

# Oral NSAİİ'lerin Etkinlik ve Güvenlik Açısından Yeri

## *Efficacy and Safety of Oral NSAIDS*

**Dr. Bahar DERNEK,**  
**Dr. Fatma Nur KESİKTAŞ,**  
**Dr. Merve Yıldız YARDIMCI**  
İstanbul Fizik Tedavi ve  
Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**  
İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Bahçelievler, İstanbul

**Tel/phone:** +90 212 496 50 00  
**E-mail:** bahardernek@gmail.com

**Anahtar Kelimeler:**  
NSAİİ, Etkinlik, Güvenlik,  
Ağrı

**Keywords:**  
NSAID, Efficacy, Safety,  
Pain

**Geliş Tarihi - Received**  
25/01/2017  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
17/02/2017

### Öz

Oral ve Topikal NSAİİ günümüzde klinisyenler tarafından ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Oral NSAİİ kullanımı yan etki olarak gastrointestinal problemlere (peptik ülser, gastrointestinal kanama vs.), renal fonksiyon bozukluklarına ve kardiyovasküler problemlere yol açabilmektedir. Bu ilaçların sistemik yan etkilerinden dolayı, kullanım öncesi hasta detaylı incelenmeli, komorbid faktörler açısından değerlendirilmelidir.

### Abstract

Oral and Topical NSAIDs are frequently used by clinicians in pain treatment. The use of oral NSAIDs may cause side effects such as gastrointestinal problems (peptic ulcer, gastrointestinal bleeding etc.), renal dysfunction and cardiovascular problems. Due to systemic side effects of these drugs, the patient should be examined thoroughly before use and should be evaluated in terms of comorbid factors.

Oral nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), günümüzde ağrı ve osteoartrit başta olmak üzere çeşitli hastalıklara sekonder ortaya çıkan enflamasyonun tedavi edilmesinde kullanılmaktadır (1). Tarihte ilk NSAİİ salisilik asitten asetile edilerek üretilmiştir. 1897 yılında, yan etkisinin fazla ve tadının kötü olması dolayısıyla sodyum salisilat tuzunun yapısı kimyasal yollarla değiştirilerek asetil salisilik asit üretilmiştir (2). Asetil salisilik asit "Aspirin" olarak markalaştırılmış ve kronik ağrı ile enflamasyon tedavisinde en popüler ilaç haline gelmiştir (3, 4). Günümüzde ise NSAİİ, 7 ayrı sınıfa ayrılır ve çok çeşitli endikasyonlarda kullanılır, Herbirinin güvenlik ve yan etki açısından farklı özellikleri olmasına karşın güvenlik açısından olan problemler net olarak çözüme kavuşturulamamıştır (4). NSAİİ'nin etki mekanizması genel olarak Siklooksijenaz-1 (cyclo-oxygenase-1;COX-1) ve Siklooksijenaz-2 (cyclo-oxygenase-2;COX-2) enzimlerinin inhibe edilmesine dayanır. COX enzimleri genel olarak arazidonik asidin, ağrı, ateş ve enflamasyon kaskadında ciddi etkileri olan prostaglandinlere dönüşümünde rol oynamaktadır (5, 6). COX-1 enzimi vücutta, özellikle monosit ve trombositlerin içeriğinde olmak üzere, birçok dokuda görev yapmaktadır ve özellikle gastrointestinal sistem (GİS) ve renal fonksiyonlar açısından önemlidir (7,8). Ayrıca endotel, renal toplayıcı tübüller ve seminal veziküllerde de yoğun miktarda bulunur (8).

Bu dağılım NSAİİ'lerin etkilerini anlayabilmek açısından önemlidir. COX-1 inhibisyonu ile GİS ve renal fizyoloji açısından çok önemli olan, enzimin sitoprotektif etkileri de inhibe edilir. COX-1 inhibisyonu ile proagregan tromboksan A2 oluşumu engel-

lenir ve sonuç olarak trombosit agregasyonu azalır ve bu durum aşırı kanamaya neden olabilir (7,8). COX-2 enzimi özellikle enflamasyon ve tümörögenez gibi ciddi patofizyolojik durumlarda yer alır. COX-2 ile ortaya çıkan prostoglandinlerin düzeyi enflamasyon ve malignensilerde çok belirgin olarak artar. Bununla beraber bu grup prostoglandinlerin çoğu santral sinir sisteminde , trakeada ve böbreklerde de eksprese olur. Teorik olarak COX-2'nin selektif inhibisyonu ile gastrik mukoza ve trombosit aktivitesi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaz (9).

