

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Gastro-Duodenal Toksisiteleri



Fatih ALBAYRAK, Hakan DURSUN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum

GİRİŞ

Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar-NSAİİ) analjezik, antipiretik ve anti-enflamatuvar gibi çok yönlü etkinlikleri nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca, Aspirin düşük dozlarında (düşük doz aspirin-DDA) anti-trombotik madde olarak iskemik kalp hastalıklarında ve serebrovasküler hastalıklarda koruma amaçlı olarak kullanılır (1).

DDA ve diğer birçok NSAİİ'lerin mide ve duodenum mukozasına zarar vererek gastrointestinal traktus (GİT) kanaması veya perforasyon gibi önemli komplikasyonlara yol açarak ciddi morbidite ve mortaliteye neden oldukları bilinmektedir. NSAİİ ve DDA'e bağlı oluşan mukozal hasarlarda gastrointestinal semptomlar sık olarak izlenmez. Bu durumun aksine, NSAİİ ve DDA kullananlarda gastrointestinal semptomlar sıklıkla mukozal hasar olmaksızın görülür (2). Yani NSAİİ/DDA'in indüklediği gastrointestinal hasarlar, asemptomatik olabileceği gibi hayatı tehdit edebilen komplikasyonlara kadar değişebilir. Bu nedenle, biz de bu yazımızda NSAİİ/DDA kullanan hastaların bu komplikasyonlara en az maruz kalabilmeleri ve bu ilaçların en az morbidite ile kullanılabilmesi için yapılması gereken işlemler ve alınması gereken tedbirleri sunmaya çalıştık.

NSAİİ KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ GİT KOMPLİKASYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ NELERDİR?

NSAİİ kullanan her hasta, NSAİİ'in indüklediği GİT komplikasyonları açısından risk altındadır. Ancak bazı durumlar komplikasyon riskini önemli derecede arttırmaktadır. Bu nedenle riski arttıran bu durumların varlığında, komplikasyonların azaltılması ve önemli morbidite ile sonuçlanmaması için bazı önleyici tedbirler alınması önerilmektedir (3).

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda; önceden geçirilmiş GİT hadiseleri (özellikle komlike olanlar), ileri yaş, beraberinde anti-koagülan, kortikosteroid, diğer NSAİİ veya DDA kullanımlarının olması, tek başına yüksek doz NSAİİ kullanımı ve eşlik eden kronik debilizan hastalık (özellikle kardiyovasküler hastalık) varlığı NSAİİ ilişkili GİT komplikasyonları için risk faktörleri olarak ortaya konmuşlardır (4). Tek başına DDA kullanımı gastrointestinal kanama riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktayken, beraberinde NSAİİ kullanımının kanama riskini tek başına DDA kullanımına göre yaklaşık 2-4 kat arttırdığı gösterilmiştir (5-7). Diğer risk faktörlerinin neden olduğu majör gastrointestinal komplikasyon sıklığındaki artışlar Tablo 1'de gösterilmiştir (8).

Tablo 1. NSAİİ kullanımında majör üst gastrointestinal komplikasyon gelişmesi

Risk Faktörü	Yaklaşık Risk Artış Oranı***
Önceden geçirilmiş gastrointestinal olay	2,5 - 4 kat
İleri yaş (65 yaş üstü)	2 - 3,5 kat
Birlikte anti-koagülan kullanımı	3 kat
Birlikte kortikosteroid kullanımı	2 kat
Yüksek doz NSAİİ veya birlikte başka NSAİİ'ler veya birlikte DDA kullanımı	2 - 4 kat (tek başına DDA alana göre)

***: Risk faktörü olmayanlara göre yaklaşık artmış risk oranları NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç; DDA: Düşük doz aspirin.

