

# Söğüt Ağacı Yaprağından Zararsız Nonsteroidlere: Gastroenterolojinin Düşü Gerçekleşiyor Mu?

Serhat BOR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

**G**astroenteroloji; kendisi fazlaca analjezik ilaç yazmamakla birlikte sürekli bu ilaçların komplikasyonlarıyla karşılaştığından yeni geliştirilecek ve GİS'e daha az yan etkili ilaçları büyük bir hasretle beklemektedir. Bu yazıda son yıllarda nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) gastrointestinal sistem (GİS) üzerindeki etkilerini azaltıcı çabalar arasında öne çıkan gelişmeler özetlenecektir. Kuşkusuz bu konudaki en önemli gelişmelerden birisi COX-2 selektif ilaçların üretilmesidir. Fakat burada daha çok nitrik oksid ile kombine ilaçlar ele alınacaktır.

Hipokrat 2000 yıl önce söğüt ağacının kabuk ve yapraklarını ilaç olarak kullandığında bunların salisin içerdiğini bilmiyordu fakat analjezik ve antipiretik etkinliklerinin farkındaydı. 1950'lerde Dr. Lawrence Craven, aspirinin kardiyoprotektif etkilerinden bahsetti ve günümüz kardiyolojisinin en temel sloganlarından birini başlattı: "günde bir aspirin!". ABD'de her yıl kullanılan 29 MİLYAR tabletin %40'ı kardiyak nedenlerle alınmaktadır (1). Tabii kardiyovasküler ölümün yaygınlığı bu kullanımı haklı çıkartsa da esas korunmanın sekonder profilaksi

ile ilgili olduğu ve primer profilaksinin halen tartışılmakta olduğu da vurgulanmalıdır. Bu tartışmanın altında da gastrointestinal sistemi (GİS) ilgilendiren yan etkiler yatmaktadır. Bir metaanalizde Sanmuganathan ve ark primer profilaksiste kalp kökenli ölümlerin azaldığını fakat GİS ile ilgili yan etkilerin %70'lere kadar yükseldiğini göstermiştir (2). Bu nedenle ABD kökenli raporlar 5 yıllık kardiyovasküler riski %3'ün altında olan kişilerin primer profilaksi amacıyla aspirin almamalarını önermektedir. 600 mg dozunda aspirinin 1-2 saat içerisinde peteşi ve erozyonlarla karakterize gastrik hasar oluşturduğu gösterilmiştir. Buna karşın NSAİİ ile oluşan hasar daha yavaş başlar fakat sürekli. Bu grup ilaçların oluşturduğu hasara karşı adaptif yanıt da aspirinden daha azdır (3). Aspirinin 75 mg ile midede endoskopik hasar oluşturduğu bilinmekle birlikte aslında bu riskin 10 mg gibi çok düşük dozlarda da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (4). Bilindiği gibi veriliş formülasyonu (enterik kaplı, tamponlanmış vs) ve/veya yeri (oral, suppozituar vs.) zararlı etkiyi değiştirmemektedir. Hatta olasılıkla ülkemize özel bir kültür olan yapıldığı ülke-

nin koruyucu olabileceği varsayımı dahi zararlı sonucu değiştirmemektedir (Amerikan veya Alman aspirini gibi !?). Aspirinin konvansiyonel NSAİİ etkisini potansiyalize ettiği bilinmektedir. CLASS çalışmasının (5) aspirin kullanımının selekoksibin yararlı etkisini ortadan kaldırdığı şeklindeki sonucu; aspirin + selektif COX-2 inhibitörü kombinasyonunun sonuçta bir nonselektif NSAİİ'ye eşit olduğu yorumlarına neden olmuştur. Daha sonra British Medical Journal'da yayınlanan ve oldukça tartışılan bir metaanaliz bu yaklaşımın doğru olmayabileceğini iddia etmiştir (5). Sonuçta aspirinin kardiyoloji uzmanlarını mutlu gastroenteroloji uzmanlarını ise huzursuz eden bir ilaç olduğu söylenebilir.

