



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**METOPROLOL KULLANAN HASTALARDA EŞ ZAMANLI
NSAİİ KULLANIMI VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ**

ESİN KARABAĞ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

İSTANBUL-2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Esin KARABAĞ
Tez Başlığı : Metoprolol Kullanan Hastalarda Eş Zamanlı NASİİ
Kullanımı ve İlaç Etkileşimi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 02 Ağustos 2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

Prof.Dr. Şeref DEMİRAYAK

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üyesi Nilay AKSOY

Altınbaş Üniversitesi

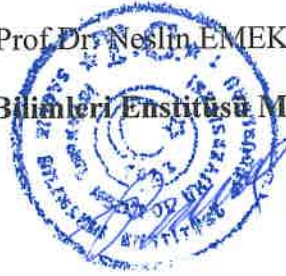
Dr.Öğr.Üyesi Çağlar MACİT

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun **08./08./2019** tarih ve ... **2019/...25...-03**... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Esin KARABAĞ



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin sonuna geldiğim bugünlerde; tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman ve her koşulda yanımda olan ve beni her konuda yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a yine tezimin hazırlanmasında yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Barkın BERK'e ve benim bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili aileme içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. İlaç Etkileşimleri.....	5
4.2. İlaç Etkileşimine Neden Olan İlaçların Sınıflandırılması	8
4.2.1. Sitokrom P450 İndükleyicileri.....	8
4.2.2. Sitokrom P450 İnhibitörleri.....	9
4.2.3. Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) Redüktaz İnhibitörleri.....	9
4.2.4. Terapötik İndeksi Dar Olan İlaçlar.....	9
4.3. İlaç Etkileşimleri ve Farmakoekonomi.....	9
4.4. Etkileşimlerin Sınıflandırılması.....	10
4.4.1. Farmakodinamik Etkileşim.....	11
4.4.2. Farmakokinetik Etkileşim.....	12
4.4.2.1. Gastrointestinal Absorpsiyonu Değiştiren İlaç Etkileşimleri....	12
4.4.2.2. Enzim Metabolizmasını Değiştiren İlaç Etkileşimleri.....	13
4.4.2.3. Protein Bağlanmasını Değiştiren İlaç Etkileşimleri.....	14
4.4.2.4. Renal Atılım Değişiklikleriyle Sonuçlanan İlaç Etkileşimleri...14	
4.5. Beta Blokörler.....	14
4.5.1. Metoprolol.....	16

4.5.1.1. Tarihçe.....	16
4.5.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri.....	17
4.5.1.3. Farmakokinetik Özellikleri.....	17
4.5.1.4. Farmakolojik Özellikleri.....	19
4.5.1.5. Etki Mekanizması.....	20
4.5.1.6. Kontrendikasyonlar.....	20
4.5.1.7. Kullanıldığı Müstahzarlar.....	22
4.6. NSAİ İlaçlar.....	22
4.6.1. NSAİİ'lerin Sınıflandırılması.....	24
4.6.1.1. İşlevsel sınıflandırma.....	24
4.6.1.2. Kimyasal sınıflandırma.....	25
4.6.1.3. Yarı ömürlerine göre sınıflandırma.....	25
4.6.2. Etki Mekanizması.....	25
4.6.3. Farmakokinetik Özellikleri.....	26
4.6.4. Farmakodinamik Özellikleri ve Antiinflatuar Etkileri.....	27
4.6.5. NSAİİ'lerin Antipiretik Etkileri.....	27
4.6.6. NSAİİ'lerin Analjezik Etkileri.....	28
4.6.7. NSAİİ'lerin Yaygın Görülen Yan Etkileri.....	28
4.6.7.1. Gastrointestinal Sistem Üzerine.....	29
4.6.7.2. Cilt Üzerine.....	30
4.6.7.3. Renal Sistem Üzerine.....	30
4.6.7.4. Hematolojik Sistem Üzerine.....	31
4.6.7.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine.....	31
4.6.7.6. Pulmoner ve alerjik Yan Etkiler.....	31
4.6.7.7. Dermatolojik Yan Etkiler.....	32
4.6.7.8. Santral Sinir Sistemi (SSS) Üzerine.....	32
4.6.7.9. Eklem Kıkırdağı Üzerine.....	32

4.6.8. Gebelikte Kullanımı.....	32
4.6.9. NSAİ İlaçların Diğer İlaçlarla Etkileşimi.....	33
4.6.10. Kullanıldığı Müstahzarlar.....	34
4.7. Beta blokörler ve Aspirin/NSAİ.....	34
5. MATERYAL VE METOD.....	36
6. BULGULAR.....	37
7. TARTIŞMA.....	44
8. SONUÇ.....	48
9. KAYNAKLAR.....	49
10. ETİK KURUL ONAYI.....	54
11. ÖZGEÇMİŞ.....	57

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

NSAİİ: Non steroidal antiinflamatuvar ilaç

RA: Romatoid artrit

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

AİR: Advers ilaç reaksiyonu

KKB: Kalsiyum kanal blokörü

SSRI: Serotonin salım geri alım inhibitörü

HMG-CoA: Hidroksimetilglutaril koenzim A

PGA: Prostaglandin A

PGE: Prostaglandin E

COX: Siklooksijenaz

AUC: Area under curve

FDA: Food Drug Administration

OTC: Over the counter (reçetesiz)

PAF: Trombosit aktivite edici faktör

LO: Lipooksijenaz

IL-1: İnterlökin-1

GI: Gastrointestinal

PPİ: Proton pompa inhibitörü

ADH: Antidiüretik hormon

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

TSP: Trombositopeni

KBH: Kronik böbrek hastalığı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1: Türkiye’de hipertansiyon sıklığı.....	4
Şekil 4.2: Türkiye’de hipertansiyon cinsiyetlere göre dağılımı.....	5
Tablo 4.1: β -adrenerjik blokerlerin sınıflandırılması.....	16
Şekil 4.3: Metoprolol tartarat.....	17
Şekil 4.4: Metoprolol Metabolitleri.....	18
Şekil 6.1: 2015 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve yaş ile ilişkisi.....	37
Şekil 6.2: 2015 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve 1 yılda hastaların adına düzenlenen reçete sayısı ile ilişkisi.....	38
Şekil 6.3: 2015 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve cinsiyet ile ilişkisi.....	39
Şekil 6.4: 2019 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve yaş ile ilişkisi.....	40
Şekil 6.5: 2019 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve 1 yılda hastaların adına düzenlenen reçete sayısı ile ilişkisi.....	41
Şekil 6.6: 2019 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve cinsiyet ile ilişkisi.....	42
Şekil 6.7: Metoprololün tercih edildiği endikasyonların 2015 ve 2019 yıllarına göre dağılımı.....	43

1. ÖZET

METOPROLOL KULLANAN HASTALARDA EŞ ZAMANLI NSAİİ KULLANIMI VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), romatoid artrit, osteoartrit ve gut gibi hastalıklarda hastaların tedavisinin yanında, hastaların ağrılarını hafifletmek için de sıklıkla kullanılmaktadır. Çok sayıda araştırma NSAİİ'lerin antihipertansif ilaçların etkinliğini azalttığına ve önceden var olan hipertansiyonu artırdığına ya da bireyleri böbrek fonksiyon bozukluğu yoluyla yüksek tansiyon geliştirmeye eğilimli hale getirdiğine dair kanıtlar ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, metoprolol kullanmakta olan hastalara eş zamanlı olarak NSAİİ reçete edilmesinin tespiti ve bu sebeple oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Antihipertansif ilaç kullanan hastalarda NSAİİ kullanımının asgari düzeyde tutulması ve hipertansiyonun kontrolünde ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunması gerektiği bilinmektedir. Ancak, çalışmamızda 2015 ve 2019 yıllarına ait verilere göre 50 yaşın üzerinde ve metoprolol kullanmakta olan hastalar ile 1 yılda adına 5'ten fazla reçete düzenlenen ve metoprolol kullanmakta olan hastaların tedavilerine NSAİİ eklendiği belirlenmiştir. Çalışmamız hipertansiyonun kontrolünde özellikle yaşlılarda ilaç etkileşimleri ve polifarmasinin önemini vurgular niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Metoprolol, Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ'ler), Hipertansiyon, İlaç etkileşimleri.

2. ABSTRACT

CONCOMITANT USE OF NSAIDS WITH THE PATIENTS USING METOPROLOL AND DRUG INTERACTIONS

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often used to alleviate patients' pain as well as treating patients in diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout. Numerous studies reveal evidence that NSAIDs reduce the efficacy of antihypertensive drugs and increase pre-existing hypertension, or make individuals prone to develop hypertension through renal dysfunction. The aim of this study was to determine the prescription of NSAIDs simultaneously in patients receiving metoprolol and to evaluate the possible drug interactions. It is known that NSAID use should be kept to a minimum in patients taking antihypertensive drugs and caution should be performed in terms of drug interactions in the control of hypertension. However, in our study, according to the data from 2015 and 2019, it was determined that NSAIDs were added to the treatment of patients over 50 years of age who were already using metoprolol and those who were prescribed more than 5 prescriptions in a year and who were already using metoprolol. Our study emphasizes the importance of drug interactions and polypharmacy in the control of hypertension, especially in the elderly.

Key Words: Metoprolol, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Hypertension, Drug interactions.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Tedavide ilaç etkileşimleri hasta açısından ve farmakoeconomik açıdan büyük önem arz etmektedir. Kaliteli tedavinin sağlanması, ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesine ve değerlendirilmesine doğrudan bağlıdır. Yılda 100.000 ölümle dünyada önde gelen 4. ölüm sebebi olan istenmeyen ilaç etkileri, yılda 2 milyon üzerinde ciddi olgu ile sonuçlanmaktadır. Yapılan araştırmalarda ilaç etkileşimleri; önlenebilir istenmeyen ilaç etkilerinin %3-5'ini oluşturur ve ABD'de önde gelen ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer almaktadır (1).

Kardiyovasküler sistem hastalıkları dünyada ölüm nedenleri arasında 1. sırada yer aldığı için ve kardiyovasküler sisteme etkili ilaçlar Türkiye'de ve dünyada en fazla kronik olarak kullanılan ilaç türü olduğundan, bu çalışmada kardiyovasküler sisteme etkili ilaçlardan bir beta bloker olan metoprolol ile NSAİİ arasındaki etkileşimler incelenecek olup, en çok reçetelenen tıbbi müstahzarların etkileşimleri belirlenecek ve Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Müdürlüğü'ne fatura edilen ve en çok reçetelendiği düşünülen NSAİ ilaçlar üzerinden yapılan tarama sonucu metoprolol ile etkileşim gösteren ilaçların birlikte reçetelendirilme oranları değerlendirilecektir.

Hekimlerin ilaç reçetelendirme alışkanlıkları, hasta uyuncu, ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimleri gibi pek çok faktörün etkileyebileceği bu oran, özellikle bitkisel ilaçların kullanımının ülkemiz koşullarında arttığına dikkate alınması, konunun farkında olmak ve gerekli önlemleri alabilmek açısından önemlidir. Hastanın yaşına veya hastalığına göre yüksek dozda ilaç uygulanması, uygunsuz reçete, yetersiz hasta izlemi, hastada uyuncu sorunu, bir ilaca karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastaya o ilacın uygulanması sonucu gelişen advers ilaç reaksiyonlarının, olası risk faktörlerinin hekim tarafından bilinmesi ve dikkate alınması durumunda önlenebilir olduğu bildirilmektedir (2).

Bu araştırma sonucunda, söz konusu ilaçların hekimler tarafından ne oranda birlikte tercih edildiği, aralarındaki etkileşimlerin ne oranda dikkate alındığı veya ne oranda etkileşime rağmen bu ilaçların birlikte reçetelendirilmek zorunda kaldığı konusunda bilgi sahibi olunacaktır (1).

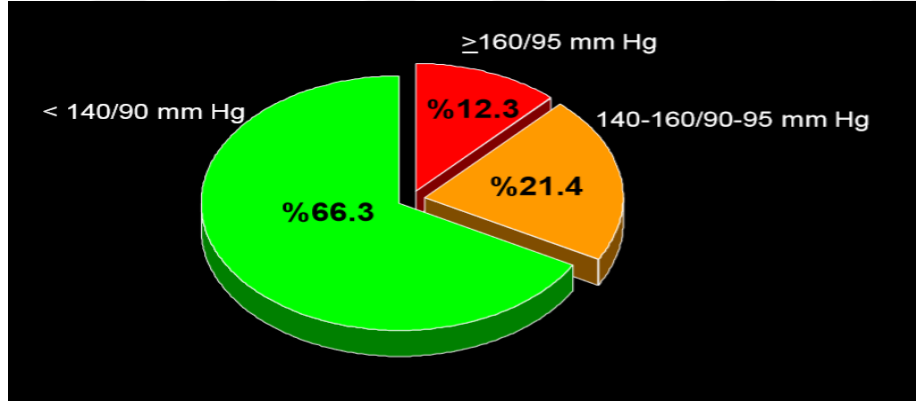
4. GENEL BİLGİLER

İlaç; Dünya Sağlık Örgütü tarafından "fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları kullanan kişinin yararı için değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan ya da kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün" olarak tanımlanmaktadır.

İlacın fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları insan yararına değiştirmesi beklenirken, kullanımları esnasında yararlarının yanında beklenen veya beklenmeyen yan etkiler, toksik etkiler, alerjik reaksiyonlar ve ilaç etkileşimleri gibi istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

Yapılan araştırmalar göstermiştir ki; hastaların %5-15'inde istenmeyen ilaç reaksiyonları gelişmekte ve bunların % 0.1'i ölümlle sonuçlanmaktadır (1).

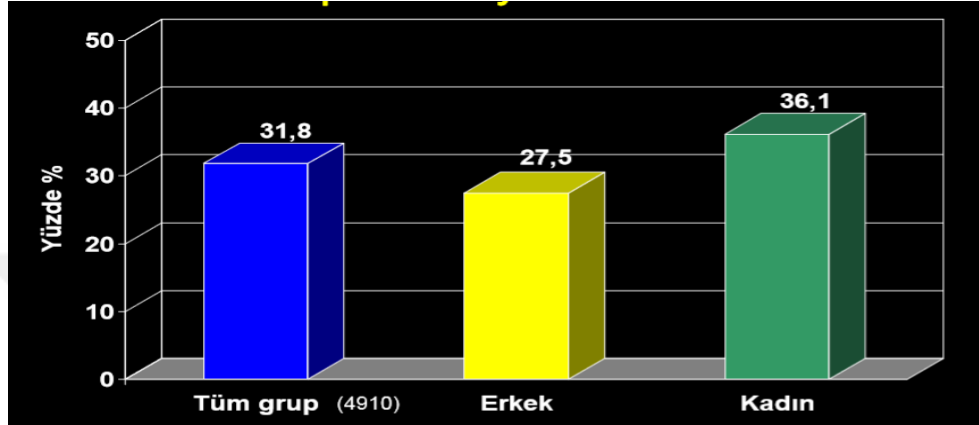
Yüksek tansiyon, tüm dünyada yaklaşık bir milyar kişiyi etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biridir ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon sıklıkla yaşlılarda, özellikle diyabet ve obeziteden muzdarip hastalarda görülür.



Şekil 4.1 Türkiye’de hipertansiyon sıklığı (3).

Aynı şekilde, romatoid artrit (RA) de yaşlılarda görülen ve NSAİİ’lerin birinci basamak tedavi olarak reçete edildiği bir hastalıktır. Dolayısıyla, hipertansiyon ve RA her ikisi de yaşlılarda görülen hastalıklar arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar NSAİİ’lerin yaşlılarda yüksek tansiyonu tetiklediğini göstermektedir. NSAİİ’lerin, ilaçların anti-hipertansif etkisini antagonize etmek veya böbrek fonksiyonunu etkilemek gibi çeşitli mekanizmalarla hipertansiyona neden

olduğu düşünülmektedir. Başka bir deyişle, NSAİİ'ler ve beta blokörler veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ'leri) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) gibi anti-hipertansif ilaçlar bir arada kullanıldığında, antihipertansif etkide azalma gözlenir. Ayrıca, NSAİİ kullanımıyla akut böbrek yetmezliği ve renin angiotensin sisteminin aktivasyonu bildirilmiştir (3).



