

# Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Klasik Kullanım Alanları ve Yan Etkileri Önlemede Dikkate Alınacak Noktalar

Halil RAKICI

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Rize

**N**on-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ); anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri olan çok farklı kimyasal yapılara sahip olmalarına karşın benzer etkinlik gösteren geniş bir ilaç grubudur. Kimyasal yapılarına göre asidik yapıda olan ve olmayan ile koksibler olarak sınıflanmaktadır. Bloke ettikleri siklooksigenaz (COX) enzimine göre de COX-1, COX-2 ve COX-3 olarak da sınıflandırılmaktadırlar.

- 1. COX-1 spesifik ajanlar:** Düşük doz Aspirin gibi, COX-2 inhibisyonu yapmadan COX-1 inhibisyonu yaparlar.
- 2. COX non-spesifik ajanlar:** Konvansiyonel NSAİİ'ler, her iki enzimi de inhibe ederler.
- 3. COX-2 selektif ajanlar:** Klinik terapötik dozlarda insan ve hayvanda COX-2 inhibisyonu yaparken, artan dozlarda belirginleşen COX-1 inhibisyonuna neden olurlar (meloksikam, nabumetane, nimesulid vb).
- 4. COX-2 spesifik ajanlar:** Maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlardır (selekoksisib, rofekoksib vb).

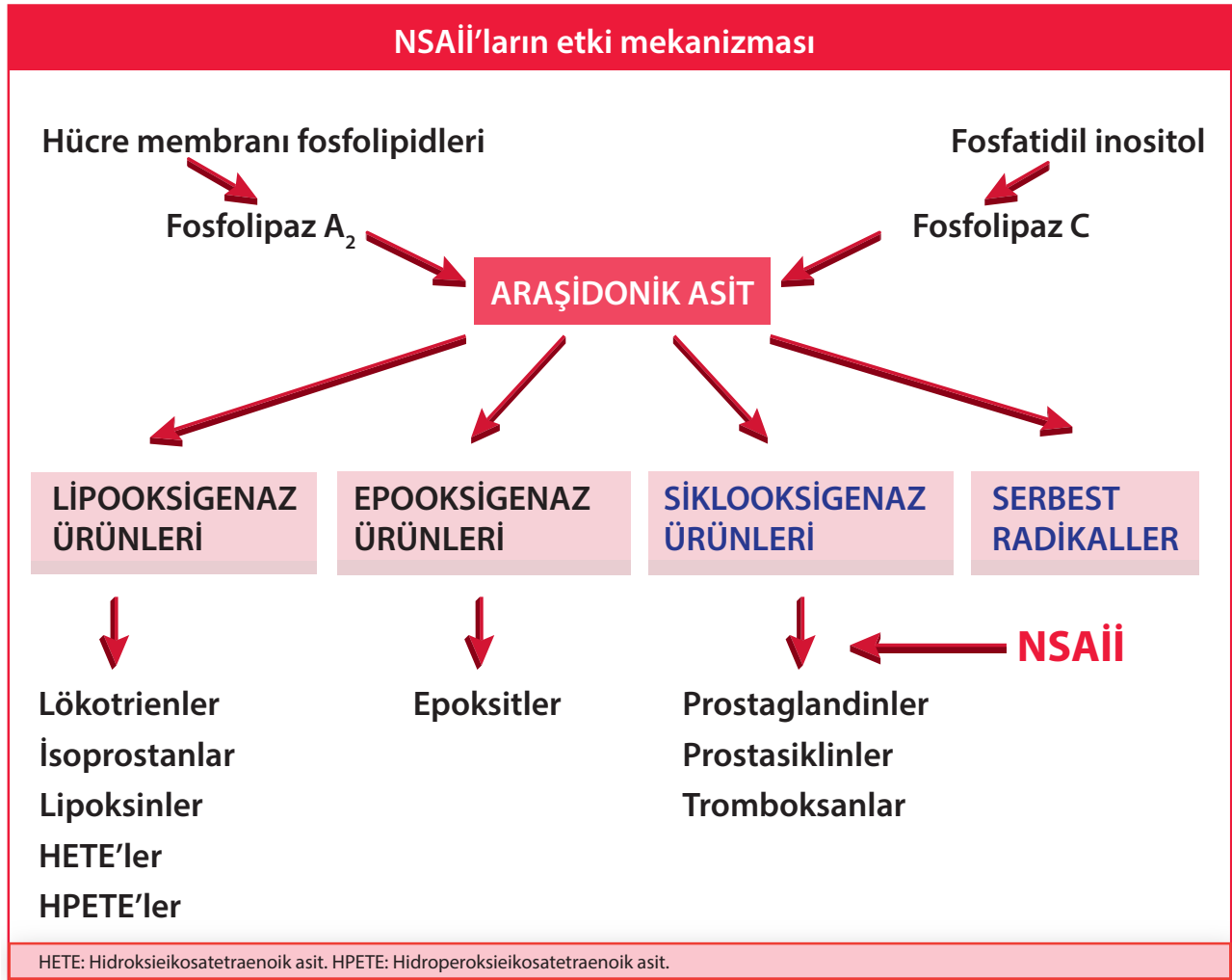
Hücre membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A2 enzimi aracılığıyla araşidonik asit oluşmaktadır. Araşidonik asitten