NSAİİ ile ilgili rakamlar daha da büyüktür. Dünya çapında sürekli veya yakınması oldukça kullananlar dahil toplam 60 milyon kişinin bu ilaçları aldığı düşünülmektedir. Bu ilaçlara yılda 6 milyar ABD doları ödenmektedir (7). NSAİİ bağlı gastropatilerin ilaç kullananların yaklaşık %25'inde ortaya çıkabileceğinin gösterilmesi konunun ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yan etkiler önemli bir sağlık sorunu olup ülkemizdeki altı hastanede toplam 1339 üst GİS kanamasının tarandığı bir çalışmada kanamaların %54.3'ünün aspirin ve/veya NSAİİ nedeniyle olduğu gösterilmiştir (8).

### 1990'lı yıllardan sonra daha güvenli ilaçların yapılması yolunda gösterilen çabalar iki noktada yoğunlaşmıştır:

1. Nitrik oksidi bir gastroprotektif ajan olarak kullanarak etki gösteren aspirin, NSAİİ ve kortizon grupları
2. COX-2 selektif inhibitörler.

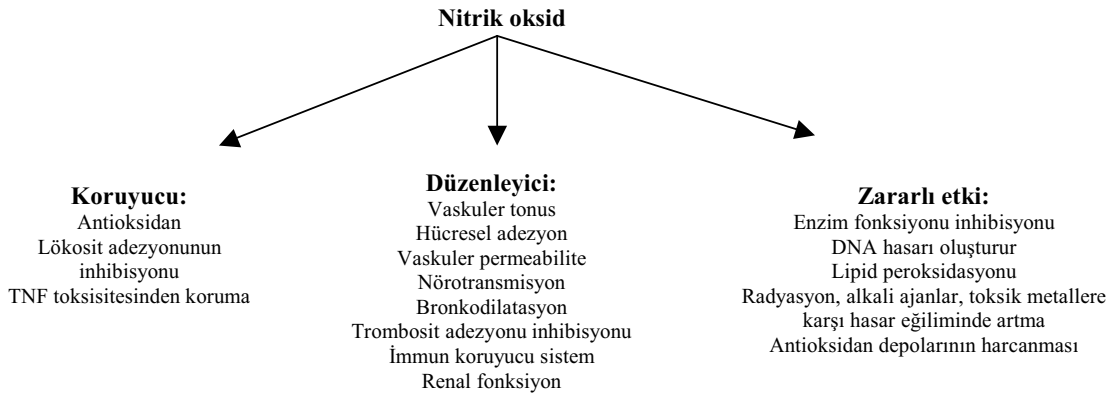
## GASTROENTEROLOJİ VE KARDİYOLOJİYİ BİRLİKTE MUTLU EDEBİLECEK OLASI YAKLAŞIMLAR

Bu orta yol yakınlara kadar koruyucu tedavilerin kullanılmasydı. Bilindiği gibi antiasitler hiç korumazken konvansiyonel doz H<sub>2</sub> reseptör blokerleri duodenal ülserlerden korumakta, gastrik ülserlerden korumamaktadır (9). Proton pompası ilaçları her iki durumda da oldukça etkin koruma sağlamakla birlikte (10) yakınarda yapılmış bir çalışmada ileri yaşta, risk faktörü bulunan ve GİS kanaması geçirmiş olgulara omeprazol ve diklofenak verilmesinin 6 ayda %6.4 kanama yenilemesine yol açacağı gösterilmiştir (11). Bu çalışmada tek başına selekoksibin kanama ortaya çıkarıcı etkisi %4.9'dur (p>0.05). Fakat PPI ilaçların sürekli kullanımları ile ilgili kaygılar, riski tümüyle azaltılmamaları, üst GİS dışı organlardaki hasarlarda koruyucu etkilerinin olmamaları gibi nedenlerle eleştirilmektedir. Alternatif olarak kullanılacak en etkili ilaç mizoprostoldur. Bu sitoprotektif ajan ile ilgili sorunlar; günde 4 kere alınması gerekliliği, maliyet ve özellikle de diyare yapıcı etkisidir.

