

PARASETAMOL VE FENİL PROPIYONİK ASİT TÜREVLERİ

Doç.Dr.Gül BAKTİR*

1988 yılına ait "Türkiye'de ilaç kullanım oranları" listesine bakıldığında, antibiyotiklerin %19 ile ilk sırayı aldığı, bu grubu %15 gibi bir oranla ağrı kesici ilaçların izlediği görülür. Yaklaşık %7 oranında kullanılan "soğuk algınlığı ve öksürük ilaçları"nın da genellikle kombine preparatlar olduğu ve en azından bir analjezik ilacı içerdiği düşünülecek olursa, analjeziklerin Türkiye'de en çok kullanılan ilaçlar oldukları kabul edilebilir.

Genellikle adi baş ağrılarında kolik ağrılarına, menstruasyon ağrılarından eklem ağrılarına kadar, her tür ağrılı durumda, gelişigüzel olarak analjeziklere başvurulmaktadır. Oysa analjezikler çeşitli ağrı tiplerinde eşit derecede etkili değildirler (Tablo). Diğer taraftan bu ilaçların hekim kontrolü olmaksızın, reçetesiz olarak kullanılmaları da önemli bir sorun yaratmaktadır. Örneğin baş ağrısı olanların ancak %7'si hekime gitmekte, %23'ü ilaç dışı önlemler almakta, %70 gibi büyük bir çoğunluk ise ilacı kendisi seçip kullanmaktadır. Çeşitli ciddi hastalıkların belirtisi olarak ortaya çıkabilen baş ağrılarına karşı bu tür önlemler alınmasının, ağrının temelinde yatan organik bozukluğu uzunca bir süre maskeleyip tedaviyi geciktirebileceği olasılığı bir yana, oldukça önemli yan etkilere sahip analjeziklerin gelişigüzel kullanılması, giderek suistimali, başta analjezik nefropatisi gibi önemli sorunlarla karşı karşıya kalınmasına yol açabilir. Bu nedenle analjeziklerin etkilerinin ve yan etkilerinin herkes tarafından iyice bilinmesi, belirli bir analjezik seçilmeden

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

önce yarar/zarar oranının ortaya konması gerekmektedir.

Tablo: Çeşitli ağrı tiplerinde periferik etkili analjeziklerin etki güçleri:

ETKİLİ	ORTA DERECEDE ETKİLİ	AZ ETKİLİ	KULLANIMLARI UYGUN DEĞİL
Baş ağrısı/migren Diş ağrıları Adale ağrıları Eklem ağrıları Nevrit sonucu oluşan ağrıları Menstruasyona bağlı ağrıları	Kolik ağrıları (safra,böbrek ve barsak kolikleri) İstisna: Metamizol(i.v.)	Yaralanma- lara bağlı ağrıları	Angina pectoris Mide ağrıları Tümör ağrıları

p- Aminofenol Türevleri

Bu gruptaki ilaçların ilk üyesi çok toksik bir madde olan asetanilid'dir. Daha sonra fenasetin bulunmuş, ancak methemoglobinemi ve analjezik nefropatisine yol açtığından yerini parasetamol'e (asetaminofen) bırakmıştır. Parasetamol, asetanilid ve fenasetin'in ortak metabolitidir ve esas olarak analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Bu etkilerinin gücü aspirine yakın veya eşit derecededir. Yok denecek kadar zayıf antienflamatuar tesiri olması nedeniyle enflamasyona bağlı hastalıklarda tek başına kullanılmaz. Trombosit agregasyonunu önleyici etkisi zayıftır ve kanama zamanını uzatmaz. Genel olarak aspirin'in birçok yan etkisine sahip olmaması ve iyi tolere edilmesi nedeniyle analjezik-antipiretik ilaç olarak aspirine tercih edilerek yaygın bir şekilde kullanılmakta, özellikle mide-barsak sistemiyle ilgili yan etkiler ve kanama zamanı bakımından aspirin kullanmaları riskli olan hastalar için iyi bir alternatif olduğu kabul edilmektedir.

Antipiretik ve antienflamatuar etkilere de sahip olan periferik tesirli analjezik ilaçların ortak etki mekanizmaları, prostaglandin sentezinde rol oynayan siklooksijenaz enziminin inhibisyonudur. Oysa analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkilerin şiddetli, ilaçlar arasında farklılık göstermektedir. Analjezik etkisi en güçlü olan metamizol, en zayıf olan salisilamiddir. Aspirin ve parasetamol arada yer alırlar. Antienflamatuar etkisi en güçlü olanlar ise aspirin, salisilik asid ve ibuprofen, en zayıf olan salisilamid ve nihayet parasetamol'dur. Pirazolon türevleri arada yer alırlar. Etki güçlerindeki bu farklılıkları açıklayan bir görüşe göre değişik dokularda, farklı oranlarda inhibe edilebilen çeşitli siklooksijenaz türleri mevcuttur. Bu görüş, parasetamol'un siklooksijenazı tüm dokularda aynı derecede inhibe edememesi (bazı dokularda ise hiç inhibe edememesi) bulgusuyla da desteklenmektedir. Diğer görüş, ilaçların katyonik veya anyonik özellikte olmalarına bağlı olarak antienflamatuar etkinin zayıf veya güçlü oluşu ile ilgilidir. Buna göre aspirin ve salisilik asid gibi anyonik ilaçlar asidik karakterdeki iltihap dokusunda birikirler, güçlü antienflamatuar etki gösterirler. Aminofenol türevleri gibi katyonik analjezikler ise iltihap dokusunda birikemedikleri için antienflamatuar etkileri çok zayıftır.

