğunu ve bu formların gastroduodenal hasarlanmayı önlemede iyi bir strateji olabileceğini bildirmişlerdir. Anand ve arkadaşları ise çalışmalarında fosfotidil kolinle kaplı aspirin kullanıldığında gastrik mukoza hasarının belirgin azaldığını, antral COX-2 aktivitesinin ise değişmediğini göstermişlerdir. Ayrıca fosfotidil kolinin gastrik mukozanın defansif mekanizmasının sürmesine de katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Acabakken ve arkadaşları serum pepsinojen A (PGA) ve pepsinojen C (PGC) düzeyi ile NSAID'lann gastroduodenal yan etkisi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları endoskopik çalışmalarında serum pepsinojen seviyesinin NSAID'lara bağlı gastroduodenal hasarlanmayı takip etmede başarısız kaldığını göstermişlerdir. Santucci ve arkadaşları çalışmalarında meloksikam ve piroksikam'ın gastroduodenal hasarlanma yapıcı yan etkileri arasında fark bulmazken, H. Pylori pozitifliğiyle mukozal hasarlanma arasında ilişki saptamışlardır. Cole ve arkadaşları enterik kaplı aspirinin normal formdaki aspirin ve plaseboyla gastrik yan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında enterik kaplı formun plasebo seviyelerinde gastrik hasarlanmayı azalttığını göstermiştir. Böylece, aspirinin enterik

kaplı formu gastrik mukozal hasarlanmayı önlemede uygun bir strateji olabileceğini belirtmişlerdir. Hawkey ve arkadaşları yeni COX-2 inhibitörü NSAID'lardan refocoxib'in gastroduodenal yan etkilerini osteoartritli hastalarda plasebo ve ibuprofenle karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada daha önceden gastroduodenal hastalığı olmayanlarda refocoxibin gastroduodenal ülser ve komplikasyon riskini arttırmadığını endoskopik olarak göstermişlerdir. Bombardier ve arkadaşları Romatoid artritli (RA) hastalarda refocoxib ve naproxen'in gastroduodenal yan etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada naproxen alan grupta miyokard infarktüsü riski refocoxib alan gruptan biraz daha düşük bulunmuştur ancak tüm mortalite ve kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranları her iki grupta benzer bulunmuştur. Refocoxib alan RA'li hastalarda naproxene oranla daha az gastroduodenal yan etkiler gözlenmiştir.

### ÖZET

NSAID'la ilişkili gastroduodenal hasarlanmanın tedavisi ve önlenmesiyle ilgili öneriler Tablo 2'de gösterilmiştir. NSAID kullanımıyla ilişkili semptomlar yaygındır ve genellikle ampirik H<sub>2</sub> – reseptör antagonisti veya proton – pompa inhibitörleriyle tedavi edilebilir. İlave çalışmalar gerekli olmasına rağmen, H. Pylori tedavisi ülser hastalığı öyküsü olan hastalar için saklanmalıdır. Genelde, eğer gastroduodenal ülser gelişirse, en yaygın yaklaşım NSAID ilacın kesilmesi veya ilacın asetaminofen veya on asetik salisilatlarla değiştirilmesidir. Eğer NSAID tedavisinin devam ettirilmesi zorunlu ise, NSAID tedavisi devam edilsin veya edilmesin aynı oranda ülser iyileşmesini sağlayacaklarından proton pompa inhibitörleri kullanılmalıdır. Ülser iyileştikten sonra, NSAID tedavisi devam edilebilir, rekürren ülserlere karşı etkili profilaksi birlikte misoprostol (en az 200 mg günde 3 kez) veya proton pompa inhibitörü yada seçici ve selektif COX-2 inhibitörü NSAID'lann kullanılmasıdır.

Belirli hastalarda en son tedavi seçiminde risk faktörleri, hasta ve klinisyenin tercihleri ve maliyet gibi çeşitli faktörler rol oynar. COX-2 selektif inhibitörlerin ve diğer yeni formülasyonlarının geliştirilmesidir.

### KAYNAKLAR

1. Bergmann JF, Chassany O, Geneve J, et al. Endoscopic evaluation of the effect of ketoprofen, ibuprofen and

aspirin on the gastroduodenal mucosa. Eur J Clin Pharmacol 1992;42(6):685-7.

- 
2. Lazzaroni M, Anderloni A, Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of new nonsteroid antiinflammatory drug, amtolmetin-guacyl, versus piroxicam in volunteers: short-term, double-blind, endoscopic, controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:833-9.
  3. Lanza FL, Royer GL. NSAID-induced gastric ulceration is dose related by weight endoscopic study with flurbiprofen. *Am J Gastroenterol* 1993;88:683-6.
  4. Aabakken L, Axelsson CK, Szecci PB. Pepsinogen A and C serum levels in relation to acute NSAID associated mucosal lesions in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:557-60.
  5. Santucci L, Fiorucci S, Patoai L, et al. Severe gastric mucosal damage induced by NSAID in healthy subjects is associated with *Helicobacter pylori* infection and high levels of serum pepsinogens. *Dig Dis Sci* 1995 ;40:2074-80.
  6. Anand BS, Romero JJ, Sanduja SK, Lichtenberger LM. Phospholipid association reduces the gastric mucosal toxicity of aspirin in human subjects. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1818-22.
  7. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Sing G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med* 1999;24:1888-1899.
  8. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:187-93.
  9. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, Quan HU, Bolognese JA, Mortensen E; Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1593-601.
  10. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, et al. *N Engl J Med* 2000 Nov 23;343:1520-8, 2 p following 1528.