Bu orta yol da herkesi memnun etmezken yakınarda yepyeni bir açılım ortaya çıkmıştır; Nitrik oksid üreten-veren (donating) ilaçlar. Nitrik oksid hem aspirin ve hem de NSAİİ ile kombine edilmiş ve ilk sonuçlar amaçlanan GİS üzerine minimum veya hiç yan etki idealine oldukça yakın olduğunu göstermiştir. NO ile kombine edilen NSAİİ ilaçları arasında ibuprofen, flurbiprofen, diklofenak, naproksen ve ketoprofen sayılabilir (12).

## NİTRİK OKSİDİN GASTRİK MUKOZAL DEFANSA ETKİSİ

NO; çok sayıda biyolojik yanıtta sorumlu ve vücū-



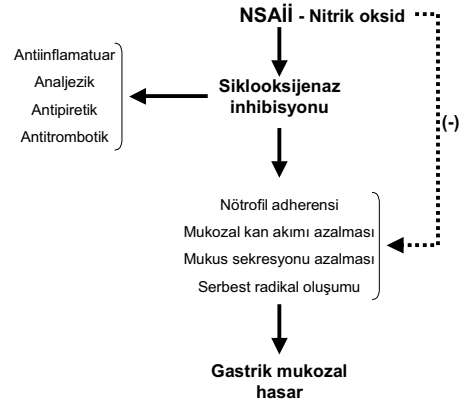
Şekil 1. Nitrik oksidin çok yönlü biyolojik etkileri

dün hemen her yerinde bulunan bir sinyal molekülüdür. Sellüler üretimi enzimatik olarak kontrol edilir. Çoğunlukla L-argininden nitrik oksid sentaz (NOS) adı verilen üç ayrı enzim tarafından üretilir. Bu NOS izoformlarının farklı fonksiyonlar gösterdiği söylenebilir. NOS I (nöronal NOS, nNOS) ve NOS III (endotelial NOS, eNOS) yapısal, esas enzimlerdir (cNOS izoformları) ve normal hücre yapısı ve fonksiyonlarının sürdürülmesinden, değişik zararlı etkenlere karşı doku korunmasından sorumludurlar. nNOS izoformları ise nörotransmisyonunda rol alır. Vasküler endoteldeki eNOS vazodilatatör olarak görev yaparak kan basıncının ve vasküler tonusun düzenlemesini sağlar. Diğer NOS izoformu, NOS II veya iNOS, hücrelerde normalde bulunmaz sadece uzamış inflammatuar reaksiyonlar sonucu oluşur. Lokal iNOS aktivasyonu geçici, yüksek konsantrasyonlarda NO düzeyleri üretimiyle patojenlerin yok edilmesini sağlar ve böylece immün yanıtta katkıda bulunur (Şekil 1).

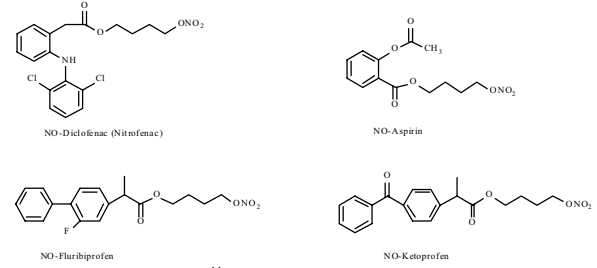
NO ve NO derivesi metabolitler değişik periferik faktörlerin etkisi altında fizyolojik bir rolden patolojik sürecin parçası olmaya gidecek kadar geniş bir spektrumda rol oynarlar. Hedef organdaki NO miktan, NO oluşumundaki zaman/ürün oranı, oluştuğu yer gibi faktörler spektrumda alacağı yeri belirler (13).

