**Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar**

            Ağrı ve ağrılı olaylar, hekime başvuru nedenleri arasında hemen ilk sırayı alan yakınmalardır. Analjezik ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ise antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlardandır. Artritler ve ilaç kullanımı ise tüm çabalara ve bilimsel aşamalara karşın hata yapma ve seçimde güçlük çekilen bir konu olup modern yaklaşımlar çok sık değişmektedir.

            Sorunun büyüklüğünü tanımlamak için dünya çapındaki istatistiklere bakmak yararlı olabilir. Sık görülen artritler olan osteoartritin prevalansı %10-20, romatoid artritin ise %1-2 olup bu hastaların en az yarısı NSAİ kullanmaktadır. Toplumda NSAİ kullanım prevalansı ise %5 olarak hesaplanmaktadır.

            Analjezik ilaçlar:

            a. Opioidler (narkotikler)

            b. Adjuvan analjezikler

            c. Nonopioid analjezikler (narkotik olmayan analjezikler):

            i. Parasetamol ve Aspirin

            ii. NSAİ şeklinde özetle sınıflayabiliriz.

            Klasik NSAİ genel anlamda analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar ve kısmen de ürikozürik etkiler nedeniyle kullanılmaktadırlar. Artritlerde kullanım nedenleri ise analjezik ve antiinflamatuvar etkileridir. Bu grup ilaçlar ise Tablo 1’deki gibi sınıflanmaktadır.

            NSAİ'lerin kısa tarihçesine bir göz atıldığında ilk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asitin tanımlandığı ve ilk Aspirin tabletinin 1898'de sentezlendiği dikkati çeker. NSAİ isminin 1949 ilk kullanıldığı fenilbutazon'un sentezlenmesi ile eş zamanlıdır. 1971'de bu serüven Dr. John Wyane'in etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar ve ilk siklooksijenaz emilimini tanımlaması ile yeni bir boyut kazanırken John Wayne’e de Sir ünvanı ve Nobel yolu açılmıştır. 1976’da ise serüvende yeni bir durak olan prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz=COX) enzimi elde edilmiş, böylece NSAİ'in etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profili üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır. Bu konu da son gelişme 1990’ların başında COX'un tek bir molekül olmadığı ve birden fazla izomerlerinin farklı işlevlerinin olduğunun gösterilmesi olmuş ve böylece klinik çalışmalarda yeni bir boyut kazanmıştır.

            A. Kimyasal yapılarına göre

I. Karboksilik asitler:

            a. Salisilik asit ve esterleri

            b. Antranilik asit türevleri: Flufenamikasit, mefanamikasit

II. Asetik Asitler:

            a. Fenilasetik Asit: Diklofenak, fenklofenak

            b. Karbo ve heterosiklik asitler: İnfometazin, etodolak, sulindak, tolmeltin

III. Propronik asitler: Ebuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, suprofen, naproxen, fenoprofen, tiaprofenik asit

IV. Fenamik Asitler: flufenamik, mefenamik, meklofenamik

V. Enolik Asitler:

            a. Pirazolonlar: fenilbutazen, oksifenbutazon, azopropazon

            b. Oksikamlar: piroksikam, pesoksikam, sudoksikam

VI. Nonaisidik Ajanlar: prokuazom, traramid, pflunizol, naubmetan

            B.Yarı Ömürlerine Göre

I. Uzun yarı ömürlü ilaçlar (10-12 saat)

            1. Azopropazon

            2. Diflunosel

            3. Perbufen

            4. Nabumeton

            5. Naproksen

            6. Oksaprazosin

            7. Fenilbutazon

            8. Piroksikam

II. Kısa yarı ömürlü ilaçlar (6 saat den az)

            1. Diklofenak

            2. Etodolak

            3. Fenoprofen

            4. Flufenamik Asit

            5. Flurbiprofen

            6. İbuprofen

            7. Indometazin

            8. Ketoprafen

            9. Pirprofen

            10. Traprofenik asit

            11. Tolmetin

            Genel etkilerini yukarıda sıraladığımız NSAİ` ler iki yolla etki göstermektedir:

            1. Siklooksijenaz (COX)

            2. Lipoksijenaz.

COX enzim aktivitesi ile membran fosfolipitlerinden prostaglandin sentezine giden yol kontrol edilmekte olup bu enzimin NSAİ ile inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezinin, lipoksijenaz yolu ile ise lökotrienlerin sentezi inhibe edilmektedir. İnflamasyonun inhibisyonunda klasik NSAİ'ların baskıladığı başlıca yol COX inhibisyonudur.

