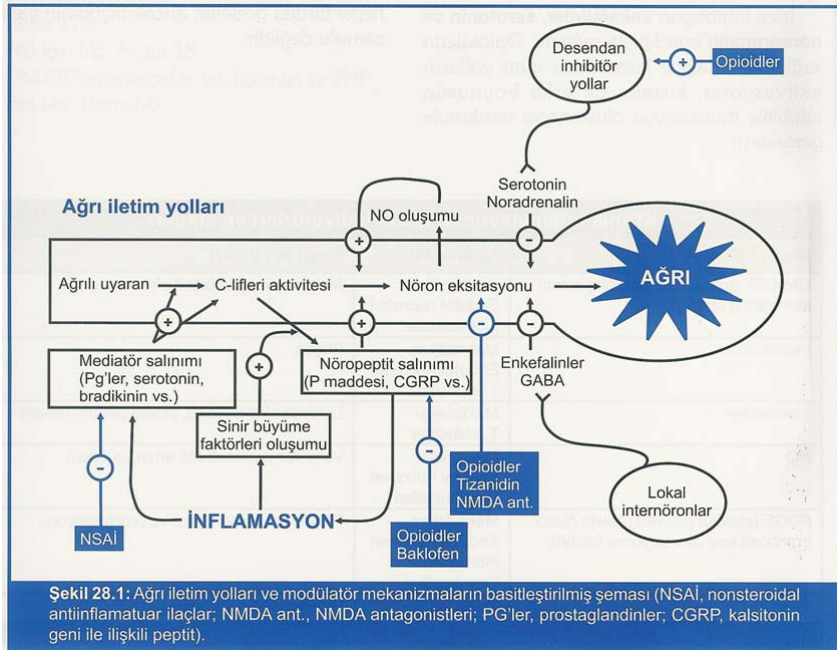


Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçların Farmakolojisi

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 10.03.2009



2

Analjezik İlaçlar

- Morfin benzeri ilaçlar.
- **Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar.**
- Lokal anestetikler.
- Çeşitli santral etkili non-opioid ilaçlar (örn. amitriptilin, imipramin).
- NMDA reseptör antagonistleri (ketamin, memantin, amantadin; metadon, dekstrometorfan, dekstropropoksifen ve ketobemidon gibi bazı opioidler).
- Özel ağrılı durumlarda kullanılan ilaçlar (trigeminal nevraljide karbamazepin, migrende ergotamin gibi).

3

İnflamasyon

- İnflamasyon, zedelenme, fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanların yol açtıkları anormal uyarı nedeniyle, etkilenmiş kan damarlarında ve çevre dokularda oluşan sitolojik ve histolojik reaksiyonlardan oluşan dinamik kompleksi içeren bir temel patolojik süreçtir.
- Başlıca bulguları: **rubor**, kızarıklık; **calor**, ısı; **tumor**, şişme ve **dolor**, ağrıdır; bazen de beşinci bulgu olarak **functio laesa**, fonksiyon azalması veya kaybı eklenir.
- Bazı durumlarda hepsi birden gözlenir, ancak hiçbirinin varlığı mecburi değildir.

4

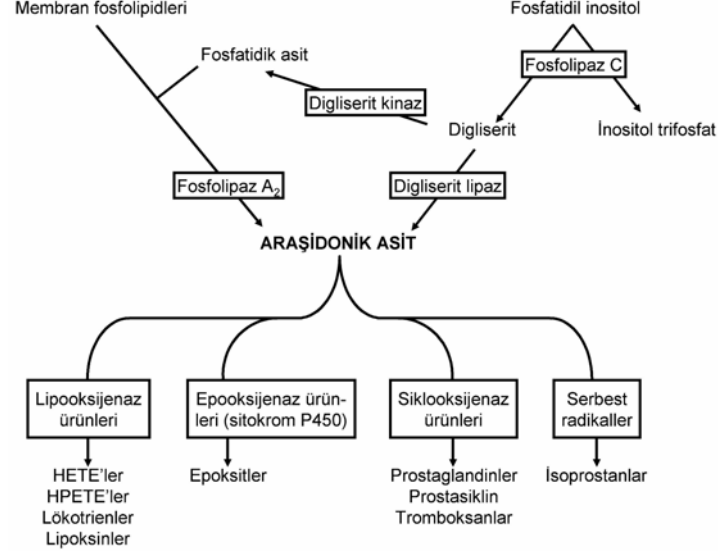
Akut inflamasyonun bazı mediyatörleri ve etkileri				
Mediyatör	Vazodilatasyon	Vasküler permeabilite	Kemotaksis	Ağrı
Bradikinin	+++	↑	-	+++
Histamin	++	↑↑↑	-	?
Lökotrienler	-	↑↑↑	+++	-
NO	++	++	-	+
Prostaglandinler	+++	↑	+++	+
Serotonin	+/-	↑	-	+