Parasetamol'un Farmakokinetik Özellikleri:

Absorpsiyonu: Parasetamol'un ağız yoluyla alınmasını takiben hızlı ve tam olarak absorbe edildiği bilinmektedir. En hızlı absorpsiyon ilacın çözelti halinde verilmesiyle elde edilir. Absorpsiyon sırasında kısmen, farmakolojik bakımdan etkisiz metabolitlerine dönüşür. Bugünkü bilgilere göre 1 g veya daha yüksek dozlarda ilacın %10'u presistemik biotransformasyona uğramaktadır. 1 g'ın altındaki dozlarda ise bu oran %40'a varabilmektedir.

Dağılımı: Plazma proteinlerine %10 oranında bağlanan parasetamol'un zahiri (sanal) dağılımı hacmi de bu nedenle 1 litre / kg'dır, diğer bir deyişle erişkin bir kişide 70 litre kadardır. Proteinlere bağlanma oranı düşük olduğundan diğer ilaçlarla bu düzeyde tedavi açısından önemli bir etkileşime rastlanmamıştır. Parasetamol'un dozu arttıkça proteinlere bağlanma oranı da artar.

Metabolizması: Parasetamol'un birincil metabolizma yolu sulfat ve glukuronik asitle konjugasyondur. Bu metabolitlerin her ikisi de farmakolojik bakımdan etkisizdir. Verilen dozun %5 veya daha azı değişmeden itrah edilmektedir. Minör metabolitlerden aktif olanı, mutad tedavi dozlarında konjugasyonla hızla etkisiz hale getirilir. Bir defada alınan doz 5 g'ı geçerse (örn.intihar amacıyla veya kazaen) konjugasyon kapasitesi aşılır ve reaktif metabolit karaciğerdeki, böbreklerdeki, kalpteki ve olasılıkla diğer organlardaki doku komponentleriyle reaksiyona girer. Yetişkinlerin bir defada 15 g ve

daha yüksek dozda parasetamol almaları sonucunda oluşan karaciğer hasarı irreversible, hatta hemen uygun tedaviye geçilmezse ölümcül olabilir.

Eliminasyon kinetiği : Mutad dozlardaki parasetamol'un normal yetişkinlerdeki yarılama ömrü 2-3 saat arasındadır. Bu süre çocuklarda daha kısa, yenidoğmuşlar ve sirozlu hastalarda daha uzundur. Yarılama ömrü, böbrek fonksiyon bozukluklarından önemli oranda etkilenmez. Toksik miktarlarda alındığında parasetamol'un sulfat ve glukuronat metabolitlerine dönüşüm kapasitesi sınırlıdır, bu nedenle yarılama ömrü 4 saat, hatta üzerine çıkar. Aynı etki, parasetamol salisilamid veya askorbik asid gibi konjugasyon yollarından biri veya ikisi için rekabet eden diğer bazı ilaçlarla birlikte alındığında görülebilir.

İlaç Etkileşimleri: Ağız yolundan verilen parasetamol ile birlikte alındıklarında klinik bakımdan önemli etkileşimler, aşağıdaki ilaçlarla görülür: propantelin bromür, narkotikler, metoklopramid HCl. Bundan başka besinler de önemli etkileşim kaynaklarıdır.

-Propantelin: Peptik ülserde kullanılan bu antikolinergik ilaç, mide boşalma zamanını uzattığından parasetamolun absorpsiyon hızını azaltır. Ancak absorbe edilen ilaç miktarı değişmez. İlaçların çoğu için absorpsiyon hızının azalması tedavi açısından önem taşımaz, ancak analjezik bir ilacın maksimum konsantrasyona ulaşma süresinin önemi açıktır.

-Meperidin HCl: Narkotik analjezikler de midenin boşalma zamanını etkileyerek parasetamolun absorpsiyon hızını yavaşlatırlar.

-Metoklopramid: Mide boşalmasını hızlandırarak absorpsiyon hızını artırır. Absorbe edilen total miktarda ise bir değişiklik olmaz.

-Besinler (Karbohidratlar) : Pektin, karbohidrat bakımından zengin besin maddelerinde yüksek oranda bulunur ve parasetamolun absorpsiyon hızını azaltır. Protein ve yağlar ise böyle bir etki göstermezler.

Parasetamol ile etkileşime giren diğer maddeler:

-Etil alkol: Fazla miktarda alkolün uzun sürelerle alınması bilindiği gibi mikrozomal enzim indüksiyonuna neden olmaktadır. Yüksek dozlarda parasetamol alındığında bu olay, hepatotoksik metabolitlerin daha fazla miktarlarda oluşmasına yol açar. Bugünkü bilgilere göre alkolik şahıslarda yüksek dozda parasetamolun neden olduğu hepatotoksik etkilere daha sık olarak rastlanmaktadır.

- Beta adrenerjik reseptör blokerleri: Propranolol gibi ilaçlar bazı

özel durumlarda karaciğer kan akımını yavaşlatırlar. Yüksek dozda parasetamol alındığında ilacın karaciğere sunuluş hızında yavaşlama olacağından, toksik metabolitlerin oluşum hızları da doğal olarak yavaşlar. Olumlu bir etkileşime örnek olan bu olayı destekleyen bulgular yetersiz olduğundan, daha çok teorik önemi açısından burada bahsedilmiştir.

- **Oral antikoagülanlar:** Antikoagülanlar ile aspirin arasındaki etkileşim kadar geniş bir şekilde incelenmiş olmasa da, henüz konfirme edilmiş bazı araştırma sonuçlarına göre parasetamol ile birlikte alındıklarında antikoagülan ilaçların etkisinde herhangi bir artışa rastlanmamış, bir çalışmada ise protrombin zamanında uzama görülmüştür.

- **Klorpromazin:** Deney hayvanlarında parasetamol'un klorpromazin metabolizmasını inhibe ettiği saptanmıştır. Bu etkileşimin insanlardaki önemi henüz bilinmemektedir.

Parasetamol'un istenmeyen etkileri:

Parasetamol, genellikle hafif geçen yan etkilere neden olur, ancak hematolojik reaksiyonlar da bildirilmiştir. Deri döküntüleri v.d.allerjik reaksiyonlar nadiren görülebilir.

Yüksek dozda parasetamol alınmasını izleyen ilk 24 saat içinde renk solukluğu, bulantı, kusma, anoreksi ve karın ağrısı gibi şikayetler ortaya çıkar. 12-24 saat içinde serum aminotransferaz düzeyleri ve bilirubinin yükselmesi ile protrombin zamanının uzamasıyla karaciğer hasarı belirir. Glukoz metabolizmasında anomali ve metabolik asidoz meydana gelebilir. Ciddi zehirlenme durumunda karaciğer yetmezliği ensefalopati, koma ve ölüme kadar gidebilir. Ciddi karaciğer hasarı meydana gelmese dahi, akut tübüler nekrozla kendini gösterebilen akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Kalp aritmileri de bildirilmiştir. Karaciğer hasarının, 10 g veya daha fazla miktarda parasetamol alan yetişkinlerde meydana gelme olasılığı yüksektir. Bunun nedeni ise, normal dozlarda parasetamol alındığında glutation tarafından yeterli bir şekilde detoksifiye edilen toksik bir metabolitin aşırı miktarda birikerek karaciğer dokusuna irreversibl olarak bağlanmasıdır.

Parasetamolun kan tablosuna etkileri: Agranulositöz, hemolitik anemi, methemoglobinemi, trombositopeni+hemolitik anemi olgularına sporadik olarak rastlanmıştır.

Aspirin'in mide üzerine olan muharriş etkisinin sıçanlarda parasetamol tarafından azaltıldığı ve bu etkinin, parasetamol'un endojen prostaglandinlerin sentezini stimüle etmesine bağlı olduğu ortaya atılmıştır. Bu etki önce in vitro

olarak da saptanmış, daha sonra yapılan çalışmalar, parasetamol'un sıçan mide mukozasında prostaglandin sentezini stimüle etmekle beraber, aspirinin prostaglandin sentezini inhibe edici etkisini değiştiremediğini göstermiştir. Diğer taraftan PGI₂ (prostasiklin) sentezinde düşük oranlarda meydana gelen stimülasyonun aspirinin mide mukozasında oluşturacağı hasarı ne ölçüde önleyebileceği tartışma konusudur.

Akut Parasetamol Zehirlenmesi

Parasetamol, fenasetin'in metaboliti olmasına rağmen fenasetinin yol açtığı methemoglobinemiye neden olmaz. Methemoglobinemi oluşmasında rol oynayan madde, fenasetinin karaciğerde metabolize edilmesi sonucu oluşan p-fenetidin'dir. Bu madde parasetamol biyotransformasyonu sonucu oluşmadığından parasetamolun methemoglobinemi yapıcı etkisi yoktur.

Normal tedavi dozlarında parasetamol karaciğer üzerine de toksik değildir. Ancak 7.5-10 gramı geçen dozlarda ölümlü sonuçlanabilen kuvvetli bir hepatotoksik etkisi vardır.

Parasetamol karaciğerde metabolize edilir. İlacın büyük bir kısmı glukuronik asid veya sülfürik asidle konjuge edilerek idrarla atılır. Bunun yanında parasetamol karaciğerdeki karma fonksiyonlu oksidazlarla reaktif bir ara maddeye dönüştürülür. (Bu enzimler normal olarak farmakolojik bakımdan etkili veya toksik maddelerin metabolizmasında rol oynayan mikrozomal enzimlerdir.) Mikrozomal enzimlerin etkisiyle önce azot hidroksilasyonu, daha sonra da kinoid bir yapı oluşur ki, bu metabolit nükleofil özelliği taşıyan maddelerle reaksiyona girer. Kinoid yapılı bu ara metabolit o kadar reaktiftir ki, daha karaciğerde iken reaksiyona girer. Hücrede bulunan en kuvvetli nükleofil madde bir tripeptid olan glutation'dur. (* -glutamil-sisteinil-glisin). Serbest SH-grubuyla hemen parasetamol metabolitiyle reaksiyona girerek onu zehirsiz hale getirir. Oluşan glutation konjugatı, bir bölümü böbreklerde meydana gelen değişimler geçirdikten sonra merkaptürik asid (N-asetil sistein-konjugatı) şeklinde idrarla atılır. Glutation'un hepatositlerdeki konsantrasyonu birkaç mmol olduğundan ancak tedavi dozlarında verilen parasetamolden oluşan kinoid-metabolitini zehirsiz hale getirebilir. İntihar amacıyla alınan çok yüksek dozlardaki parasetamolden oluşan metabolit miktarı için hepatositlerdeki glutation düzeyi yetersiz kalır. Kendisiyle reaksiyona girebilecek glutation ortamda olmayınca hücre proteinlerinin SH-gruplarıyla reaksiyona gider. Bu reaksiyon aşırı oranda meydana gelmişse karaciğer enzimleri görevlerini yapamaz hale gelir ve karaciğer nekrozu oluşur. Bu patofizyolojik mekanizma, aynı zamanda zehirlenme tedavisinde rol oynayan mekanizmayı açıklar. En ideali, kuşkusuz antidot olarak glutation kullanmaktır, ancak glutation hücre mem-

branını geçemediğinden sistein, asetilsistein veya metionin antidot olarak kullanılır. Sistein hem reaktif metaboliti bağlar, hem de glutation sentezi için kullanılabilir.

Parasetamol ile zehirlenme sonucu görülen klinik tablonun en önemli belirtisi, aspartat aminotransferaz (SGOT) düzeyinin 1000 IU/litre'nin üzerine çıkmasıdır. Asetilsistein tedavisinin, parasetamol alınmasını izleyen ilk 10 saat içinde başlatılması sonucu SGOT düzeyi 43 IU / litre olarak saptanan hastaların %7'sinde toksik reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. 10-16 saat içinde asetilsistein tedavisine başlananların %29'unda, 16-24 saat içinde antidot alanların %62'sinde ve 24 saatten sonra asetil sistein kullananların %43'ünde toksik reaksiyon görülmüştür.

Genellikle, parasetamol kan düzeyinin bilinmediği olgular da dahil, 7.5 g ve üzerinde parasetamol aldığı saptanan hastalara ilk 10 saat içinde spesifik antidot verilmelidir. Süre 10 saati geçtikten sonra antidot olarak sülfidril donörleri verilmişse, karaciğer hasarını şiddetlendirebilirler. Genel olarak 4.saatte ölçülen kan düzeyi 200 mg/L'yi, 10.saatteki kan düzeyi 60 mg/L'yi aşyorsa tedavi gerekir.

Sisteamin eskiden enjeksiyon yoluyla antidot olarak kullanılırdı. Bugün bu amaçla asetilsistein veya metionin tercih edilmektedir.

Parasetamol ile zehirlenmelerde yapılacak tedavi:

1-Mide boşaltılır. Başka maddeler de (örn.sedatif-hipnotikler, trankilizanlar) birlikte alınmamışsa ve asetilsistein kullanılacaksa, aktif kömür kullanılmamalıdır. Aktif kömür kullanmak gerekiyorsa asetilsistein verilmeden önce mide tekrar yıkanarak temizlenir.

2- Parasetamol alınmasını izleyen 4.saatte (veya daha geç) kan düzeyi saptanmalı ve hepatotoksik reaksiyon olasılığı nomogram kullanılarak değerlendirilmelidir.

3- Asetilsistein ağız yolundan kullanılacaksa 140 mg/kg'lık bir yüklem dozunda verilmeli, 4 saatlik aralarla 70mg/kg'lık doz 17 defa uygulanmalıdır.

İntravenöz enfüzyon şeklinde asetilsistein uygulanması: 15 dakika içinde 150mg/kg., sonraki 4 saat içinde 50mg/kg ve daha sonraki 16 saat içinde 100 mg/kg.

4- Ölçülen Parasetamol düzeyleri toksik aralıkta ise hastaya bu tedavi aynen uygulanır. Kan düzeyi ölçülmeden asetilsistein tedavisine başlanmışsa ve daha sonra yapılan ölçüm sonucu toksik aralığın dışında olduğu saptanmışsa,

asetilsistein tedavisi kesilebilir.

Antidot olarak Metionin kullanılması: Metionin ağız yolundan 2.5 g dozda her 4 saatte bir, toplam 4 defa uygulanır.

Zehirlenmenin üzerinden uzun süre geçmişse antidotları kullanabilmek için kan perfüzyonu gerekli olabilir.

Dekstroz ve kan infüzyonu gibi temel önlemler de gerekli olabilir.

Çocuklarda Akut Parasetamol Zehirlenmesi:

Son on yıl içinde çocuklarda antipiretik ilaç kullanımında büyük bir kayma olmuş ve hemen hemen tümüyle parasetamol kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin Amerikan Pediatrik Cemiyetinin son toplantısında hiçbir aspirin ürünü sergilenmemiştir. Bu kayışın en önemli nedeni kuşkusuz Reye sendromu ve salisilatların çocuklarda toksisiteye yol açan birikme kinetiğiyle ilgili kaygılardır.

Parasetamol kullanımındaki bu artışa paralel olarak 6 yaşından küçük çocuklarda kaza sonucu zehirlenmeler ve gençlerde intihar amacıyla yüksek dozda parasetamol alınması hızla artış göstermiştir.

Toksisite belirtileri açısından iki yaş grubu arasında belirgin bir farklılık vardır; 6 yaşın altındaki çocuklarda parasetamol toksisitesi önemli derecede görülmez. Yaşları 6'nın altındaki 417 çocuktan sadece üçünde aspartat aminotransferaz düzeyi 1000 IU/litre'nin üzerinde bulunmuştur. Genç yetişkenlerde ise yüksek doz parasetamol alınmasını takiben yetişkinlerdekinden farksız bir tablo görülmüş, 639 hastadan 148'inde yüksek aspartat aminotransferaz düzeyleri saptanmıştır. Bu farklılık, 9 ile 12 yaşlar arasında metabolik reaksiyonların sulfat konjugasyonundan glukuronik asid konjugasyonuna doğru kaymasından kaynaklanabilir. Küçük çocuklarda daha sık olarak spontan kusma oluşması da bir faktör olabilir, ancak bu durum da, yüksek ilaç düzeyi saptanan çocuklarda neden hepatotoksisite oluşmadığını açıklamaz. Genç deney hayvanlarında glutation turnover hızının yaşlılardakinin dört katlı olması da kısmen küçük çocukların karaciğer hasarına karşı korunmalı olduklarını açıklayabilir.

Akut kullanıldığında etanolün yetişkinlerde karaciğeri koruyucu özelliği vardır. Aynı durum küçük çocukların parasetamolle birlikte alkol alması sırasında görülmüştür. Şuruplarda düşük miktarda bulunan etanol, belirgin olarak karaciğeri koruyucu etki göstermekte, bunun nedeni ise kesin olarak bilinmemektedir.

ANALJEZİK NEFROPATİSİ

Yaklaşık 30 yıldır görülen bu hastalık tablosu, uzun süreli analjezik kullanımını sonucu ortaya çıkmakta ve papilla nekrozu ile interstisyel nefritle karakterize edilmektedir. Olguların çoğunda fenasetin içeren kombine preparatlar alındığından "fenasetin-böbreği" de denir, ancak tek etkenin fenasetin olmadığı bugün bilinmektedir. Aynı hastalık tablosu uzun süreli aspirin, antipirin, amidopirin, mefenomik asid, indometazin ve fenil butazon alınması sonucu da görülmekte buna karşılık tek başına fenasetin veya parasetamol kullanımı daha nadir olarak böbrek hasarına yol açmaktadır. Fenasetinin nefrotoksik etkisini aspirinin artırdığı da saptanmıştır. Çeşitli çalışmalara göre bu tablonun aluşması 20 yıl kadar uzun bir süreyle fenasetin kullanımını gerektirmekte, alınan toplam doz önem kazanmaktadır. Bu süre içinde alınan toplam fenasetin dozu en az 1 kg, ortalama olarak ise 6 kg olduğunda nefrotoksisite kesin olarak ortaya çıkmaktadır.

Toksisitenin nedeni henüz kesin olarak bilinmemektedir, ancak böbrek medullasında kan akımını düzenleyen prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır.

Sadece fenasetin içeren preparatların yasaklanması nefrotoksisite insidansını umulandan daha az oranda düşürmüştür. Aspirin-fenasetin-salisilamid ve kafein içeren analjezik kombinasyonlarının yasaklanması daha etkili olacaktır.

Uzun süre tek başına parasetamol kullananlarda analjezik nefropatisi çok nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak fenasetin alanlarda böbrek medullasında parasetamol biriktiği gözlenmiştir.

Veriliş yolları ve dozu

4 veya 6 saatlik aralarla verilebilen mutad oral veya rektal doz 500-1000 mg'dır. Bir günlük dozun 2,6 gramı aşmaması önerilir. (Bazı yayınlarda üst sınır 4 g'dır.) Çocuklarda kullanılan doz bir defada 40-120 mg olup yaş ve ağırlık faktörleri gözönüne alınır. Çocuklar için önerilen dozlar:

3 Aylık -1 Yaş : 40-120 mg

1-6 Yaş : 120-250 mg.

7-12 Yaş : 500 mg.

Bu dozlar gerektiğinde günde 3-4 defa tekrarlanabilir. 10-15 mg/kg dozun da da kullanılabilirliği bildirilmektedir.

Preparatları

Yurdumuzda 500 mg'lık tabletleri ve 5ml'sinde 120 mg etken madde içeren şurupları mevcuttur. Kombine preparatlardaki parasetamol miktarı ise 100 ile 500 mg arasında değişmektedir. 120 veya 200 mg Parasetamol'u asetilsalisilik asit veya fenobarbitalle kombine şekilde içeren rektal preparatlar dışında, Türkiye'de tek madde olarak parasetamol içeren suppozituarlar mevcut değildir. Diğer ülkelerde 160, 325,500 ve 650 mg'lık tabletler, 325 ve 500 mg'lık kapsüller 125, 130,200,250,260,350, 500 ve 1000 mg'lık supozituarlar, 120 ve 200 mg/5 ml'lik şuruplar, 100 mg/ml'lik damlalar, 200 mg/5 ml'lik çözeltiler, 160 mg'lık çiğneme tabletleri şeklinde pazarlanmıştır.

Kombine Parasetamol Preparatlarına Örnekler:

Parasetamol+Metamizol

Parasetamol+metampiron Kafein

Parasetamol+ Kafein

Parasetamol+Propifanazon+Kafein

Parasetamol+Fenobarbital

Parasetamol+Asetil salisilik asid

Parasetamol+Mefenoksalon

Parasetamol+Benzilmandelat + Kafein

Parasetamol+ Diallilmalonilkarbamid + adifenin

Parasetamol+Kafein + Klorfeniramin + fenilefrin

Parasetamol+Dekstropropoksifen+Kafein

Parasetamol+Klorfeniramin+fenilpropanolamin+kafein

Parasetamol+Piperilon maleat+Kodein+kafein v.b.

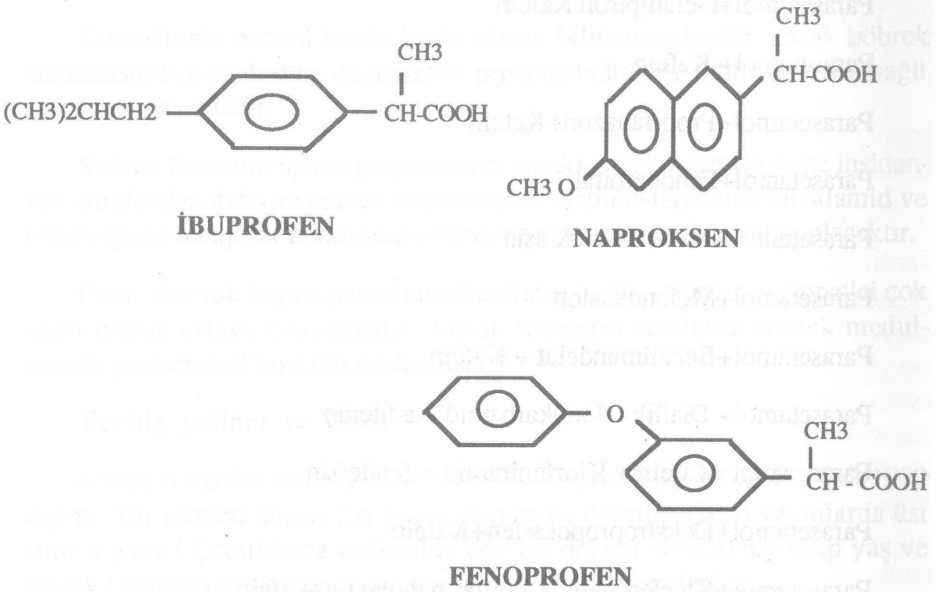
FENİL PROPİONİK ASİD TÜREVLERİ

(Arilpropionik asid türevleri)

Steroid yapıda olmayan antienflamatuar ilaçlar içinde iyi tolere edilen, bu nedenle olguların çoğunda aspirin, pirazolon türevleri ve indometazine tercih

edilen propionik asid türevleri yine de bu grup ilaçların ortak yan etkilerini bünyelerinde taşırlar. Farmakolojik etkileri farklılık göstermeyen fenil propionik asid türevlerinin en iyi bilinen ve en çok araştırılmış olan üyesi kuşkusuz tedaviye ilk olarak giren ibuprofen'dir. Naproksen ve fenoprofen diğer önemli üyelerdir. Aynı gruba dahil diğer ilaçlar fenbufen , flurbiprofen, indoprofen, ketoprofen,zomepirak, tiaprofenik asid ve suprofen'dir. Burada prototip olarak kabul edilen ibuprofen'den ve diğer üyelere yarılanma ömrünün uzunluğu bakımından ayrılan naproksen'den ağırlıklı olarak sözedilecektir.

Fenil propionik asid türevlerinin farmakolojik özellikleri birbirine çok benzer ve tümü de analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptirler. Tedavideki kullanım alanları, enflamasyona bağlı artrit şekilleri başta olmak üzere baş ağrısı, diş ağrısı, dismenore, kas-iskelet sistemindeki travmalara bağlı ağrılar gibi değişik ağrılı durumlardır.



İBUPROFEN

Ağız yolundan (p.o.) alındıktan sonra hızla absorbe edilir. Büyük bir bölümü ince barsaklardan, geri kalanı ise mideden emilir. Yemeklerle birlikte alınması emilimini yavaşlatır. Kandaki maksimum konsantrasyona genellikle 1-2 saat içinde ulaşılır. Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. 200 ug/ml'lik konsantrasyonda plazma proteinlerine bağlama oranı %99'dur. Esas

eliminasyon yolu karaciğerde biotransformasyondur. Deney hayvanlarında ibuprofen'in 4 metaboliti bulunmuş, bunlardan ikisi insan idrarından ekstre edilmiştir. İlacın verilmesinden 24 saat sonra idrarda saptanan metabolitler:

2- (2-karboksipropil) -fenil propionik asid(%37)

2- (p-2-hidroksi -2-metil propil) fenil propionik asid (%25)

konjuge ibuprofen (%14)

Değişmemiş ibuprofen (%1)

Sıçanlarda yapılan araştırmalar, i.v.dozun %28'inin 3 saat sonra safrada bulunduğunu göstermiştir.

Kullanım alanları

İbuprofen esas olarak romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ve osteoartrit'te, bunun dışında ankilozan spondilit, eklem dışı romatizmalar, akut gut, kronik sırt ve bel ağrılarında ve primer dismenore'de kullanılır.

Veriliş yolu ve dozu

İbuprofen ağız yolundan, genellikle 6 saatte bir 400 mg dozda uygulanır. Mutad günlük dozu 1600 mg'dir. Bir günlük doz 2400 mg'a kadar artırılabilir. Örneğin akut gut olgularında bu dozda kullanılması önerilmektedir. (3x800 mg/gün; idame dozu 4x400 mg/gün.) Yemeklerle birlikte alınması biyoyararlanımı azalttığından teorik olarak yemeklerden 1-2 saat önce veya sonra alınması önerilmekteyse de, gastrointestinal yan etkileri mümkün olduğunca azaltmak için yemekle birlikte veya sütle alınması gerekmektedir. Mutad dozlar kullanım alanlarına göre:

Osteoartrit ve romatoid artrit: 4x300-400 mg/gün

Akut gut: 3x800 mg/gün, idame: 4x400 mg/gün

Primer dismenore: 4-6 x 400 mg/gün'dür.

Böbrek fonksiyon bozukluklarında doz ayarlanması:

Glomerüler filtrasyon hızı 10-50 ml/dakika arasında ise dozlar arasındaki süre 6 saatten 8 saate, 10 ml/dakikadan yavaşça 12 saate çıkartılmalıdır.

Yan ve toksik etkileri

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği diğer fenilpropionik asid türevleri ve indometazinden düşük olan ibuprofenin en önemli üstünlüğü, iyi tolere edilmesi ve peptik ülserli hastalarla aspirin, fenilbutazon ve indometazin gibi antiinflamatuvar ilaçlara tahammülsüzlük gösteren kişilerde kullanılabilmesidir. Gastrointestinal yan etki sonucu görülen mide kanaması riski aspirin v.b.'den daha hafiftir. İbuprofene bağlı gastrointestinal yan etkiler hastaların %5-15'inde görülmekte ve iştahsızlık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, mide ekşimesi, göğüs ve boğazda yanma hissi gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal yan etkiye bağlı gizli kanama nadiren de olsa görüldür. İbuprofenin karaciğer üzerine toksik etkisi serum transaminazlarının yükselmesi şeklinde belirir. Yapısı ibuprofene çok benzeyen ibufenak'ın hepatotoksisite nedeniyle piyasadan kaldırılmış olduğu hatırlanmalıdır. Nadir olarak görülen diğer yan etkiler ciltte kızarıklık, deri döküntüleri ve kaşıntı gibi allerjik reaksiyonlar, allerjiye eğilimi olanlarda bronkospazm, baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, vücutta su ve tuz tutulması (ödem), serum kreatinin düzeyinde geçici yükselme gibi böbrek fonksiyon bozukluklarıdır. Deney hayvanlarında herhangi bir teratojenik etkisi saptanmamışsa da, hamile ve emziren kadınlarda kullanılmaması önerilmektedir.

Preparatları

Türkiye'de 200 ve 400 mg etken madde içeren tablet ve drajeleri bulunan ibuprofen diğer ülkelerde 200,300,400,600 mg'lık tabletler, 20 mg/ml'lik şuruplar, 400 mg'lık retard kapsüller şeklinde pazarlanmıştır.

NAPROKSEN

Fenilpropionik asid türevi antiinflamatuvar ilaçlardan yararlanma ömrünün uzunluğu bakımından ayrılan ve bu nedenle günde sadece iki defa alınması yeterli olan naproksen romatoid artrit, osteoartrit başta olmak üzere bu gruptaki ilaçların endike olduğu diğer hastalık durumlarında kullanılır. Fenilpropionik asid türevi antiinflamatuvarlarla yapılan mukayeseli bir çalışmada, analjezik etkisi ve sabahları görülen eklem tutulmasını önlemesi açısından olduğu kadar, yan etkilerin hafifliği bakımından da hastalar tarafından diğer üyelere tercih edildiği saptanmıştır.

Ağız yolundan alınmasını takiben hızla ve tam olarak emilir ve maksimum plazma konsantrasyonlarına 2-3 saat içinde ulaşılır. Mide-barsak kanalından emilimini besinler pek fazla etkilemese de antasidler değiştirirler (bikarbonat absorpsiyonu artırır, Mg ve Al-içerenler azaltır).Plazmadaki yararlanma ömrü 14 saat kadar olan naproksenin hemen hemen tümü karaciğerde glukuronat

konjugatına dönüştürülmek suretiyle metabolize edilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir ve bu nedenle oral antikoagulanlar, fenitoin ve sulfonilüreler gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla farmakokinetik etkileşime girerek serbest ilaç fraksiyonlarını artırabilir. Aspirinle birlikte alındığında ise naproksenin plazma konsantrasyonu azalır çünkü aspirin tarafından proteinlere bağlanma yerinden ayrılarak metabolizma ve atılımı artar. Naproksen plasentaya ve anne sütüne geçer.

Veriliş yolu ve dozu:

Naproksen ağız yolundan, mutad olarak 250-375 mg dozlarda günde iki defa kullanılır. Çocuklarda kullanılan doz 10 mg/kg/gün'dür, ancak güvenilirliği kesin olarak saptanmamıştır. Akut gut artritinde ilk doz 750 mg'dır. Nöbet geçene kadar 8 saatlik aralarla 250 mg ile devam edilir. primer dismenore, bursit, tendinit olgularında ilk doz 500 mg, idame dozu 6 veya 8 saatte bir 250 mg'dır. Genellikle doz klinik cevaba göre ayarlanır ve günlük dozun 1000 mg'ı geçmemesi önerilir. Gastrointestinal şikayetleri önlemek amacıyla yemeklerle birlikte alınması tavsiye edilir. Naproksen rektal yolla da kullanılabilir.

Yan ve toksik tesirleri:

Steroid yapıda olmayan tüm antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi en sık görülen yan etkiler mide-barsak sistemi ile ilgili olanlardır. mide iritasyonu ve buna bağlı mide kanaması, aspirinden daha düşük, indometazine eşdeğer oranlarda görülür. Santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler (uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi) indometazinden seyrekler. Doğumdan önce anneye verilirse plazma proteinlerine bağlı olan bilirubini serbestleştirilmesi sonucu neonatal sarılığı artırır. Hamile ve emziren kadınların naproksen kullanmaması önerilir. İbuprofende olduğu gibi, güvenilirliği yeterince araştırılmadığından 14 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Preparatları

Naproksenin Türkiye'de 250 ve 500 mg'lık tabletleri ve 500 mg'lık supozituarları mevcuttur. Diğer ülkelerde 250 ve 500 mg'lık tabletler, 250 ve 500 mg'lık supozituarlar ve 5ml'sinde 250 mg etken madde içeren şuruplar şeklinde pazarlanmıştır.