



Dr. Aydan ORAL

## YAŞLILARDA OSTEOARTRİT TEDAVİSİNDE NONSTEROİDAL ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR: YAN ETKİLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

### NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN ELDERLY: ADVERSE EFFECTS AND DRUG INTERACTIONS

#### ÖZ

Yaşlanmayla birlikte sistemik hastalıkların artışı, yaşlı bireyleri birçok ilacı birlikte kullanmaya maruz bırakmaktadır. Yaşlılarda osteoartrite sık rastlanması nedeniyle, osteoartrit tedavisi için nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç kullanımı da yaygındır. Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların antiinflamatuar ve ağrı giderici etkilerinin yanısıra özellikle kardiyovasküler ve renal olumsuz yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bu olumsuz yan etkiler mevcut kardiyovasküler ve renal hastalıklar söz konusu olduğunda daha da olumsuz olabilmekte, üstelik nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlarla birlikte kullanılan diğer ilaçların olumsuz etkileşimleri sorunu daha da ağırlaştırmaktadır. Bu derlemede, klinisyenler olarak reçetelediğimiz nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların yaşlı hastalarımıza neler yapabileceğinin farkındalığını arttırmak üzere, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların yaşlılarda ülkemizdeki araştırmalarla belirlenmiş en sık rastlanan hastalıklarla ilişkisi ve birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşimleri irdelenecektir.

**Anahtar sözcükler:** Yaşlılar; Nonsteroidal Anti-inflamatuar ilaçlar NSAİİ; Yan etkiler; İlaç etkileşimleri, polifarmasi.

#### ABSTRACT

It is well known that elderly patients are frequently exposed to concomitant drug use due to the increase in systemic diseases with aging. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are frequently prescribed to the elderly in the treatment of osteoarthritis. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, along with their antiinflammatory and analgesic effects, are known to have adverse effects, more important of which are potential cardiovascular and renal side effects. These adverse effects worsen in the presence of cardiovascular and renal diseases, with adverse drug interactions putting the elderly in a much greater risk. In this review, in order to increase the awareness of the clinicians on what we are prescribing is actually doing, the adverse outcomes and interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other agents used for the treatment of diseases commonly seen in the elderly will be discussed.

**Key words:** Elderly; Non-steroidal antiinflammatory drugs NSAIDs; Adverse effects; Drug interactions, Polypharmacy.

Geliş: 21/7/2004

Kabul: 12/8/2004

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Çapa, 34390, İstanbul

İletişim: Prof. Dr. Aydan Oral, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Çapa, 34390, İstanbul

Tel: (0212) 531 83 19 • Fax: (0212) 631 11 67 • E-mail: aydanoral@excite.com



## GİRİŞ

Ülkemizdeki yaşlı popülasyonda (>60 yaş) gerçekleştirilen, 1944 olgu içeren çok merkezli bir çalışmada en sık karşılaşılan kronik hastalıkların hipertansiyon, osteoartrit, ve kalp yetmezliği olduğu ve bu hastalıkların incelenen örneklemede görülme sıklığının sırasıyla kadınlarda %36.9, %29.4, ve %14.8, erkeklerde ise %26.7, %14.5, ve %13.0 olduğu belirlenmiştir (1). Bir başka çalışma da ise, yaşlıların % 84'ünün ilaç kullandığı ve kullanılan ilaçlar arasında ilk sırayı non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) aldığı (%46.3) ve bunu kardiyovasküler sistem ilaçlarının (%37.8) takip ettiği belirtilmiştir (2). Ayrıca pratisyen hekimlerin 65 yaş ve üzeri kişilere reçete ettikleri ilaçların başında antihipertansifler (%17.6) gelmekte ve bunları analjezik/anti-inflamatuvar ilaçlar (%16.9) takip etmektedir (3). Bu veriler birçok yaşlıda birkaç sistemik hastalığın birlikte bulunabileceği ve polifarmasinin söz konusu olduğu sonucuna işaret etmektedir. NSAİİ'ler, özellikle yaşlı popülasyonda osteoartritteki ağrı ve inflamasyonun kontrolü için sıklıkla kullanılmaktadır. NSAİİ'lerin antipiretik, antiinflamatuvar ve ağrı giderici etkilerinin yanısıra kardiyovasküler, renal, hematolojik, dermatolojik ve nörolojik olumsuz yan etkileri olduğu bilinmektedir.

Yaşlılarda fizyolojik fonksiyonlarda oluşan değişiklikler ve bununla ilişkili olarak ilaçların farmakodinamiği (etkileri) ve farmakokinetiğindeki (absorpsiyonu, atılımı) meydana gelebilecek değişiklikler de gözönüne alındığında sistemik hastalıkları olan ve polifarmasideki geriatrik hastada osteoartrit tedavisinde NSAİİ reçetelerken ne denli dikkatli olmak gerektiğini gözler önüne sermektedir.