5

Kronik inflamasyonun bazı mediyatörleri ve etkileri		
Mediyatör	Kaynaklar	Başlıca etkileri
GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimulating faktör)	T lenfositler Endotel hücreleri Fibroblastlar	Makrofaj ve granülosit aktivasyonu
İnterferonlar	Makrofajlar Endotel hücreleri T lenfositler	Birçok
İnterlökinler	Makrofajlar T lenfositler	Lenfosit aktivasyonu, prostaglandin üretimi
NO	Makrofajlar Endotel hücreleri Sinir hücreleri	Vasküler permeabilite artışı ve ödem
PDGF (<i>platelet derived growth factor</i> , trombosit kaynaklı büyüme faktörü)	Makrofajlar Endotel hücreleri Fibroblastlar Trombositler	Fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonu
TNF _α	Makrofajlar	Prostaglandin yapımı

6

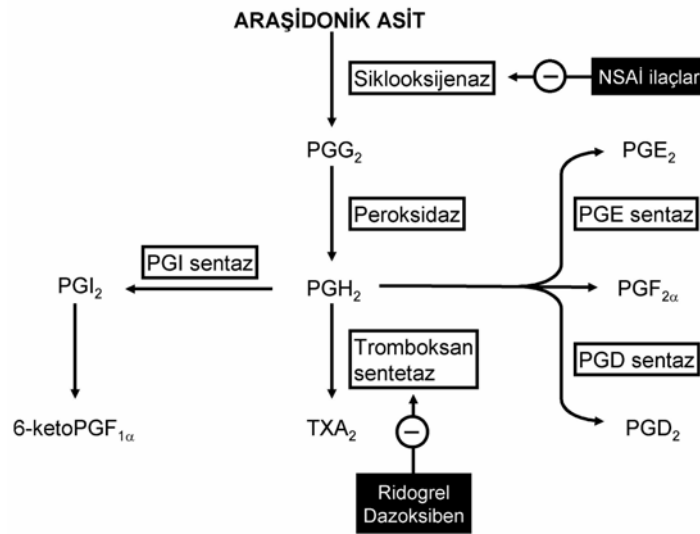
Araşidonik Asit Kaynaklı Ürünler



(HETE, hidroksieikosatetraenoik asit, HPETE, hidroperoksieikosatetraenoik asit)

7

Siklooksijenaz Ürünleri



8

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar: COX İnhibitörleri

- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) hepsi siklooksijenaz₂ enzimi (COX₂) inhibitörleridir. Bu şekilde prostaglandinlerin sentezini azaltarak inflamasyonu hafifletirler.
- Ancak midedeki siklooksijenaz₁ (COX₁) enzimini de bloke ettiklerinden protektif prostaglandinlerin sentezini azaltırlar ve dispeptik şikayetler, ülser ve gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal yan etkilerini oluştururlar.
- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kimyasal gruplarına ve COX₁ ve COX₂ enzimlerine rölatif selektivitelere göre sınıflandırılırlar.

9

Kimyasal Gruplarına Göre Sınıflandırma

- Salisilik asitler, propionik asitler, asetik asit türevleri, fenamatlar, oksikamlar, pirazonlar...