Şekil 4.2 Türkiye’de hipertansiyon cinsiyetlere göre dağılımı (3).

4.1.İlaç Etkileşimleri

Nüfusun yaşlanması, tedavi rejimlerini daha da karmaşıklaştıran ve çoklu ilaç kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmasına sebep olan çok sayıda hastalığın bir arada görülmesini de beraberinde getirmektedir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin görülme sıklığı reçete edilen ilaçların sayısına bağlı olarak artmaktadır (4,5).

Hastaneye istenmeyen ilaç etkileri sebebiyle yapılan başvuruların %26’ya varan kısmı ilaç-ilaç etkileşimleri ile ilgilidir ve bunlar hastanede kalma süresinin uzamasıyla ve artan maliyetle ilişkilendirilir. Sağlık profesyonelleri için hazırlanan, potansiyel olarak problem oluşturabilecek ilaç kombinasyonlarının tanımlandığı yazılımlar mevcuttur.

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine odaklanılması %89’a varan oranda klinik olarak anlamsız durumların fazla raporlanmasıyla sonuçlanır ve bu durum klinik olarak ilgili uyarıların göz ardı edilme riskini artırır.

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının %62'sinin önlenebileceği varsayılmaktadır ve bunların %40'tan fazlası kardiyovasküler veya antikoagulan ilaçlara atfedilmektedir.

Çalışmalar, kardiyovasküler veya antikoagulan ilaçlara atfedilen bu ilaç-ilaç etkileşimlerini % 25 ila % 40 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (4,6).

Potansiyel bir etkileşim orta ila büyük önem derecesine göre sınıflandırılır. Orta düzeyde bir etkileşimin etkileri, hastanın klinik durumunda bozulmaya neden olabilir ve bu da ek tedavi, hastaneye yatış ve/veya hastanede kalış süresinin uzaması ile sonuçlanabilir. Büyük öneme sahip bir etkileşimin etkileri potansiyel olarak hayati tehlike arz eder veya kalıcı hasara neden olabilir. Klinik olarak anlamlı olmasının yanı sıra, etkileşimin literatürde makul şekilde belgelenmesi gerekir (7).

İlaç-ilaç etkileşimi, bir ilacın başka bir ilacın kan konsantrasyonlarını veya ilacın etkinliğini etkilediği bir durumdur. İlaç-ilaç etkileşimleri hakkında bilgi edinmek hem hasta güvenliği hem de etkili sağlık yönetimi için büyük bir öneme sahiptir. ABD'de 57-85 yaş aralığındaki yaklaşık 2.2 milyon insanın potansiyel tehlikeli ilaç kombinasyonlarını kullandığı bildirilmiştir. Ayrıca, ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan ölümlerin 1999 ve 2004 yılları arasındaki 5 yıllık bir dönemde %68 oranında arttığı tahmin edilmektedir. İlaçlar arası etkileşimler, yan etki riskini de arttırabilir ve bunların sayısının, her hastanın aldığı ilaç sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ilaç endüstrisinin hızlı büyümesi ve çok sayıda olası kombinasyonları sebebiyle, ilaç-ilaç etkileşimlerini göz önünde bulundurmak giderek daha zor bir görev haline gelmektedir (8).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) advers etkiyi (advers ilaç etkisi ya da reaksiyonu, AİR) “İlacın profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı normal dozlarda insanlarda oluşturduğu zararlı ve amaçlanmamış etki” olarak tanımlamıştır. AİR tanımı, tüm istenmeyen etkileri, toksik etkileri ya da yan etkileri de kapsayacak şekilde kullanılmaktadır. Genellikle tedavi dozunun üzerindeki dozlarda toksik etki gözlemlenir. Ancak yan etki ya da AİR, doza bağlı veya dozdan bağımsız olarak ilacın farmakolojik etkisinin bir sonucu veya ondan bağımsız olarak ortaya çıkar. Advers ilaç reaksiyonları (AİR), hastaneye başvuru nedenleri arasında önlenabilir

olanlardandır. Farklı ülkelerden gelen verilere göre; tüm acil servise başvuru sebeplerinin içinde %0.86-22.3 arasındaki değişen oranlarda AİR yer almaktadır. Tüm hastane başvuruları analiz edildiğinde ise AİR oranının %0.2-24.2 arasında değiştiği belirlenmiştir. Acil servislere yapılan başvurularda; AİR'lerin görülme sıklığının, dağılımının ve özelliklerinin dikkate alındığı araştırmalar gösteriyor ki; ileri yaştakilerde ve kadınlarda rastlanma oranı daha yüksektir.

AİR'lerin hastaneye başvurmayı gerektirecek nedenlerinin başında deri ve gastrointestinal sistemi etkileyen bulgular gelmektedir. Çoğunlukla da NSAİİ, antibiyotik ve analjeziklerin buna neden olduğu bildirilmektedir (2).

Aynı anda birden fazla ilaç kullanımı (polifarmasi) sırasında ilaç etkileşmeleriyle ilgili sorunlara daha fazla sıklıkla rastlanmaktadır. 4 veya daha fazla ilacın aynı anda kullanılması için 'polifarmasi', 10'dan fazla ilaç kullanımı durumu için 'ileri düzey polifarmasi' tanımları kullanılmakla birlikte, polifarmasi terimi sadece ilaç sayısı açısından değil aynı zamanda uygun olmayan endikasyonlarda ve gereksiz ilaç kullanımı için de kullanılmaktadır. Polifarmasinin birçok nedeni olabilmesine karşın en önemli nedeni yaşlılarda artmış kronik hastalık sıklığıdır. Aynı anda 4-5 kronik hastalığın yaşlı hastalardaki tedavisi ise başlı başına bir meydan okumadır. Yaşla birlikte ilaç metabolizmasında olan fizyolojik değişiklikler, yaşlı hastaların ilaç yan etkilerini ifade etmelerindeki yetersizlik, primer hastalık ve ilaç yan etkisi bulgularında karışıklıklar gibi nedenlerle sağlık çalışanları için yaşlı hastanın ilaç tedavisi oldukça zorlayıcıdır. Ek olarak, yaşlı hasta popülasyonunun ilaç geliştirmenin faz çalışmalarında hiç veya yeterince temsil edilmemesi, yaşlılarda etken maddenin farmakodinamiği ve yan etki profili açısından yetersiz bilgiye neden olmakta ve bu durum yaşlı hastalarda ilaç seçimini daha da zorlaştırmaktadır. Beslenme şekli, alkol ve sigara tüketimi veya hastalıklar da ilaçlardan beklenen etkiyi değiştirebilmektedir.

İlaç-ilaç etkileşmeleri klinik olarak önemi olan ilaç etkileşmeleridir. Polifarmasi nedeniyle ilaç-ilaç etkileşmeleri yaygın olarak görülmektedir. Ancak, ilaçlar etki ettikleri yerlerde aynı anda bulunurlarsa, bir ilacın diğer bir ilacın etkisini değiştirdiğinden söz edilebilir. İlaçların enzim üzerindeki inhibe edici veya indükleyici etkileri birlikte kullanıldıkları diğer ilaçların metabolizmasını artırarak biyoyararlanımı azaltabilir veya azaltarak toksik etkiyi arttırabilir.

Tedavi için tek bir ilacın yeterli olmayıp birden fazla ilaca ihtiyaç duyulması etkileşme ihtimalini doğurur. Aslında güçlü bir etki hedeflenirken daha zayıf bir etki ile karşılaşılabilir. Güçlü ya da zayıf etki ile sonuçlanması farmakolojik olarak bir etkileşme olduğunu gösterir. İki ilaç arasında etkileşmeden söz edebilmek için etki yerinde aynı anda bulunan ilaçların birbirlerinin etkisini nitel veya nicel olarak değiştirmesi beklenir. Etkileşme sözcüğü tek başına negatif veya pozitif bir sonucu belirtmez. Etkileşme olumlu sonuçlar doğuruyorsa kombinasyon olarak adlandırmak daha doğru olur. Etkileşme olasılığı her zaman akılda tutularak, sorgulama yapılmalı ve değerlendirilmelidir. Bunun yanında ilaç-besin etkileşmesi ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır (1).

2007 yılında, dünyanın dört bir yanından yapılan 23 klinik araştırmanın meta-analizi, ilaç-ilaç etkileşimlerinin acil servis başvurularının yaklaşık % 0.054'üne, hastane girişlerinin % 0.57'sine ve hastaneye yatışlarının % 0.12'sine neden olduğunu ortaya koymuştur.

Her yıl sadece ABD'de 136.1 milyon kişi acil servise başvurmakta ve 34.1 milyonu taburcu olmaktadır. Verilen bu oranlara göre; Amerikalılar onları neredeyse yılda 74 bin kez acil servise başvurmayı gerektirecek kadar ciddi ilaç-ilaç etkileşimi deneyimi yaşamaktadırlar. Hastaneler her yıl ilaç-ilaç etkileşimlerinden dolayı yaklaşık 195 bin hastayı kabul etmektedir. Dolayısıyla ilaç-ilaç etkileşimleri maliyeti ve hastane kalış sürelerini arttırmaktadır (9).

4.2.İlaç Etkileşimine Neden Olan İlaçların Sınıflandırılması

4.2.1. Sitokrom P 450 İndükleyicileri:

İlaçların karaciğerdeki metabolizması CYP-450'ler olarak bilinen oksijenaz enzimleri tarafından gerçekleşir. CYP450'ler ilaçların atılımlarını, farklı kimyasallar ve endojen moleküllere polaritelerini arttırabilecek fonksiyonel bir grup ekleyerek kolaylaştırırlar. Günümüzde kullanılan ilaçların %90'ını sadece 5 çeşit CYP450 proteini metabolize eder. (Tüm ilaçların yaklaşık %50'si yalnızca CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir). Rifampin, fenobarbital ve fenitoin örnek olarak gösterilebilir.

4.2.2. Sitokrom P 450 İnhibitörleri:

Sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden ilaçlara amiodaron, KKB, siklosporin, simetidin, SSRI (Fluoksetin) ve verapamil örnek olarak verilebilir.

4.2.3. Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) Redüktaz İnhibitörleri

HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri (lovastatin, simvastatin), CYP450 enzimleriyle metabolize edilen ilaçlarla birlikte alındıklarında ciddi klinik cevaplara sebep olurlar. Simvastatin, lovastatin ve atorvastatin sitokrom P 450 (CYP3A4) ile metabolize olmaktadır. Bu ilaçların plazma konsantrasyonları ve miyotoksisite riskleri, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanımıyla artmaktadır (itrakonazol, ritonavir vb.). Zayıf ya da orta etkili CYP3A4 inhibitörleri (Verapamil, Diltiazem vb.) düşük doz stainlerle birlikte dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Özellikle HMG-CoA redüktaz inhibitörü ilaçların diğer miyotoksik ilaçlar (niasin, eritromisin, siklosporin ve diltiazem gibi) ve çeşitli benzer kimyasal maddelerle birlikte alınması durumunda miyopati görülme olasılığı artmaktadır. Bu ilaçlar azol grubu antifungal ilaçların, makrolid grubu antibiyotiklerin, serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRIs), diltiazem ve greyfurt suyunun metabolizmasını yüksek oranda inhibe etmektedirler. Fluvastatin ise farklı bir izozimle metabolize olduğu için bu grup ilaçlardan etkilenmemektedir.

Yapılan klinik araştırmalar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile monoterapinin daha güvenli olduğuna işaret etmektedir.

4.2.4. Terapötik indeksi dar olan ilaçlar

Bu grupta antiaritmikler, ergotaminler ve dihidroergotaminler, kumarin türevi antikoagülanlar, sedatif olmayan antihistaminikler (terfenadin), oral kontraseptifler, ve uzun etkili benzodiazepinler yer almaktadır (1).

4.3. İlaç Etkileşimleri ve Farmakoekonomi

Tüm dünyada sağlık harcamaları için ayrılan bütçe kısıtlıdır. Mevcut kaynakların daha verimli kullanılabilmesi için, ilaçların etkinlik ve güvenirliliğinin yanında ilaç harcamalarıyla ilgili ekonomik değerlendirmelerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Son yıllarda ülkemizde ilaç harcamalarının da içinde

olduğu sağlık harcamalarına toplam bütçeden ayrılacak pay, yöneticileri çoğunlukla maliyet etkili seçeneklere yönlendirmektedir. Bunun sonucunda farmakoekonomik çalışmalar daha da önem kazanmaktadır.

Farmakoekonomi; maliyet-yararlanım, maliyet-etkililik, maliyet-fayda, maliyet-minimizasyon analizlerine başvurarak, aynı terapötik gruptan değişik farmasötik ürünleri kıyaslayan veya bir tedavi yöntemini, cerrahi girişimi alternatifleri ile karşılaştıran, hatta bazen bazı eczacılık hizmetlerinin sağlanması yararlarını ortaya koymak veya bu hizmetleri birbirleriyle kıyaslamak için kullanılan, sağlık ekonomisinin bir alt dalı olarak tanımlanan bir disiplindir.

İlaç etkileşimleri açısından bakılırsa; bir ilacın diğer bir ilacın etkisini azaltması tedavide doz arttırımına veya etkisini arttırması toksisiteye neden olabileceğinden sonrasında kullanılması gereken ilaç veya müdahaleler de ayrıca bir maliyet oluşturmaktadır. Ayrıca beklenen faydanın alınamaması da gereksiz yere harcanan bir bütçe anlamına gelmektedir (1).

4.4. Etkileşimlerin Sınıflandırılması

İlaç etkileşimleri genellikle farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimler olarak sınıflandırılır. Farmakodinamik etkileşimler, farmakolojik etkiyi arttırır veya antagonize eder. Farmakokinetik etkileşimler ise emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini etkileyen olayları kapsar. Karaciğerde veya başka bir yerde metabolize edici enzimlerin indüklenmesi veya inhibe edilmesi, ilacın plazma proteinine bağlanma yerinden ayrılması, gastrointestinal emilimdeki değişiklikler veya aktif böbrek sekresyonu için meydana gelen yarışma farmakokinetik etkileşimlere örnek gösterilebilir.

İlaç etkileşimlerinin görülme sıklığı ve yaygınlığı, eşzamanlı kullanılan ilaçların sayısına ve tedavi rejimlerinin karmaşıklığına bağlıdır. Prevalans ayrıca hasta uyuncu, hidrasyon ve beslenme durumu, böbrek veya karaciğer yetmezliği derecesi, sigara ve alkol kullanımı, genetik ve ilaç kullanım dozu gibi diğer değişkenlere de bağlıdır. Tüm bunlara ek olarak, bazı hastalarda aynı ilaç kombinasyonunu kullandığımda ilaç etkileşimi gözlemlenmezken, diğerleri ilaç etkileşimine maruz kalabilmektedirler (7,10).

4.4.1. Farmakodinamik Etkileşim

Bir ilaç diğer bir ilacın etkisini; onunla etki yeri ve çevresinde etkileşmek, onunkine zıt veya onunla aynı yönde bir etki oluşturmak veya onunla kimyasal olarak birleşmek suretiyle değiştiriyorsa farmakodinamik etkileşmeden söz edilir. Bu grupta yer alan etkileşmelerde bir ilacın diğer bir ilacın etkisini azaltmasına ya da arttırmasına göre antagonizma veya sinerjizma denilen iki durum meydana gelir.

Bir arada kullanılan ilaçların birbirinin etkisini azaltmasına antagonizma adı verilir. Mekanizmalarına göre antagonizma üçe ayrılır. Bunlar:

1. Fizyolojik Antagonizma,
2. Kimyasal Antagonizma
3. Farmakolojik Antagonizma

Bir ilacın etkisinin, başka bir reseptör ya da mekanizma aracılığı ile ters yönde etki eden başka bir ilaç tarafından azaltılması ya da ortadan kaldırılmasına fizyolojik antagonizma veya bağımsız antagonizma adı verilir. Vazodilatasyon yapan bir ilacın etkisinin vazokonstriksiyon yapan bir ilaçla azaltılması veya ortadan kaldırılması örnek olarak gösterilebilir.

