

Akılcı Nonsteroid Antiinflamatuvur İlaç Kullanımı

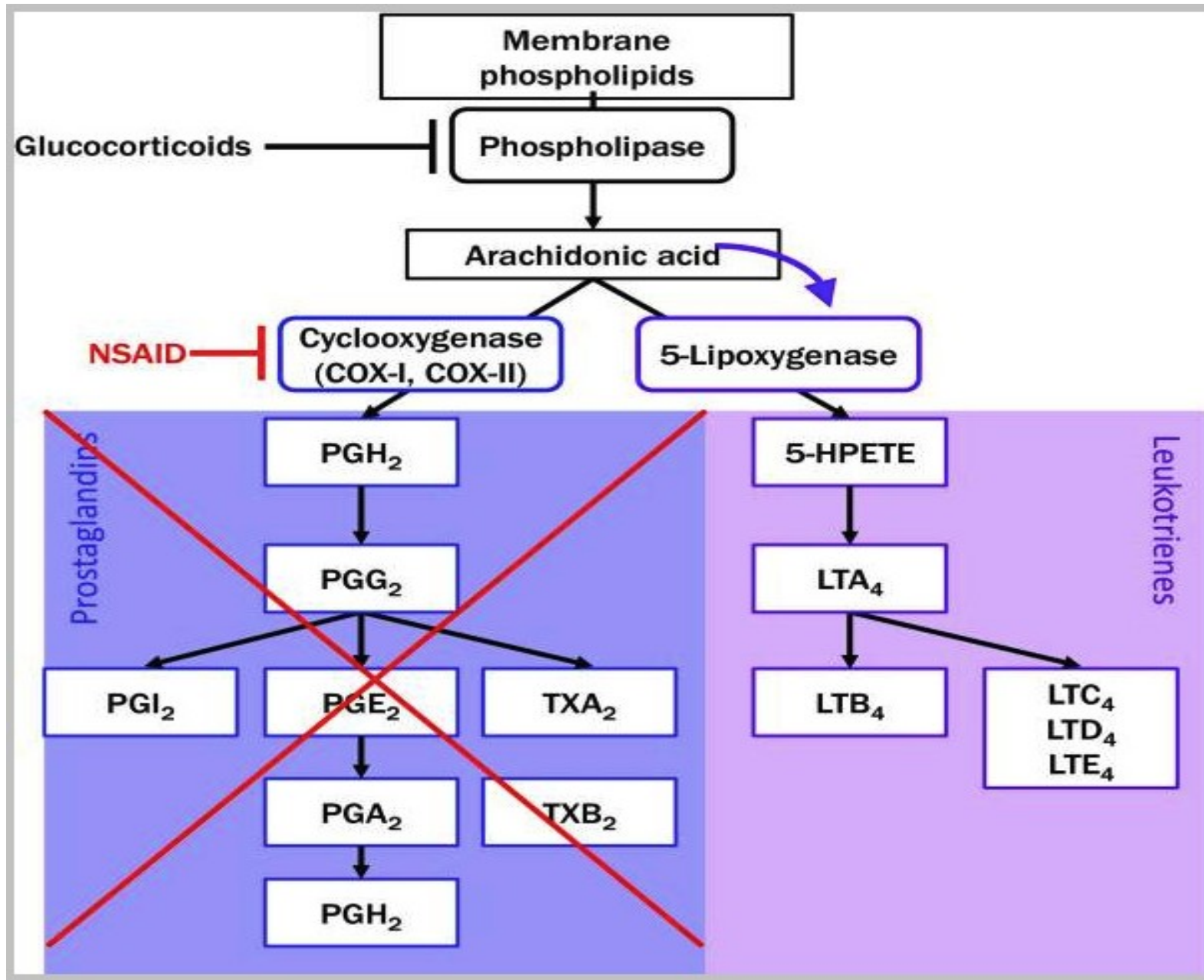
Prof. Dr. Yücel Arman

NSAİ'lerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflaması

Sınıflar	Örnekler	Sınıflar	Örnekler	
Salisilik Asit Türevleri	Asetil salisilik asit	Propiyonik Asit Türevleri	İbuprofen	
	Metil salisilat		Flurbiprofen	
	Sodyum salisilat		Ketoprofen	
	Diflunisal		Naproksen	
	Sulfasalazin		Taiprofenik asit	
Asetik Asit Türevleri	Asetmetazin	Enolik Asit Türevi	Oksikamlar	Meloksikam
	İndometazin			Tenoksikam
	Diklofenak			Piroksikam
	Etodolak			Lornoksikam
	Ketorolak		Pirazolonlar	Fenilbutazon
	Nabumeton			Propifenazon
	Sulindak			Metamizol
	Tolmetin			Oksifenbutazon
Antranilik Asitler (Fenamatlar)	Etofenomat	Sulfonanilidler	Nimesulid	
	Mefenamik asit	Selektif COX-2 inh	Celecoxib	
	Tolfenemat			