10

COX₁ ve COX₂ Enzimlerine Rölatif Selektivitelere Göre Sınıflandırma

- **COX₁ selektifler:**
Asetilsalisilik asit, indometasin, sulindak, piroksikam, tolmetin
- **Her iki enzimi yaklaşık olarak aynı derecede inhibe edenler:**
Naproksen, ibuprofen, flurbiprofen, diklofenak, nabumeton
- **COX₂ selektifler:**
Etodolak, meloksikam, nimesulid, rofekoksib, selekoksib

11

Ön İlaçlar

- Fenbufen, sulindak ve nabumeton gibi bazıları ön ilaçtır ve aktif metabolitleri klasik nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların özelliklerini taşır.

12

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar

Salisilik asitler

1. Asetilsalisilik asit (Aspirin)
2. Diflunisal (Dolphin)
3. Metilsalisilat (Ben-Gay)
4. Sodyum salisilat (Enter-Sal)

Propionik asitler

1. Fenbufen (*Cinopal*)
2. Fenoprofen (*Nalfon*)
3. Flurbiprofen (Mahezik)
4. İbuprofen (Brufen)
5. Ketoprofen (Profenid)
6. Naproksen (Apranax)
7. Oksaprozin (*Datpro*)
8. Pranoprofen (Oftalar)
9. Tiaprofenik asit (Surgam)

Asetik asitler

1. Asetetasin (Rantudil)
2. Diklofenak (Voltaren)
3. İndometasin (Endol)
4. Ketorolak (Acular)
5. Nabumeton (Reliflex)
6. Sulindak (*Clinoril*)
7. Tolmetin (Tolectin)

Fenamatl

1. Etofenamat (Rheumon)
2. Mefenamik asit (Rolan)
3. Meklofenamat (*Meclofen*)

Oksikamlar

1. Lornoksikam (Xefo)
2. Piroksikam (Felden)
3. Tenoksikam (Tilcotil)

Pirazolonlar

1. Azapropazon (Prodisan)
2. Fenilbutazon (*Butazolidin*)
3. Metamizol (Novalgin)
4. Oksifenbutazon (Seskazon)
5. Propifenazon (Optalidon)

Diğer narkotik olmayan analjezik ilaçlar

1. Benzidamin (Tantum)
2. Parasetamol (Parol)
3. Prokuazon (Biarison)

Selektif CO₂ inhibitörleri

Koksibler

1. Etorikoksib (preparatı yok)
2. Lumirakoksib (preparatı yok)
3. Rofekoksib (preparatı yok)
4. Selekoksisib (*Celebrex*)
5. Valdekoksib (*Bextra*)

Diğerleri

1. Etodolak (Etol)
2. Meloksikam (Mobic)
3. Nimesulid (Mesulid)

13

Salisilik Asitler

- Asetilsalisilik asit, asetillenmemiş salisilatlar, metilsalisilat, diflunisal, benorilat...

14

Asetilsalisilik Asit (ASA, Aspirin)

- Aspirinin analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar özellikleri vardır. COX₁ enzimini inhibe edici etkisi COX₂'den daha fazla olduğu için gastrointestinal sisteme ait problemler oldukça sık gözlenir. Aspirin, salisilat dahil diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak siklooksijenazı **irreversibl** inaktive eder. Aspirin vücutta esterazlarca deasetillenecek salisilata çevrilir.
- Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, inflamasyon sonucu lokal salgılanan histamin, bradikinin vb.'ye karşı sinir hücrelerini daha duyarlı kılan PGE₂ sentezini azaltarak ağrının algılanmasını azaltırlar. Aspirinin düşük dozda analjezik, yüksek dozda buna ek olarak antiinflamatuvar etkisi vardır.
- Çeşitli nedenlerle (enfeksiyon, malignite, alerjik reaksiyon) uyarılan lökositlerden salgılanan pirojenik sitokinlerin uyarıcı etkileri ile PGE₂ sentezlenir. Aspirin, PGE₂ sentezini azaltarak yükselmiş olan vücut ısısını düşürür, ayrıca periferik vazodilatasyon ve terleme ile ısı kaybını artırır.