Osteoartritle birlikte başka sistemik hastalıkları olan ve o hastalıkları kontrolle yönelik başka ilaç kullanan yaşlı bireylerde osteoartrit tedavisi için kullanılan NSAİİ'lerin diğer hastalıklar üzerine olumsuz etkilerinin ve diğer ilaçlarla etkileşimlerinin olumsuz etkilerinin insidans ve prevalansları bilinmemektedir.

Bu derlemede, NSAİİ'lerin neden olabileceği yan etkilerin ve buna ilave olarak ilaç etkileşimlerinin olumsuz etkiler açısından riski çok daha fazla arttırılabileceğinin farkındalığını arttırmak amacıyla, NSAİİ'lerin yaşlılarda ülkemizdeki araştırmalarla belirlenmiş en sık rastlanan hastalıklarla ilişkisi ve birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşimleri irdelenecektir.

## NSAİİ'ler ve hipertansiyon

Hem osteoartrite ve hem de hipertansiyona yaşlılarda sıklıkla rastlanması nedeniyle NSAİİ'ler ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin hekimlerce anlaşılması çok önemlidir.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda arteriyel kan basıncını yükselttiği bilinen bir gerçektir. 31-50 yaşları arasında, daha önce hipertansiyonu olmayan 80 020 kadın içeren bir çalışmada, nispeten daha genç olmalarına rağmen NSAİİ kullanımının hipertansiyon riskiyle anlamlı ilişkisi olduğu belirlenmiş ve NSAİİ kullananlarla kıyaslandığında, 22 gün veya daha fazla süreyle NSAİİ kullananlarda relatif risk (RR) 1.86 (%95 güven aralığı, 1.51-2.28) olarak bulunmuştur (4). Johnson, NSAİİ kullananların antihipertansif tedaviyi gerektirme risklerinin kullanmayanlara kıyasla 1.7 kat daha fazla olduğunu ve aynı zamanda

NSAİİ kullananlarda hipertansiyon tanısı konma riskinin kullanmayanlara kıyasla %40 artmış olduğunu bildirmektedir(5). NSAİİ'ler normotansif bireylerde kan basıncını arttırabileceği gibi, mevcut hipertansiyonu olanlar bu olumsuz etki açısından daha riskli görünmektedirler. NSAİİ'lerin kan basıncını arttırıcı etkileri hipertansiyon krizlerine kadar varabilir (6).

NSAİİ'lerin kan basıncına etkilerinden sorumlu kesin mekanizmalar açık değildir. Ancak, NSAİİ'lerle kan basıncının artmasında muhtemelen rol oynayabilecek bazı mekanizmalar ortaya konmuştur. Ana mekanizma prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonu gibi görünmektedir (7,8,9,10).

NSAİİ'ler, "arachidonic acid" in PGLere transformasyonu için gerekli bir enzim olan "cyclo-oxygenase(COX)"ı inhibe ederek PG sentezini azaltırlar. Prostaglandinler renal ve sistemik vasküler dilatasyonun, glomerular filtrasyon, tuz ve suyun tübüler sekresyonu, adrenerejik nörotransmisyon, ve "renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)" inin normal işleyişini açısından çok önemlidirler. PGLerin azalmasıyla RAAS'ın işleyişinde değişiklikler olur. RAAS kan hacminin, arteriyel basıncın, kardiyak ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. RAAS aktivasyonu için bir çok dokuda mevcut yol olmakla birlikte, renin serbestlenmesi için en önemli bölge böbrektir. B1-adrenoreseptörler vasıtasıyla hareket eden sempatik stimülasyon, renal arter hipotansiyonu ve distal tübüllere azalmış sodyum gönderimi böbrekler tarafından renin serbestlenmesini stimüle eder. Renin dolaşıma katılan bir substrat olan "angiotensinogen" üzerine etki gösteren bir enzimdir. "Angiotensinogen" bir decapeptid olan angiotensin I'i (AD) oluşturmak üzere proteolitik bir işleme maruz kalır. Vasküler endotel, özellikle akciğerlerde bulunan "angiotensin converting enzyme (ACE)" isimli bir enzim sahiptir ve bu enzim A1'i bir oktapeptid olan angiotensin II (AII)'ye transforme eder. AII, AII reseptörleri yoluyla damarları büzer ve damar direncini arttırır ve böylece sistemik vasküler direnç ve arteriyel basınç artar. AII, böbrekleri sodyum ve sıvı retansiyonu sağlamak üzere etkileyen aldoesteron serbestlenmesini sağlar. Posterior hipofizden, sıvı retansiyonunu arttırmak üzere böbrekleri etkileyecek olan vasopressin serbestlenmesini ve aynı zamanda beyindeki susama merkezlerini stimüle eder. AII, aynı zamanda norepinephrine serbestlenmesini kolaylaştırır ve sinir sonlanmalarınca norepinephrine geri alınımını inhibe eder (10,11).