Bir ilacın başka bir ilaç tarafından kimyasal olarak bağlanması sonucu etkisiz hale getirilmesi kimyasal antagonizma olarak adlandırılmaktadır. Örneğin, metal iyonları ile şelatörlerin etkileşmesi, heparin ile protamin sülfatın etkileşmesidir ve bu kimyasal etkileşimden zehirlenme olaylarında zehrin etkisiz hale getirilmesinde faydalanılmaktadır.

Aynı reseptöre bağlanabilen iki ilaç ya da endojen agonist ile bir ilaç arasındaki antagonizma biçimine farmakolojik antagonizma adı verilir. Morfin ile naloksan arasındaki etkileşim örnek verilebilir. Bu tür antagonizma antagonist ilacın reseptöre yarışmalı ya da yarışmasız olarak bağlanmasına göre kompetitif (yarışmalı bağlanma) ya da nonkompetitif (yarışmasız bağlanma) olabilmektedir. Etki yarışmasız bağlanma durumunda yeni enzim sentezleninceye kadar devam eder.

Birlikte kullanılan ilaçların birbirinin etkisini arttırmasına sinerjizma adı verilir. Etki şiddetindeki artışa göre iki tür sinerjizmadan bahsedilebilir. Bunlar:

1.Sumasyon

2.Potansiyalizasyon

Sumasyon (aditif etkileşme); bir arada kullanılan iki ilacın birlikte gösterdikleri etki ayrı ayrı kullanıldıklarında oluşturdukları etkilerin toplamı kadardır.

Potansiyalizasyon (potansiyatif etkileşme, supra-aditif etkileşme); bir arada kullanılan iki ilacın birlikte oluşturdukları etki ayrı ayrı kullanıldıklarında oluşturdukları etkilerin toplamından daha fazladır.

Genellikle bu tip etkileşmeler bir ilacın diğerinin metabolizmasını veya atılımını azaltması (ya da dağılımını yönlendirmesi) sonucunda oluşmaktadır. Buna bağlı olarak çoğunlukla bu etkileşme tipi farmakokinetik etkileşmelere bağlıdır (11)

4.4.2. Farmakokinetik Etkileşimler

4.4.2.1. Gastrointestinal Absorbsiyonu Değiştiren İlaç Etkileşimleri

Oral uygulamadan sonra ilaç emiliminin oranı ve derecesi, diğer ajanlar tarafından büyük ölçüde değiştirilebilir. Bir ilacın absorpsiyonu, ilacın gastrointestinal sistemin lümeninden sistemik dolaşıma yayılma yeteneğinin bir fonksiyonudur. Bağırsak pH'ındaki değişiklikler ilaç difüzyonunu ve dozaj formunun çözünmesini büyük ölçüde etkileyebilir. Örneğin, ketokonazolün emilimi, ketokonazol tabletin çözünme derecesini azaltan, antasitlerin veya H₂-blokerlerin (örneğin ranitidin, famotidin) birlikte uygulanmasıyla azalır. Şelasyon işlemi olarak bilinen çözünmeyen komplekslerin oluşumu, bir ilaç etkileşiminin, oral emilimin azalmasına yol açabileceği başka bir mekanizmadır. Örneğin, florokinolonlar (örneğin siprofloksasin) ve iki değerli metal iyonları (kalsiyum ve demir gibi) hem antibiyotik hem de metal iyonunun azaltılmış emilimiyle sonuçlanan çözünmeyen bir kompleks oluşturur. Mevcut tüm ilaç absorpsiyon yüzdesini büyük ölçüde değiştirmemesinden dolayı ilaç absorpsiyonunu düşüren etkileşimler düşük öneme sahiptir (7).

4.4.2.2. Enzim Metabolizmasını Değiştiren İlaç Etkileşimleri

Karaciğer ilaç metabolizması için büyük bir alan olmakla birlikte böbreklerde ve gastrointestinal yolak yüzeyinde de ilaçlar metabolize olmaktadır. İki ana hepatik ilaç metabolizması tipi, faz I ve faz II reaksiyonlarıdır. Faz I oksidatif reaksiyonlar ilaç biyotransformasyonu için ilk adımdır ve sitokrom P-450 (CYP) sistemi aracılık eder. Bu kompleks enzim ailesi, çok sayıda enzimatik alt familyaya bölünmüştür. En yaygın CYP alt ailesi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4'ü içerir. Bu enzimler diğer ajanlar tarafından indüklenebilir veya inhibe edilebilir, böylece birincil ilacın metabolizmasında bir artış veya azalmaya yol açabilir. Faz II reaksiyonları, Faz I reaksiyonlarından sonra meydana gelir. Bu süreçte, ilaç metabolitleri böbrekler tarafından daha kolay bir şekilde elimine edilebilecek daha fazla suda çözünür bileşiklere dönüştürülür. Enzim indüksiyonu artmış CYP enzim sentezi, daha hızlı ilaç metabolizması, subterapötik ilaç konsantrasyonları ve etkisiz ilaç tedavisi riskiyle sonuçlanabilir. Enzim indüksiyonunun hızı, indüklenen ilacın yarı ömrüne ve yeni enzimlerin sentez hızına bağlıdır. Enzim indüksiyonuna neden olan ilaçların bazıları, barbitüratlar, bazı antikonvülsanlar ve rifampindir.

İkinci bir ilaç tarafından CYP enzimlerinin yarışmalı veya yarışmasız olarak inhibe edilmesiyle enzim inhibisyonu hızlı bir şekilde meydana gelebilir. Hepatik enzim inhibitörlerinin örnekleri arasında simetidin, flukonazol ve eritromisin bulunur. İkinci bir ajanın eklenmesiyle rekabetçi olmayan enzim inhibisyonunun sonucu, ilk ilacın daha yavaş metabolizması, daha yüksek plazma ilacı konsantrasyonları ve toksisite riskidir. Rekabetçi inhibisyon durumunda, her iki ilacın metabolizması azaltılabilir, bu da her ilacın beklenen konsantrasyonundan daha yüksek olmasıyla sonuçlanır.

Birkaç ilaç, gastrointestinal yolu kaplayan hücrelerde bulunan enzimler tarafından metabolize edilir. Bu ilaçlardan biri siklosporindir. Bazı yiyecekler ve greyfurt suyu gibi ürünler, bu spesifik enzimleri engelleyebilecek bazı maddeler içerir, bu da serum siklosporin konsantrasyonlarının yükselmesine neden olur (7).

4.4.2.3. Proteinlerin Bağlanmasını Değiştiren İlaç Etkileşimleri

İlaçlar, plazma proteinlerine geri dönüşümlü bir şekilde bağlı veya serbest durumda bulunabilirler. Birincil ilaç bağlayıcı plazma proteinleri, albümin ve α_1 -asit glikoproteinidir. Farmakolojik etki yapan serbest ilaçtır. İlaçlar, plazma protein bağlama bölgeleri için birbirleriyle rekabet edebilir ve bu gerçekleştiğinde, bir ilaç daha önce proteine bağlanmış olan bir başkasının yerini alabilir. Bu nedenle, bir ilacın bağlanma bölgelerinden yer değiştirmesi, o maddenin bağlanmamış konsantrasyonlarını arttıracak, belki de toksisiteye neden olacaktır. Bazı ilaçlar normalde yüksek protein bağlanma durumunda bulunur ve çoğu zaman %90'ı aşar. Dolayısıyla, protein bağlanmasındaki küçük bir düşüş bile serbest konsantrasyonları önemli ölçüde arttırabilir. Normalde yüksek oranda protein bağlı olan ve bağlayıcı etkileşimlere katılabilecek ilaçlar antikonvülsanlar ve varfarindir (7).

4.4.2.4. Renal Atılım Değişiklikleri ile Sonuçlanan İlaç Etkileşimleri

Renal olarak elimine edilen ilaçların çoğu pasif glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Bazı ilaçlar penisilinler, sefalosporinler ve çoğu diüretikler gibi aktif tüp sekresyonu ile elimine edilir. Aktif sekresyon, simetidin, nonsteroidal antienflamatuar ajanlar ve probenid gibi sekonder ajanlarla inhibe edilebilir, bunun sonucunda serum ilaç konsantrasyonlarında yükselmeler ve idrar ilaç konsantrasyonlarında azalma görülür. Bazı durumlarda, etkileşim arzu edilirken, bazı durumlarda olumsuz terapötik sonuçlara yol açabilir (7).

4.5. Beta Blokerler

Sempatik sinir sisteminin adrenoseptörleri alfa ve beta olmak üzere iki ana tiptedir. Beta adrenoseptörleri bloke eden ilaçlar (çoğunlukla beta blokerler olarak bilinir), örneğin kalbin normal sempatik stimülasyonunu azaltmak için terapötik olarak kullanılır. Kalbin oksijen tüketimi düşürülerek, stres ve egzersize verdiği cevaptaki aktivitesi azalır ve bu şekilde egzersize bağlı anjina kontrol altında tutulabilir. Oral olarak verilen beta blokerler ayrıca kardiyak aritmi, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılabilir. Ayrıca bazı anksiyete belirtileri ve migren profilaksisi için de kullanılabilirler. Bazı beta blokerler glokom ve oküler hipertansiyon için göz damlası şeklinde kullanılır. Beta

reseptörler beta-1 ve beta-2 olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Beta-1 reseptörleri kalpte, beta-2 reseptörleri bronşlarda bulunur. Genel olarak beta blokajının istenmeyen olumsuz etkilerinden biri, normal noradrenalin ile uyarılan bronkodilasyonun (bronkospazma yol açan) kaybı olabileceğinden, beta-2 reseptörleri üzerinde daha az etkiye sahip olan kardiyoselektif beta-1 bloke edici ilaçlar (örneğin, atenolol, metoprolol) geliştirilmiştir. Beta blokerler lipofilik (metoprolol gibi) veya hidrofilik (atenolol gibi) ilaçlar olabilir. Lipofilik yapıda olan beta bloker ilaçların, farmakokinetik etkileşimlere hidrofilik yapıda olan beta blokör ilaçlardan daha fazla katılması muhtemeldir.

Lipofilik beta blokerlerin çoğu temel olarak sitokrom P450 izoenzimi tarafından metabolize edilir. CYP2D6 ve bu izoenzimin inhibitörü veya indükleyicisi olan ilaçlar, bu enzimlerin seviyelerini artırır veya azaltırlar. Ayrıca; beta blokerler, farmakolojik etkilerin arttırılmasına veya antagonizmine dayanan diğer ilaçlarla farmakodinamik etkileşimlerde de yer alabilir (12).

Beta adrenerjik antagonistler (β -blokerler), kardiyovasküler hastalıklarda etkinliğini kanıtlamış ajanlardır. Bununla yanında, son yıllarda başta sistemik hipertansiyon olmak üzere yan etki profilleri sebebiyle birinci basamak tedavide kullanımları sorgulanmaktadır. Bu temel altında klinik kardiyojide son 20-30 yıl içerisinde yan etkileri azaltılmış, β 1 selektiviteleri arttırılan üçüncü kuşak ajanlar klinik kullanıma sunulmuştur. Bu ajanların erken dönem klinik çalışmaları kronik kalp yetersizliği üzerine iken, artmış düzeydeki etkinlikleri, tolere edilebilirliği ve düşük metabolik yan etki profilleri ile özellikle hipertansiyon olmak üzere, tekrar birinci basamak tedavideki yerlerini almaya başlamıştır (12).

Tablo 4.1 β -adrenerjik blokerlerin sınıflandırılması (12).

Sık kullanılan β -adrenerjik antagonistlerin (β -blokerler) farmakolojik sınıflaması

β bloker	ISA	Lipitte çözünürlük	Periferik vazodilatasyon	i.v.	Ağızdan günlük ortalama doz
<i>I. Seçici olmayan ($\beta_1 + \beta_2$) adrenerjik antagonistler</i>					
Karteolol	+	Düşük			2.5 mg günde bir/iki kez
Nadolol	0	Düşük			40-320 mg günde bir kez
Penbutolol	+	Orta			20-80 mg günde bir/iki kez
Pindolol	++	Yüksek			10-40 mg günde iki kez
Propranolol	0	yüksek		+	40-180 mg günde iki kez
Sotalol	0	Düşük		+	
Timolol	0	yüksek			5-40 mg günde iki kez
<i>II. Seçici β_1-adrenerjik antagonistler</i>					
Asebutalol	+	Orta			200-800 mg günde bir/iki kez
Atenolol	0	Düşük		+	25-100 mg günde bir kez
Betaksolol	0	Orta			5-20 mg günde bir kez
Bisoprolol	0	Orta			2.5-10 mg günde bir kez
Seliprolol	+	Orta	+		200-600 mg günde bir kez
Esmolol	0	Düşük		+	sadece i.v.
Metoprolol	0	yüksek		+	50-100 mg günde bir/iki kez
Nevibolol	0		+		2.5-5 mg günde bir kez
<i>III. α_1- ve β-adrenerjik antagonistler</i>					
Busindolol	4	Orta	+		25-200 mg günde iki kez
Karvedilol	0	Orta	+		3.125-50 mg günde iki kez
Labetalol	+	Düşük	+		200-800 mg günde iki kez

ISA: İntrinsik Sempatomimetik Aktivite; i.v.: intravenöz seçeneği olan; AMİ: Akut Miyokard Enfarktüsü; KKY: Kronik Kalp Yetmezliği. Klinik sonuçlar üzerinde etkinliği gösterilmiş ve kılavuzun önerilerini destekleyen β -blokerleri kapsamaktadır.
*Bazı çalışmalarda, kalp yetmezliğinin karvedilol ile uzun vadeli tedavisi sırasında, periferik β 1-adrenoseptör blokajına ilişkin kanıtlar bulunmamaktadır.

4.5.1. Metoprolol

Metoprolol, yarışmalı beta-1 selektif adrenerjik antagonisttir. Lipitte iyi oranda çözünür. İntrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur. Zayıf membran stabilizan aktivitesi olması sebebiyle; hipertansiyon, atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, tremor, migren, kalp yetmezliği gibi hayatı tehdit altına alabilecek birçok sorunun akut tedavisinde kullanılabilir (13).

4.5.1.1. Tarihçe

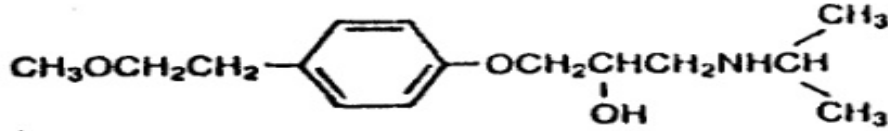
β -Adrenerjik antagonistlerin (β -blokerler) klinik kullanımına 1964 yılında başlanmıştır. Bundan bir süre sonra ise β_1 -adrenoseptörlere seçici olarak bağlanıp etki gösteren metoprolol ve praktolol klinik kullanıma girerek çok sayıdaki klinik çalışma ile kardiyolojideki kullanım yerleri belirginleşti. 1975 yılında ilk olarak selektif kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmıştır. Klinik etkinlikleri ile önem kazanan β -blokerlerin, yan etki profillerinin düşük olması ise dikkat çekici noktalarından biriydi. Bu sebeple etki profilleri arttırılmış ve yan etkileri azaltılan 3.

kuşak diye adlandırılmış olan yeni kuşak ajanlar son 20-30 yıllık zaman dilimi içerisinde kullanılmaya başlanmıştır (12).

Metoprolol klinik olarak ilk defa kullanımı 1974 yılında İsveç'te hipertansiyon tedavisiyle başlamıştır. ABD'de; bir başka Beta-adrenoseptör blokleri olan propranololun 1967 yılında klinikte aritmi tedavisi için kullanılmasının ardından 1978 yılında da metoprolol geniş kapsamlı bir şekilde FDA onaylı olarak kullanılmaya başlanmıştır (13, 14).

4.5.1.2. Fizikokimyasal Özellikleri

Metoprolol kimyasal olarak 1-izopropilamino- 3(p- (2-metoksietil)- fenoksi- 2-propanol) dekstro tartarattır (Şekil 3). Rengi beyaz, kokusuz ve kristal toz halinde bulunur. Erime noktası yaklaşık olarak 120 derece civarındadır. Suda çok iyi erirken, alkol ve kloroformda az miktarda erir, aseton ve eterde hiç erimez. Gastrointestinal sistemin PH'sında tamamıyla iyonize halde bulunur. Saklama koşulu hava almayan ve ışıktan korunmuş ortamlardır (14).



