



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve  
Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt: 4 Sayı: 7  
Temmuz 2017

# Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi

**Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.**

[www.akilciilac.gov.tr](http://www.akilciilac.gov.tr)

<p><b>EDİTÖR</b> <b>Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	<p><b>YAYIN KURULU</b> <b>Dr. Hakkı GÜRSÖZ</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkanı</p> <p><b>Doç. Dr. İsmail Mert VURAL</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkan Yardımcısı</p> <p><b>Ecz. Mesil AKSOY</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı</p> <p><b>Dr. Dyt. Pınar GÖBEL</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p><b>Dr. Ecz. Melda KEÇİK</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p><b>Uzm. Dr. Fatma İŞLİ</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p><b>Uzm. Dr. Ali Boray BAŞCI</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>
<p><b>ÇEVİREN</b> <b>Ecz. Emre Umut GÜRPINAR</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	
<p><b>DÜZELTMEN</b> <b>Uzm. Dr. Kubilay ORANSAY</b> İzmir İl Sağlık Müdürlüğü</p>	
<p><b>BİLİMSEL DANIŞMA KURULU</b> <b>Prof. Dr. Ayşe GELAL</b> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji AD</p>	

**İLETİŞİM ADRESİ:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5 PK 06520Çankaya/ANKARA  
**Tel:**+90 (312) 218 30 00 **F:**+90 (0312) 218 34 60  
Soru ve önerilerinizi [akilci.ilac@titck.gov.tr](mailto:akilci.ilac@titck.gov.tr) e-posta adresine gönderebilirsiniz.

## İÇİNDEKİLER

Editörün Ön Sözü.....	3
Peptik Ülser Hastalığı ve Non-Steroidale Antienflamatuvar İlaçlar.....	4
Musa Drini ( <i>Aust Prescr 2017;40:91-3</i> )	

## **EDİTÖRÜN ÖN SÖZÜ**

Düşük doz aspirin de dâhil non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) kronik kullanımı gastrointestinal mukozal hasar ile ilişkilidir. Daha önce geçirilmiş peptik ülser hastalığı öyküsü, ilerlemiş yaş, kortikosteroidlerin ve antikoagülanların birlikte reçetelenmesi ve NSAEİ'lerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımı gibi çoklu risk faktörleri olan hastalar önemli gastrointestinal toksisite açısından en yüksek risk altındadır. Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Temmuz 2017 sayısında çevirisi yapılmış olan makalede, peptik ülser hastalığı ve NSAEİ kullanımı konusunda dikkat edilmesi gereken hususlar ele alınmıştır.

## PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI VE NON-STEROİDAL ANTİENFLAMATUVAR İLAÇLAR

(Australian Prescriber dergisinin izniyle orijinal metinden çevrilmiştir.)

Orijinal makaleye aşağıdaki bağlantı üzerinden ulaşılabilir.

Musa Drini (Aust Prescr 2017;40:91-3)

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/peptic-ulcer-disease-and-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs>

### Özet

Düşük doz aspirin de dâhil, non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), en sık kullanılan ilaç gruplarından biridir. Aynı zamanda gastrointestinal mukozal hasarlarla ilişkilidirler.

Bu ilaçları reçetelemeden önce, hastanın peptik ülser hikayesi olup olmadığı gibi gastrointestinal risk faktörlerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Yüksek riske sahip hastalarda peptik ülser riskini azaltmak için başka ilaçlar reçetelenmesi gerekebilmektedir.

NSAEİ'lerin tetiklediği ülser risklerinin azaltılmasında en etkili yöntem günlük olarak kullanılacak proton pompası inhibitörleridir.