Sonuç olarak, PG inhibisyonu homeostazda değişikliklere yol açar. Kan hacmi normal olduğunda renal PG sentezi düşüktür. Renal fonksiyonun sürdürülmesinde önemli bir fonksiyona sahipmiş gibi görünmezler. Bunun aksine, sistemik dolaşımın stabilize olmadığı hallerde, kan hacminin veya efektif kan hacminin bozulmuş olduğu durumlarda (yaşlı bireylerde sıklıkla olabileceği gibi), PGLer renal fonksiyon üzerinde telafi edici bir etki gösterirler. Sirozu, konjestif kalp yetersizliği, nefrotik sendromu, kan kaybına bağlı kan hacmi azalması, ekstrarenal sıvı kaybı olanlarda veya diüretik kullananlarda PGLer vazodilatasyon, renin sekresyonu, ve tuz ve su atılımı gibi renal fonksiyonda önemli rollere sahiptirler. PGLer yoluyla sağlanan vazodilatasyon angiotensin II veya norepinephrine'e cevap olarak gelişen vazokonstriksiyonu zayıflatır ve renal



sempatik sinir sisteminin vazokonstriktif etkilerine karşı gelir. Böylece renal sirkülasyonu düzenleyen vazodilatatör ve vazokonstriktör güçler arasında bir denge kurulmasına katkıda bulunur. PG ler sodyum atılımını hem direkt ve hem de indirekt olarak etkilerler. Renal vazodilatasyonun sonucu olarak, sodyum filtrasyonunu artırırlar. PGLer vasopressinin hidroozmik etkilerine karşı gelirler. Renin agonistleri olarak hareket ederler (9).

Sonuçta, NSAİİ'lar vasıtasıyla prostaglandinlerin inhibisyonu NSAİİ'lar renal kan akımını ve glomerular filtrasyon hızını azaltarak ve sodyum retansiyonuna neden olarak renal fonksiyonu bozarlar (12).

NSAİİların kan basıncı üzerindeki etkilerini inceleyen 1966 ve 1990 yılları arasında gerçekleştirilen 771 birey içeren (yaş ortalaması: 47.6) 50 randomize çalışmanın meta-analizinde, randomize, plasebo-kontrollü çalışmalar kullanılan NSAİİ tipine göre (piroksikam, indometazin, ibuprofen, tiaprofenik acid, diklofenak, naproksen, flurbiprofen, sulindak, ve aspirin) analiz edildiğinde, tüm NSAİİ'lerin supin ortalama kan basıncını arttırdığı dikkati çekerken, en olumsuz etki piroksikam, indometazin, ve ibuprofen kullanılan çalışmalarda görülmüş, ancak sadece piroksikam'ın etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (ortalama kan basıncı artışı: 6.2 mm Hg; CI, 0.8 - 11.5 mm Hg). Aspirin, sulindak, ve flurbiprofen supin ortalama kan basıncında en düşük artışa neden olduğu tespit edilmiştir (13). [Ortalama kan basıncı=1/3(2x Diastolik kan basıncı + sistolik kan basıncı) formülüne göre hesaplanmaktadır].

Benzer bir başka meta-analizde ise (123 NSAİİ tedavi kolu olan 54 çalışmada, %92'si hipertansif, yaş ortalaması 46 yıl olan 1324 olgu), NSAİİ'ların kan basıncına etkisinin sadece hipertansif olgularda görüldüğü, ortalama arteriyel kan basıncı artışlarının "indometazin" için 3.59 mm Hg, "naproksen" için 3.74 mm Hg, ve "piroksikam" için 0.49 mm Hg olduğu, kan basıncı azalmalarının ise plasebo için 2.59 mm Hg, "ibuprofen" için 0.83 mm Hg, "aspirin" için 1.76 mm Hg, ve "sulindak" için 0.16 mm Hg olduğu belirlenmiş ve kısa dönem kullanımında, NSAİİ'ların kan basıncı üzerindeki etkileri açısından önemli ölçüde farklılıklar gösterdiği, incelenen ilaçlar arasında, indometazin ve naproksen kan basıncında en büyük artışlara neden olurken, piroksikam, aspirin, ibuprofen, ve sulindak'ın etkilerinin kaydedilmediği sonucuna varılmıştır (14).