15

Farmakokinetik Özellikleri

- Aspirinin plazma yarılanma ömrü 15 dakika kadardır ve salisilata metabolize olur.
- Salisilatın analjezik dozlarında yarılanma ömrü 3.5 saattir.
- Böbreklerden atılım birinci derece kinetiğe göre olur. 4 g/gün üzerindeki dozda karaciğerde ilacı metabolize eden enzimatik yol doygunluğa ulaştığından sıfır derece kinetiğine göre atılır, yarılanma ömrü 15 saati geçebilir.

16

Endikasyonları

-
- Düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) trombositlerdeki tromboksan sentezini kalıcı olarak inhibe ederken epitel hücrelerinin prostasiklin (PGI₂) sentezinde değişikliğe neden olmaz. Düşük doz aspirin trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama zamanını uzatır.
- Miyokard enfarktüsü sonrasında akut dönemde antiagregan amaçla kullanılan dozu 160-325 mg'dır.
- Erişkinlerde 1-2 g/gün dozları analjezik, 2-4 g/gün dozları ise antiinflamatuvar amaçla kullanılır.

17

Kontrendikasyonları

- Aspirin, kanama eğiliminin arttığı durumlarda, gebeliğin son üç ayında, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde, karaciğer yetmezliği olanlarda, gastrointestinal kanalda kronik ve aktif ülseri olanlarda kullanılmamalıdır. Aspirin cerrahi girişimden 1 hafta önce kesilmelidir.
- Organik asit olduğundan tübüler sekresyonla atılır bu nedenle ürik asit sekresyonunu bozabilir. Ürik asit sekresyonunu, düşük dozda azaltır (günlük 1-2 g'lık dozlar), yüksek dozda artırır (günlük 5 g ve üzeri).
- Bu nedenle gutta analjezik dozda kullanımı, başka bir deyişle gut ağrısını geçirmek üzere kullanımları kontrendikedir.

18

Yan Etkileri

- **PGI₂**, mide asit salgısını azaltır. **PGE₂** ve **PGF_{2α}**, mukus salgısını arttırır. Aspirin bunları engellediğinden gastrointestinal sistem irritasyonuna yol açar. Aspirin gastrointestinal sistemden günlük kan kaybını 1 mL'den 4 mL'ye çıkarır.
- **Ağızda ülserasyon yapabilir.**
- **Aspirin, viral enfeksiyonlu çocuklarda ensefaliti presipite edebilir (Reye sendromu).**
- **Aspirin, siklooksijenaz yolunu inhibe ettiği için lipooksijenaz ürünleri daha fazla sentez edilir; bu durum duyarlı insanlarda astım benzeri semptomlar oluşturur. Bu nedenle astım, nazal polip veya alerjik riniti olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.**

19

Entoksikasyonları

Plazma salisilat düzeylerine bağlı oluşan etkiler ve komplikasyonlar		
Plazma salisilat konsantrasyonu (mg/dL)	Etki	Komplikasyonlar
0-10	Analjezik Antipiretik Antiagregan	Gastrik intolerans, kanama, pıhtılaşma bozuklukları, hipersensivite reaksiyonları
10-50	Antiinflamatuvar Ürikozürük Antiromatizmal	
50		Tinnitus
50-80	Hafif entoksikasyon	Santral hiperventilasyon
80-110	Orta entoksikasyon	Ateş, dehidratasyon, respiratuvar alkaloz, metabolik asidoz
110-160	Şiddetli entoksikasyon	Vazomotor kollaps, koma, hipoprotrombinemi
160 üstü	Öldürücü entoksikasyon	Böbrek ve solunum yetmezliği, respiratuvar asidoz

20

İlaç Etkileşimleri

- Aspirin, antasitlerle alındığında emilimi azalır; heparin veya oral antikoagülanlarla alınırsa hemoraji olur (oral antikoagülanların dozu azaltılmalıdır); probenesit ve sülfipirazon ile birlikte alındığında bu ilaçların ürikozürik etkisini azaltır.
- Aspirinin, tiyopental sülfipirazon, fenitoin, naproksen, bilirubin, tiroksin veya triiyodotironin ile etkileşiminde plazma aspirin konsantrasyonu artar, yarılanma ömrü uzar, toksisite oluşur.