Ancak COX-2 inhibisyonu ile bazı enflamatuvar mediyatörler, antitrombotik prostasiklin ve protrombotik tromboksan A2 arasındaki dengeyi bozarak, aterogenezin progresyonuna neden olabilir ve bu durum miyokardiyal hasar ile sonuçlanabilir (8,10). GİS ve renal yan etkilere ek olarak, hemen tüm oral NSAİİ'lerde renal yan etki riski bulunmaktadır (7). Renal yan etkiler arasında elektrolit retansiyonu, azalmış glomerüler filtrasyon, nefritik sendrom, nefrotik sendrom, renal papiller nekroz, hiperkalemi ve kronik renal yetmezlik bulunmaktadır (7,11).

Renal yan etkiler daha çok yaşlı bireylerde ortaya çıkabilmekle beraber özellikle hastalarda renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği ve diyabet gibi komorbid faktörler var ise renal yan etkilerin ortaya çıkma riski de artmaktadır. Renal yan etkiler açısından yapılan çalışmalar yeterli olmamakla beraber özellikle fenoprofen ve indometazinde nefrotoksosite riski daha fazladır. Yaşlı bireylerdeki renal yan etkilerdeki en önemli bir diğer sorun, NSAİİ 'lerin kesilmesini takiben de kan üre nitrojeni ve kreatinin klirensindeki artışın devam edebilmesidir (7). NSAİİ başlanması planlanan tüm hastaların tam kan değerleri, özellikle kreatinin, üre gibi değerlerine mutlaka bakılmalıdır. Oral NSAİİ, genel olarak ulusal ve uluslararası kılavuzların çoğunda, parasetamol ve/veya topikal NSAİİ'lere cevap vermeyen osteoartrit olgularında analjezik amaçlı olarak önerilmektedir (12, 13). Oral NSAİİ'nin özellikle ağrı üzerinde orta düzeyde etkileri bulunmakla beraber parasetamole göre özellikle diz ve kalça osteoartritte hasta memnuniyeti açısından da daha üstündür (14). COX-2 selektif, parsiyel selektif veya non-selektif NSAİİ'lerin ağrı kontrolünde benzer etkileri bulunmaktadır (15). Dolayısıyla ilaç seçiminde ilacın güvenliği (risk faktörleri ve komorbid hasta özellikleri gözönünde bulundurulur) en önemli tercih sebebidir. Oral NSAİİ'lerin yan etkilerini gastrointestinal (GİS) ve kardiyovasküler sistem (KVS) komplikasyonlar bağlamında iki ayrı grupta değerlendirebiliriz (16). Dolayısıyla bu grup ilaçları fayda-zarar ekseninde değerlendirirken GİS ve KVS güvenlik profiline göre tedavi açısından karar vermek gereklidir (17). Özellikle yaşlı bireylerde NSAİİ'lerin yan etkileri yaşamı tehdit eden daha ciddi boyutlara ulaşabilmektedir (1). Oral NSAİİ'lerin en sık karşılaşılan üst GİS komplikasyonları; peptik ülser perforasyonu, obstrüksiyon ve kanamadır (7,8). COX-2 selektif ajanlar daha az GİS ülser komplikasyonları ile karakterize iken, üst GİS komplikasyonları açısından risk genel olarak yüksektir. Oral NSAİİ'ler arasında risk açısından değişkenlik mevcuttur (18,19). Piroksikam,

ketorolak ve azapropazon üst GİS komplikasyonları açısından yüksek riske sahip iken, aseklofenak, selekoksib ve ibuprofende risk daha düşüktür (18).

İndometazin ile olan üst GİS komplikasyonları, indometazinin pro-drug yapısındaki öncül bileşiği olan asemetazin ile daha düşük düzeyde tutulabilir. Asemetazin, gastrik mukozada COX-1 enzimi üzerine daha az etkilidir ve özellikle osteoartrite bağlı ağrıların tedavisinde indometazin kadar etkilidir (20). Nabumeton, etkinlik açısından diğer NSAİİ ilaçlara benzemekle beraber, güvenlik açısından (mide perforasyonu, ülser veya kanama, vs.) diğer ilaçlardan daha üstündür (21,22). Birçok NSAİİ ilacın özellikle yüksek dozlarında üst GİS komplikasyonu da yüksek risklidir. Dolayısıyla günümüzde genel kabul olan görüş düşük doz NSAİİ'lerin kısa süreli kullanımınıdır. NSAİİ ilaçlar ile ortaya çıkan KVS komplikasyonları oldukça karmaşık mekanizmalarla ilişkidir. Selektif veya nonselektif NSAİİ'lerin hemen tamamında ciddi KVS yan etki riski mevcuttur (16). Özellikle koksib ve diklofenak grubu NSAİİ kullanımı ile majör vasküler olay riski yüksek bulunmuştur (23).