Her iki meta-analiz incelenen NSAİİ'lar arasında hangisi veya hangilerinin ortalama kan basıncını daha fazla arttırdığı hakkında farklı sonuçlar bildirmelerine rağmen, iki meta-analizde de varılan ortak sonuç konvansiyonel NSAİİ'ların kan basıncını olumsuz etkilediği şeklindedir. Bu meta-analizlerde değerlendirilen çalışmalardaki olguların yaş ortalamalarının nispeten daha düşük olması (46 ve 47.6 yıl) da, renal kan akımı ve glomerular filtrasyon hızında değişiklikler olması beklenen daha yaşlı bireylerde sonucun daha dramatik olabileceğini akla getirmektedir.

Yukarıdaki meta-analizler son yıllarda kullanıma giren COX-2 inhibitörlerinin kan basıncı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarını içermemektedir.

65 yaş ve üzerindeki sistemik hipertansiyonu ve osteoartriti olan olgularda "Selekoksisib" ve "rofecoxib" in kan basıncı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada "rofecoxib" kullananların (543 olgu) %14.9'unda ve "selekoksisib" kullananların (549 olgu) ise %6.9'unda >20mmHg sistolik kan basıncı artışı olduğu belirtilmiştir. "Rofekoksib" in ACE inhibitörleri veya beta bloker kullananlarda en fazla sistolik kan basıncı artışına neden olduğu, oysaki her iki ilaçtan birini kullanan kalsiyum kanal antagonistleri veya diüretik monoterapi uygulanan olgularda kan basıncında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir(15).

COX-2 metabolitlerinin renal kan akımının sürdürülmesi, renin serbestlenmesi, ve sodyum atılımının düzenlenmesinde rol oynamaları nedeniyle, COX-2 inhibisyonu bazı bireylerde geçici olarak idrarda sodyum atılımını azaltabilir ve kan basıncı artışı neden olabilir. Buna ilave olarak, intravasküler hacim azalması ve/veya renal hipoperfüzyon durumlarında COX-2 aktivitesine engel olmak renal kan akımı ve glomerular filtrasyon hızının sürdürülmesinde zararlı etkiler oluşturabilir(9)

Sonuç olarak, konvansiyonel NSAİİ kullanımında da olduğu gibi COX-2 inhibitörleri kullanımında da kan basıncının çok dikkatli takibi ve azalmış organ perfüzyonu olanlarda özel önlemlerin alınması gereklidir. Bir NSAİİ ve bir antihipertansif kullananlar arasında konjestiv kalp yetersizliği olanlar, hipovolemisi olanlar, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, ACE inhibitörleri veya diüretik kullananlar kan basıncı artışı riski açısından yüksek risk grubuna girmektedirler(16).

NSAİİ kullananlarda yukarıda belirtilen miktarlarda kan basıncı artışının klinik önemine gelince, diastolik kan basıncında 5 - 6 mm Hg bir artış, bir-iki yıl sürdüğünde, total strok meydana gelişinde % 67 ve koroner kalp hastalığıyla ilişkili olayların meydana gelişinde ise %15 artış yaratmaktadır(17).

NSAİİ reçetelemeden önce mutlaka arteriyel kan basıncı ölçümü, hastanın antihipertansif kullanımının bilinmesi, başka hastalıklarının bilinmesi, NSAİİ için en düşük dozun kullanılması, hasta eğitimi, hastanın çok dikkatli takibi(klinik olarak önemli, >veya= 4-5mmHg kan basıncı artışında NSAİİ kesilmesi) gerekmektedir.

### NSAİİ ve antihipertansifler

NSAİİ'lar ve hipertansiyon ilişkisinin bir başka yönü NSAİİ'lar ve antihipertansif ilaçların etkileşimidir. NSAİİ'larla prostaglandinlerin olumlu etkilerinin bloke edilmesi birçok antihipertansif ajanın etkilerinin azalmasına yol açan bir seri kompleks olayın meydana gelmesine neden olur(18).

NSAİİ'ların kan basıncı üzerindeki etkilerini inceleyen, yukarıda bahsedilen ilk meta-analizde(13) randomize plasebo-kontrollü çalışmalar popülasyon tipine göre sınıflandığında, NSAİİ'ların hipertansif olup ta tek doz veya düzenli antihipertansif kullanan, kontrol altında olmayan hipertansiyonu olan, normotensif olup ta antihipertansif kullanan, veya kullanmayan beş ayrı grup olguyu içeren tüm çalışmalarda supin ortalama kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin sadece kontrol altında hipertansiyonu olan hastaları içeren çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu dikkati çekmiştir (Ort.Arıtış: 5.4 mm Hg; %95 güven aralığı: 1.2 - 9.6 mm Hg).