Şekil 4.3 Metoprolol tartarat

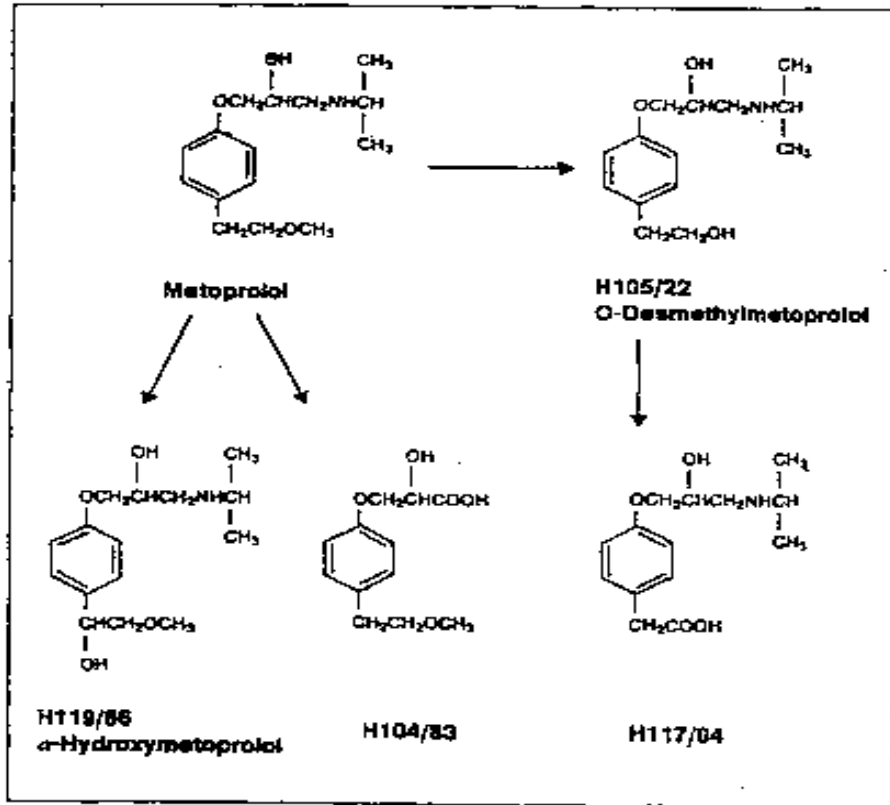
4.5.1.3. Farmakokinetik Özellikleri

Metoprolol oral olarak kullanılır ve sindirim sisteminde tam olarak emilir. Mideden çok az emilir. Yaklaşık olarak % 65'i duodenumdan emilir. Oral olarak alındığında ortalama 1.5 saat gibi bir sürede maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır (15, 16).

Metoprolol lipofilik yapıdadır ve genellikle lipofilik yapıda bulunan maddelerin proteinlere daha yüksek oranda bağlanması beklenir. Ancak metoprolol plazma proteinlerine yaklaşık % 12 gibi az bir düzeyde bağlanır. Plazma proteinleri

arasında en yüksek oranda albümine bağlanır. Metoprolol yaklaşık olarak 5.6 lit/kg gibi bir dağılım hacmine sahiptir. Geniş dağılım hacmi ve santral sinir sistemine dağılımı sebebiyle ilaç kullanımı sonlandırıldıktan yaklaşık olarak bir ay sonrasına kadar hipotansif etkileri devam etmektedir. Kan beyin engelini geçmektedir. Metoprolol konsantrasyonu, serebrospinal sıvıda plazmadaki konsantrasyonun yaklaşık % 78'i olarak bildirilmiştir. Ayrıca metoprolol plasental bariyeri de geçmektedir. Anne kanındaki benzer konsantrasyonlar gibi fetüs kanında da metoprolol bulunur. Anne sütündeki yoğunluğu plazmadaki yoğunluğunun yaklaşık olarak üç katı fazladır (14). FDA'ya göre metoprololün gebelik kategorisi C'dir (13).

Karaciğerden ilk geçişi sırasında, yoğun olarak monooksijenaz enzim sistemiyle metabolize edilir (Şekil 4). % 40-50 civarlarında oral biyoyararlanımları mevcuttur (14). Yarılanma ömrü tekrarlanan dozlarda değişmeden kalır, çünkü yarılanma ömrü doza bağımlı değildir Ortalama olarak eliminasyon yarı ömrü 3-4 saattir. Metabolizması yavaş çalışan hastalarda yarıömrü 7-9 saatlere çıkmaktadır. Alınan ilaç dozunun yaklaşık olarak %95'i idrar yoluyla atılmaktadır (15).



Şekil 4.4 Metoprolol Metabolitleri (15).

Metabolizması genetik polimorfizme göre değişiklik gösterir. Plazma konsantrasyonu; metabolizmasının genetik olarak kişiler arasında farklı olmasından dolayı bireyler arasında 17 kat değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Biyoyararlanım ve eliminasyonda çeşitlilik sebebi ile herbir hasta için doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Bazı kişilerde doz tekrarı biyoyararlanımı arttırabilir. Yaş ile farmakokinetik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (14). Yemek sonrası alındığında emilim miktarının arttığı gözlemlenmiştir. Oral alımı takiben 1 saat içerisinde hipotansif etki gözlemlenmeye başlar. Tedaviye başladıktan 1 hafta sonra maksimal terapötik etki başlar. IV uygulamayla ise maksimal hipotansif etki 20 dakika içinde görülür (13, 17, 18, 19).

4.5.1.4. Farmakolojik Özellikleri

Radyoligand bağlama tekniği kullanılarak yapılan bazı araştırmaların sonucunda; metoprololün beta 1 reseptörlere olan affinitesinin, beta 2 reseptörlerden 10-20 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Böylelikle propranolol hem beta1 hem de beta 2 reseptörleri etkin şekilde bloke ederken; metoprololün beta 1 reseptörleri için göreceli olarak seçiciliğe sahip olduğu görülmüştür. Bu göreceli seçicilik metoprololün kardiyoselektif olarak anılmasını sağlamaktadır. Bu nedenden ki; KOAH olan kişilerde kardiyak adrenoseptör blokajı olması gerektiği için metoprolol tercih edilmektedir. Çünkü; metoprololün günlük kullanım dozu 100 mg'den fazla olmadığı sürece beta 2 reseptörleri bloke edemezler. Bu da adrenerjik bronkodilatasyon için gerekli olan beta 2 reseptörlerin serbest kalmasını sağlamaktadır.

Hipertansif, vakalarda metoprolol sistolik kan basıncını kardiyak etkilerine bağlı olarak hızla azaltırken total periferik dirençte başlangıçta bir artma gözlenir. Diastolik basınçta azalmanın başlaması için en az 3-4 hafta gerekmektedir. Antihipertansif etkide metoprololün kardiyak etkileri, renin salgısını azaltıcı etkisi, merkezi sinir sistemi üzerinden sempatik tonusun azaltılması gibi çeşitli faktörler rol oynarlar. Myokard iskemisi kalb adelesinde beslenme bozukluğunu dolayısıyla yeterli oksijen gelmediğini ifade etmek için kullanılmaktadır. Belirli bir efor sırasında myokard iskemisi olanlarda kalb adelesi yeterli oksijen alamamaktadır.

Beta-blokerlerin kullanılmasında, arteriyel basıncın azalması, kalbin atım sayısı ve kalp kasılma gücünün azalması sonucu myokardın oksijen ihtiyacı azalmakta ve dolayısıyla efora karşı toleransda artmaktadır. Bu etkilerinden dolayı iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde beta-blokerleri önemli bir yer işgal etmektedir (14).

4.5.1.5. Etki Mekanizması

Metoprolol adrenerjik nörotransmitterler ile sempatik reseptörler için yarışır. Düşük dozda kalp ve vasküler düz kas için beta 1 selektiftir. Farmakodinamisi sonucu dinlenim ve efor kalp hızını, SKB ve DKB'yi düşürür, refleks ortostatik hipotansiyonu azaltır, yüksek dozda beta 1 selektivitesi azalırken 400 mg/günde ise beta 2 blokajı da yaparak bronkospazma neden olur. Hipertansiyon tedavisinde negatif kronotropik etkiyle kalp hızını dinlenim ve egzersizde düşürür. Negatif inotropik etki oluşturur ve kardiyak outputu azaltır, böylece kalbin iş yükünü azaltır. SSS'den sempatik deşarjı azaltır. Böbrekten renin salınımını azaltır. Kronik nonstable angina tedavisinde kullanılır. Metoprolol, myokardın oksijen gereksimini azaltarak, angina ataklarını azaltır, nitrat kullanım ihtiyacını azaltır, egzersiz kapasitesini artırır. KY'ne bağlı ani ölümü azaltır. Beta 2 reseptör blokajıyla esansiyel tremor tedavisinde istemsiz ritmik tremorları azaltır (13).

4.5.1.6. Kontrendikasyonlar

Herhangi bir beta blokerin ani kesilmesi, altta yatan kalp hastalığı olanlarda myokard iskemisi, myokard enfarktüsü, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, malign hipertermiye neden olabilir. Hipertiroidi ve tirotoksikozu olanlarda taşikardi ve termoru maskeleyebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Hipertiroidide ani kesilmesi tiroid fırtınası yapabilir. Buna rağmen, taşikardi tremor ve anksiyeteyi azalttığından, beta blokerin tirotoksikoz tedavisinde yeri vardır. Negatif inotrop etkisi olduğundan kardiyojenik şok, akut kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, akut pulmoner ödemde kardiyak outputu daha da deprese ettiği için kontrendikedir. AV geçişi yavaşlattığından, çalışır bir kalp pili olmayan bradikardik, hasta sinüs sedromlu ve/ya 2-3. derece AV bloklu hastalarda kullanımı kontrendikedir. Beta blokerler kardiyojenik şok ve akut kalp yetmezlikli hastalarda kontrendikedir. Özellikle ciddi sol ventrikül yetmezlikli ve pulmoner ödemli hastalarda, negatif

inotrop etki ile kardiyak outputu daha da azaltacağından kullanılmamalıdır. Miyokart enfarktüsü tedavisinde, hipotansif (SKB 0,24 sn. olan 1. derece AV bloklu hastalarda, ileri düzeyde kalp yetmezliği de varsa metoprolol kontrendikedir. Kan basıncını ve kalp hızını azalttığı için serebrovasküler yetmezlikli ve inmesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hiperglisemik etkisi nedeniyle DM gelişme riski vardır. Buna rağmen beta blokerin kanıtlanmış kardiyovasküler olay riskini azaltması nedeniyle, kullanması gereken diyabetik ve hipertansif hastalarda, kan şekeri yönünden kar- zarar hesabı dikkatle yapılmalıdır. Pankreasta adacık hücre beta-2 blokaj yaparak insülin sekresyonunu inhibe eder ve hiperglisemi yapar. Bu nedenle DM'li hastalarda betabloker kullanımında sıkı kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Astımlı ve akciğer hastalığı olan (amfizem, KOAH, bronşit) hastalarda, nonselektif ajanlara oranla beta-1 selektivitesi daha yüksek olan metoprolol gibi ajanları seçmekte fayda vardır. Ama yüksek dozda beta-1 selektivitesi azaldığından, kronik obstrüktif hastalarda mümkün olan en düşük doz metoprolol, beta-2 agonist bronkodilatörlerle kombine edilerek kullanılmalıdır. Non kardiyak cerrahi öncesi hali hazırda metoprolol kullanan hastaların ilaç kullanımının kesilmesine, kar- zarar oranı hesaplanarak karar verilmelidir. Bunun yanında non kardiyak cerrahi öncesinde ilk defa yüksek doz hızlı dağılan form (süksinat) metoprolol başlanması bradikardi, hipotansiyon, stroke ve ölüm riskini artırabilmektedir. Preoperatif ve intraoperatif metoprolol alan hastalar, genel anesteziğin de yaratabileceği negatif inotropik etki nedeniyle, kalp yetmezliği belirtileri açısından yakın monitörize edilmelidir. Beta bloker etki altında kalbin sempatoadrenerjik mediyatörlere yanıtı deprese olduğundan, genel anestezi bu durumu derinleştirebilir ve adrenaline efedrine yanıt azalabilir. Karaciğer yetmezliğinde ilacın eliminasyonu da azaldığından doz ayarlaması yapılmalıdır. Metoprolol ciddi periferik arter hastalığı olanlarda kontrendikedir. Reynoud hastalığı ve periferik arter hastalığında, metoprololün kardiyak outputu azaltıcı ve rölatif reaktif alfa resöptör artırıcı etkisi nedeniyle (artmış vasokonstriksiyon) mevcut semptomları artırabilir (13).

Beta bloker kullanımıyla birlikte halsizlik, baş ağrısı, uyku bozukluğu, bellek bulanıklığı ve halüsinasyonlar gibi yan etkilere rastlanılabilir. Bu etkiler geri dönüşümlüdür. Çoğu zaman ilaç kullanımının erken safhalarında gözlemlenmektedir

(14).

Beta bloker kullanan bazı hastalarda libido azalmasına veya impotansa rastlanmıştır. Beta blokerlerin kontrendike olduğu durumlar; semptomatik bradikardi ve hipotansiyon, 2-3. derece AV blok ve sinüs sendromudur (16).

4.5.1.7. Kullanıldığı Müstahzarlar

Metoprolol etken maddesi ruhsatlandırılmış olarak Türkiye ilaç pazarında kullanıma sunulmuştur. Bunlardan bazıları şöyledir: Beloc®, Betablok®, Cardovol®, Saneloc®, Lopresol®.

4.6. NSAİ İlaçlar

Ağrı, bir insanın yaşam kalitesini ve genel işleyişini etkiler ve doktor konsültasyonunun en sık sebebidir. Hem ağrının hem de iltihabın tedavisi öncelikle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile sağlanır. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar tüm ilaçların içinde en yaygın kullanılan ve yanlış kullanılanları arasındadır. Çoğu NSAİİ, hem siklooksijenaz-1 (COX-1) hem de siklooksijenaz-2 (COX-2) izoenzimlerinin seçici olmayan inhibitörleri olarak görev yapar. NSAİİ'ler, ağrı ve şişmenin yer aldığı romatoid artritte de olduğu gibi kronik eklem hastalıklarında ve spor yaralanmaları, kırıklar, burkulmalar, akut artritlik ağrılar ve diğer yumuşak doku yaralanmaları gibi daha akut enflamatuvar durumlarda semptomatik rahatlama sağlar. Ayrıca ameliyat sonrası ağrılarda, diş ve regl ağrısında, baş ağrısı ve migren ağrısında da rahatlama sağlarlar. Ayrıca duktus arteriosusu doğumdan 24 saat sonra kapanmayan yenidoğanlara da verilir.

Tabletler, enjeksiyonlar ve jeller dahil olmak üzere farklı NSAİİ formülasyonları mevcuttur ve bu NSAİİ'lerin çoğu reçetesiz olarak piyasada mevcuttur (şu anda küresel pazarda 50'den fazla farklı NSAİİ vardır). NSAİİ'ler bazı küçük ağrılar ve endikasyonunda belirtilmeyen ağrı türleri için reçetesiz olarak alınmaktadır. Bununla birlikte, hemen hemen tüm NSAİİ'lerin, özellikle yaşlılarda istenmeyen etkilere sahip olduğunu belirtmek önemlidir; ancak yeni ajanların daha az olumsuz etkisi olduğu söylenilebilir. Bu ajanlar, özellikle diğer nefrotoksik

ajanlarla kombinasyon halinde böbrek yetmezliğine neden olabilir. NSAİİ'lerin uzun süre kullanılmasıyla karaciğer problemlerinin de ortaya çıkması mümkündür.