NSAİİ-Bilinen Etkileri

- ✓ Analjezik
- ✓ Antiinflamatuvar
- ✓ Antipiretik
- ✓ Antiplatelet



NSAİ'ler siklooksijenaz enzimi (COX-1 ve COX-2) üzerinden etkilerini gösterirler

Arachidonic Acid

COX-1



GIT : cytoprotective
↓ HCl secretion
↑ Mucus production
Kidney : cytoprotective
vasodilation

Platelet : (TXA_2) :
enhance platelet
aggregation

Arachidonic Acid

COX-2



Macrophages :
inflammatory mediators
Kidney : cytoprotective
vasodilation
↑ Na and fluid excretion

Highly selective COX-1 inhibitors	
Acetylsalicylic acid	Oral (OTC)
Antipyrine–benzocaine	Otic only (OTC)
Benoxaprofen	Oral
Diclofenac	Oral, topical
Etodolac	Oral
Fenoprofen	Oral
Flurbiprofen	Oral
Ibuprofen	Oral (OTC)
Indomethacin	Oral
Ketoprofen	Oral, topical
Ketorolac	Oral, IM, IV, nasal
Meclofenamate	Oral
Dipyrrone	Oral
Mefenamic acid	Oral
Naproxen	Oral (OTC)
Oxaprozin	Oral
Piroxicam	Oral
Tolmetin	Oral

Weakly selective COX-1 inhibitors	
Acetaminophen	Oral (OTC)
Choline magnesium trisalicylate	Oral
Diflunisal	Oral
Salsalate	Oral
Highly selective COX-2 inhibitors	
Celecoxib	Oral
Etoricoxib†	Oral
Lumiracoxib†	Oral
Parecoxib†	IV, IM
Preferentially selective COX-2 inhibitors (COX-1 inhibition at high doses)	
Meloxicam	Oral
Nabumetone†	Oral
Nimesulide†	Oral, topical

NSAİİ Kullanımında

- Hastanın komorbiditeleri ve birlikte kullanılan ilaçlar önemli !
- Hastalar arasında NSAİİ'lere verilen yanıtlar arasında farklılıklar söz konusu olabilir
- Aynı hasta farklı NSAİİ'lere farklı yanıtlar verebilir

NSAİ İlaç Dozu

- ✓ NSAİ dozu en düşük etkili dozdan başlanmalı sonrasında maksimum antiinflamatuvar aralığa kadar titre edilmelidir
- ✓ NSAİ'ye yetersiz yanıt öyküsü olan hastalarda, yeterli bir antiinflamatuvar dozun kullanılıp kullanılmadığının belirlenmesi önemlidir.

Uygun NSAİİ için deneme süresi ve ilaç sınıfını değiştirmenin rolü

- ✓ Yanıt için yaklaşık 2 hafta beklenebilir. İki hafta sonraki yanıt, 12 haftada görülen daha uzun vadeli yanıtın öngörücüsüdür.
- ✓ Bir sınıftan bir NSAİİ'ye yetersiz yanıt veren hastada, farklı bir sınıftan bir NSAİİ'nin verilmesi makul bir terapötik seçenektir

NSAİİ Kullanımında Laboratuvar Takibi

- ✓ Kronik olarak günlük NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda, özellikle de sürekli antienflamatuar doz kullanımı söz konusu olduğunda, yılda en az bir kez
 - Tam kan sayımı
 - Kan re azotu ve kreatinin
 - Aspartat aminotransferaz ölümü yapılır.
- ✓ Anemi, böbrek yetmezliği ve ilaca bağlı karaciğer hasarı gibi yan etki riski yüksek olan hastalarda genellikle daha sık test yapılması gerekir.