21

Diğer Salisilik Asitler

- **Asetillenmemiş salisilatlar (magnezyum kolin salisilat, sodyum salisilat, salisilsalisilat):** Antiinflamatuvar etkinlikleri vardır. Analjezik etkileri aspirinden daha azdır. Antiagregan etkileri yoktur.
- **Diflunisal:** Aspirinden antiinflamatuvar ve analjezik olarak 10 kat daha fazla etkilidir. Aspirinden daha az gastrointestinal irritasyon oluşturur. Salisilata metabolize edilmediğinden salisilat entoksikasyonuna neden olmaz. Santral sinir sistemine geçemediğinden, antipiretik özelliği yoktur.
- **Benorilat:** Aspirin-parasetamol esteridir; gastrointestinal sistemde ayrılır; aspirinden daha az gastrointestinal irritasyon yapar.
- **Metilsalisilat:** Sadece topikal olarak kullanılan bir salisilat türevidir.

22

Propionik Asitler

- Fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, karprofen, ketoprofen, ketoprofen, naproksen, oksaprozin, indoprofen, pranoprofen, tiaprofenik asit, zomepirak...
- Hepsinin benzer etkileri ve yan etkileri vardır. COX₁ ve COX₂ enzimlerini inhibe edici etkileri benzerdir. Etkilidirler ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan daha iyi tolere edilirler ve daha az yan etki insidansına sahiptirler.

23

Propionik Asitler

- **İbuprofen:** Yan etki insidansı düşüktür. Pediatrik (6 ay ve 7 kg üstü) ve geriatric yaş grubunda analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar amaçlarla güvenle kullanılabilir. Ancak, plazma yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle günde birkaç kez kullanılmalıdır. Karaciğerde metabolize edilir. Bazı ülkelerde reçetesiz satılmaktadır.
- **Naproksen:** İbuprofenle benzer özelliktedir, ancak yarılanma ömrü uzun olduğu için günde 2 kez kullanımı yeterlidir. Antasitler ile birlikte alınırsa absorpsiyonu azalır.
- **Flurbiprofen:** Sinovyal sıvıya yüksek konsantrasyonda geçer.
- **Ketoprofen:** Nonselektif COX inhibisyonu yanı sıra lipooksijenazı da inhibe eder.

24

Asetik Asit Türevleri

- İndometasin, asemetasin, sulindak, ketorolak, tolmetin, diklofenak, fenklofenak, nabumeton...

25

İndometasin I

- Siklooksijenaz inhibitörleri arasında en güçlü inhibisyon yapanlardandır. Aynı zamanda fosfolipaz A ve C'yi de inhibe eder. Polimorfonükleer nötrofil migrasyonunu ve T ve B hücre proliferasyonunu engeller. Lizozom membranlarını stabilize eder. Klinik olarak etkilidir ancak yan etki insidansı yüksektir. Baş ağrısı, sersemlik ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları sık olarak görülür.
- Antiinflamatuvar etki aspirinden daha güçlüdür, ancak romatoid artrit hastalarının tolere edebildikleri dozlarda aspirinden daha zayıf antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Akut gut artriti, ankilozan spondilit, kalça osteoartritinde, aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan daha güçlüdür. Uveit ve oftalmik prosedürlerin postoperatif dönemlerinde oluşan ağrıda etkilidir.

26

İndometasin II

- Hodgkin hastalığında diğer ilaçlara dirençli ateşte antipiretik olarak kullanılır.
- Uterus kontraksiyonunu azaltarak doğumu geciktirir. Patent duktus arteriosus tedavisinde etkilidir.
- Frontal baş ağrısına neden olabilir. Akut pankreatit ve hepatit yapabilir. Nötropeni, trombositopeni nadiren de aplastik anemiye neden olabilir.
- Vazokonstriktör etkisi vardır. Furosemid, tiazitler, β -blokerler ve ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltır.