Yapılan çalışmalarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonunun NSAİİ-ilişkili GİT komplikasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (9,10). Uzun süreli NSAİİ tedavisi alacak olan hastaların *H. pylori* enfeksiyonunun test edilmesi ve pozitif bulunan hastaların eradike edilmesi, komplikasyonların azaltılmasında faydalı olacaktır. *H. pylori* eradikasyonu sonrasında da gastroprotektif ajan eklenmesi uygundur (4).

NSAİİ-İLİŞKİLİ GİT KOMPLİKASYONLARININ ÖNLENMESİ

NSAİİ-ilişkili gastrointestinal komplikasyonların önlenmesinde risk faktörlerinin belirlenerek, risk sınıflaması yapılması gereklidir. Öncelikle hastalardaki NSAİİ-ilişkili gastrointestinal komplikasyonlar için risk faktörleri olarak kabul edilen hasta yaşı, birlikte anti-koagülan, kortikosteroid, DDA veya multipl NSAİİ kullanılması, eşlik eden debilizan hastalıklar veya *H. pylori* varlığı araştırılmalıdır. Risk gruplandırması Tablo 2'de gösterilmiştir. Risk faktörleri düşük risk (risk faktörünün olmaması), orta risk (risk faktörlerinden 1 veya

2 tanesinin bulunması) ve yüksek risk (önceden geçirilmiş komplike gastrointestinal olay (özellikle yakın zamanda olan) veya 2'den fazla risk faktörünün birlikte bulunması) olarak 3 kategoride değerlendirilebilir (4). Yakın zamanda komplike ülser hikayesi olan hastaların NSAİİ kullanmaları durumunda, bu hastalar GİT komplikasyonları açısından yüksek risk grubunda olduklarından çok dikkatli olunmalı ve maksimum koruma uygulanmalıdır. Hatta mümkünse bu hastaların NSAİİ kullanmamaları gerekmektedir. Ancak mutlaka kullanılması gerekiyorsa siklooksijenaz-2 inhibitörleri (SİLO-2) ve misoprostol veya proton pompa inhibitörleri (PPI) birlikte kullanılmalıdır (11,12). Geçmişte herhangi bir zamanda komplike olsun veya olmasın peptik ülseri olan bir hasta NSAİİ kullanmak zorundaysa ve bu hasta aynı anda birlikte Aspirin (DDA de dahil) veya anti-agregan (klopidogrel vs.) veya anti-koagülan (Warfarin vs.) veya kortikosteroid kullanıyorsa veya 2'den fazla risk faktörü varsa bu hasta da yüksek riskli kabul edilir. Bu hastalar da benzer şekilde SİLO-2 inhibitörleri ve misoprostol veya PPI'lerini birlikte kullanmalıdırlar (13-17). Orta derecede riskli hastalar (Tablo 2) tek başına SİLO-2 in-

Tablo 2. NSAİİ kullanımına bağlı üst gastrointestinal komplikasyon gelişme riski olan hastalar

Yüksek risk
1. Önceden geçirilmiş komplike gastrointestinal olay (özellikle yakın zamanda olan)
2. Multipl risk faktörü olması (2'den fazla)
Orta risk (1-2 risk faktörünün olması)
1. İleri yaş (65 yaş üstü)
2. Yüksek doz NSAİİ
3. Birlikte kortikosteroid, anti-koagülan veya Aspirin (DDA dahil) kullanımı
4. Önceden geçirilmiş komplike olmayan gastrointestinal olay
Düşük risk
1. Risk faktörü olmaması

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç; DDA: Düşük doz Aspirin.

hibitörlerini veya NSAİİ ve misoprostol veya PPI'lerini birlikte kullanabilirler (4). NSAİİ ilişkili peptik ülser komplikasyonları yönünden düşük riskli hastalar için NSAİİ kullanımı esnasında gastoproteksiyona ihtiyaç yoktur (18).