**Anahtar Sözcükler:** misoprostol, non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ'ler), peptik ülser, proton pompa inhibitörleri

### Giriş

Peptik ülser, muskularis mukozasından barsak duvarının daha derin katmanlarına doğru uzanan üst gastrointestinal mukozanın defektidir. Peptik ülser hastalığı için başlıca iki ana risk faktörü *Helicobacter pylori* ve NSAEİ'lerdir. Düşük doz aspirin de dâhil, NSAEİ'ler en sık kullanılan ilaç gruplarından biridir. Etkililikleri iyidir ve çok uzun süredir klinikte kullanılan ilaçlardır; ancak ölümcül komplikasyonları olabilen peptik ülser hastalığına neden olabilmektedirler.<sup>1</sup> NSAEİ'lerin ve aspirinin yaygın kullanımı düşünüldüğünde, bu ilaçlara bağlı gastrointestinal toksisitelerin sağlık sistemi için önemli etkileri vardır.<sup>2</sup>

### Etki Mekanizması

NSAEİ'lerin terapötik etkileri prostanoit biyosentezinin inhibisyonu ile sağlanır.<sup>3</sup> Hücre yaralanması sonrası araşidonik asitin, siklooksijenaz (COX) izoenzimleri tarafından dönüştürülmesi sonucu prostanoit türevleri ortaya çıkar.

COX'un iki farklı izoformu vardır. COX-1, endotel hücreleri, gastrointestinal epitel ve plateletler de dâhil olmak üzere hücrelerin çoğunda bulunur ve sürekli olarak işlev görür. Buna karşılık COX-2 sadece birkaç dokuda bulunur ve enflamasyon tarafından indüklenir. NSAEİ'ler, terapötik antienflamatuvar ve analjezik etkilerini COX-2'yi inhibe ederek gösterirler. Bu ilaçların mide ve böbrek toksisitesi COX-1

izoformunun inhibisyonu ile ilgilidir.<sup>4,5</sup> NSAİ sınıfı içerisinde bu COX-1 ve COX-2 inhibisyonlarının şiddetleri değişebilmektedir.

## Ülser ve NSAİ'ler

Peptik ülser hastalığı, NSAİ kullanımının iyi bilinen bir komplikasyonudur. Gastrointestinal sistemde COX-1'in inhibisyonu, prostaglandin salımının ve dolayısıyla gastrik mukozadaki sitoprotektif etkilerin azalmasına yol açar. Dolayısıyla mukozal hasar oluşma riski artmış olur.<sup>6</sup> COX-2'nin inhibisyonu da mukozal hasarda rol oynayabilmektedir.

### Risk Faktörleri

Düşük doz aspirin de dâhil olmak üzere NSAİ'lerde gastrointestinal toksisite, risk faktörleri olan hastalarda en yüksektir. Bu risk faktörleri ileri yaş (65 ve üstü), peptik ülser hastalığı hikayesi, kalp rahatsızlıkları, eş zamanlı olarak kortikosteroidlerin, antikoagülanların ve antiplateletlerin kullanımınıdır. Bunlara ek olarak, NSAİ'lerin yüksek dozlarının kullanımı da üst gastrointestinal komplikasyon risklerinde artışa neden olur.<sup>7</sup> Uzun süreli NSAİ kullanımı ve *H. pylori* enfeksiyonu, artmış gastrointestinal toksisite riski ile de ilişkilidir.

NSAİ'lerin kronik olarak kullanan ve risk faktörü taşımayan hastaların sadece % 0,4'ünde ciddi advers olaylar gözlenmiştir. Bununla birlikte, birden fazla risk faktörü taşıyan hastalarda risk % 9'a kadar çıkmaktadır.<sup>8</sup> Risk faktörleri olan bir hastaya NSAİ reçete etmeden önce her zaman başka seçenekler olup olmadığı düşünülmalıdır.

### Hangi NSAİ Kullanılmalı?

Tüm NSAİ'ler, bir dereceye kadar gastrointestinal toksisiteye neden olur. Plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen çok sayıda veriye göre, COX-2 inhibitörleri, diklofenak, ibuprofen ve naproksen de dâhil olmak üzere incelenen tüm NSAİ'ler, gastrointestinal hasar riskinde artışa sebep olmuşlardır.<sup>9</sup> Bununla birlikte, bu risk, ilaçlar arasında değişmektedir. Üst gastrointestinal komplikasyonlar açısından aseklofenak, selekoksib ve ibuprofen için göreceli risk düşüktür (<2). Diklofenak, meloksikam ve ketoprofen orta şiddette riske sahipken (2-4), naproksen, indometazin ve diflunisal daha yüksek relatif riske sahiptir (4-5). En yüksek toplanmış göreceli risk, piroksikam (7,4) ve ketorolak (11,5) ile ilişkilidir.<sup>7</sup>