27

Diğer Asetik Asit Türevleri

- **Asemetasin:** İndometasinin karboksimetil esteridir, farmakolojik özellikleri onunla benzerdir.
- **Sulindak:** Reversibl aktivasyona uğrayan bir ön ilaçtır. Etkisi uzun sürer. Enterohepatik siklusa girer. İndometasinin yaklaşık yarısı etkinliktedir.
- **Tolmetin:** Hızlı absorbe edilir. İdrarla 24 saat içinde tamamen atılır ($t_{1/2} = 0.5$ saat). Yan etkileri biraz yüksektir. Ancak pediatrik yaş grubunda kullanılabilen antiinflamatuarlardan biridir.
- **Ketorolak:** Yapıca, tolmetine benzer. Trometamol tuzu suda çözünür ve parenteral yolla kullanılabilir.
- **Diklofenak:** Orta derecede güçlü analjezik ve antiinflamatuardır. Parenteral yolla da kullanılabilir. Döküntülere ve gastrointestinal irritasyona yol açar. Sinovyal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu özelliğiyle *flurbiprofen* ve *meklofenamata* benzer. Plazma yarılanma ömrü 1-2 saat, sinovyal sıvıda ise 2-6 saattir. Kısmen COX₂ selektiftir.

28

Fenamatlar (fenamik asit türevleri)

- Flufenamik asit, etofenamat, mefenamik asit, meklofenamat...
- **Mefenamik asit ve meklofenamat:** Orta şiddette antiinflamatuvar etkinlikleri vardır. Gastrointestinal rahatsızlıklar oluştururlar. İshal görülebilir. Bunlara bağlı hemolitik anemi rapor edilmiştir. Flufenamik asit benzer özelliklidir.
- **Etofenamat:** Sadece lokal kullanılır.

29

Oksikamlar

- Piroksikam, tenoksikam, lornoksikam...
- **Piroksikam:** Kronik inflamasyonda sık olarak kullanılır. Hastaların %20'sinde gastrointestinal irritasyon görülür. Tinnitus, döküntü yapabilir. Karaciğerde metabolize olur. Günde bir kez verilir. Yaşlılarda veya böbrek hastalarında biriktiğine dair kanıt yoktur.
- **Tenoksikam:** Uzun yarılanma ömrü sonucu kararlı plazma konsantrasyonuna 2 hafta sonra ulaşır. Piroksikamdan daha iyi tolere edilir.

30

Pirazolonlar I

- Fenilbutazon, oksifenbutazon, propifenazon, metamizol, azapropazon, aminopirin...
- **Fenilbutazon:** Antiinflamatuvar etkisi çok güçlüdür ancak analjezik/antipiretik etkisi zayıftır. Çok toksiktir. Kullanımı ankilozan spondilitle sınırlanmıştır. Ayrıca, akut gut krizinin tedavisinde kullanılacak başlıca ilaçlardandır. Bulantı, kusma, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, tükürük bezinde şişme, cilt döküntüleri, ödem, agranülositoz, aplastik anemi yapabilir. Tiroid bezinin iyot almasını azaltıp guatr oluşturabilir.

31

Pirazolonlar II

- **Azapropazon:** Orta derecede etkindir. Orta derecede gastrointestinal irritasyon yapar.
- **Metamizol (dipiron):** Analjezik ve antipiretik amaçla kullanılır. Oral ve parenteral preparatları vardır. Oral olağan dozu günde 1.5 gramdır. Yarılanma ömrü 2-4 saattir. İntravenöz yolla hızlı (puşe) enjeksiyonu kollaps, şok, solunum arresti yapabilir. Diğer önemli yan etkisi agranülositoz yapabilmesidir.
- **Propifenazon:** Metamizole benzer niteliktedir.
- **Aminopirin:** Yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır.