GİS'de endojen üretilen nNOS ve eNOS olasılıkla prostoglandinlerin de (PG) katkısıyla doku korunmasında ve adaptif sitoproteksiyonda önemli rol oynar (14). Bu amaçla PG'lere benzer şekilde mukus ve bikarbonat sekresyonunu, mukozal kan akımını artırır, nötrofil ve trombositlerden salgılanan proinflammatuar maddeleri inhibe eder, reaktif oksijen türlerinin ( $O_2^-$ ) ortamdan yok edilmesine ve böylece inflamasyon ile ilişkili oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunurlar. Etanol, NSAİİ gibi topikal iritanların midedeki zararlı etkilerini önlemek amacıyla NO ile ilişkili vazodilatasyon devreye girerek mukozal kan akımını artırır. Bu şekilde ülser iyileşmesini artırıcı etkisi de anlaşılmış olur (15).

Gerek Gİ mukozal hasan azaltıcı etkileri ve gerekse de ortaya çıkmış olan hasan azaltabilmeleri NO donörlerinin kronik NSAİİ kullananlarda ortaya çıkan hasarlarda koruyucu olarak kullanılmalan fikrini doğurmuştur. Konvansiyonel NO donörlerinin hızla NO ortaya çıkıp derhal kaybolması nedeniyle yan etkilerinin yüksek oluşu NO'nun bir ester ile kombinasyonu yoluyla NSAİİ veya aspirinle birleştirilmesine neden olmuştur. Sonuçta ortaya çıkan bileşik daha yavaş ve uzun süreli NO salınımı sağ-



**Şekil 2.** NO ile değişik konvansiyonel NSAİİ kombine edilmiştir. Şekil 3'de bu kombinasyonlardan bazıları görülmektedir



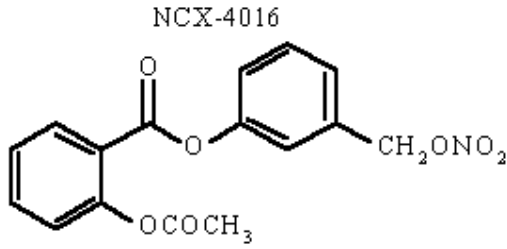
**Şekil 3.** NO ve NSAİİ kombinasyonları

lamaktadır. NO ile birleştirilen NSAİİ'ler iki gruba ayrılabilir; NO oluşturmak amacıyla nitrat (-ONO<sub>2</sub>) grubu ile birleştirilmiş olanlar (NO-NSAİİ) ve S-nitrosothiol (-S-NO) ile kombine edilenler (SNO-NSAİİ) (16) (Şekil 2).

NO ile değişik konvansiyonel NSAİİ kombine edilmiştir. Şekil 3'de bu kombinasyonlardan bazıları görülmektedir.

## NO-NAPROKSEN

Naprokseinin NO ile kombinasyonu konvansiyonel dozlara göre daha düşük dozlarda etkili olabileceğini göstermiştir. Çoğunlukla hayvan çalışmalarının bulunduğu bu konuda (16) yakınlarda yapılan bir insan faz I çalışmasında naprokseinin nitro-oxy butyl esteri olan AZD3582 (daha önceleri HCT3012 olarak isimlendirilmişti) ile 500 mg konvansiyonel naproksen karşılaştırılmış ve AZD3582 ile daha az oranda gastrik ve duodenal ülserasyon saptanmıştır (17). 28 kişinin tamamladığı öncü çalışmada naproksen grubuna göre anlamlı olarak mide ve duodenum lezyonlarının azaldığı, ince barsak permeabilitesinde değişim olmadığı gösterilmiştir. Özet formunda basılan bu çalışmada plasebo gru-



**Şekil 4.** NO ve aspirin kombinasyonu NCX-4016

bu sonuçları verilmemiştir. İlginç olarak plasebo kontrollü faz 2 endoskopik çalışmanın sonuçları 2003 başlarında yayınlanmış olup GİS ülserlerini önlemede istatistiksel farklılık saptanamamıştır. Bu ilaç halen 5 ayın faz 2 çalışmada 2709 hastada denenmiştir. NicOx firması tarafından bulunan bu molekül ile ilgili çalışmalar halen faz 2 sonlarında olup dünya çapında pazarlama ve çalışmalarını AstraZeneca tarafından yürütülmektedir (18). Aynı grup AZD 4717 kodlu bir başka molekül üzerinde de çalışmaktadır.