COX-2 için COX-1'den daha fazla seçicilik gösteren ilaçların gastrointestinal toksisitesi daha az olmalıdır. Toplanan verilere göre, üst gastrointestinal komplikasyonların tahmin edilen yıllık mutlak riskinin COX-2 inhibitörleri için naproksen ve ibuprofenden daha düşük olduğu gösterilmiştir. <sup>7</sup> Bununla birlikte, COX-2 inhibitörleri, artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir. Düşük doz diklofenak kullanımına bağlı artmış kardiyovasküler komplikasyon riski olduğuna ilişkin çok az kanıt vardır. Bununla birlikte, olası kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için NSAİ'ler mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır.

### Düşük Doz Aspirin

Düşük doz aspirin, kardiyovasküler ve serebrovasküler tromboembolik olayları azaltmak için yaygın olarak reçete edilmektedir. Düşük doz aspirin kullanan hastalar genellikle ileri yaşlardadır ve eş zamanlı antitrombotik veya antikoagülan ilaçlar kullanmaları gastrointestinal toksisite riskini artırır. Kanama gibi gastrointestinal toksisite relatif riskinin, yüksek riskli hastalarda görülme sıklığının 4 kate

kadar daha fazla olduğu gösterilmiştir. Düşük doz aspirin kullanan 57.000 hastanın randomize kontrollü çalışmalarının meta analizinde, kanama gibi belirgin gastrointestinal advers olaylar için göreceli olarak 2 kat daha fazla risk görülmüştür.<sup>10</sup> Ülser kanaması öyküsü olan hastalarda proton pompa inhibitörü tedavisi ile sekonder ülserin önlenmesi düşünülmelidir. Aspirinin başka bir antiplatelet tedavisi ile değiştirilmesi ise önerilmemektedir.

### **Gastrointestinal Toksikiteyi Azaltmak İçin Stratejiler**

Bilinen yan etkileri en aza indirmek için dikkatli olunması gerekmektedir. Reçetelemeden önce gastrointestinal toksisite riskini değerlendirmek için hastanın tıbbi öyküsünün gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu, reçetesiz aspirin ve NSAİİ'lerin kullanımı hakkında soru sorulmasını da kapsamaktadır. NSAİİ seçimine ve tedavinin süresine dikkat edilmelidir. Hastalar bilgilendirilmeli ve olası ciddi advers olaylar hakkında uyarılmalıdır.

#### ***Proton Pompa İnhibitörleri***

Proton pompa inhibitörleri, H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz'ı inhibe ederek gastrik asit salgılanmasını azaltırlar. Mide ve duodenal ülserlerin iyileşmesini sağlamak için yaygın olarak kullanılırlar. Çift kör randomize bir çalışmaya göre, standart bir dozda proton pompa inhibitörü tedavisi, NSAİİ alan hastalarda ülserin iyileşmesinde ve gastroduodenal hasarın tekrarlanmasının önlenmesinde etkili olmuştur.<sup>11</sup> Proton pompa inhibitörleri, gastrik ülserle göre duodenal ülseri önlemede biraz daha etkilidirler.<sup>12</sup>

Yeni bir meta analizde, gastrointestinal toksisitenin önlenmesine yönelik mevcut stratejiler değerlendirilmiştir. Bu analize göre; seçici COX-2 inhibitörlerinin proton pompa inhibitörleri ile kombinasyonunun, ülser komplikasyonları için en düşük mutlak olay olasılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (0,07; % 95 güven aralığı 0,02-0,18).<sup>13</sup> Bu strateji, ülser komplikasyonlarının riskini azaltmanın en etkili yolu olarak görülmektedir ve bunu tek başına bir selektif COX-2 inhibitörü kullanımı ve bir proton pompa inhibitörü ile kombine edilen seçici olmayan bir NSAİİ kullanımı izlemektedir. Bu durumun en önemli yanı bu üç stratejinin de hastalar tarafından iyi tolere edilebilmesidir. Kabul edilebilir yan etki profilleri nedeniyle, proton pompa inhibitörleri, NSAİİ'lerin gastrointestinal risklerini en aza indirme yönünden terapötik olarak daha üstün bulunmuşlardır.