32

Diğer Narkotik Olmayan Analjezik İlaçlar I

- **Parasetamol (asetaminofen):** COX1 ve COX2 enzimlerinin zayıf inhibitörüdür. Terapötik dozlarda güvenli ve orta derecede etkili bir analjeziktir. Analjezik ve antipiretik amaçla çok küçük çocuklara/bebeklere verilebilir. İltihabi durumlarda analjezik aktivitesi azalır. Kronik kullanımı böbrek hasarı yapabilir. Analjezik, antipiretik etkilidir fakat antiinflamatuvar etkisi yoktur. Oral uygulanır. Günlük olağan dozu 1.5 g'dır. Karaciğerde metabolize olur. Yarılanma ömrü 2-4 saattir. Toksik dozları bulantı-kusma, 24-48 saat sonra fatal seyredabilen karaciğer hasarına yol açar; bu nedenle 1 defada 1 g, bir günde de 4 g'dan fazla alınmamalıdır. Bu etkiden toksik metaboliti *N-asetil-p-benzokinonimin* sorumlu tutulmaktadır. Glutasyon seviyesini (N-asetilsistein) veya konjugasyon reaksiyonlarını arttıranlar (örn. metiyonin) erken dönemde uygulanırlarsa karaciğer hasarını azaltırlar.

33

Diğer Narkotik Olmayan Analjezik İlaçlar II

- **Fenasetin:** Yapıca parasetamole benzer. Kronik böbrek yetmezliği yapıcı etkisi (analjezik nefropatisi) nedeniyle artık kullanılmamaktadır.
- **Benzidamin:** Antiinflamatuvar ve analjezik etki gösterir. Etki mekanizması siklooksijenaz inhibisyonu değildir. Lizozom ve hücre membranlarını stabilize ettiği ve serbest radikalleri azalttığı düşünülmektedir.
- **Prokuazon:** Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. Siklooksijenaz inhibisyonu yapar ve lizozom zarlarını stabilize eder.

34

Selektif COX₂ İnhibitörleri I

- Koksibler ($IC_{50}\text{-COX}_1/IC_{50}\text{-COX}_2 > 10$)
- **Selekoksib, rofekoksib, valdekoksib:** COX₂ enzimini güçlü olarak inhibe ederlerken klinik dozlarda COX₁'i inhibe etmezler bu nedenle gastrointestinal yan etkiler beklenmez bunun dışındaki yan etki profilleri diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla benzerdir. Koksiblerin hepsi ayrıca sodyum retansiyonuna yol açabilirler ve hipertansiyon oluşturabilir, üstelik antihipertansiflerin (özellikle ACE inhibitörlerinin) antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Analjezik, antipiretik etkileri vardır, antiinflamatuvar etkileri daha düşüktür ancak, romatoid artrit ve osteoartritte faydalı etkileri gösterilmiştir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler yan etkileri (miyokard enfarktüsü ve trombotik inme insidansında artış) nedeniyle piyasadan çekilmişlerdir.
- **Parekoksib:** Parenteral kullanım için geliştirmiş tek koksibdir.
- **Lumirakoksib ve etorikoksib:** Henüz ilaç olarak ruhsatlanmamış koksiblerdir.

35

Selektif COX₂ İnhibitörleri II

- Diğer selektif COX₂ inhibitörleri ($IC_{50}\text{-COX}_1/IC_{50}\text{-COX}_2=2-10$)
- **Nimesulid:** COX₂'ye kısmen daha fazla selektif bir nonsteroidal antiinflamatuvardır. Bazı yazarlara göre in vivo koşullardaki selektivitesi selekoksib ile karşılaştırılabilecek düzeydedir.
- **Meloksikam:** Pirazolon grubundan, uzun etkili COX₂ selektif NSAİ'dir.
- **Etodolak:** Fenamik asit türevidir. Rölatif olarak COX₂'ye daha fazla selektiftir. Gastrointestinal sistem problemleri daha az gelişir.

36

Tablo 30.1 Sık olarak kullanılan antiinflamatuvarların antiinflamatuvar olarak önerildikleri dozajları (qd, günde bir kez; bid, günde iki kez; tid, günde 3 kez; qid, günde 4 kez).