NSAİİ ile ortaya çıkan ortalama kan basıncı artışının tedavi edilmeyen hipertansif olguları içeren çalışmalarda, sadece normotensif olguları içeren çalışmalara kıyasla biraz daha fazla olduğu belirlenmiştir (2.5 ve 1.1 mm Hg). Antihipertansif tedavi uygulanan çalışmalarda, hiçbir antihipertansif ajan verilmeyen çalışmalara kıyasla NSAİİ tedavisinden sonra kan basıncında daha büyük bir artış dikkat çekmiştir (4.7 ve 1.8 mm Hg). Bu sonuçlara göre ilk izlenim antihipertansif kullanıp ta hipertansiyonu kontrol altında olan hastalarda kan basıncı artışının en fazla olduğu şeklindedir. Bu sonuçlar akla hemen "NSAİİ ve antihipertansifler birbirinin etkisini antagonizemi ediyor?" sorusunu getirmektedir. Bu soruya cevap olarak, beta-blokerler, vazodilatörler, ve diüretikler olarak üç ayrı grup antihipertansif tedavinin uygulandığı randomize, plasebo kontrollü çalışmalar incelendiğinde(13), NSAİİların tüm antihipertansif ilaç kategorilerinin etkilerini antagonize ettiği, ancak, beta -bloker'ler ve vazodilatörlerin uygulandığı çalışmalarda, diüretiklerin uygulandığı çalışmalara kıyasla, NSAİİların supin ortalama kan basıncında önemli ölçüde daha fazla artışa neden olduğu belirlenmiştir. NSAİİların beta -bloker'ler üzerindeki antagonistik etkilerini gösteren bu artış, sadece hem beta -bloker'ler ve hem de NSAİİ'lerin birlikte kullanıldığı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmıştır(Ort. 6.2 mm Hg; %95 güven aralığı: CI, 1.0 - 11.4 mm Hg). Bu sonuçlar da, NSAİİların ortalama kan basıncı açısından en olumsuz etkiyi beta-bloker kullananlarda gösterdiği, diüretik ve vazodilatör kullananlarda ise kan basıncı artışının daha az olduğunu göstermekte, sanki NSAİİlar ile birlikte diüretik kullanımının daha uygun olacağı izlenimini vermektedir. Ancak bu yorum çok yanıltıcıdır. Bu meta-analizde günümüzde hipertansiyonun kontrolü için en sık kullanılan "angiotensin-konverting enzim (ACE)" inhibitörlerinin ve "kalsiyum kanal bloker"lerinin kullanıldığı çalışmaların yer almadığı unutulmamalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, NSAİİ'ların "tiazyd" ve "lo-op" diüretiklerin, "beta-adrenerjik bloker"lerin, "alpha-adrenerjik bloker"lerin, ve "angiotensin-konverting enzim" inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini bloke edebildiklerini, santal olarak etki eden "alpha agonist"ler veya "calcium channel blocker"leriyle interaksyon olmadığını bildirmektedirler (12,18,19,20)

PGler ACE inhibitörlerinin hipotansiv etkisinde de rol oynarlar. ACE aynı zamanda potent bir vazodilatör olan bradikininin inaktif metabolitlerine degradasyonunu sağlar. Bradikininler siklooksijenaz (COX) yoluyla nitrik okside ve vazodilatör prostaglandin sentezini stimüle ederler. ACE potent bir vazodilatör olan bradikininin inaktive eden kininaz II ile eşdeğerlidir. Bu enzimin ACE inhibitörleriyle bloke edilmesi bradikinin seviyelerinin artmasına ve sonuçta böbrek ve diğer dokulardan daha fazla bradikininine bağlı vazodilatuar ve natriüretik prostaglandinlerin serbestlenmesine yol açar. Bu nedenle PG'lerin NSAİİ'larla inhibisyonunun ACE inhibitörlerinin hipotansiv etkilerine karşı geleceği açıktır. Bu nedenle COX inhibitörleri kardiyovasküler hastalıklarda tehlikeli olabilirler ve/veya ACE inhibitör etkinliğine kısmen karşıt hareket ederler (11).

Hipertansiyonun kontrolü için ACE kullanan hastalar arasında ibuprofen kullananların %16.7'sinde, nabumeton kullananların % 5.5'inde, ve selekoksib kullananların %4.6'sında, ve plasebo kullananların %1.1'inde klinik olarak önemli sistolik kan basıncı artışları görülmüştür (21).

"Indometazin"ın enalapril ile tedavi edilen yaşlılarda kan basıncını arttırdığı, ancak amlodipin veya felodipin kullananlarda arttırmadığı gösterilmiştir (22,23).

Hipertansiyonu olan hipertansif hastalarda NSAİİ reçetelerken hastanın hangi antihipertansif ilacı kullandığının bilinmesinin önemi açıktır.