## NO-ASPIRİN

Yeni moleküller arasında özellikle NO ve aspirin kombinasyonu NCX-4016 isimli ilaç ilgi çekmektedir (Şekil 4).

Vücutta esterazların etkisiyle ester bağlarının açıldığı ve salisilat ve nitratların ayrı ayrı serbest kaldığı bildirilmiştir (12). Aspirinin GİS üzerindeki koruyucu etkileri deneysel düzeyde araştırıldığında akut mukozal zedelenmenin plazma salisilat düzeyleriyle ilişkisinin bulunmadığı ortaya koyulmuştur (12). NO-aspirin ve NO donörleri (sodium nitroprusid gibi) mukozal apoptozisi ve caspase aktivasyonunu engeller. Caspase inhibitörleri de mukozal zedelenmeden korur. Bu korunma NO-aspirinin temel etkilerinden birisinin de apoptozisi engellemek üzerinden olduğunu göstermiştir.

FDA 2000 yılında NO-aspirin'in faz 1 klinik çalışmalarını onaylamıştır. Ardından yayınlanan bir çalışmada NO-aspirin olan NCX-4016'ın 7 gün süreli kullanımının eşdeğer doz aspirin ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha az gastrointestinal yan etki oluşturduğu gösterilmiştir. İlk grupta bir yandan endoskopik hasar ortaya çıkmazken diğer yandan trombosit agregasyonu, serum TXB<sub>2</sub> düzeyi ve aminoasit tarafından uyarılan trombosit TXB<sub>2</sub> düzeyi aspirin kullananlara eşit kalmıştır (20). Yani aspirin ile benzer bir etki endoskopik hasar olmaksızın ortaya çıkmıştır. Ek olarak plazma salisilat, nitrat/nitrit düzeylerinin yüksek bulunması da ilacın GİS'den emildiğinin ve dolaşıma NO bıraktığının kanıtı ola-

rak ortaya koyulmuştur. Bu ilaç da NicOx isimli Fransız firması tarafından üretilmiş olup Merck Co ile ortak bilimsel çalışmalar sürmektedir.

## NO-DICLOFENAC (NITROFENAC) NO-FLURBİPROFEN VE NO-KETOPROFEN

Her üç ilaç da hayvan deneylerinde konvansiyonel NSAİİ olan partnerleri kadar analjezik ve anti-inflamatuar özellik taşıyan fakat daha az yan etkilili bulunmuştur. Pub-med taramasında yayınlanmış insan çalışması bulunamamıştır.

## SNO-NSAİİ

Nitrosothiol türevi olan bu grup ilaçlar da temelde NO ile kombine edilenlere benzerler fakat temel fark burada NO üreten kısmın bir S-nitrosothiol (-S-NO) olması ve nitrate (-ONO<sub>2</sub>) kullanılmamasıdır. S-nitrosothiol'ün biyolojisi organik nitratlardan tüümüyle farklı olup intrasellüler metabolik transformasyon ile NO üretir ve bioaktivitesi ortaya çıkar.

**Tablo 1.** NO ile kombine NSAİİ geliştirilmesinde son durum

İLAÇ	Firma	Durum
NO-aspirin (acetylsalicylic acid) Faz I		Nicox ve Merck
NO-diclofenac	Nicox	Preklinik
NO-naproxen Faz II	AstraZeneca (Nicox)	
NO-ketoprofen	Nicox	Preklinik
NO-flurbiprofen	Nicox	Faz I
S-NO-diclofenac	Nitromed	Preklinik

**Tablo 2.** Geliştirilmekte olan ağrı kesiciler

1. NO bağlantılı NSAİİ
2. LOX-COX inhibitörleri
3. iNOS reseptörleri
4. PAR2 reseptör antagonistleri
5. Selektif opioidler
6. Kanabinoid reseptör antagonistleri
7. Vanilloid reseptör antagonistleri
8. N-asetilkolin reseptör antagonistleri
9. Glisin antagonistleri
10. Nörokinin antagonistleri
11. CGRP antagonistleri
12. COX-3 inhibitörleri

## ZWITTERIONIC NSAID

Aspirin ve NSAİİ; fosfolipidlerle birleştirilerek hidrofobitesi artırıldığında ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve akut hasan azalttığı gösterilmiştir (21).