İlaç	Doz	Yarılanma süresi (saat)
Aspirin	1200-1500 mg tid	0.25 (3-16)*
Azapropazon	600 mg bid	20
Diflunisal	500 mg bid	13
Diklofenak	50-75 mg qid	1-2
Etodolak	200-400 mg bid	5-10
Fenbufen	Sabah 300 mg + akşam 600 mg	10
Fenoprofen	600 mg qid	2
Flurbiprofen	300 mg tid	3.8
İbuprofen	600 mg qid	2
İndometasin	50-70 mg tid	4-5
Ketoprofen	70 mg tid	1.8
Ketorolak	10 mg qid	4-10
Mefenamik asit	250 mg qid	4
Meklofenamat	100 mg bid	3
Meloksikam	7.5-15 mg qd	20
Nabumeton	1000-2000 mg qd	26
Naproxen	375 mg bid	15
Oksaprozin	1200-1800 mg qd	58
Pioksikam	20 mg qd	57
Rofekoksib	12.5-50 mg qd	15-20
Selekoksib	100-200 mg bid	11
Sodyum salisilat	500-1000 mg tid	3-16
Sulindak	200 mg bid	8 (18)**
Tenoksikam	20 mg qd	42-98
Tolmetin	400 mg qid	1
Valdekoksisib	10 mg qd	8-11

*Detaylar için yukarıda asetilsalisilik asit başlığı altına bakınız. Parantez içindeki değerler metaboliti salisilat içindir.

** Aktif metabolitin yarılanma ömrü.

37

Tablo 26-2

NSAİİ'lerin Sık Rastlanan ve Ortak Yan Etkileri

SİSTEM	BELİRTİLER
Gastrointestinal (COX-2'ye selektif ilaçlarla yan etkiler azalmıştır)	Karın ağrısı Bulantı İştahsızlık Gastrik erozyonlar/ülserler Anemi Gastrointestinal kanama Perforasyon Diyare
Böbrek	Tuz ve su retansiyonu Ödem, böbrek/kalp hastalarında ve sirozlularda hastalarda böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi Antihipertansif ilaçların etkinliğinin azalması Diüretik ilaçların etkinliğinin azalması Ürat atılımının azalması (özellikle aspirinle) Hiperkalemi

Goodman & Gilman, Tedavinin Farmakolojik Temeli

devam edecek 38

Tablo 26-2

NSAİ'lerin Sık Rastlanan ve Ortak Yan Etkileri

SİSTEM	BELİRTİLER
SSS	Baş ağrısı Vertigo Baş dönmesi Konfüzyon Depresyon Nöbet eşliğinin düşmesi Hiperventilasyon (salisilatlar)
Trombositler (COX-2'ye selektif ilaçlarla yan etkiler azalmıştır)	Trombosit aktivasyonunun inhibe olması Morarmaya eğilim Kanama riskinde artış
Uterus	Gebeliğin uzaması Doğumun inhibisyonu
Aşırı duyarlılık	Vazomotor rinit Anjiyörotik ödem Astm Ürtiker Flushing (albasması) Hipotansiyon Şok
Vasküler	Ductus arteriosus'un kapanması

Goodman & Gilman, Tedavinin Farmakolojik Temeli

devamı

39

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçları, milyon reçete başına advers reaksiyonlar ve ölümlere yol açmaları açısından sıralama

Ciddi GİS yan etkileri		Toplam ciddi yan etkiler		Ölümler	
İlaç	Oran	İlaç	Oran	İlaç	Oran
* Azapropazon	67.0	* Azapropazon	87.9	* Azapropazon	9.9
* Piroksikam	58.7	* Fenbufen	69.4	* Fenoprofen	6.6
* Fenbufen	35.7	* Piroksikam	68.1	* Piroksikam	6.2
* Diflunisal	33.5	* Sulindak	54.3	* Naproksen	5.6
Ketoprofen	33.2	* Diflunisal	47.2	* Sulindak	5.1
* Naproksen	32.8	Fenoprofen	43.7	* Fenbufen	4.5
Fenoprofen	32.3	* Naproksen	41.1	* Diflunisal	3.5
Flurbiprofen	27.4	Diklofenak	39.4	Flurbiprofen	3.3
* Sulindak	23.9	Ketoprofen	38.6	Diklofenak	3.1
Diklofenak	20.9	Flurbiprofen	35.3	Ketoprofen	1.6
İbuprofen	6.6	İbuprofen	13.2	İbuprofen	0.7

*Uzun plazma yarılanma ömrü. Kaynak 13, 2. Baskı Tablo 12.2 temel alınarak hazırlanmıştır.

40

Teşekkürler