Düşük doz selekoksib kullanımı (100-200 mg/gün) ile KVS yan etkiler, diğer koksiblere ve diklofenaka göre daha düşük risklidir (16). Özellikle ibuprofende olmak üzere bu grup ilaçlarda majör koroner olaylar daha sık olabilir (23). Herhangi bir NSAİİ ile inme riski arasında henüz net bir ilişki yoktur ancak bir metaanalizde ibuprofen ile inme riskinin arttığı yönünde bulgular mevcuttur (24). İndometazin, sülindak ve meloksikam ile akut MI arasında ciddi düzeyde bir ilişki görülürken, nabumetonda bu risk daha düşük düzeydedir. Tüm koksibler içerisinde rofekoksib akut MI açısından en düşük riske sahip iken, selekoksib (tüm dozları) ve düşük doz valdekoksib (20 mg/gün) MI açısından düşük riske sahiptir (25).

NSAİİ'ler arasında etkinlik ve güvenlik açısından minör farklar bulunmasına karşın, bu grup ilaçlar ile gastrik toksite, hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokard hasarı ve renal yetmezlik gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (7,26). NSAİİ'ler kullanılırken, sürekli kullanımdan çok, belli aralarla kullanım tercih edilmelidir. Ayrıca günümüzde NSAİİ kombinasyonlarının tekli tedavilere göre bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Bu durum hem yan etki hem de kost etki açıklarından uygun değerdir (16).

Sonuç olarak NSAİİ başlanması düşünülen tüm hastaların anamnezi dikkatli alınmalı, eşlik eden komorbid faktörler gözöüne alınmalıdır. Risk faktörleri varlığında, ilaca başlamadan mutlaka tam kan, kreatinin, üre, vs gibi değerlere bakılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Roth SH, Anderson S. The NSAID dilemma: managing osteoarthritis in high-risk patients. *Phys Sportsmed.* 2011;39:62-74. doi: 10.3810/psm.2011.09.1922. Review.
2. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ.* 2000;321(7276): 1591-1594
3. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: gastropathy, deaths, and medical practice. *Ann Intern Med.* 1988;109(5):353-354.

4. Roth SH. Understanding the COX-2/NSAID dilemma. *Drugs*. 2005;65(14):1915–1917.
5. Henry D, McGettihan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;135:43-9
6. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98-101
7. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(6):669–681.
8. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(6):669–681.
9. Chaiamnuay S, Allison JJ, Curtis JR. Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19):1837–1851.
10. Weir MR, Sperling RS, Reicin A, Gertz BJ. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J*. 2003;146(4):591–604.
11. Radford MG, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA*. 1996;276(6):466–469.
12. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of European Society for Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253-63
13. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: methods, evidence and recommendations. Report No. CG177. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; February 2014
14. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:931-9.
15. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. Rockville, MD: Available from: ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485\(pdf/TOC.pdf\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485(pdf/TOC.pdf)); October 2011
16. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009.
17. FDA. News release: FDA announces series of changes to the class of marketed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Available from: (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108427.htm>)
18. Castellsague J, Tiera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications : a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012;35:1127-46.
19. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA, Variability among nonsteroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding *Arthritis Rheum* 2010;62:1592-601.
20. Chou CT, Tsai YY. A double-blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of acetaminophen for the management of osteoarthritis. *Int J Clin Pharm Res* 2002;12:1-6.
21. Freston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med* 1999;107:78S-88S
22. Lipani JA, Poland M. Clinical update of the relative safety of nabumetone in long-term clinical trials. *Inflammopharmacology* 1995;3:351-61.
23. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
24. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hilderbrand P, Tschannen V, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J* 2011;342:c7086
25. Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both elective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis: selectivity is with the patient, not the drug class, EULAR 2005 June 8-11 Vienna, Austria; 2005.p. OP0091.
26. Pressly TA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory medications: a therapeutic dilemma. *J La State Med Soc*. 1992;144(12):575–578.