Nijerya'da NSAİİ'lerle ilişkili hastaneye yatış ve ölümlerin reçetelerinin tam sayısı bilinmemektedir, ancak yaygın kullanımları bu ilaçların olumsuz etkilerinin kaçınılmaz olduğunu göstermektedir. Her yıl ABD'de 70 milyon reçete (NSAİİ) verilirken, İngiltere'de 20 milyon ve Kanada'da 10 milyon kişiye NSAİİ yazılmaktadır. Dahası, NSAİİ'lerin kullanımı, her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini 76.000 hastaneye yatış ve 7600 ölüm ve Kanada'da 3897 hastaneye yatma ve 365 ölüme sebep olmaktadır. Bu hastaneye yatış ve ölümler büyük ölçüde NSAİİ kullanımına bağlı ülser ve gastrointestinal kanamalardan kaynaklanmaktadır. Yersiz olarak reçete edilmesi, NSAİİ kullanımının olumsuz etkilerini daha da karmaşıktırıştır (20,21).

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların tarihçesine bakılacak olursa 1820 tarihinde ilk kez kolşisinin, 1860 tarihinde salisilik asitin tanımlandığı, 1897 yılında da Felix Hon tarafından ilk Aspirin tabletinin sentezlendiği görülür. İsim olarak NSAİİ 1949 yılında ilk olarak kullanılmış ve eş zamanlı olarak bir NSAİİ olan fenilbutazon da sentezlenmiştir. John R Vane 1971 yılında ilaç etki mekanizmaları üzerine yaptığı çalışmaların sonucunda ilk kez COX enzimini tanımlayarak Nobel ödülüne layık görülmüştür. Ardından 1976 yılında siklooksijenaz enzimi elde edilmiştir. 1990'ların başında siklooksijenaz enziminin tek bir molekül olmadığı, değişik işlevleri bulunan birden çok izomerinin bulunduğu gösterilmiştir (22).

Dünyada en çok reçetelenen ilaçların başında gelen NSAİ ilaçlar semptomatik iyileşme sağlar ve genellikle ağrı ve inflamasyonun bulunduğu yerde akut veya kronik hastalıkların tedavisinde endikedir. Toplumda kullanılma oranı yaklaşık olarak %5 civarındadır (23).

Farmakolojik olarak NSAİİ terimi COX ve non COX inhibitörlerini içermelidir. Bununla birlikte, jenerik olarak NSAİİ terimi, yalnızca COX inhibitörlerini ifade etmektedir. Bu nedenle, herhangi bir karışıklığı önlemek ve en çok kullanılan terminolojiye uygun olarak, NSAİİ'ler ve COX inhibitörleri terimleri birbirlerinin yerine kullanılmaktadır (24).

COX inhibitörleri, dünyada en yaygın kullanılan reçetesiz (OTC) terapötik ajanlar arasındadır. COX inhibitörleri için diğer yaygın tanımlar, antipiretik analjezikler, antiinflamatuvar ajanlar, antiinflamatuvar analjezikler ve nadiren narkotik olmayan analjeziklerdir. Piyasada birçok NSAİ preperat mevcut olmasına rağmen, bu ajanların hiçbiri iltihap belirtilerini ve semptomlarını kontrol etmek veya değiştirmek için ideal değildir. Bu ajanlar sadece semptomatik rahatlama sağlar, ancak altta yatan hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaz. Bu ajanlar genel olarak NSAİ'ler olarak adlandırılrsa da, birçoğu sadece antiinflamatuvar etki değil, aynı zamanda antipiretik ve analjezik etkiler de sergiler. Bu ajanlar hafif ve orta şiddette ağrı ve yüksek vücut ısısı, artrit ve diğer iltihaplı hastalıkların yanı sıra gut ve hiperürisemi tedavisinde kullanılır. Önemli sayıda NSAİ, OTC olarak mevcuttur ve genellikle minimal düzeydeki ağrılar için alınır. Tüm NSAİ'ler romatizmal hastalıkların tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış olmasa da, çoğu romatoid artrit, osteoartrit ve burkulma, gerilme ve bel ağrısı gibi lokalize kas-iskelet sistemi sendromlarında etkilidir (24).

4.6.1. NSAİ'lerin Sınıflandırması

4.6.1.1 İşlevsel sınıflandırma

COX enzimi COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoenzim olarak bulunmaktadır. COX-1, çoğu dokuda ve kan trombositlerinde eksprese edilen bir yapıcı enzimdir. COX-2, uyarılabilir bir enzimdir (sitokinler, büyüme faktörleri ve tümör promoterleri tarafından uyarılabilir) ve esas olarak enflamatuvar hücrelerde bulunur ve enflamatuvar proseste kimyasal aracı olarak görev yapan prostaglandinlerin üretiminden sorumludur. NSAİ'lerin antiinflamatuvar etkisi genellikle COX-2 inhibisyonunun sonucudur, istenmeyen etkileri ise öncelikle COX-1 inhibisyonunun bir sonucudur. Selecoxib ve rofecoxib gibi daha yeni NSAİ'ler, COX-2'nin seçici inhibitörleridir. FDA tarafından osteoartrit ve/veya romatoid artrit tedavisi için onaylanmıştır. Genel olarak, NSAİ'ler, COX'i inhibe etme seçiciliklerine göre sınıflandırılır. Hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe edenler, seçici olmayan COX inhibitörleri olarak adlandırılırken, COX-2'yi seçici olarak inhibe eden yeni nesil NSAİ'ler, COX-2 seçici inhibitörleri olarak adlandırılır (24).

4.6.1.2 Kimyasal sınıflandırma

NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre 3 gruba ayrılırlar. Bunlar asidik, nonasidik ve koksib olarak sayılabilir (25).

Seçici olmayan COX inhibitörleri zayıf organik asitlerdir. Yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapötik etki ve yan etki profili sergilemektedirler Bunlar çeşitli bileşik sınıfları içerisinde kategorize edilir. (Salisilik asit, asetik asit türevleri, propionik asit türevleri, fenamic asit türevleri, oksikamlar, parafenolik asit türevleri ve pirozalonlar) (24).

4.6.1.3 Yarı ömürlerine göre sınıflandırma

NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre 2 gruba ayrılır. Bunlar kısa ve uzun etkili olarak sayılabilir. Klinik uygulamalarda kısa etkili NSAİ ilaçlar akut olarak analjeziye gerek olan spor sırasında yaşanan travmalarda ve gut atağı gibi durumlarda etkili olurken, uzun etkili NSAİ ilaçlar kronik bir iltihabi durum olan romatoid artrit gibi hastalıklarda etkilidir (25).

4.6.2. Etki Mekanizması

İnflamasyona yol açan faktörler, araşidonik asitten COX enzimi vasıtasıyla prostasiklin ve prostaglandin sentezini artırır. Siklik endoperoksitler (PGG₂ ve PGH₂), tromboksan A₂ ve trombosit aktivite edici faktör (PAF) oluşumu da prostasiklin ve prostaglandin sentezinin artışıyla birlikte artar. İnflamasyon bölgesinde artan bu maddeler veya bunlardan oluşan stabil metabolitler gözlemlenmiştir. Benzer çalışmalarda inflamasyonlu dokuda lipooksijenaz (LO) yolu ürünleri olan lökotrienlerin miktarlarının arttığı da gösterilmiştir.

COX-2 enzimi, 1991 yılında Daniel L Simmons tarafından bulunmuştur. COX enziminin en az iki formunun var olduğu böylece gösterilmiş oldu. Bu iki formdan biri olan COX-1 yapısal bir enzimdir ve birçok normal fizyolojik olayda düzenleyici rol oynar. COX-1 tarafından sentezlenen prostanoidler, tromboksan ve prostaglandinin fizyolojik etkilerinden sorumludur.

İnflamasyon sürecinde COX-2 etkin rol oynayan bir enzimdir ve COX-2'nin inhibe edilmesiyle NSAİİ'lerin istenen etkileri ortaya çıkmaktadır. NSAİİ'lerin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerine olan selektiviteleri büyük farklılıklar gösterir.

Selektif inhibisyonla yan etki görülmeden inflamasyon baskılanabilirken non-selektif COX inhibisyonunda COX-1'in inhibe edilmesinden kaynaklanan yan etkiler görülebilmektedir.

COX-1 ve COX-2 izoformları %60 oranında yapısal benzerlik gösterir ve COX enziminin her iki izoformu da araşidonik asitten prostaglandin oluşumunda aynı potense sahiptir. Yan etki profillerinin değerlendirildiği çalışmalarda, COX-2/COX-1 oranının düşük olduğu ilaçların yan etki düzeylerinin de diğerlerine göre daha düşük olduğu ortaya koyulmuştur. Klasik NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2 enzimlerini aynı anda inhibe etmektedir. Selektif COX-2 inhibitorleri induklenebilir COX-2'yi inhibe eder ve yapısal herhangi bir yan etki görülmeden inflamasyonu baskılamaktadır.

COX-2 enziminin mucidi olan Simmons, 2002 yılında ayrıca COX-3 enzimini de geliştirmiş ve bu yeni keşfettiği enzimin parasetamol (asetaminopfen) ile ilişkisini gözlemlemiştir. Bu etken maddenin ağrı kesici ve yüksek ihtimalle ateş düşürücü etkisinde COX-3 enziminin inhibe edilmesinin primer bir rol oynadığını ortaya atmıştır (26).

4.6.3. Farmakokinetik Özellikleri

NSAİİ'lerin büyük bir çoğunluğu zayıf asidik yapıdadır ve mide-bağırsak mukozasından iyi bir şekilde emilirler. %95'in üstünde bir oranla plazma proteinlerine bağlanırlar ve bu sebeple serbest ilaç miktarı (aktif komponent) nispeten daha düşüktür. Bazı hastalık durumlarında ve hipoalbuminemili hasta grubunda NSAİİ'lerin plazma proteinlerine bağlanma oranı azalmaktadır. NSAİİ ilaçların klirensi temelde inaktif metabolit yapımı ve karaciğer metabolizması yoluyla olur. Çoğunlukla ilk geçiş etkileri düşük olup, oksidasyon ve konjugasyon yoluyla inaktif metabolitler şeklinde idrardan atılırlar. Yan etki tablosuna bakılacak olursa; epey geniş bir tablo ile karşı karşıya kalınır.

NSAİİ ilaçların büyük bir çoğunluğu gastrointestinal kanaldan tam olarak emilirler. Ancak birlikte alındığı gıdalar emilimi yavaşlatabilir. Bu sebeple enterik kaplı tabletler ve düzenli salım tabletleri şeklindeki preperatlar bulunmaktadır (27).

NSAİİ'lerin bazıları hem faz-I hem de faz-II biyotransformasyon reaksiyonları, diğerleri sadece faz-II konjugasyon reaksiyonları ile yoğun şekilde metabolize edilir. CYP3A ve CYP2C, faz-I biyotransformasyon reaksiyonlarının çoğundan sorumlu ana sitokrom P450 enzim aileleridir ve NSAİ ilaçlar da bu enzimler ile metabolize olurlar (24).

4.6.4. Farmakodinamik Özellikleri ve Antiinflatuar Etkileri

Eikosanoidler, özellikle prostaglandinler, iltihaplanma sürecinde büyük bir rol oynayan önemli kimyasal araçlardır. Bu eikosanoidlerin biyosentezinin engellenmesi, iltihaplanmaya yol açan biyokimyasal olayların bozulmasına neden olur. NSAİİ'lerin ana antiinflatuar etkisine, öncelikle prostaglandin sentezinin inhibisyonu aracılık eder. Spesifik olarak NSAİİ'ler, aradidonik asitten prostaglandin endoperoksit PGG₂ ve PGH₂ oluşumunu katalize eden enzim olan COX'i inhibe eder.

Sonuç olarak bu endoperoksitlerden türetilmiş tüm prostaglandinlerin sentezi inhibe edilir. NSAİİ'lerin antiinflatuar etkisi sadece COX enziminin inhibe edilmesiyle değil farklı etki mekanizmalarının da katkılarıyla gerçekleşmektedir. Lökotrienler, lipoksijenaz yolağının ana bileşenidir. Lökotrien C₄ ve D₄ potansiyel bronkokonstriktörlerdir ve astım ve anaflekside salgılanan yavaş reaksiyona giren anafaktik maddenin ana bileşenleridir. Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar için Lökotrien B₄ etkili bir kemotaktik ajandır. Zileuton gibi lipoksijenaz inhibitörleri ve zafirlukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri astım ve anafaksi semptomlarını azaltmak için kullanılmaktadır (24).

4.6.5. NSAİİ'lerin Antipiretik Etkileri

Vücut sıcaklığının kontrolü, hipotalamustaki termoregülatör merkezinde gerçekleşir. Bu merkez vücut ısı kaybı ile ısı üretimi arasındaki dengeyi düzenler. Ateş, bu denge ısı üretimi lehine değiştiğinde ortaya çıkar. İnflatuar olaylar ve/veya bakteriyel endotoksinler sırasıyla hipotalamusta E tipi prostaglandinlerin biyosentezini indükleyerek makrofajlardan termostatik denge noktasının yükselmesiyle vücut sıcaklığının artışına (ateş) neden olan interlökin-1'in (IL-1) salınmasına sebep olur. NSAİİ'ler, E tipi prostaglandinlerin biyosentezinden dolayı

COX inhibisyonu vasıtası ile vücudun termostatik denge noktasını sıfırlayabilir. Bu olay yüzeyel kan damarlarının genişlemesi ve artan terleme ile sonuçlanmaktadır. NSAİİ'lerin normal vücut sıcaklığı üzerinde etkileri yoktur (24).

4.6.6. NSAİİ'lerin Analjezik Etkileri

Prostaglandin sentezi sonucunda doku hasarı ve inflamasyon meydana gelir. Bu prostaglandinlerden bazıları, örneğin PGE2, nosiseptörleri bradikinin, histamin, 5-hidroksitriptamin ve diğer kimyasal mediatörlerin etkilerine karşı hassaslaştırır.

Artrit, bursit ve bazı kanser formları (kemik metastatik kanseri) gibi iltihaplı hastalıklar ile ilişkili ağrının şiddeti NSAİİ'lerle etkili bir şekilde hafifletilebilir. Ek olarak, COX'in inhibe edilmesiyle, NSAİİ'ler, PGE2'nin vazodilatör etkilerinden kaynaklanan baş ağrılarının hafifletilmesinde çok etkilidir. NSAİİ'ler ayrıca, opioidlerle kombinasyon halinde de kullanılabilir, bu da etkili olması için gerekli opiat dozunun % 30 oranında azaltılmasını sağlamaktadır. NSAİİ'lerin ağrının hafifletilmesinde lokal olarak sahip oldukları etkilere ek olarak, kısmen merkezi bir bileşen aracılığıyla da etki ettiklerini gösteren kanıtlar vardır. NSAİİ'lerin merkezi olarak etki ettiğine dair mekanizma (lar) belirsizliğini korumaktadır. NSAİİ'lerin COX enzimini inhibe etme kabiliyetine ek olarak, monoaminerjik kontrol sistemini kullanarak da etkilerini gösterebilmektedirler. PGE2 gibi prostaglandinlerin, kalsitonin geni ile ilişkili peptitler gibi uyarıcı sinir aracılarının hareketini, salımlarına aracılık ederek arttırdığı gösterilmiştir. COX enziminin merkezi olarak inhibe edilmesiyle NSAİİ'ler, PGE2 aracılı müdahaleyi bloke ederek nosisepsiyonu azaltarak ağrının büyüklüğünü azaltmasına ve süresinin kısalmasına neden olur. Omurilikte, mevcut araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre, COX-1 değil, COX-2'nin inhibitörlerin prostaglandin kaynaklı spinal eksitabilite azaltılarak ağrıyı azalttığı öne sürülmektedir (24).

4.6.7. NSAİİ'lerin Yaygın Görülen Yan Etkileri

NSAİİ'lerin yan etkileri, özellikle uzun süre boyunca yüksek doz alan kişilerde yaygın olarak görülmektedir. Gastrointestinal (GI) kanalda, ciltte, böbreklerde sıklıkla advers etkiler görülürken, karaciğer, dalak, kan ve kemik

iliğinde daha az oranda görülür. Bu etkilerin ortaya çıkma şiddeti ve görülme sıklığı NSAİİ'ler arasında büyük farklılıklar gösterir (24).