### NSAİİ ve kalp yetersizliği

NSAİİların prostaglandin sentezini inhibe edici etkileri konjestiv kalp yetersizliğine eğilimi olan olgularda kardiyovasküler homeostazi olumsuz yönde etkileyebilir. Sonuç olarak, su ve sodyum retansiyonu, renal kan akımı ve glomerular filtrasyon hızında azalmalar bu hastalarda zaten stabil olmayan kardiyovasküler homeostazi etkileyerek kardiyak dekompanasyona neden olabilir. Hem konvansiyonel NSAİİlar ve hem de COX-2 selektif inhibitörleri renal fonksiyonlarda benzer etkilere sahip olmaları nedeniyle eğilimli hastalarda kalp yetersizliği riskini arttırabilirler (24).

Garcia ve ark., NSAİİ kullanımı ve kalp yetersizliği riskini araştırdıkları bir çalışmada, NSAİİ reçetelenmesi ile oluşan kalp yetersizliği için nispi riskin (RR) 1.6 (%95 güven aralığı: 1.2-2.1) olduğunu, bu riskin NSAİİ ile tedavinin ilk ayında daha büyük olduğunu, ve tedavi endikasyonundan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. RR daha önce hipertansiyon, diyabet veya renal hastalık olanlarda 1.9, olmayanlarda ise 1.3 olarak hesaplanmış, ve kalp yetersizliğine eğilimli olgularda NSAİİ tedavisine başlanmasının kalp yetersizliği riskini ikiye katlayabileceği belirtilmiştir (25).

Konjestiv kalp yetersizliği olan hastalarda uzun süreli NSAİİ kullanımından kaçınılması gerektiğine dair randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen yüksek seviyeli deliller(seviye I delil) mevcuttur (26).

### Aspirin ve hipertansiyon

Özellikle koroner arter hastalıkları profilaksisinde antitrombotik etkisi nedeniyle yaygın olarak kullanılan aspirinin, az da olsa arteriyel tansiyonu artırıcı etkileri belirlenmiştir.

Bir çalışmada, 44 - 69 yaşları arasında, aspirin, "parasetamol" veya NSAİİ'lar kullanan 51 630 kadının 10 579'unda 381 078 insan-yılı takipte hipertansiyon belirlenmiş, göreceli riskin (OR) (> veya =22gün/ay kullananlar ve hiç kullanmayanlar), aspirin için 1.21 (%95 güven aralığı, 1.13- 1.30), acetaminophen için 1.20 (1.08 - 1.33); ve NSAİİ'lar için 1.35 (1.25 - 1.46) olduğu belirtilmiştir(27).

Profilaktik dozda kullanılan aspirin(100mg/gün) kan basıncını arttırmamaktadır(19).

"Aspirin ne zaman alınmalı?" sorusuna cevap sağlayan, hafif hipertansiyonu olan ve tedavi edilmeyen 64 olgu, aspirin kullanmayan; sabah aspirin alan; gece yatmadan önce aspirin alan (100mg/gün) üç grup olarak değerlendirildiğinde, 3 ay sonra, aspirin kullanmayanlarda, anlamlı olmayan hafif kan ba-



sıncı azalması meydana geldiği (< 1.5 mmHg), sabah uyanınca aspirin kullananlarda kan basıncında hiç değişiklik olmadığı, yatmadan önce aspirin kullananlarda ise önemli ölçüde kan basıncı azalması (SKB'nda 7 ve DKB'nda 5 mmHg) meydana geldiği gösterilmiştir (28).

### Aspirin ve diğer NSAİİlar

Aspirinin serebrovasküler ve kardiovasküler hastalıkların önlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir.

Son bir iki yıldır, NSAİİ'ların aspirinin kardioprotektif etkilerini inhibe ettiğini bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır (29,30). Bu yayınlar, "NSAİİ'lar ve aspirinin olumsuz etkileşiminin boyutları nedir?" sorusunu akla getirmektedir.

Bir çalışmada, aspirinden iki saat önce tek doz ibuprofen uygulanması aspirinin sağladığı ireversibl trombosit inhibisyonunu önlediği, günde 3 kez, 6 gün süreyle ibuprofen alan hastalarda da, aspirin ilk dozdan önce verilse bile, aynı durum gözlemlendiği, aspirinin, parasetamol veya diklofenak ile birlikte verilmesinin ise normal veya normale yakın trombosit inhibisyonu sağladığı, ve aspirin alan ve NSAİİ kullanan hastaların, NSAİİ kullanmayan hastalara kıyasla kardiyovasküler olaylar açısından artmış risk altında oldukları belirtilmiştir (31). Bu bulgular, aspirin ve ibuprofen arasında bir farmakodinamik interaksyonun varlığını desteklemektedir. Ibuprofen ve aspirinin birlikte kullanımının emniyeti sorgulanmalıdır.