İlaç etkileşimleri ve komorbiditeler

- ✓ NSAİİ'ler gastrointestinal, renal veya kardiyovasküler açıdan yüksek risk altında olan hastalarda kullanıldığında advers etki riski daha yüksektir.
- ✓ NSAİİ'ler çok sayıda ilaçla etkileşime girebilir.
- ✓ Bu nedenle, advers etkilerden kaçınmak için, NSAİİ tedavisi ile etkileşime girebilecek komorbiditeleri ve diğer tedavileri belirlemek üzere dikkatli bir öykü almak önemlidir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

NSAİİ'ler vazodilatör ve natriüretik prostaglandinleri bloke ederek ve hiperkalemiyi güçlendirerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkinliğini azaltabilir.

Düşük doz aspirin

- ✓ Aspirin trombosit COX-1'i geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe eder ve bu nedenle ikincil trombotik kardiyovasküler olay riskini azaltmada kanıtlanmış faydaları vardır.
- ✓ Asetil salisilik asitin bu özelliği, NSAİİ'ye ihtiyaç duyan hastalarda kullanılmaya devam edilmesini gerektirecek kadar önemli olabilir.

Düşük doz aspirin

- ✓ İbuprofen veya naproksen gibi bazı seçici olmayan NSAİ'ler asetil salisilik asitin faydalı etkisini zayıflatabilir.
- ✓ Bu nedenle, kardiyovasküler koruma için düşük doz aspirin alan hastalarda mümkünse düzenli NSAİ kullanımından kaçınılmalıdır.
- ✓ Aspirin kullanan ve ara sıra kısa süreli olarak NSAİ'ye ihtiyaç duyan hastalarda, aspirin NSAİ'den en az iki saat önce alınmalıdır.

Glukokortikoidler

- ✓ Glukokortikoidler bir NSAİİ ile birlikte kullanıldığında peptik ülser hastalığı riski, her ikisinin de tek başına kullanımına kıyasla önemli ölçüde artar.
- ✓ Bu tür bir tedavi gastrointestinal toksisiteyi önlemek için ek önlemlerin alınmasını gerektirebilir.

Varfarin ve diğer antikoagölanlar

- ✓ K vitamini antagonisti ve NSAİ ilaçların birlikte kullanımı gastrointestinal toksisite, INR'de artış ve trombosit fonksiyonu ile etkileşim gibi birçok mekanizma yoluyla kanama riskini artırır.
- ✓ Bundan dolayı antikoagölan kullanan hastalarda seçici olmayan NSAİ kullanımından kaçınmak gerekir.
- ✓ Koksibler (örn. selekoksib) gibi trombosit fonksiyonunu etkilemeyen NSAİ'ler, düşük kardiyovasküler riski olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılabilir

Diğer ajanlar

NSAİİ'lerle etkileşime girebilecek veya NSAİİ'lerle birlikte kullanıldığında sorun yaratabilecek ek ajanlar arasında

- ✓ SSRI'lar
- ✓ Aspirine ek olarak antiplatelet ajanlar
- ✓ Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus)
- ✓ Digoksin
- ✓ Diüretikler
- ✓ Lityum ve diğer ilaçlar bulunur.

NSAİİ kullanımı ve komorbiditeler

Belirli hasta gruplarında seçici olmayan NSAİİ'lerin veya koksiblerin kullanımından kaçınıyoruz veya bunları özellikle dikkatli kullanıyoruz

Gastrointestinal Hastalık

- ✓ Tüm NSAİİ'ler artmış GI risk ile ilişkilidir.
- ✓ Önemli gastrointestinal (GI) toksisite genellikle birkaç hafta boyunca başlamaz, ancak indometasin veya ketorolak gibi bazı NSAİİ'lerle 7 gün kadar erken dönemde ortaya çıkabilir
- ✓ NSAİİ tedavisi mümkün olan en düşük dozla ve en kısa süreli olarak uygulanmaya çalışılmalıdır

NSAİ ve Gastrointestinal Toksisite

- GI risk faktörleri
- Hastanın helicobacter pylori (H. pylori) durumu
- NSAİ'nin spesifik türü ve dozu ile ilişkilidir.