4.6.7.1 . Gastrointestinal Sistem Üzerine

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili en yaygın yan etkiler (NSAİİ kullanmayanların yaklaşık üç katı), dispepsi, ishal veya kabızlık, bulantı ve kusmayı içeren GI kanal bozukluklarıdır. Kronik kullanıcılardaki mide hasarının boyutu farkedilmeyebilir ve potansiyel olarak erozif gastrit, peptik ülser ve ciddi kanamaya neden olabilir. Kronik kullanıcılarda bu tür bir hasar riskinin yaklaşık beş hastada bir olduğu tespit edilmiştir. Yaygın olarak reçete edilen NSAİİ'lerden mide kanaması riski büyük farklılıklar göstermektedir. NSAİİ'lerle ilişkili GI tahrişin ciddiyeti ve sıklığı nedeniyle, ciddi GI tahriş riskleri ile ilgili uyarılar artık FDA'nın gerektirdiği şekilde NSAİİ kutuları eklerine dahil edilmiştir. NSAİİ'lerin GI kanal hasarı oluşturmaya neden olan mekanizma, COX-1'in inhibe edilmesinin bir sonucudur, sonuçta gastrik asit sekresyonunu ve mukozal korumayı düzenlemekten sorumlu olan PGE üretimini inhibe eder. NSAİİ'lerin mide hasarı üzerindeki etkisi misoprostol gibi prostaglandin analoglarının oral yoldan verilmesi ile azaltılabilmektedir (24).

NSAİİ ilaçları kullanan hastaların %25'i kadarında midede yanma, dispepsi, hazım problemleri, yaygın karın ağrısı gibi gastrointestinal sisteme ait istenmeyen etkiler gözlemlenir. Bunun yanında midede ülser oluşması ve çeşitli komplikasyonların (kanama, perforasyon ve ölüm gibi) görülme riski de artmıştır. Birçok farklı çalışmada bu risklerin 3 ila 10 kat arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu ilaçların kullanımı sonrasında gelişen gastrointestinal mukoza lezyonlarına analjezik veya NSAİİ gastropatisi adı verilmektedir. GI lezyonların oluşmasında lokal ve sistemik mekanizmaların birlikte rol oynadığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Gastrik ve duodenal mukozada doğrudan etki ederek epitelin tahrip olmasına ve lokal ve gizli kanamalara veya ağır akut kanamalara neden olabilmektedir.

Bunun yanında COX enzimini bloke ederek hücreyi koruyucu etkili prostaglandinlerin üretimini azaltır. Bu prostaglandinler bikarbonat salınımını artırır. Hasara karşı yüzeyel epitelin mukavemetini arttırarak, mukozal rejenerasyonu ve

mukozal kan akımının artmasını sağlayarak sitoprotektif etki gösterirler. NSAİİ'ler bu mukozal koruyucu mekanizmalar üzerinde inhibisyona sebep olurlar.

Bu ilaçları uygularken rutin profilaksi pratik bir tercih değildir. Fakat bir veya birden daha fazla risk faktörü mevcutsa ekonomik ve klinik fayda sağlar. 65 yaş ve üzerindeki yaşlı bireylerde, ülser ve kanama öyküsü olmasının yanında, beraberinde steroid uygulaması yapılacaksa profilaktik tedavi verilmelidir. Bu profikside tercih proton pompa inhibitorlerinden (PPI) yana olmalıdır (28).

4.6.7.2 Cilt Üzerine

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili ikinci en yaygın yan etki, hafif döküntülerden, ışığa duyarlılıktan ve ürtikerden daha ciddi koşullara kadar değişen cilt reaksiyonlarıdır. Neyse ki, potansiyel olarak ölümcül olan cilt ile ilişkili advers reaksiyonlar nadirdir. Özellikle sulindak ve mefenamik asit, sırasıyla %5-10 ve %10-15 oranında görülme sıklığıyla yüksek oranda cilt reaksiyonlarına sebep olmaktadır (24).

4.6.7.3 Renal Sistem Üzerine

Genel olarak, normal NSAİİ kullanımının böbrek fonksiyonları üzerinde çok az etkisi vardır. Bununla birlikte, bazı bireyler, genellikle ilaç uygulaması sonlandırıldığında biten, akut, tersine çevrilebilir böbrek yetmezliği çekmektedir. Bu renal etkilerin arkasındaki temel, PGE2 ve PGI2'nin renal vazodilatasyonu etkilemesi ve antidiüretik hormonun (ADH) etkilerini inhibe etmesidir. Bu, su emiliminin azalmasına ve dolayısıyla su atılımının artmasına neden olur. NSAİİ'ler ile prostaglandin biyosentezini inhibe etmek, böbrek vazokonstriksiyonu, su emiliminin artması, dolayısıyla su tutulumunun artması ile sonuçlanır. Normal kullanımın aksine, NSAİİ'ler ile yapılan kronik tedavi, kronik nefrit ve böbrek papiller nekrozu gibi daha ciddi olumsuz etkilere neden olabilir. Bu iki durumun kombinasyonu "analjezik nefropatiye" yol açar (24).

Böbreklerde vazodilatasyona yol açan NSAİİ'ler, PGE2 ve prostasiklin sentezini de inhibe ederek renal kan akımında rol oynar; renin salgılanmasında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olur. Su ve tuz atılımını

azalttığı için retansiyona neden olur ve hipertansiyon problemi olan hastaların kan basıncını arttırabilirler. Bu değişiklikler, yaşlılarda ve yüksek doz NSAİİ kullananlarda akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Tiazid ve türevi diüretik kullananlarda, bu ilaçların natriüretik, diüretik ve antihipertansif etkilerini azaltır. Hastada beraberinde özellikle ADE inhibitörü ve diüretik kullanımı varsa böbrek yetmezliği riski artar. Nadiren interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut renal yetmezlik veya akut tübüler nekroz gibi daha ciddi renal hastalıklara da NSAİİ'lerin yol açabileceği bilinmektedir (28, 29).

4.6.7.4 Hematolojik Sistem Üzerine

Tromboksan A2 sentezini inhibe ederek antitrombotik etkiler, hemostazda yavaşlama, kanama süresinde uzama görülebilir. Ayrıca daha seyrek olarak da aplastik anemi, trombositopeni (TSP), agranulositoz ve kan diskrazileri rahatsızlıklarına sebep olabildiği gösterilmiştir (25, 29).

4.6.7.5 Kardiyovasküler Sistem Üzerine

Yüksek dozlarda NSAİİ kullanmak dolaşımdaki kan hacmini ve kalp atım hızını arttırabilir. Ayrıca EKG'de hiperkalemiye bağlı olarak bazı değişiklikler ortaya çıkarabilir. Ateroskleroz inflamatuvar özellikler gösteren bir durumdur. Selektif COX-2 inhibitörleri, inflamasyonu durdurmasından dolayı potansiyel anti-aterojenik etkilere sahiptir (30).

4.6.7.6 Pulmoner ve alerjik yan etkiler

Özellikle Aspirin kullanımına hassas insanlarda prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi bronşlarda spazma neden olabilir. Bronkodilatator etkili prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi mast hücre stabilizasyonunun bozulmasına ve histamin gibi vazoaaktif aminlerin salınımına, bu da astım krizleri, ürtiker, serum hastalığı veya anjioödem meydana gelmesine neden olabilmektedir. Bu olayların gerçekleşmesinde lipooksijenaz yolu ürünleri olan LTC₄ ve LTB₄'ün de etkileri mevcuttur.

Aspirin ve NSAİİ kullanımıyla ilişkili pek çok farklı alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Bu reaksiyonlardan en çok karşılaşılanları; kaşıntı ve şişlik gibi deri reaksiyonları, rinit ve astım belirtileri gibi solunum semptomları ve anafilaksidir.

Yapılan çalışmalar NSAİİ alerjisinin toplum içerisindeki oranının yaklaşık olarak %1 olduğunu göstermektedir. Astımı olan hastaların ise yaklaşık %10 kadarında, NSAİİ kullanımı ile astım semptomları kötüleşmektedir. Bunun yanında astım hastasının kronik sinüzit ve/veya nazal polipleri de mevcutsa alerji geliştirme riski %40 dolaylarına kadar çıkmaktadır. Ayrıca NSAİ ilaç kullanımı, kronik ürtikeri olan hastalarda deri reaksiyonlarını kötüleştirebilir (31).

4.6.7.7 Dermatolojik yan etkileri

NSAİİ kullanan pek çok hastada fotosensitivite sık karşılaşılan bir yan etkidir. Bunun yanısıra vezikulobulboz erupsiyonlar veya morbiliform, ürtiker, eritema multiforme, ekfoliyatif eritrodermi, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis gibi istenmeyen yan etkilerle de karşılaşılabilir (32, 33).

4.6.7.8 Santral Sinir Sistemi (SSS) Üzerine

NSAİ ilaçların birçoğu SSS'ne kötü penetre olmaktadır. Bunun yanında SSS'nin bir kısım bölgelerinde yapısal olarak COX enzimi eksprese olmaktadır. Bu; SSS'ne sınırlı düzeyde penetre olmasına rağmen, NSAİ ilaç kullanan hastalarda baş ağrısı, vertigo, sersemlik hali, kulak çınlaması (tinnitus), depresyon, konfüzyon, halüsinasyon görme gibi bazı problemler görülebilir olduğunu anlatır (27).

4.6.7.9 Eklem kıkırdağı üzerindeki etkileri

NSAİİ'ler glikozaminoglikan (GAG) sentezini bozarak, kıkırdak matriksinin ana maddesi olan proteoglikan kaybını arttırmaya sebep olabilir. Ancak tüm NSAİ ilaçların kıkırdak üzerinde benzer etkiyi göstermesi beklenmez. Örneğin; indometazin kullanımı eklem kıkırdağında proteoglikan sentezlenmesini bozarken, tiaprofenik asit kıkırdakta istenmeyen etkilere yol açmaz ve hatta tiaprofenik asitin kondroprotektif olduğu düşünülmektedir (29).

4.6.8. Gebelikte kullanımı

Streroid olmayan antienflamatuar ilaçların gebelik süresince ve özellikle de son trimesterde kullanımı önerilmez. Temel olarak teratojen ilaç grubunda yer almamalarına rağmen fetusta fetal duktus arteriosusun erken kapanmasına ve böbrekler üzerinde istenmeyen etkilere sebep olabilmektedir. Bunun yanında prematüre doğumlara da yol açabilmektedir. Tüm bunlara rağmen anti fosfolipid

sendromu olan gebe hastalara heparine ek olarak düşük dozlarda asetilsalisilik asit verilmesi gereklidir (34, 35).

4.6.9. NSAİ ilaçların Diğer İlaçlarla Etkileşimi

NSAİ ilaçlar hipertansiyonda kullanılan ilaçların diüretik ve vazodepressör etkilerini azaltabilir veya tamamen ortadan kalkmasına sebep olabilir.

Furosemid renal PGE2 stimülasyonuna bağlı olarak natriüretik etki göstermektedir. NSAİ ilaçlar PGE2 sentezini inhibe eder ve böylece natriüretik etkiyi azaltmış olur.

Oral yolla kullanılan antikoagulanların kanama zamanı üzerindeki etkilerini; trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkiler ve plazma proteinlerine bağlanma seviyesindeki etkileşimler sebebi ile artırır. Yine benzer mekanizmalarla, tolbutamid ve benzer yapıdaki oral antidiabetik ilaçların etkilerini plazma proteinlerine bağlanmadaki etkileşme sebebi ile arttırabilir.

Aminoglikozid, digoksin ve fenitoinlerin kan düzeylerini arttırırken, lityumun idrarla atılımını azaltarak etki gösterir. Bu ilaçların aksine; NSAİ ilaçların atılımı probenesit ile yavaşlatılır. Barbituratlar NSAİ ilaçların metabolik klirensini arttırır. NSAİ ilaçlar kafein ile kullanıldığında emilim hızları artarken, kolestimamin emilim hızlarını yavaşlatarak etki gösterir.

Günümüz teknolojisinde steroid olmayan antiinflatuar ilaçların sayıları giderek artmaktadır. Ancak NSAİ ilaçların seçiminde; uygulanacak hastanın özellikleriyle birlikte, ilacın terapötik etkinliği, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygun NSAİ seçildiğinde hedeflenen etkiler; kuvvetli bir antiinflatuar ve analjezik etki, inflamasyon gözlenen dokuda yüksek konsantrasyon düzeyinde bulunması, yarılanma ömrünün kısa olması, böbrek veya safra yoluyla dengeli bir şekilde atılıyor olması, diğer ilaçlarla en az etkileşimde olması, düşük seviyede COX-1/COX-2 oranının olması, kondroprotektif etki, en az yan etki profilinde olması ve iyi bir şekilde tolere ediliyor olmasıdır (29). ,

4.6.10. Kullanıldığı Müstahzarlar

NSAİ ilaçlar ruhsatlandırılmış olarak Türkiye ilaç pazarında pek çok çeşitlilikle kullanıma sunulmuştur. Bunlardan bazıları şöyledir: Majezik®, Apranax®, Etol®, Dolorex®.

4.7. Beta blokörler ve Aspirin/NSAİ

Antihipertansif kullanan hastalarda NSAİ'lerin çoğunun kan basıncını arttırabildiğine dair kanıtlar vardır. Çeşitli çalışmalar, indometasinin beta blokerlerin antihipertansif etkilerini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, piroksikamın da genellikle benzer şekilde etkileşime geçtiğine dair bazı kanıtlar vardır. Yine bazı çalışmalar gösteriyor ki ibuprofen ve naproksen, beta blokerlerin etkilerini azaltmıştır ve metoprolol metabolizmasını inhibe etmiştir. Yüksek doz aspirin, intravenöz beta blokerlerin etkisine antagonist etki göstermiştir. Bazı NSAİ'lerin beta blokerler üzerindeki etkilerini inceleyen bireysel klinik ve farmakolojik çalışmaların bulguları aşağıdaki alt bölümde belirtilmiştir (12).

Selecoxib: 12 sağlıklı denek üzerinde yapılan açık, randomize bir çapraz çalışmada, 7 gün boyunca günde iki kez 200 mg selekoksib, 50 mg'lik tek bir metoprolol dozunun AUC'sini %64 oranında arttırmıştır (12).

Piroxicam: Yedi gün boyunca; günde iki kez 100 mg metoprolol ve günde bir kez 20 mg piroksikam verilen 6 farklı sağlıklı deneğin yer aldığı konu ile ilgili bir çalışmada metoprolol seviyelerinin piroksikam ile arttığı görülmüştür (12).

Mekanizma: İndometazin tek başına kullanıldığında kan basıncını arttırabilir. (3 gün boyunca günde 150 mg indometazin verilen 13 hipertansif hastanın, ortalama sistolik kan basıncının 118'den 131 mmHg'ye yükseldiğini gösterdi.) Önerilen nedenlerden biri indometazinin, vücuttaki periferik arteriyoller üzerinde güçlü bir dilate etkisi olan iki prostaglandin (PGA ve PGE) sentezini ve salımını inhibe etmesidir. Yokluklarında kan basıncı yükselir. Bu nedenle indometazin, beta blokerlerin hipotansif etkilerine karşıt olarak etki gösterir ve kan basıncını yükseltir. Bu mekanizma değerlendirildiğinde diğer fizyolojik ve farmakolojik mekanizmaların da rol oynayabileceği görülmüştür. Bir çalışmada; indometazinin tedavi altındaki

hipertansif hastalarda kan basıncını yükseltmesine rağmen, diğer prostaglandin sentezi inhibitörü olan aspirin, naproksen ve sulindakın bu etkiyi göstermediği bulunmuştur. Bunun yanında selekoksib, sitokrom P450 izoenzimi olan CYP2D6 üzerinden metoprolol metabolizmasını inhibe etmektedir (12).