siklooksigenaz enzimi aracılığıyla prostaglandinler (PG), prostasiklinler ve tromboksanlar oluşmaktadır. NSAİİ'lar siklooksigenaz enzimini bloke ederek prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanların oluşmasını engellemektedir. Bu süreç Şekil 1'de özetlenmiştir.

## Prostaglandinler;

- Epitel hücrelerinden musin, bikarbonat ve fosfolipid salgısını uyarmak,
- Lokal vazodilatasyon yoluyla mukozal kan akımını artırmak ve oksijen dağılımını sağlamak,
- Epitelyal hücre migrasyonunu artırarak lüminal yüzeyin restorasyonunu sağlamak,
- Epitelyal hücre proliferasyonunu artırmak,
- Apoptozu inhibe etmek yoluyla mide mukozasının korunmasında önemli etkilere sahiptirler. PG-E2 ayrıca gastrik asit sekresyonunu inhibe eder.

Nitrik oksit de prostaglandinlere benzer etkiye sahiptir. NSAİİ'lar nükleer faktör-kappa-B üzerinden nitrik oksit sentetazı inhibe ederek nitrik oksit üretimini azaltırlar. Böylece mide savunma faktörlerini zaafa uğratarak ve agresif faktörleri artırarak gastrointestinal toksisiteye yol açarlar.



**Şekil 1.** NSAİİ'lerin etki mekanizması

Genel bir tanım yapacak olursak NSAİİ'lar ağrının ve inflamasyonun olduğu her yerde kullanılabilir. Tablo 1'de sık kullanıldığı durumlar özetlenmiştir.

Bütün NSAİİ'ların gastrointestinal (GİS) toksisitesi aynı değildir. COX-2 olanların genel olarak GİS toksisitesi daha hafif olmakla birlikte kardiyak ve serebrovasküler tromboembolik yan etkileri yüzünden kullanımdan çekilmişlerdir. 2004 yılında yapılmış bir çalışmada GİS toksisitesi açısından indometasin ve naproksen en yüksek, ibuprofen ve meloksikam en düşük riskli olarak bulunmuştur (1). Aynı çalışmada ilacın dozu arttıkça toksisitenin de arttığı ortaya konulmuştur. Üç aydan fazla süreyle kullanımda toksisite riski azalmaktadır. NSAİİ kullanan her hasta GİS toksisitesi yönünden benzer risklere sahip değildir. Amerikan Gastroenteroloji Koleji (American College of Gastroenterology-ACG) 2009 yılında yayınladığı

kılavuzda hastaları risk gruplarına göre sınıflamıştır (2). Bu sınıflama Tablo 2'te gösterilmiştir.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) NSAİİ'ların GİS toksisitesi açısından ek ve bağımsız bir risk faktörüdür. *H. pylori* eradikasyonunun NSAİİ'la ilişkili peptik ülser sıklığını azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (3-6). Maastricht IV ve V Konsensus raporunda NSAİİ ve *H. pylori* birlikteliği ile ilgili öneriler de *H. pylori* eradikasyonunun hem peptik ülser gelişme riskini azalttığı hem de antiagregan tedavi alan hastalarda kanama riskini düşürdüğü vurgulanmaktadır (7,8).

NSAİİ'ların yol açtığı GİS hasarını önlemede ve tedavide hastalar hem kardiyak hem de gastrointestinal risk durumlarına göre birlikte ele alınmaktadır. Buna göre Amerikan Gastroenteroloji Koleji Kılavuzu (2009) aşağıdaki algoritmayı önermektedir (Tablo 3).

**Tablo 1.** NSAİİ'ların klasik kullanım alanları

• Osteoartrit	• Kolik renal
• Romatoid artrit, gut artrit, vb	• Dismenore
• Tendinit, bursit	• Antipiretik
• Miyalji	

**Tablo 2.** Amerikan Gastroenteroloji Koleji Kılavuzu (2009)

<b>Yüksek risk</b>
• Komplike peptik ülser öyküsü olan hastalar
• Multiple (>2) risk faktörleri olan hastalar
<b>Orta dereceli risk (1-2 risk faktörü olanlar)</b>
• Yaş >65
• Yüksek doz NSAİİ tedavisi
• Komplike olmayan peptik ülser öyküsü olanlar
• Eş zamanlı aspirin (düşük doz dahil), glukokortikoidler ve antikoagülan kullanımı
<b>Düşük risk</b>
• Risk faktörü olmayanlar

*Helicobacter pylori* ek ve bağımsız bir risk faktörüdür.