Aspirin ve NSAİİ'lar arasındaki olumsuz etkileşimi irdeleyen "Bu abartılı duruma inanma zamanı mıdır?" başlıklı bir derlemede, konuyla ilgili yayınların metodolojik açıdan tartışmalı olduğu, bugüne kadarki uygulamalarımızı değiştirmemizi gerektiren aspirin ve NSAİİ'ların birlikte kullanımının zararlarına ilişkin delillerin gücü hakkında açık bir fikir birliğine varılmamış olduğu, bu konu çözülmeye kadar da en iyi yaklaşımın aspirin kullanan hastalarda başlangıç tedavisi olarak NSAİİ olmayan bir analjezik tavsiye edilmesi ve NSAİİ tedavisi gerektiren hastalarda ise ibuprofen kullanımından kaçınılması olabileceği sonucuna varılmıştır (32).

### NSAİİ ve akut renal yetersizlik riski

NSAİİlarla tedavi edilen hastalarda nefrotoksisite prevalansı düşük olmasına rağmen, NSAİİ'ların yaygın kullanımı dolayısıyla yine de birçok hastanın risk altında olması söz konusudur. Normal renal fonksiyon söz konusu olduğunda, stabil renal hemodinamik fonksiyonun sürdürülmesinde renal prostaglandin üretiminin rolü nispeten sınırlıdır. Ancak renal hastalığı, dehidratasyonu olanlarda ve böbreğin yaşlanmasıyla birlikte daha baskın olarak COX-1 ve potansiyel olarak COX-2 enzim aktivitesiyle gerçekleşen renal prostaglandin üretiminin yeterliliği kompensatuar renal hemodinamiğin aktivasyonunda ana önem kazanır. Bu durumlarda NSAİİ kullanımıyla renal PG üretiminin inhibisyonu potansiyel olarak sıvı ve elektrolit dengesizlikleri, akut renal disfonksiyon, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit ve renal papiller nekroz gibi birçok ciddi böbrek probleminde yol açabilir (33).

Yaşlılar NSAİİ'ların olumsuz renal etkilerine aşağıdaki nedenlerle daha yatkındırlar(34):

1. Renal fonksiyonlarda yaşa bağlı değişiklikler
2. Bazı hastalıkların da birlikte bulunması(konjestif kalp yetersizliği,hepatik siroz, renal yetersizlik
3. Renal fonksiyonu etkileyen diğer ilaçların birlikte yaygın olarak kullanımı (diuretikler, antihipertansifler)

Bir çalışma, renal yetersizlik riski dolayısıyla indometazin ve triamteren'in birlikte kullanımından kaçınılması gerektiğine işaret etmektedir (35).

Ancak renal hastalık riski hemen tanımlanabilir ve önlenebilir olması nedeniyle düşüktür.

### NSAİİ ve antikoagulanlar

NSAİİ'ların warfarin kullananlarda kanama riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Warfarin kullanan hastalarda "diklofenak", "naproksen" ve "ibuprofen" in "International Normalised Ratio" (INR) üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada olguların %46'sında bir NSAİİ'a başladıktan sonra INR'nun terapötik sınırın üst seviyesinin (INR > 3.5 veya 4.0) üzerine çıktığı gözlemlenmiştir (36).

COX-2 inhibitörleriyle birlikte warfarin kullanıldığında ise 1,2, ve 3. haftalarda yapılan INR ölçümlerinde "selekoksib" kullananlarda INR'nun %13, %6, ve %5 oranında, "rofekoksib" kullananlarda ise %5, %9, ve %5 oranında arttığı, incelenen 16 olgunun 12'sinde klinik olarak anlamlı >veya = %15 INR değişikliği tespit edildiği bildirilmiştir (37).

Warfarin kullanan hastalarda düzenli INR takibi yapılmalıdır.

### NSAİİ ve "Lityum"

NSAİİ'ların serum "lityum" konsantrasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir.Yaşlılarda "Lityum" toksisitesinin, diüretikler, ACE inhibitörleri, ve NSAİİ kullanımı ve hastaneye kaldırılma ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, bir "loop" diüretik (RR=5.5, 95% CI=1.9-16.1) veya bir ACE inhibitörü (RR=7.6, 95% CI=2.6-22.0) kullanımıyla, tedavinin başlangıcından sonraki bir ay içinde "lityum" toksisitesi açısından dramatik bir artış görüldüğü, ancak tiazid diüretikleri veya NSAİİ'ların birlikte kullanımıyla lityum seviyelerinde artış olabilmekle birlikte, bu artışın anlamlı olarak artmış hospitalizasyon riski ile bağımsız olarak ilişkili olmadığı bildirilmiştir (38).

Ancak, bir başka çalışmada ise "lityum", ACE inhibitörleri, NSAİİ, ve verapamil'in birlikte kullanımının muhtemel bir fatal kombinasyon olabileceğine işaret edilmiştir (39).