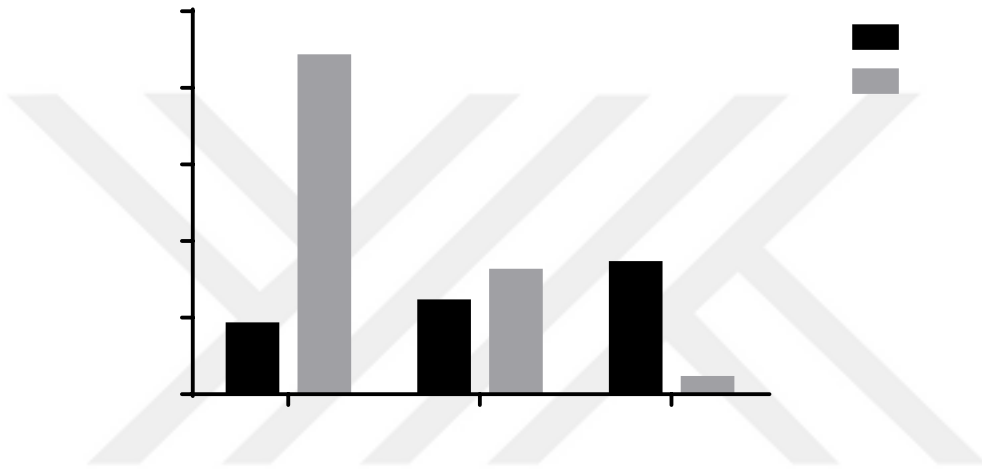


5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Koceli ili Darıca ilçesinde bulunan Ozan Eczanesi'nde yapılmıştır. Metoprolol kullanan hastalarla eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve ilaç etkileşimi 08.2015 – 11.2015 ve 05.2019 – 08.2019 tarihleri arasında yazılmış olan reçeteleri, Medula Provizyon Sistemi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmamız, Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya; metoprolol ile eş zamanlı olarak NSAİİ kullanan hastalar dahil edilmiştir. Kesitsel nitelikte olan bu çalışmada, toplam 200 hastanın demografik verileri, etkileşen ilaçların bir arada reçetelenmesi veya eş zamanlı olarak kullanılması retrospektif olarak incelenmiştir. Verilerin analizi GraphPad Prism 6 programı ile yapılmış ve sonuçlar, Fisher'in Kesin Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

2015 yılına ait verilere bakıldığında, 50 yaşından büyük ve metoprolol kullanmakta olan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımının, 50 yaşın altındaki hastalara göre fazla olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen ve yalnızca metoprolol kullanan hastalarda ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.



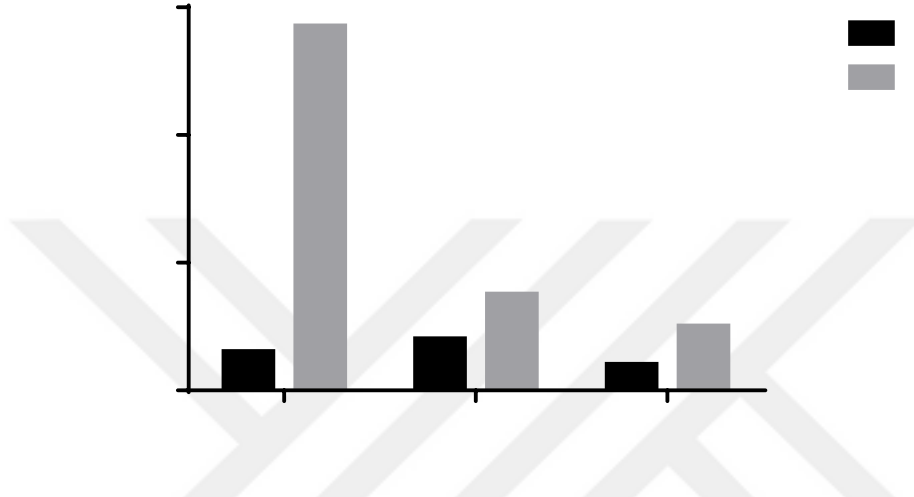
Şekil 6.1 2015 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve yaş ile ilişkisi.

(MK + NSAİİ: Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalar,

M + NSAİİ: Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalar,

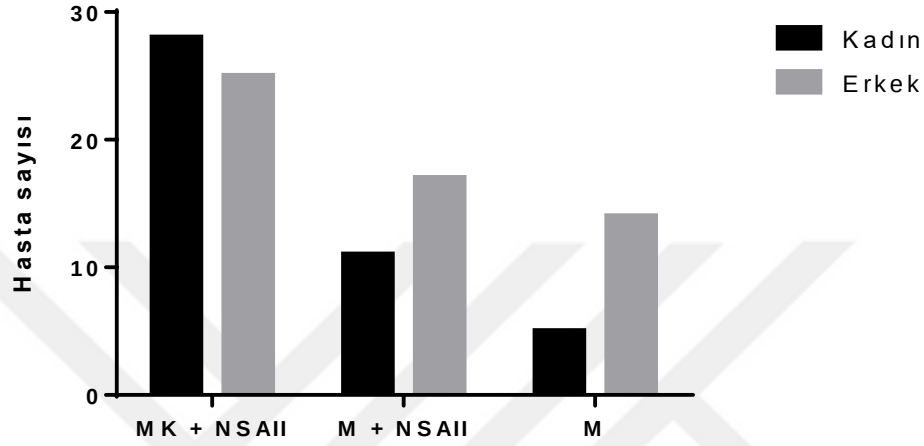
M: Yalnızca metoprolol kullanan hastalar)

2015 yılına ait verilere bakıldığında, 1 yılda adına 5'ten fazla reçete düzenlenen ve metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımının, adına 5'ten az reçete düzenlenen hastalara göre fazla olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen ve yalnızca metoprolol kullanan hastalarda ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 6.2 2015 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve 1 yılda hastaların adına düzenlenen reçete sayısı ile ilişkisi.
(MK + NSAİİ: Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalar,
M + NSAİİ: Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalar,
M: Yalnızca metoprolol kullanan hastalar)

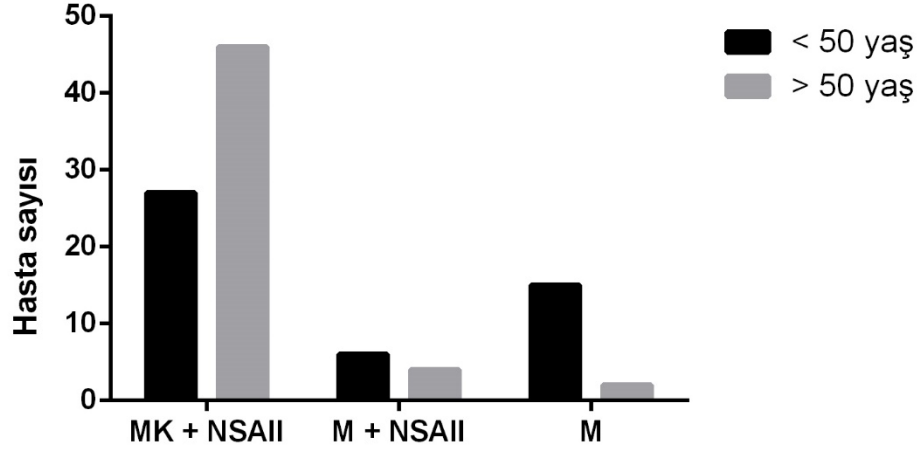
2015 yılına ait verilere bakıldığında, Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalarda, metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalarda ve yalnızca metoprolol kullanan hastalarda, hastaların cinsiyetleri ile ilgili anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.



Şekil 6.3 2015 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve cinsiyet ile ilişkisi.

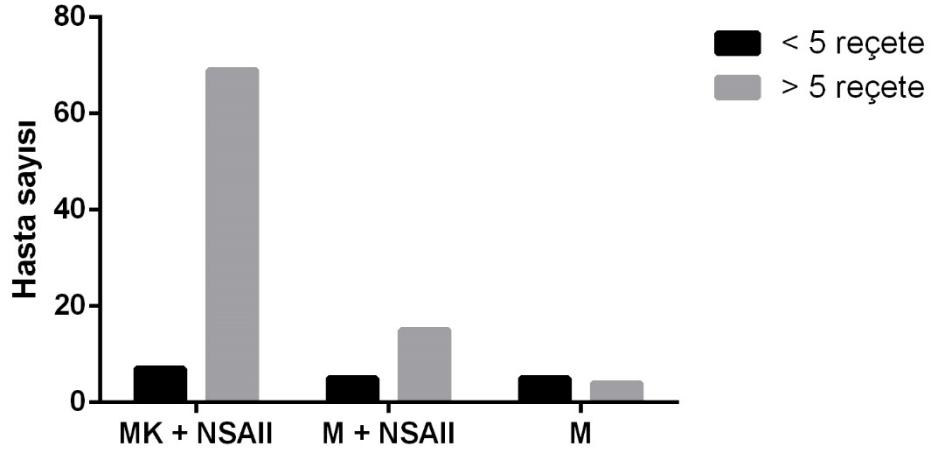
(MK + NSAİİ: Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalar,
M + NSAİİ: Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalar,
M: Yalnızca metoprolol kullanan hastalar)

2019 yılına ait verilere bakıldığında, 50 yaşından büyük ve metoprolol kullanmakta olan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımının, 50 yaşın altındaki hastalara göre fazla olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen ve yalnızca metoprolol kullanan hastalarda ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.



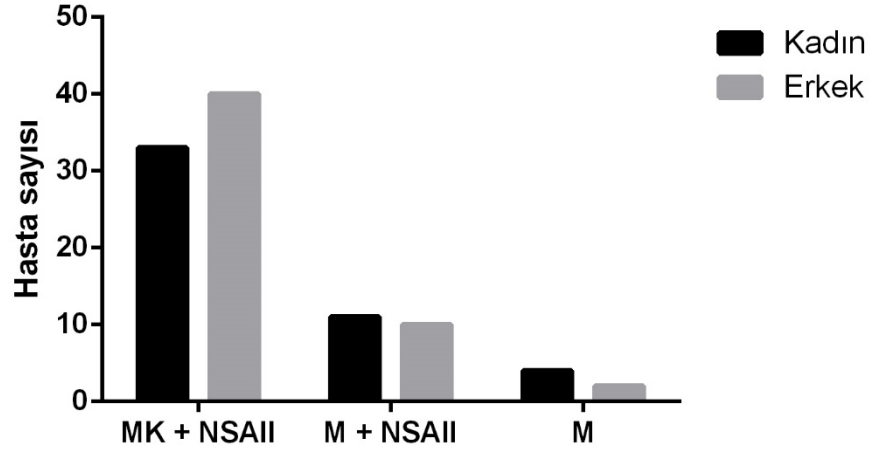
Şekil 6.4 2019 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve yaş ile ilişkisi.
(MK + NSAİİ: Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalar,
M + NSAİİ: Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalar,
M: Yalnızca metoprolol kullanan hastalar)

2019 yılına ait verilere bakıldığında, 1 yılda adına 5'ten fazla reçete düzenlenen ve metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımının, adına 5'ten az reçete düzenlenen hastalara göre fazla olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen ve yalnızca metoprolol kullanan hastalarda ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 6.5 2019 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve 1 yılda hastaların adına düzenlenen reçete sayısı ile ilişkisi.
(MK + NSAİİ: Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalar,
M + NSAİİ: Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalar,
M: Yalnızca metoprolol kullanan hastalar)

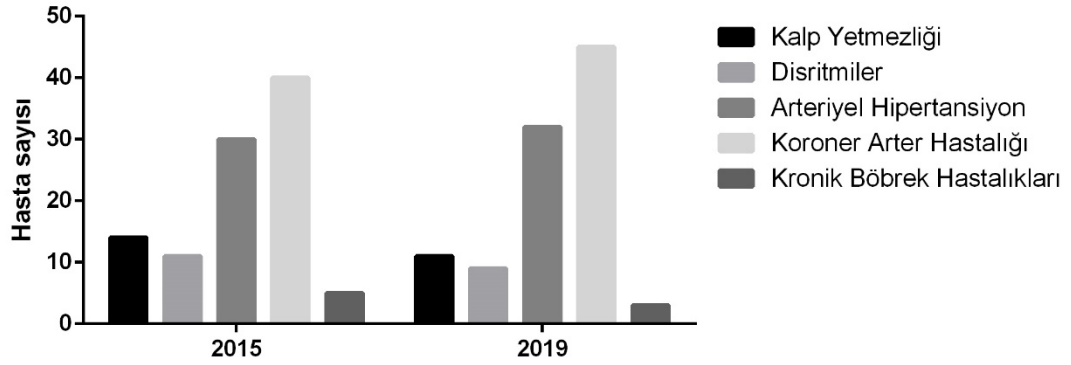
2019 yılına ait verilere bakıldığında, Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalarda, metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalarda ve yalnızca metoprolol kullanan hastalarda, hastaların cinsiyetleri ile ilgili anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.



Şekil 6.6 2019 yılı verilerine göre Metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı ve cinsiyet ile ilişkisi.

(MK + NSAİİ: Metoprolol kullanmakta olan ve tedavisine NSAİİ eklenen hastalar,
M + NSAİİ: Metoprolol ile birlikte NSAİİ reçete edilen hastalar,
M: Yalnızca metoprolol kullanan hastalar)

Metoprolol tercih edilen endikasyonlarda 2015 ve 2019 yıllarına ait dağılıma bakıldığında, kalp yetmezliği, disritmiler, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalıkları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Metoprololün bahsi geçen endikasyonlarda tercih edilme sıklığı yıllara göre benzerlik göstermektedir. Koroner arter hastalığının her iki yılda da metoprololün en sık reçete edildiği endikasyon olduğu görülmektedir (Şekil 11).



Şekil 6.7 Metoprololün tercih edildiği endikasyonların 2015 ve 2019 yıllarına göre dağılımı.

7. TARTIŞMA

Genel olarak, bir hastanın ilaç rejimi ne kadar karmaşık olursa, etkileşim riski de o kadar artar. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) hastaları sıklıkla çok sayıda ilaç kullanmaktadırlar. Bir diyaliz hastasının ortalama yaşı 60 yaşın üzerindedir ve bu grup yaşlı hastalar azalmış karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından dolayı ilaç etkileşimleri yaşamaya daha yatkındır (7).

Çalışmamızda 2015 ve 2019 yıllarına ait verilere göre 50 yaşından büyük ve metoprolol kullanmakta olan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımının, 50 yaşın altındaki hastalara göre fazla olduğu bulunmuştur. Geriatrik hastalarda artan yaş ile birlikte hastalıkların artması, polifarmasi ve ilaç etkileşimleri riskinde artışı da beraberinde getirmektedir.

Potansiyel etkileşimlerin belirlenmesi klinisyenin beklenen bu etkileşimin oluşumunu engellemesini sağlayabilir. Etkinliği korumak ve toksisiteyi önlemek için dikkatli doz titrasyonu gerektiren ilaçlar, ilaç etkileşimleri açısından özellikle dikkatle izlenmelidir. İlaç etkileşimlerinin çoğu, tedavi rejimine bir veya daha fazla ilacın ikame edilmesi veya hastanın daha yoğun izlenmesi ile önlenabilir veya yönetilebilir. Diğer yönetim stratejileri arasında etkileşimli ajanların dozlarının ayrılması veya ileriye yönelik doz ayarlaması yer alır (7).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, bugün ABD'de en yaygın kullanılan ilaçlardan bazılarıdır ve nüfusun %19'undan fazlası düzenli olarak en az bir NSAİİ kullanmaktadır. Analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri iyi bilinir, bu da NSAİİ ilaçların kronik ağrı, artrit ve diğer kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmalarını sağlar. Bunun yanında kullanımı bazı sorunlara yol açabilir. Peptik ülserlere neden olma eğilimleri, kardiyovasküler ve serebrovasküler sonuçların kötüleşmesi ve özellikle birçok antihipertansif ajan ile birlikte uygulandığında böbrek fonksiyonlarını bozma eğilimi son zamanlarda önemli epidemiyolojik çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, ağrı yönetimi stratejilerini kişiselleştirirken NSAİİ kullanımının hem risklerini hem de yararlarını göz önünde bulundurmak önemlidir (36).