#### ***H<sub>2</sub>-Reseptör Antagonistleri***

H<sub>2</sub>-reseptör antagonistlerinin, proton pompa inhibitörü tedavisiyle karşılaştırılabilir bir advers etki profili vardır. Bununla birlikte, toplanan veri analizlerine göre, günlük tek bir dozun NSAİİ ile ilişkili gastrik ülserle karşı koruma sağlamadığı, ancak çift doz H<sub>2</sub>-reseptör antagonistinin (en azından günde iki kez 300 mg ranitidin) plasebo grubuna göre gastrik ve duodenal ülseri önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

#### ***Misoprostol***

Misoprostol, prostaglandin E<sub>1</sub>'in bir analogudur. Gastroprotektif etkisi mide asidi ve pepsin salımının engellenmesi ile sağlanır ve mide mukozasının direncini artırır. Bu etki büyük ölçüde doza bağlıdır. Toplanmış veriler, misoprostolün plaseboya oranla mide (% 74) ve duodenum ülserlerinin (% 53) önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir.<sup>10</sup> Maalesef misoprostolün klinik yararlılığı, kramp, abdominal ağrı, ishal gibi gastrointestinal yan etkileri nedeniyle sınırlıdır ve bu nedenle tedavide üçüncü sırada tercih edilecek ilaçtır.

### ***Helicobacter pylori* ve Peptik Ülser Hastalığında NSAİİ'ler**

Asemptomatik hastalarda ülserin önlenmesi için *H. Pylori*'nin test edilmesi olgu bazında değerlendirilmesi gereken bir durumdur ve rutinde önerilmez. Buna karşın, peptik ülser öyküsü olan hastalarda, düşük doz aspirin veya NSAİİ tedavisi başlamadan önce *H. Pylori*'nin test edilmesi ve eradike edilmesi önerilmektedir.

### **Sonuç**

Düşük doz aspirin de dâhil NSAİİ'lerin kronik kullanımı, gastrointestinal mukozal hasar ile ilişkilidir. Bununla birlikte, önemli advers olaylar nispeten seyrekir. Daha önce geçirilmiş peptik ülser hastalığı öyküsü, ilerlemiş yaş, kortikosteroidlerin ve antikoagülanların birlikte reçetelenmesi ve NSAİİ'lerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımı gibi çoklu risk faktörleri olan hastalar önemli gastrointestinal toksisite açısından en yüksek risk altındadır. Hekimler, birden fazla risk faktörü olan hastalarda, bu riskleri NSAİİ'leri reçete etmeden önce değerlendirmeli ve riskleri en aza indirebilecek stratejileri benimsemelidir.

Mümkün olduğunca kısa süreler için en düşük dozun kullanılması gibi basit önlemler, NSAİİ'lere bağlı toksisitenin bir kısmını önleyecektir. Seçici COX-2 inhibitörlerinin seçimi aynı zamanda seçici olmayan NSAİİ'lere kıyasla gastrointestinal advers olayları azaltacaktır. Proton pompa inhibitörü tedavisi etkili olup, misoprostol ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir bir yan etki profili vardır.

NSAİİ reçetelemeden önce, peptik ülser hastalığı öyküsü olan hastalar ile antitrombotik tedavisi veya antikoagülan tedavisi alan hastalara profilaktik proton pompa inhibitörü tedavisi önerilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm* 2013;19(Suppl A):1-19.
2. Smalley WE, Griffin MR, Fought RL, Ray WA. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Intern Med* 1996;11:461-9.
3. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
4. Dvornik DM. Tissue selective inhibition of prostaglandin biosynthesis by etodolac. *J Rheumatol Suppl* 1997;47:40-7.
5. Robinson DR. Regulation of prostaglandin synthesis by antiinflammatory drugs. *J Rheumatol Suppl* 1997;47:32-9.
6. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105-18.
7. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas Lorenzo C, Fourier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications. *Drug Saf* 2012;35:1127.
8. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, 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.



9. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
10. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-38.
11. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management (OMNIUM) study group. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
12. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.
13. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1262-75.
14. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD002296.
15. Klitz U, Zochling J, Schmidt WE, Braun J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori* - what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1342-7.