            NSAİ’lerin Genel Etki Mekanizmaları:

            1. COX inhibisyonu, prostoglandin sentezinin baskılanması

            2. Lipoksijenaz inhibisyonu: Lökotrien sentezinin baskılanması

            3. Süperoksit üretiminin baskılanması

            4. Lizozomal enzim salınımının baskılanması

            5. Hidrojen peroksit yapımının inhibisyonu

            6. Hücre membranında fosfolipaz-C aktivitesinin inhibisyonu

            7. Kıkırdak metabolizmasına etki, kondroprotektif ya da kondrodestrüktif etki

             8. Lenfoit transformasyonu ve DNA sentezinin azaltılması

             9. Santral analjezik etki

            10. Bradikine bağlı inflamatuvar olayların baskılanması

            11. Plazma proteinlerinden antiinflamatuvar etkili peptit oluşturulması

            12. Nötrofil agreasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan sinyallerin inhibisyonu

            13. Granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunun inhibisyonu

            Bu grup ilaçların farmakokinetik özelliklerine bakıldığında şöyle genellenebilir: Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir. Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür. Bazılarının sinoviumda birikme özellikleri vardır. Kronik böbrek yetmezliğinde atılımları azalır.

            Yan etkileri ise oldukça geniş bir spektruma dağılır ve çok renkli bir tablo gösterir.

            NSAİ Yan Etkileri

            1. GİS’de; dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GIS kanaması, barsak inflamasyonu

            2. GÜS’de; glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği; papiler nekroz

            3. Pulmoner; bronkospazm astım provokasyonu, pnömonitis

            4. Nöropsikiatrik; başağrısı, başdönmesi, huzursuzluklar, epilepsi provokasyonu, aseptik menenjit

            5. Dermatolojik; ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç eropsiyonu

            6. Hematolojik; kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz

            7. Hepatik; toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği

            NSAİ'lerin Diğer İlaçlarla Etkileşimleri:

            1. Oral antikoagülanların etkisini artırırlar

            2. Lityumun atılımını azaltırlar

            3. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar

            4. Fenitoin düzeyini artırırlar

            5. Digoksin düzeyini artırırlar

            6. Aminoglikozidlerin düzeyini artırırlar

            7. Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar

            8. Probenesit bu ilaçların atılımını yavaşlatır

            9. Barbitüratlar bu ilaçların metabolik klirensini artırır

            10. Kafein emilim hızlarını artırır

            11. Kolestiramin emilimlerini yavaşlatır.

            Uygun ilaç seçiminde yapılan hata oranları pek çok çalışmada %20'leri geçmektedir. ABD'de her gün 13 milyondan fazla kişinin NSAİ kullandığı ve yıllık ederinin 1 milyar dolar üzerinde olduğu, tüm dünyada ise 1995 yılında  5.7 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Oluşan gastrointestinal sistem komplikasyonlarının maliyeti 0.8-1.6 milyar dolar ve her yıl bu nedenle hastaneye yatan hasta sayısı ise 200-400 bin arasında değişmektedir. Yine ABD'de NSAİ kullanımına bağlı GİS komplikasyonu ve buna bağlı mortalite hızı sigara ve kanserden ölümlerden sonra en sık üçüncü neden ve %0.2 olarak verilmektedir.

            Yine yapılan çalışmalarda hastaların çoğunun ilaca bağlı GİS yan etki ortaya çıkmadan önceki dönemde asemptomatik olduğu bildirilmektedir (Singh ve ark.: %81, Amustrens, Blower: %58). Literatürde GİS intoleransı %30, endoskopik ülser prevalansı ise %10-30 arasında rapor edilmektedir. Avrupa'da üst GİS kanaması nedeniyle her gün hastaneye yatırılmakta olan 1000 kişiden 400'ünde kanama/perforasyon doğrudan NSAİ'lere bağlanmaktadır. Bütün bu rakamlar konunun ne denli önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ve farmako-ekonomik yaklaşımların (doğrudan ve dolaylı) sorunun boyutunun ne kadar düşündürücü olduğunu vurgulamaktadır.

            Çözüm:

            Özellikle klasik ilaçlar kadar terapötik etkili buna karşılık güvenlik profili daha yüksek (yan etki sıklığı önemli ölçüde daha az) yeni seçenekler bulmak.