## R-ENANTIOMERLERİ

Aşlında inaktif olması beklenen R-enantiomerlerinin iyi analjezik fakat zayıf antiinflamatuvar etkinliği olduğu gösterilmiştir. Daha az yan etkili ilaçlar olarak kullanılabilirler speküle edilmiştir (22).

Bu ilaçların yanısıra geliştirilmekte olan çok sayıda ağrı kesici molekül olup bu aşamada bilgi birikimi daha sınırlı veya daha az umut vericidir. Bunların bir listesi tabloda görülebilir.

Gastroenterologların NSAİİ bağlı komplikasyonları görmeyecekleri mutlu yanlılara biraz daha yaklaşıyor umalım.

## KAYNAKLAR

1. Peura DA. Mandate to Modify a Medicinal Mantra: Maybe Not Yet? *Gastroenterology* 2003; 124: 842-851.
2. Sanmuganathan PS, Gharamani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; 85: 265-271.
3. Olivero JJ, Graham DY. Gastric adaption to nonsteroidal antiinflammatory drugs in man. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 53-58.
4. Cryer B, Feldman M. Effects of Very Low Dose Daily, Long-term Aspirin Therapy on Gastric, Duodenal, and Rectal Prostaglandin Levels and on Mucosal Injury in Healthy Humans. *Gastroenterology* 1999; 117: 17-25.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55
6. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619-23.
7. Wallace JL. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Gastroenteropathy: The Second Hundred Years. *Gastroenterology*, 1997; 112: 1000-1016.
8. Bor S, Gürel S, Dağlı Ü, et al. A retrospective study on the pathogenetic factors in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Turkey. *Türk Gastroenteroloji Kongresi*. 2003.
9. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, et al. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988; 297: 1017-21
10. Brown GJE, Yeomans ND. Prevention of the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the role of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 1999 Dec; 21 (6): 503-12
11. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 26; 347(26): 2104-10.
12. Chirotli V, Benedini F, Ongi Eni, Soldato PD. Nitric oxide-donating non-steroidal anti-inflammatory drugs: the case of nitroderivatives of aspirin. *European Journal of Medicinal Chemistry* 38; (2003): 441-446.
13. Wink, D.A.; Mitchell, J.B. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med*. 1998; 25 (4-5):434-56.
14. Asfaha S, Bell CJ, Wallace JL, MacNaughton WK. *Am J Physiol*. 1999 Mar; 276 (3 Pt 1): G703-10. Prolonged colonic epithelial hyporesponsiveness after colitis: role of inducible nitric oxide synthase
15. Wallace JL, Miller MJS. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology* 2000; 119: 512-520.
16. Bandarage U, Janero DR. Nitric Oxide-Releasing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Novel Gastrointestinal-Sparing Drugs. *Mini Rev Med Chem*. 2001, 1(1): 57-70.
17. Hawkey C.J., Jones J.I.W., Atherton C.T. et al. Gastrointestinal safety of AZD3582: A new chemical entity with a novel multipathway mechanism of action. *Gastroenterology* (2002) 122 A-54.
18. <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/azd3582/>.
19. Fiorucci S, Antonelli E, Santucci L, et al. Gastrointestinal safety of nitric oxide-derived aspirin is related to inhibition of ICE-like cysteine proteases in rats. *Gastroenterology* 1999;116:1089-1106.
20. Fiorucci S, Santucci L, Gresele P, Faccino RM, Soldato PD, Morelli A. Gastrointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology* 2003;124:600-607.
21. Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud MN, Barreto JC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nat Med* 1995;1:154-158.
22. Wright MR, Davies NM, Jamali F. Rationale for the development of stereochemically pure enantiomers: are the R enantiomers of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs inactive? *J Pharm Sci* 1994;83:911-912.
23. Fiorucci S, Antonelli E, Burgaud JL, Morelli A. Nitric oxide-releasing NSAIDs: a review of their current status. *Drug Saf*. 2001; 24(11): 801-11.