ACG'nin 2009 yılı kılavuzunda, NSAİİ kullanan hastalar gastroduodenal toksisite açısından yüksek, orta veya düşük risk altında olarak sınıflandırılmıştır

Yüksek risk: Komplike ülser öyküsü veya ≥ 3 risk faktörü olarak tanımlanmıştır

Orta risk: Bir veya iki risk faktörünün varlığı olarak tanımlanmıştır

Düşük risk: Dört risk faktöründen hiçbirinin bulunmaması olarak tanımlanmıştır

Risk Faktörleri

1. Komplike olmayan ülser öyküsü
2. Yaş >65
3. Yüksek doz NSAİİ tedavisi
4. Eş zamanlı aspirin (düşük doz dahil), glukokortikoid veya antikoagülan kullanımı

NSAİİ ve Gastrointestinal Toksisite

NSAİİ'leri kullanmak zorunda kaldığımızda, tedavi için en az toksik ilaçlar (naproksen, orta dozda selekoksib veya alternatif olarak günde 3 g'a kadar asetaminofen veya düşük doz ibuprofen) seçilmelidir.

Orta ve Yüksek Riskli Gİ Toksikite Durumunda

Proton pompa inhibitörü (PPI) ilk seçenektir

Misoprostol

Tolere edilemeyen durumlarda H2 reseptör antagonisti

Peptik ülser hastalığı veya ülser komp. öyküsü olan hastalarda

H. pylori için test yapılması ve pozitifse

eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir

Hastada açıklanamayan kan kaybına bağlı anemi, demir eksikliği, şiddetli dispepsi gelişirse veya GİS kanaması görülürse

NSAİİ kaynaklı bir gastrointestinal komplikasyondan şüphelenilmelidir

Kardiyovasküler hastalık ve hastalık riski

- ✓NSAİİ'ler kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastalarda, MI, inme, KY, unstable angina veya hipertansiyon dahil olmak üzere artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir.
- ✓KVH'sı olan veya riski yüksek olan hastalarda, hem nonselektif NSAİİ'ler hem de koksiblerin kullanımı kısıtlanabilir.
- ✓Çoğu kardiyovasküler hastalığı olan hasta ASA, ASA artı bir P2Y12 reseptör blokeri veya oral antikoagülan içeren uzun süreli antitrombotik tedavi almaktadır. NSAİİ tedavisinin eklenmesi, özellikle GI kanaldan kaynaklanan kanama riskinin artmasına neden olur.

Kronik böbrek hastalığı ve hastalık riski

- ✓ İntrinsik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği veya sirozu olanlar ve diüretik tedavisi alanlar gibi böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda, vazodilatör renal prostaglandinlerin sentezi renal perfüzyonun korunmasına yardımcı olur
- ✓ Bu koruyucu yanıtta bir NSAİİ ile müdahale edilmesi renal iskemiye ve plazma kreatinin konsantrasyonunda yükselmeye yol açabilir.

Kronik böbrek hastalığı ve hastalık riski

- ✓NSAİİ kullanan tüm hastaların yaklaşık %1-5'inde advers böbrek olayları meydana gelmektedir
- ✓NSAİİ kullanımı AKI riskini yaklaşık iki kat artırır ve ilacın kesilmesinden sonra risk azalır
- ✓**NSAİİ Kaynaklı AKI Riskini Arttıran Durumlar**
 - ✓Kronik böbrek hastalığı
 - ✓Agresif diürez, kusma veya ishal nedenli hacim azalması
 - ✓Bazı ilaçlar, öz. diüretikler, ACE inhibitörleri veya ARB'ler
 - ✓İleri yaş, özellikle >65 yaş

Kronik karaciğer hastalığı ve hepatik siroz

- ✓ NSAİİ'ler artmış varis kanaması riski, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve diüretiğe dirençli asit gelişimi ile ilişkilidir.
- ✓ Bu nedenle, ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda NSAİİ'lerden (aspirin dahil) genellikle kaçınılmalıdır.

ÖZET OLARAK

- NSAİİ tedavisi ile etkileşime girebilecek komorbiditeleri ve diğer tedavileri belirlemek üzere dikkatli bir öykü almak önemlidir.
- GI toksisite açısından riskli hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılamıyor ise en az riskli olanlar tercih edilmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır
- KVH'sı olan veya riski yüksek olan hastalarda, hem nonselektif NSAİİ'ler hem de koksiblerin kullanımı kısıtlanabilir.
- NSAİD'lere bağlı gelişen nefrotoksisite riskini arttıran durumlara dikkat edilmelidir