Bir çalışmada, birlikte "selekoksib" veya "rofekoksib" kullanıldığında serum lityum konsantrasyonu % 99 ve % 448'e çıkabileceği ve diğer NSAİİ'lar ve "lityum" arasında da interaksyonlar bildirilmiştir (40).

Sonuç olarak, NSAİİ tedavisi başlangıcında serum "lityum" konsantrasyonları dikkatle izlenmelidir.COX-2 inhibitörlerinin "lityum" toksisitesine neden olabileceği bilinmelidir.

### SONUÇ

Yukardaki bilgiler, sistemik hastalıkları olan ve polifarmasideki geriatrik hastada osteoartrit tedavisinde ağrının gideril-



mesi için yan etkileri olmayan başka analjezik ilaçların geliştirilmesi gereğine işaret etmektedir. Klinisyen hastalarını tedavi ederken sıklıkla birlikte reçetelenen ilaçlarla etkileşimler üzerinde önemle durmalıdır.

NSAİ'lerin geriatrik hastalardaki yan etkileri ve birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşimlerinin yarattığı olumsuzluklar rasyonel reçetelendirme ve özellikle yüksek riskli hastalarda çok dikkatli takip, uygun ilaç seçimi, doz ayarlaması, ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması ile en aza indirgelebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Arslan Ş, Gökçe-Kutsal Y. Yaşlılarda özürüllüğün değerlendirilmesine yönelik çok merkezli epidemiyolojik çalışma. *Geriatri* 1999; 2:103-114.
2. Seçkin Ü, Bodur H, Gökçe-Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. *Geriatri* 1998;1:36-38.
3. Akıncı A, Kalaça S, Uğurlu MÜ, Çalı Ş, Oktay Ş. Pratisyen hekimlerin yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Geriatri* 2001; 4:100-105.
4. Aisen PS, Schafer K, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. NSAIDs and hypertension. *Arch Intern Med* 2003;163:1115.
5. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997;17:277-289.
6. Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther* 2003; 25:1-18.
7. Mene P, Pugliese F, Patrono C. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human hypertensive vascular disease. *Semin Nephrol* 1995; 15: 244-252.
8. Chawla PS, Kochar MS. Effect of pain and nonsteroidal analgesics on blood pressure. *WMJ* 1999; 98:22-25.
9. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol* 2002;15: 480-488.
10. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 525-530.
11. Meune C, Mourad JJ, Bergmann JF, Spaulding C. Interaction between cyclooxygenase and the renin-angiotensin-aldosterone system: rationale and clinical relevance. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4:149-154.
12. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5:53-57.
13. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289-300.
14. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:477-484.
15. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959-963.
16. Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (Suppl 1): S153-S158.
17. Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998;12(1):17-27.
18. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991;90:S42-S47.
19. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997;88 (Suppl 3):S47-S51.
20. Stollberger C, Finsterer J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardio- or cerebrovascular disorders. *Cardiol* 2003; 92: 721-729.
21. Palmer R, Weiss R, Zusman RM, Haig A, Flavin S, MacDonald B. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 2003; 16:135-139.
22. Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertens* 1993; 11(suppl 5):S338-S334.
23. Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1161-1167.
24. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003; 63: 525-534.
25. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003; 14: 240-246.
26. Tannenbaum H, Davis P, Russell AS, Atkinson MH, Maksymowycz W, Huang SH, Bell M, Hawker GA, Juby A, Vanner S, Sibley J. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. *Canadian NSAID Consensus Participants*. *CMAJ* 1996; 155:77-88.
27. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40: 604-608.
28. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE, Fernandez JR, Mojon A, Dominguez MJ, Covelo M. Administration-time dependent effects of acetyl-salicylic acid on blood pressure in patients with mild essential hypertension. *Med Clin (Barc)* 2003;120:686-692.
29. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-574.
30. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003;108: 1191-1195.
31. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345: 1809-1817.
32. Curtis JP, Krumholz HM. The case for an adverse interaction between aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: is it time to believe the hype? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 991-993.
33. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106:S13-S24.
34. Ailabouni W, Eknayan G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging* 1996; 9: 341-351.



35. Hillis WS. Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications. *Am J Ther* 2002; 9:259-269.
36. van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AA, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AM, Slomp J, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thromb Haemost* 2004;91:95-101.
37. Schaefer MG, Plowman BK, Morreale AP, Egan M. Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1319-1323.
38. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 794-798.
39. Chandragiri SS, Pasol E, Gallagher RM. Lithium ACE inhibitors, NSAIDs, and verapamil. A possible fatal combination. *Psychosomatics* 1998; 39: 281-282.
40. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1328-1334.