Hipertansiyon, ilerleyen yaşta keskin şekilde artan bir insidans ile dünya çapında lider bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 70 yaşından büyük insanların %70'inden fazlasında hipertansiyon tanısı konularak birçoğu farmasötik ajanlarla tedavi edilmiştir. Vakaların çoğu tek ve açıkça tanımlanabilir bir fizyolojik neden olmadan “elzem” kabul edilmekle birlikte, bir meta-analiz NSAİİ kullanımının kan basıncını ortalama 5 mm Hg artırdığını ve hipertansiyonu kontrol altında olanlarda tansiyonlarının 14 mm Hg kadar olduğunu göstermiştir. NSAİİ'lerin hipertansiyonu arttırdığı mekanizmanın tam olarak anlaşılmadığı, ancak ağrı ve inflamasyon mediatörlerini inhibe eden ve aynı zamanda natriürezis ve lokal renal vazodilatasyonu önleyerek, ayrıca kan basıncını düzenlemeye yardımcı olan mekanizmaların prostaglandin sentezinin inhibisyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır. Ek olarak, NSAİİ'ler serum aldosteron seviyesini yükseltir ve bu da sodyum tutulmasına ve dolayısıyla ödem ve hipertansiyona sebep olur. Bu durum büyük ölçüde söz konusu ilaca bağlı olmasına rağmen, seçici olmayan ve COX-2 seçici selektif inhibitörlerin bu etkilere katkıda bulunduğunu not etmek önemlidir. Kan basıncı düzeyleri kontrolsüz olan bir hasta ile karşılaşıldığında, doğal eğilim sadece antihipertansif tedaviyi arttırmaktır, ancak altta yatan sebebi belirlemeden, bu uygulanabilir bir seçenek olmayabilir. NSAİİ'ler aldosteron seviyelerini arttırdığı için ADE inhibitörlerini ve aldosteron reseptör blokerlerini (ARB'ler) daha az etkili hale getirir. Ayrıca, ADE inhibitörleri, ARB'ler, diüretikler ve β -blokerleri de dahil olmak üzere antihipertansif ajanların eklenmesi, özellikle fizyolojik rezervi azalmış yaşlı hastalarda renoprotektif yanıtları daha da engelleyebilir. Özellikle, NSAİİ'lerin, ADE inhibitörlerinin ve diüretiklerin kombinasyonunun, akut böbrek hasarı riskini %31 arttırdığı gösterilmiştir. Bu durumun gösterdiği gibi, ağrı yönetimi stratejilerini kişiselleştirmek önemlidir. Alternatifler, özellikle fizyoterapi ve bilişsel davranışçı terapi gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar vurgulanmalıdır. Uzun dönem etkileri üzerinde çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, kapsaisin ve mentolün artrit ağrısıyla başa çıkılmasında, sistemik NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında daha az ciddi yan etki gösterdiği düşünülen topikal diklofenak kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca kendi risklerini taşıyan asetaminofen, tramadol veya opioid gibi diğer analjezikler uygun klinik yaklaşımlarda düşünülebilir (20).

Çalışmamızda 2015 ve 2019 yıllarına ait verilere göre 1 yılda adına 5'ten fazla reçete düzenlenen ve metoprolol kullanan hastalarda eş zamanlı NSAİİ kullanımının, adına 5'ten az reçete düzenlenen hastalara göre fazla olduğu bulunmuştur. 2019 yılı verilerine bakıldığında 2015 yılı verilerine göre metoprolol kullanmakta olan hastalara NSAİ ilaç reçete edilme sıklığının artmış olduğu görülmektedir. SGK Medula Provizyon Sisteminde hastaların, kişisel verilerin gizliliği kapsamında ilaç geçmişlerinin 3. kişiler tarafından görünürlüğünün engellenebiliyor olması, hekimlerin ilaç etkileşimleri konusunda bilgi edinmesini zorlaştırmış olabileceği düşünülmektedir. NSAİ ilaç kullanımı hipertansiyon, kalp hastalığı veya kronik böbrek hastalığı olanlar gibi daha yüksek riskli hastalarda kaçınılmaz olduğu durumlarda, kümülatif dozu sınırlandırarak, polifarmasiyi önleyerek ve yakın klinik izlemeyi sürdürerek riskler en aza indirilmelidir (20).

NSAİİ'ler antihipertansif ilaçları antagonize eder ve etkililiklerini azaltır. Başka bir deyişle, NSAİİ'ler hipertansiyonlu veya hipertansiyon geliştirme ihtimali taşıyanlar için risk faktörüdür. Bu nedenle çalışmalar, NSAİİ'ler ve antihipertansif ilaçlar ile birlikte kullanıldığında özellikle dikkat göstermesi gerektiğini bildirir. 1991 yılında Houston, NSAİİ'lerin antihipertansif ilaçların etkilerini hafifletebileceğini değerlendirerek ifade etmiştir (37). Benzer şekilde Polonia, NSAİİ'lerin bazı antihipertansif ilaçların (örneğin; beta blokerler, ADE inhibitörleri, ARB'leri) etkinliğini azalttığını göstermiştir (38). Aljadhey ve arkadaşları; 2680 kişiden oluşan yetişkin hipertansiyon hasta grubunda NSAİİ'lerin ilk reçete edildiklerindeki etkileri üzerine retrospektif olarak yaptıkları çalışmada (1,340 kişide NSAİİ'ler ve 1,340 kişide asetaminofen grubu kullanılmıştır) NSAİİ grubunun, asetaminofen grubuna kıyasla, 2 mmHg birim sistolik kan basıncını arttırdığını gösterdiler (39). Bu nedenle hangi antihipertansif ilacın birlikte kullanıldığı NSAİİ'lerden en çok etkinlendiği daha fazla çalışma ile değerlendirilmelidir. Son zamanlarda, Fournier ve ark. 5.710 hipertansif hastayı içeren bir kohort çalışması yaparak NSAİİ'lerin antihipertansif ilaçlar üzerindeki etkisini araştırdı. NSAİİ'lerin antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılmasının hipertansif tedaviyi zorlaştırdığını bildirmişlerdir. Bu, Polonia tarafından yapılan çalışmayı da desteklemektedir (40). Ayrıca Hamzat ve Ajala, aynı zamanda osteoartrit ve hipertansiyondan muzdarip olan hastaların, antihipertansif ilaçların etkilerini azalttığı için NSAİİ kullanmak

yerine farmakolojik olmayan yaklaşımları göz önünde bulundurmaları gerektiğini göstermiştir (41). Benzer şekilde, Bavry ve ark. tansiyon ve koroner arter hastalığı yüksek olan hastalarda NSAİİ'lerin etkisini araştırdılar ve değerlendirdiler. Kendiliğinden bildirilen kronik NSAİİ kullanımının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (42).

Özet olarak, NSAİİ'ler, bir şekilde antihipertansif ilaçların etkinliğinde azalma veya körelmeye neden olmaktadır. Antihipertansif ilaçların bazıları etkilenebilir veya etkilenmeyebilir, bazıları daha az etkilenebilir veya daha fazla etkilenebilir. Bu nedenle, kan basıncının optimum kontrolü açısından kesin bir sonuca varmak ve aynı zamanda NSAİİ ve antihipertansif ajan kullanan hastalarda komplikasyonlardan kaçınmak için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, şu an için tıp hekimleri, NSAİ ilaçların ve antihipertansif ajanların birlikte kullanımı konusunda dikkatli olmalıdırlar. NSAİ ilaçlar böbrek fonksiyonlarına zarar vererek veya ilaçların antihipertansif etkilerini körelterek hipertansiyon bulgularını kötüleştirirler. Doktorlar, mezuniyet sonrası stajyerler ve diğer sağlık hizmetleri sağlayıcıları, hipertansiyonu olan veya yüksek tansiyon riski altında olan hastalara bu ilaçları reçete ederken, NSAİ ilaçların bu etkilerini akıllarında bulundurmalarıdır (3).

8. SONUÇ

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, beta blokerlerle tedavi edilen hastaların tedavisine NSAİİ eklendiğinde kan basıncında bir artış meydana gelebileceği gösterilmiştir (12). Çalışmamızda 2015 ve 2019 yıllarına ait verilere göre 50 yaşın üzerinde ve metoprolol kullanmakta olan hastalar ile 1 yılda adına 5'ten fazla reçete düzenlenen metoprolol kullanmakta olan hastaların tedavilerine NSAİİ eklendiği belirlenmiştir. Antihipertansif ilaç kullanan hastalarda NSAİİ kullanımının asgari düzeyde tutulması gerektiğini düşünülmektedir. Çalışmamız özellikle yaşlılarda ilaç etkileşimleri ve polifarmasinin önemini vurgular niteliktedir.



9. KAYNAKLAR

- 1) Ekeröz SA, Sgk'ya Fatura Edilen ve Kardiyovasküler Hastalık Tanısı Konmuş Reçetelerde 2008 Yılı Mevsimsel Profil Olarak Kardiyovasküler İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s. 42, Ankara, 2009.
- 2) Girgin C, Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Servisine Başvuran Hastalarda Advers İlaç Reaksiyonu Sıklığının Saptanması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, s. 17, İzmir, 2012.
- 3) Zheng L, Du X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. Cell biochemistry and biophysics. 69(2):209-11, 2014.
- 4) Roblek T, Deticek A, Leskovic B, Suskovic S, Horvat M, Belic A, Mrhar A, Lainscak M. Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug–drug interactions in patients with heart failure: a randomized, double-blind, controlled trial. Int J Cardiol. 203:647-52, 2016.
- 5) Dal AG, Kandesartan Sileksetilin İlaç Etkileşimlerinin in Vitro Olarak İncelenmesi ve Çeşitli Analitik Yöntmlerle Analizi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, s:32, Eskişehir, 2009.
- 6) Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 347(4);284-7, 2002.
- 7) Bailie GR, Johnson CA, Mason CA, Peter WL. Medfacts Pocket Guide Of Drug Interactions. p:153-200, 2nd ed.USA,2004.
- 8) Abacha AB, Chowdhury MFM, Karanasiou A, Mrabet Y, Lavelli A, Zweigenbaum P. Text mining for pharmacovigilance: Using machine learning for drug name recognition and drug–drug interaction extraction and classification. J Biomed Inform. 58: 122–132, 2015.
- 9) Kothari N, Ganguly B. Potential drug-drug interactions among medications prescribed to hypertensive patients. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.;8(11):HC01, 2014.

- 10)** Marcucci C, Hutchens MP, Wittwer ED, Weingarten TN, Sprung J, Nicholson WT, Lalwani K, Metro DG, Dull RO, Swide CE, Seagull FJ, Kirsch JR, Sandson NB. A Case Approach to Perioperative Drug-Drug Interactions. p:502-556, 1st ed, New York, 2015.
- 11)** Kodalak F. Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Metabolizma Düzeyindeki İlaç Etkileşimleri ve Cyp3a4 İzoenziminin Önemi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s. 52, Ankara, 2006.
- 12)** Baxter K. Stockley's Drug Interactions. p:450-473, 8th ed.London, 2008.
- 13)** Kraniyotomilerde Kafatası Sinir Bloğu Uygulanan Ve Uygulanmayan Hastalarda Metoprololün Bis Skoru Ve Hemodinamik Yanıt Üzerine Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, s.32, Ankara, 2012.
- 14)** Özyazgan S. Metoprololün Fındık Farelerinde Maksimal Elektroşok Nöbetine (MEN) Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s.25, İstanbul, 1990.
- 15)** Zoroğlu SC. Metoprolol ile Hidroklorazit İçeren İlaçlarda Etken Maddelerin Tayini İçin Voltametrik Yöntem Geliştirilmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s.36, Ankara, 2012.
- 16)** Özbilen S. Hipertansif Hipertiroidili Hastalarda Karvedilol ve Metoprololün Hipertiroidi Semptomları Ve Lipid Profili Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, s.17, Şanlıurfa, 2009.
- 17)** Durmaz S. Esmolol ve Metoprololün Endotel Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Aydın, 2011.
- 18)** Yılmaz M. Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesinde Karvedilol ile Metoprolol Tedavilerinin Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.
- 19)** Ardıç İ. İskemik ve Non-İskemik Kardiyomiyopati Hastalarında Karvedilol ve Metoprololün Kardiyak Dissenkroni Üzerine Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Kayseri, 2010.

- 20)** Awodele O, Fadipe AO, Adekoya M, Adeyemi OO. Prescribing Pattern of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs at the Outpatient Pharmacy Department of Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. *Ghana Med J*;49(1):25-9, 2015.
- 21)** Wiliński J, Lechowicz M, Kameczura T, Głowacki M, Kameczura A, Chrapusta A, Wiliński B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in self-therapy of various disorders in students of different fields of study. *Folia Medica Cracoviensia*. 2015.
- 22)** Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*. 231: 235-37, 1971.
- 23)** Stovitz SD, Johnson RJ. NSAIDs and Musculoskeletal Treatment. What Is the Clinical Evidence? *Physician Sports Med*. 31: 35-40, 2003.
- 24)** Mozayani A, Raymon, LP. *Handbook Of Drug Interactions A Clinical And Forensic Guide*. p:126-142, 1st ed. New York, 2004.
- 25)** Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*. 18:221-226, 2006.
- 26)** Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99:13926-31, 2002.
- 27)** Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin Arthritis Rheum*. 39(4):294-312, 2010.
- 28)** Solomon DH. NSAIDs: Overview of adverse effects. *UpToDate* 17.2: 2009.
- 29)** Brooks PM. NSAIDs. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Textbook of Rheumatology*, 2th ed. London: Harcourt Publisher Ltd, 3.5.1-6, 2000.
- 30)** Kawai S, Kojima F, Kusunoki N. Recent Advances in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergology International*. 54:209-15, 2005.

- 31)** Simon RA. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. UpToDate 17.2: 2009.
- 32)** Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity. Drug Safety. 25:345-72, 2002.
- 33)** Su M, Nagdev A. Nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) poisoning. UpToDate 17.2: 2009.
- 34)** Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. Expert Opin Pharmacother. 5:571-80, 2004.
- 35)** Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. Lupus. 13:683-87, 2004.
- 36)** Kumar B, Swee ML. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in a patient with hypertension: a teachable moment. JAMA Intern Med;175(6):892-3, 2015.
- 37)** Houston, MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. American Journal of Medicine, 90(5A): 42S–47S, 1991.
- 38)** Polonia, J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. Cardiology, 88(Suppl 3), 47–51, 1997.
- 39)** Aljadhey, H., Tu, W., Hansen, R. A., Blalock, S. J., Brater, D. C., & Murray, M. D. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. BMC Cardiovascular Disorders, 12, 93, 2012.
- 40)** Fournier, J. P., Sommet, A., Bourrel, R., Oustric, S., Pathak, A., Lapeyre-Mestre, M., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: A population-based cohort study. European Journal of Clinical Pharmacology, 68, 1533–1540, 2012.
- 41)** Hamzat, T. K., & Ajala, A. O. Interaction between antihypertensive and non-steroidal antiinflammatory drugs: Implications in management of osteoarthritis and opinion on a compromise therapy. Internet Journal of Medical Update, 5(1), 42–47, 2010.

42) Bavry, A. A., Khaliq, A., Gong, Y., Handberg, E. M., Cooper- Dehoff, R. M., & Repine, C. J. (2011). Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *American Journal of Medicine*, 124(7), 614–620.



10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.42868
Konu : Etik Kurulu Kararı

13/11/2017

Sayın Esin NALTEKİN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Metoprolol Kullanan Hastalarda Eş Zamanlı NSAİI Kullanımı ve İlaç Etkileşimi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 13.11.2017 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden D33C0E4DX5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metoprolol Kullanan Hastalarda Eş Zamanlı NSAİİ Kullanımı ve İlaç Etkileşimi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Esin Naltekin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kocaeli			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	18.10.2017		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.10.2017		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 467	Tarih: 10/11/2017		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	2.
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Esin	Soyadı	KARABAĞ
Doğum Yeri	Konya	Doğum Tarihi	12.02.1989
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	55090245718
E-mail	esinnaltekin@hotmail.com	Tel	0533 816 0718

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Konya Meram Fen Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi		Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Eczacı / Mesul Müdür		Esin Eczanesi (Kocaeli)	2016-Halen
2. Hastane Eczacılığı		Özel Akademi Hastanesi	2013-2016
3. Mesul Müdür		Çiçek Eczanesi	2012-2013
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	orta	orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
89 (2012)	75 (2012)							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil

Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	87,771	88,553	72,898
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Paket Programları	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin