

SALİSİLATLAR VE PİRAZOLONLAR

Prof.Dr.Osman ÖZDEMİR*

Farmakolojide narkotik olmayan analjezikler, analjezik-antipiretik ve anti-inflamatuar ilaçlar veya Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar diye tanımlanan ve MİSEP seminerlerinin ikinci bölümünü oluşturan bu ilaçların ülkemizde çok yaygın kullanılması ve reçetesiz satılması bu ilaçlarla ilgili tüm bilgilerin eczacı tarafından en iyi şekilde bilinmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu nedenle bu grup ilaçların tüm özellikleri yanında pratik olarak önemli olan hususlarda ön plana almaya gayret ettik.

Benim sizlere anlatmak istediğim salisilat gurubundan aspirin ve pirazon gurubundan da metamizol (Novalgin) olacak.

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaç olarak tedaviye bir çok yeni ilaç sunulmasına karşın asetilsalisilik asit (Aspirin) en çok kullanılan ilaç olma özelliğini korumaktadır. A.B.D.'de yılda 30 ton aspirin kullanılırken ülkemizde yılda 40-50 milyon kutu aspirin tüketilmektedir.

Dypiron da bazı ülkelerde kullanılmamasına karşın ülkemizde çok tüketilen bir analjeziktir. Ülkemizde yıllık metamizol tüketimi 22 milyon kutu civarındadır.

* İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji A.B.D. Beyazıt-Ist.

ASPIRİN

TARİHÇE:

Aspirin 1897 yılında Alman kimyacı Felix Hoffman tarafından Elberfeldeki Bayer boyafabrikasında sentez edilmiştir.

Aspirinin farmakolojisi 1898 yılında Dreser tarafından gerçekleştirilmiştir. Klinik kullanımı da Wohlgemuth, Witthauer tarafından gösterilmiştir.

1899 yılında ilk kez dünyada Bayer firması tarafından Bayer-Euspirin adı ile satışa sunulmuştur.

Hoffmann'ı bu sentez için motive eden olayın babasının çektiği romatizmadan kaynaklandığı söylenmektedir. Zira romatizma için sodyum salisilatı uzun süre kullanan babası ilacı iyi tolere edemediği için rahatsızlık çekmektedir.

1899 yılından beri tedavide kullanılan aspirinin son yıllarda yapılan çalışmalarla yeni endikasyonlarının bulunması asrın ilacı olarak tanınmasında büyük etken olmuştur.

Bu yeni endikasyon sahaları özellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların profilaksisinde yaygın kullanılmaya başlaması ile genişlemiştir.

Kimyasal yapı ve fiziksel özellikleri:

Aspirin, salisilik asidin (orto-hidroksibenzoik asid) asetik asit esteridir.

Renksiz, beyaz kristal, beyaz kristalli toz veya granül halinde daima hafif asid tadında ve kokusuzdur.

Erime noktası 142°C dir. Çeşitli solvanlarda çözünme oranı sırasıyla 300 kısım suda 1 kısım, 5 ila 7 kısım alkolde 1 kısım, 17 kısım kloroformda 1 kısım, 20 kısım eterde 1 kısımdır. Kuru havada stabil fakat nem ile temasında tedrici olarak salisilik ve asetik aside hidrolize olur. Aspirin süspanسیونlarında bir kaç gün stabil kalabilir.

Farmakokinetik özellikleri:

Ağız yolundan alınan noniyonize aspirin mideden kısmen daha çokta incebağırsağın üst kısmından süratle absorbe olur. Aspirin alınımından 30 dakika sonra serumda saptanır ve 2.saatte maksimum serum düzeyine ulaşır. Aspirinin absorpsiyonu alınan besinlerle azaltılabilir. Ancak ilk bir saatten sonra

plasma salisilat konsantrasyonları farklılık göstermez (besin alan veya almayan kişilerde). Salisilik aside hidroliz barsakta ve dolaşımında süratlidir. Salsilatlar yoğun bir şekilde plasma proteinlerine bağlanırken bu oran aspirinde biraz daha azdır. Absorbe edilen aspirin süratle bütün vücut sıvılarına ve dokularına dağılır. Sinovyal, spinal ve peritoneal sıvılarda, tükürük ve sütte bulunur. Kan beyin engelini ve plasentayı geçerler. Salisilatların biyotransformasyonu bir çok dokuda olursada esas yer hepatik endoplazmik retikülüm ve mitokondri-lerdir. Aspirin, salisilik (%10) asid olarak itrah edilebildiği gibi glukuronid (%15) konjugatları şeklinde ve salisilürük asid ile gentisik (%1) asid şeklinde de atılır. İdrarın pH sı yükseltirse serbest salisilik asid atılımı artar bundan da salisilat entoksikasyonunun tedavisinde yararlanır.

Farmakolojik Etkileri ve Tedavide Kullanımı:

Analjezik Etki: Özellikle çok hafif ve orta şiddetteki ağrılara etkilidir. Baş ağrısı, nörit, miyalji, diş ağrısı artralji gibi durumlarda kullanılır. Analjezik etkisine karşı tolerans ve bağımlılık gelişmez. Analjezik etki mekanizmasında periferik ve santral mekanizmaların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

Antipiretik Etki: Aspirin yükselmiş vücut ısısını süratli ve etkili bir şekilde düşürür. Minör febril durumların tedavisinde örneğin soğuk algınlığı, influenzada vücut ısısını düşürür, baş ve adale ağrısını giderir ancak enfeksiyon etkeni üzerine tesirli değildir.

Antiinflamatuvar etki: Romatoid artrit gibi Akut ve kronik inflamasyon rahatsızlıklarında kullanılır.

Genellikle ağız yolundan kullanılan aspirin mide-barsak kanalında irritasyona yol açması nedeniyle yemekten sonra alınması yanında efervesan tablet veya barsakta çözünen preparat olarak tavsiye edilir. Bazı durumlarda rektal yoldan supozituar olarak önerilmektedir.

Analjezik ve antipiretik olarak aspirin için önerilen doz 0.3-1 gramdır. Bu dozlar 4 saatte bir tekrarlanır ancak günlük maksimum doz 4 gram doz da tutulmalıdır. Diğer taraftan optimal anti-inflamatuvar etki için plasma salisilat düzeyi 150-300 ug/ml olmalıdır. Doz kişilere göre ayarlanır. Akut romatik rahatsızlıklarda günlük 4-8 gramlık günlük doz bölünerek kullanılır. Kronik romatoid rahatsızlıklarda 5.4 gramlık dozun bölünerek kullanılması yeterli bulunmaktadır.

Aspirinin 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı intoksikasyon ve metabolik yetersizlik nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Literatür verilerine göre

önerilen çocuk dozları aşağıdaki gibidir.

1 ila 2 yaş arası	75mg.
2 ila 4 yaş arası	150 mg.
4 ila 6 yaş arası	225 mg.
6 ila 9 yaş arası	300mg.
9 ila 11 yaş arası	375 mg.
11 ila 12 yaş arası	450 mg.

Yukarıdaki dozlar 4 saatte bir tekrarlanabilir.

Romatik rahatsızlıklarda doz günlük olarak 60 ile 80 mg/kg önerilmekte ancak akut vakalarda başlangıçta 125 mg/kg. veya üzerine çıkılabilir denmektedir.

Aspirinin son yıllarda genişleyen terapötik alanında en dikkat çekici olanı kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların profilaksisindeki kullanımınıdır. Aspirinin bu rahatsızlık durumlarındaki kullanımını vermeden önce aspirin ile prostaglandin ilişkisinden bahsetmek gereklidir. Aspirin ile prostaglandin arasındaki ilişki ilk defa 1971 yılında ünlü İngiliz farmakoloğu Prof. John R. Vane tarafından gösterilmiştir. Diğer taraftan aspirinin bradikinin ile olan ilişkisinde 1960 yılında Dr. Collier ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu araştırmada aspirinin bradikininin neden olduğu bronkokonstriktör etkiyi önlediği gösterilmiştir.

Fosfolipidlere bağlı olarak hücre membranında bulunan arakidonik asid, fosfolipaz A_2 tarafından serbest hale geçirilir. Bu arakidonik asid hem siklooksijenazın hem de lipooksijenaz'ın etkisine maruz kalarak metabolitlerine dönüşür. Siklooksijenaz'ın etkisi ile arakidonikasid ilk kademedede arakidonik asid siklizasyon ve ikinci kademedede oksijenasyona uğrayarak siklik endoperoksitler yani PGG_2 ve PGH_2 oluşur. Bunlar stabil olmadıklarından farklı stabil metabolitler meydana gelir. PGE_2 , PGF_2 , PGB_2 , PGD_2 gibi prostaglandinler bu gruptan sayılabilir.

Yukarıda kısaca özetlemeye çalıştığım olaylar değişik hücre guruplarında oluşur. Bizim konumuzu ilgilendiren damar endotelinde oluşan PGI_2 (prostasiklin) ile trombositlerde oluşan tromboksan A_2 (TxA_2) dir. TxA_2 ve PGI_2 arasındaki oran klinik patoloji açısından önemlidir. Örneğin koroner damar sisteminde oran TxA_2 lehine artma gösterdiğinde tromboembolik bir olay bek-

lenir. Aspirin bu mekanizmada önemli bir yer tutar. Bu nedenle tromboembolik hastalıkların prevansiyonunda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aspirinin etki mekanizması trombosit membranındaki siklooksijenazın inhibisyonuna bağlıdır. Bu inhibisyon trombositlerdeki TxA_2 sentezinin durması demektir. Bu etki için günde 50-100 mg. aspirin yeterli görülmektedir. Trombositlerin yapısı gereği gerçekleşen bu olay damar endotelinde geçici oluşur zira damar endotelinde siklooksijenaz enzimi çabuk yenilenir. Trombositlerde ise ancak yeni trombosit oluşumu ile enzim gelişir. Bu olaydan yararlanılarak özellikle ani kalp durmalarında TxA_2/PGI_2 oranındaki dengesizlik aspirin ile düzeltilmeye çalışılır. Zira iskemik dokuda küçük bir trombosit agregasyonu TxA_2 salıverilmesine neden olur. Bu TxA_2 dolaşımdaki trombositleri agreg eder. Agregasyon büyük hızla yayılır. Ani kalp durmaları olur. Aspirin özellikle miyokard enfarktüsü geçirmiş kişilerce 50-70 mg.günlük dozla devamlı alınması gerekir. Bu dozlarda da pratik bakımdan da yan etki göstermez.

Aspirinin antiagregan etkisinin bu farmakolojik yönüne karşın birde klinik yönü vardır. Klinisyenler antiagregan ilaçları koroner arter hastalığında (stabil-stabil olmayan angina pectoris, akut miyokard infarktüsü sonrası, koroner bypass graft ameliyatları sonrası) romatizmal kapak hastalıkları ve gelip geçici serebral iskemik ataktan sonra kullanılmaktadırlar. Aspirinin kullanımına bağlı olarak vasküler mortalitenin %15, fatal olmayan vasküler olayların da %30 oranında azaldığı klinisyenler tarafından gösterilmiştir.

Aspirinin kullanılacak dozu için klinisyenler fikir birliğine varmamışlardır. Ancak ortak kanı 300 mg.ve daha fazla dozda aspirin kullanılması gerektiği yönündedir. Klinisyenlerce Farmakologların 100 mg/günlük doz yeterli görülmemektedir.

Aspirin radyasyona bağlı diyarenin tedavisinde barsak prostaglandin sentezini inhibe ederek etkili olduğu bildirilmekte ve kullanılmaktadır. Ayrıca katarakt gelişmesini önlediği de bildirilmektedir.

Advers Etkileri: Tedavi dozlarında aspirinin en çok görülen advers etkileri bulantı, dispepsi, kusma gibi mide-barsak kanalı rahatsızlıkları ile mide mukozası irritasyonu sonucu ülserasyon, hematemez ve melena ortaya çıkabilir. Az miktarda kan kaybıda görülebilir. Ancak klinik açıdan bu kan kaybının önemli olmamasına karşın uzun süreli tedavide demir eksikliği anemisi görülebilir.

Yukarıda belirtilen etkilerin dışında özellikle astmatik kişilerde aspirin hassasiyeti daha belirgindir. Ürtiker, angionörotik ödem, rinit bazen öldürücü olan paroksizmal bronkospazm ve dispne görülür.

Aspirin yüksek dozlarda kanama süresini uzatır hipoprotrombinemiye neden olur. Yüksek dozda tekrar verilmesi ile salisilat zehirlenmesi yapabilir. Belirtileri yorgunluk, kulak çınlaması, sağırılık, bulantı, kusma, baş ağrısı, mental konfuzyondur. Daha ciddi vakalarda hiperventilasyon ateş, ketoz, solunum alkolozu metabolik asidoz, SSS depresyonu, koma, dolaşım kollapsı ve solunum yetmezliği. Aspirinin letal dozu yetişkinler için 25-30 gramdır.

Aspirine olan allerji olayları genellikle orta yaşlarda ve daha çok kadınlarda görülür. Aspirin allerjisinin belirtileri vazomotor rinit, sinuzit, burun polipleri, bronşiyal astma, angionörotik ödem, ürtiker ve eosinofilidir. Kanama süresini uzattığı gibi diabete götürebilir, hipotansiyon, şok ve bayılma oluşabilir.