H. pylori enfeksiyonunun NSAİİ kullananlarda peptik ülser riskini arttırdığı ve eradikasyonunun ise bu riski azalttığı bilinmektedir (19,20). Ülkemiz şartlarında, orta riskli NSAİİ kullanacak hastalarda *H. pylori* eradikasyonunun maliyet-etkin olduğu da düşünülebilir. Bu nedenle NSAİİ tedavisi başlanacak hastaların *H. pylori* açısından test edilip daha sonra eradikasyon tedavisi yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca risk sınıflamasına bağlı olarak da eradikasyon sonrası NSAİİ'ye ilave olarak bir gastroprotektif ajan eklenebilir (4).

Kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşıyan (geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite) ve serebrovasküler hastalığı

olan hastalar sıklıkla profilaktik olarak Aspirin tedavisi almaktadırlar. Bu hastalardan kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşıyanların (geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite) NSAİİ kullanmaları gerektiği zaman SİLO-2 inhibitörleri kullanılmaları, bunların yerine kardiyotoksitesi daha az olan NSAİİ ilaçların kullanılması gerekmektedir. Bu amaçla daha az kardiyotoksik olduğu düşünülen naproksen kullanılması uygun olabilir (4,21). Naproksen ve DDA alacak olan bu hastalarda artmış olan GİT kanama riskinden dolayı, yeterli gastroproteksiyonu sağlayabilme açısından mutlaka PPI veya misoprostol tedaviye eklenmelidir. Ancak GİT kanama açısından çok yüksek riskli ve artmış kardiyovasküler riski olan hastalar kesinlikle NSAİİ veya SİLO-2 ile tedavi edilmemelidir. Bu hastalar NSAİİ veya SİLO-2 dışı ilaçlarla tedavi edilmelidirler. NSAİİ kullanan hastalara uygulanması gereken gastroproteksiyon tedavileri Tablo 3'te özetlenmiştir (4).

Tablo 3. NSAİİ ilişkili peptik ülser komplikasyonlarının önlenmesi için uygulanacak tedaviler

Gastrointestinal Risk Düzeyi			
	Düşük	Orta	Yüksek
Düşük KVSH risk (DDA kullanmıyor)	NSAİİ (En etkin olabilecek en düşük dozda)	NSAİİ+ PPI veya Misoprostol	Mümkünse alternatif tedaviler veya SİLO-2 inh. + PPI veya Misoprostol
Yüksek KVSH risk (DDA kullanıyor)	Naproksen + PPI veya Misoprostol	Naproksen + PPI veya Misoprostol	NSAİİ veya SİLO-2 kullanılmaz. Alternatif tedaviler uygula

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar; KVSH: Kardiyovasküler hastalık; DDA: Düşük doz Aspirin; PPI: Proton pompa inhibitörü; SİLO-2 inh.: Siklooksijenaz 2 inhibitörü

KAYNAKLAR

1. Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity. UpToDate.
2. Fujita T, Kutsumi H, Sanuki T, et al. Adherence to the preventive strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug- or low-dose aspirin-induced gastrointestinal injuries. J Gastroenterol 2013;48:559-73.
3. Laine L. GI risk and risk factors of NSAIDs. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47(Suppl 1):S60-6.
4. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009;104:728-38.
5. Lanasa A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2000;343:834-9.
6. Sorensen HT, Mellemejaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low dose aspirin. Am J Gastroenterol 2000;95:2218-24.
7. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. BMJ 1995;310:827-30.
8. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? Rev Gastroenterol Disord 2004;4(Suppl 4):S33-41.
9. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1411-8.
10. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. Health Technol Assess 2007;11:1-164.

11. Chan FK, Hung LCT, Suen BY, et al. Celecoxib vs. diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-43.
12. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2007;369:1621-6.
13. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
14. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
15. Graham DY, Agrawa NM, Campbell DR, et al; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:160-75.
16. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-10.
17. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAID associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
18. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46.
19. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
20. Chan FK, To K, Wu JC, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
21. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.



**FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)**

Hayat, hiç teşekkür etmeden alınır, geliş güzel kullanılır, farkında olmadan yitirilir.