Uzun süreli NSAİİ tedavisi düşünülüyorsa bütün hastalar riskine bakılmaksızın *H. pylori* yönünden test edilmeli ve pozitifse tedavi edilmelidir. Yüksek kardiyovasküler hastalık (KVSH) risk durumunda yüksek gastrointestinal risk yoksa kardiyoprotektif etkisi olan naproksen önerilmektedir.

NSAİİ'lar gastrointestinal sistemde toksik etkilere yol açmalarına karşın tedavide kullanıldıkları alanlar da mevcuttur. Bunlar;

- Kolon kanserinin kemoprevansiyonu

- Kolon adenomlarının geriletilmesi
- Post-ERCP (endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi) pankreatitinin önlenmesi olarak sıralanabilir.

Gerek klasik NSAİİ'lar gerekse koksiblerle yapılan çalışmalarda kolon kanseri kemo-prevansiyonunda etkili oldukları gösterilmiştir(9-11). Aspirinle yapılan çalışmalarda ise doz ve kullanım süresi arttıkça etkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Sulindac, aspirin ve koksiblerle yapılan başka çalışmalarda da gerek familial adenomatosis poliposis te gerekse poliposis sendromları dışındaki kolon poliplerinde hem polip sayısında hem de polip çapında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkinin bu poliplerin primer tedavisinin(total kolektomi, polipektomi, vb) yerini alamayacağı vurgulanmıştır(12,13).

Post - ERCP pankreatitinin önlenmesinde işlem öncesi rektal olarak verilen indometasin veya diclofenac'ın etkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalarda ilaçların rektal yolla verilmesinin daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca pankreatiti önlemede indometasin ve diklofenac'ın diğer NSAİİ lara göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (14-16). Bir başka çalışmada da post-ERCP pankreatitinden korunmada rektal yoldan verilen indometacin'in pankreas kanalına geçici stent konulmasından daha üstün olduğu gösterilmiştir (17).

Sonuç olarak uzun süreli NSAİİ kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi ve buna göre tedavinin düzenlenmesi gastrointestinal yan etkilerin önlenmesinde çok önemlidir. NSAİİ'in gastroenterolojide tedavi amaçlı kullanımı ise primer tedaviden ziyade yardımcı tedavi olarak değerlendirilmelidir.

**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 COX2+PPI veya
Yüksek KVSH risk (DDA kullanıyor)	Naproksen+ PPI veya Misoprostol	Naproksen+ PPI veya Misoprostol	Misoprostol NSAİİ ve COX2 kullanılmaz.

NSAİİ: Non-steroid antiinflatuvar ilaç. DDA: Düşük doz aspirin. PPI: Proton pompa inhibitörü. KVSH: Kardiyovasküler hastalık.

## KAYNAKLAR

1. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):759.
2. Frank L. Lanza, MD, FACP 1,2, Francis K.L. Chan et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728–738.
3. Chan FK1, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet.* 1997 Oct 4;350(9083):975-9.
4. Chan FK1, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E, Woo J, Sung JJ. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Jan 5;359(9300):9-13.
5. Hawkey CJ1, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanasa A, Wason CM, Peacock RA, Gillon KR. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention.* *Lancet.* 1998 Sep 26;352(9133):1016-21.
6. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rösch W, Stolte M, Koelz HR. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut.* 2002 Sep;51(3):329-35.
7. Malfertheiner P1, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012 May;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
8. David J. Bjorkman, MD, MSPH (HSA), SM (Epid.) reviewing Malfertheiner P et al. Maastricht V/Florence Consensus Report on Managing *Helicobacter pylori* Infection. *Gut* 2016 Oct 5.
9. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, Duhamel O, Troussat M, Attali P. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 1991;101(3):635.
10. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1313.
11. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2003;348(10):891.
12. DubéC, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D, U.S. Preventive Services Task Force. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):365.
13. Rostom A, DubéC, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D, U.S. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):376.
14. Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, Toyooka M, Taketo MM, Sugihara K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9(13):4756.
15. Patai Á1, Solymosi N2, Mohácsi I3, Patai ÁV4. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2017 Feb 3. pii: S0016-5107(17)30077-9. doi: 10.1016/j.gie.2017.01.033.
16. Shen C1, Shi Y1, Liang T1, Su P2. Rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis in unselected patients: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc.* 2017 Jan 23. doi: 10.1111/den.12816.
17. Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Wang Z, Altayar O, Murad MH. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(7):778.



CONFUCIUS  
(MÖ 551-MÖ 479)

Yolunu değiştirmeden devam ettiğin sürece, ne kadar yavaş gittiğinin önemi yoktur.