Analjezik nefropatisi yönünden aspirin literatür verilerine göre bir değerlendirmeye alınırsa, bu ilişkinin kanıtlanamadığını görüyoruz.

908 romatik hastalığı olan bir grupta yapılan çalışmada aspirin ile nefropati arasında bir ilişki kurulamamıştır. Papiller nekrozu olan 4 hastadan 3'ünde aspirin, fenasetin ve codein tabletleri kullandığı gösterilmiştir.

Diğer İlaçlarla Etkileşimi: Romatik ateşli çocuklarda serum salisilat konsantrasyonlarının Alüminyum ve magnezyum hidroksit gibi antasidlerin verilmesi ile düştüğü bildirilmektedir.

Aspirinin, penisilin G- kloksasilinsodyum- Dikloksasilini sodyum- nafsilin sodyum- oksasilin sodyum ve fenoksi metilpenisilinin proteine bağlanmasını inhibe ettiği literatürde gösterilmiştir.

Romatoid artrit tedavisi gören bir hasta gurubunda c vit plasma konsantrasyonunda önemli bir azalma görülmüştür.

Aspirinin kanda albumin tayinini etkileyerek düşük bulanmasına neden olduğu bilinirken idrarda bilirubin ve keton tayininide etkileyebileceği ifade edilmektedir.

Reye Sendromu ve Aspirin: Özellikle halkın ilgisini çeken aspirin ve Reye sendromu arasındaki hakkında neler biliyoruz.

1963 yılında Avustralya'da Reye tarafından klinik patolojik sendrom olarak tarif edilen tablonun 1949 yılında da belirlendiği ileri sürülmektedir.

Reye sendromu akut kusma ile başlayan bir viral enfeksiyon seyrinde hepatopati ve ansefelopati ile karakterize bir klinik tablo olarak tanımlanıyor. Bu tablonun akut viral enfeksiyon seyrinde (suçiçeği) ve enfluenza enfeksiyonun-

da oluştuğu da ifade edilmiştir.

Reye sendromunun tanımlanmasında Amerikalılar diğer klinisyenlerden farklı düşünüyor ve Reye sendromunun klinik patolojik bir antite olarak değilde klinik bir antite olarak ele alıyorlar. Bu nedenle bazı hekimler Reye sendromu ile Reye sendrom benzeri olayları ayırmak istiyorlar. Yani her kusmanın eşlik ettiği viral enfeksiyon Reye sendromu değildir diyorlar.

1969 yılında Türkiye'de ilk vakanın yayınlandığı bildirilirken son 10 yıl içinde 15 tane daha Reye sendromu vakası bulunmuştur. Çocukların yaşları 4 ile 6 arasındadır. 15 hasta çocuğun 12 tanesi ölmüş 3 tanesi kurtulmuştur. Ancak biyopsi yapılmak suretiyle kesin kanı konduğu da ifade edilmektedir. Hemen herkes su çiçeği geçirdiğine göre Reye sendromu çok nadir görüldüğü açıktır.

Bu araştırmanın dışında Sivas'ta 5 adet patolojik tetkikli Reye sendromu teşhisi konmuştur. İstanbul'da 1 vaka yayınlanmış.

Salisilat düzeyi yönünden 9 vakanın 5'inde yüksek iken 4'ünde salisilat yoktur.

1986 yılında American ournal of Children'de yapılan bir yayın parasetamol ile aspirinin çocuklarda kullanımı sırasında Reye sendromu farklı olmadığı ifade ediliyor.

İlginç bir vakada İtalya'da olan ve lancet'te yayımlanan vakadır: Tek yumurta ikizi olan iki kardeşten ikisinde enfluenzaya yakalanıyorlar ve aspirin alıyorlar. Birinde RS. olurken diğerinde görülüyor. İkisi de aspirin kullandıkları için ortaya çıkan farklılık düşündürücüdür.

Çelişkili sonuçlara rağmen 1986 yılında Drug Int.and.Clinical Pharmacy'deki bir yayında suçiçeği ve viral enfluenzada pediatrişlerin %90.6 sının eczacılarında %97.8'nin aspirin tavsiye etmedikleri bir anket sonucu anlaşılıyor.Ancak pediatrişler %69.8 ve eczacıların %86.7si bu kararlarının aspirin- Reye sendrom arasındaki ilişkiye bağlı olduğu söylüyorlar.