Bu seçeneklere örnek olarak üretilen ve COXIB'ler diye bilinen ilaçlar, yukarıda sayılan yan etkinin dokuda yerleşen ve yapısal diye bilinen COX1'i inhibe etmeden inflamatuvar alanda görülen ve indüklenebilir COX inhibisyonu yapmaktadırlar. Yani COX1 daha çok mide, barsak, böbrek ve trombositlerde bulunmaktadır, buna karşılık COX2 makrofajlar, sinoviositlere ve endotel hücreleri tarafından yapılmaktadır. Klasik NSAİ her iki enzimi birden inhibe ederken COX2 inhibitörleri indüklenebilir COX2'yi inhibe etmekte ve yapısal yan etki ortaya çıkmaksızın inflamasyonu baskılamaktadır.

            Bu yaklaşımla COX inhibitörleri ise şöyle sınıflandırılmaktadır:

            1. COX1 Spesifik Ajanlar: Düşük doz Aspirin gibi, COX2'inhibiyonu yapmadan COX1 inhibisyonu

            2. COX Nonspesifik Ajanlar: Konvansiyonel NSAİ, her iki enzimi de inhibe edenler

            3. COX2 Selektif Ajanlar: Klinik terapötik dozlarda insan ve hayvanda CO2 inhibisyonu yaparken artan dozlarda belirginleşen COX1 inhibisyonuna neden ourlar (meloksikam, nabumetane, nimesulid)

            4. COX2 Spesifik Ajanlar: Maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı COX, inhibisyonuna neden olmayan ajanlar (selekoksib, rofekoksib)

            COX2 spesifik ajanlarla yapılan klinik çalışmalar sonucunda ortaya çıkan sonuçlar şöyle özetlenebilir:

            - Tedavi edici dozların üzerinde bile kıyaslanılan konvansiyonel NSAİ'den daha düşük semptomatik ülser ve ülser komplikasyonlarına yol açmaktadır.

            - Düşük doz Aspirinle birlikte kullanılmalarına rağmen GİS yan etki profili değişmemektedir (selekoksib).

            - Methotrexate ve warfarin gibi ilaçlarla etkileşime girmedikleri icin RA ve antikoagülan tedavi gerektiren hastalarda emin olarak kullanılabilirler.

            - Trombosit agreasyonunu etkilemezler.

            - Klinik olarak ağrı ve inflamasyon üzerinde konvansiyonel NSAİ'ler kadar etkilidirler.

            - Uzun dönem kullanımlarına karşın hemoglobin ve hemetokrit düzeylerinde düşme olmamaktadır.

            - İleri yaşlarda kullanım konusunda yeterince deneyim bulunmakta olup, güvenilirdirler.

            - Periferik ödem yapma konusunda plaseboya göre artış olmakla birlikte konvansiyonel NSAİ’den bir farklılık göstermemektedirler.

            - Agrave hipertansiyon ve hipertansiyonda güvenilir olarak kullanılabilmekte ve önemli bir tansiyon artışına neden olmamaktadırlar.

            - Aşırı sülfonamid duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamaları gerekir.

            - Önemli ölçüde alerjik reaksiyon ya da astımlı hastalarda bronkospazma yol açtıklarını gösteren bir bulgu yoktur.

            - Böbrek fonksiyonları üzerinde özellikle selekoksibin olumsuz bir etkisi olmayıp, glomenüler filtrasyon hızı düşük hastalarda bile böbrek fonksiyonlarını etkilememektedirler. Kreatin düzeyinde artışa yol açmamaktadırlar.

            - Klinik olarak anlamlı karaciğer fonksiyon testi bozukluklarına yol açmamakta, gerek sınırda, gerekse laboratuvar değerleri üst sınırlarının üç katına kadar yükselmiş hastalarda bile enzim düzeylerinde değişikliğe yol açmamaktadırlar.

            - Özellikle selekoksib icin yapılan kardiyovasküler ve serebrovasküler olay insidansında artış çalışmasında konvansiyonel NSAİ'lere göre bir artış gösterilememiştir.

            \* Bu grup ilaçlar mükemmel olmamakla birlikte konvansiyonel ilaçlar kadar etkin ama yan etki ve güvenlik profili açısından daha güvenilir olup klinik ve laboratuvar açısından yeni ufuklar açabilecek nitelikte görünmektedir (Kanser riskini azaltmak, Alzheimer`in kontrolü vb.).

            \* Bu grup ilaçların çocuklar, hamile ve süt emziren annelikte kullanımına ilişkin yeterli bilgi birikimi yoktur. Bu konu ayrıntılı olarak araştırırılmalıdır.