

TANIMI VE TARİHÇESİ

Narkotik olmayan analjeziklere, bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla steroid olmayan (**Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar, NSAİİ**) veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler de denilir; diğer bir ad opioid-olmayan (non-opioid) analjezikler adıdır. Bu ilaçlar çok yaygın olarak kullanılan önemli bir ilaç grubunu oluşturmaktadır. Bunlardan çoğunun çeşitli düzeylerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi varken, p-aminofenol türevleri gibi çok az bir grubu sadece analjezik ve antipiretik aktiviteye sahiptir (1). Genelde çok çeşitli kimyasal yapıda olmakla birlikte, ortak özellik olarak zayıf organik asitler olup, aynı terapötik ve benzer yan etkilere neden olurlar. NSAİ ilaçlar hastalığın altında yatan nedeni gidermekten veya hastalığın ilerlemesini durdurmaktan uzak olup, semptomatik tedavi sağlarlar.

Günümüzde bütün dünyada NSAİ ilaçlar, yaklaşık 30 milyon kişi tarafından düzenli olarak tüketilmektedir. Son 20 yıl içerisinde bu grup ilaçların kullanımları olağanüstü artmıştır. Bu artış Norveç'te %37, Finlandiya'da da 1978-1988 yılları arasında %57'ye ulaşmıştır. 1970-1980 yılları arasında Fransa'da artrit hastalıklar sadece %29 oranında artarken, NSAİ ilaçların reçeteleri 2 kat artmıştır. Metropolitan Sigorta Şirketine göre (1991), Amerika Birleşik Devleti'nin (A.B.D.) Kolombiya bölgesindeki NSAİ ilaçların reçete sayısı %17.7 ile en düşük iken, Kentucky'de %38.1 ile en yükseğidir. Bu şekilde bütün dünyada NSAİ ilaç kullanımının ve elde edilebilirliğinin artması, bu gelişmeye klinik gerekliliğin mi, yoksa genel olarak, rahat temin edilebilmesinin mi neden olduğu düşüncesini akla getirmektedir (2).

Ülkemizde de çoğunlukla da reçetesiz alınıp kontrolsüz ve uygunsuz olarak çok yaygın tüketilen bu grup ilaçlar, hayati organlar ve fonksiyonlarına etkileriyle istenmeyen ve beklenmeyen reaksiyonlara neden olmaktadır.

Bugün NSAİ ilaçların atası sayılan "Salisilik asit" geçmiş yüzyıllarda, bitkisel tedavinin temelini oluşturmaktaydı. Salisilin içeren bitkilerin çeşitli kısımlarının değişik şekillerdeki kullanımının tüm dünyada, Kuzey Amerika Kızılderililerinden, Güney Afrika'daki yerlilere kadar yaygın olduğu, çoğunun antiromatik amaçla ve ateş düşürmek için Söğüt ağacı (*Salix alba*) kabuğunun suyunu kullandıkları bilinmektedir. Geleneksel olarak kullanılan bu halk ilacı, organik sentez teorisinin gelişmeye başlamasıyla adeta yeniden keşfedilip, 1899'da asetil salisilik asit, ticari olarak sentezlenip Bayer firması tarafından piyasaya sunulmuştur. Bir anda dünyanın en çok satılan ilacı haline gelen asetilsalisilik asidin (ASA) yaygın kullanımı sonucu ortaya çıkan toksisite potansiyeli, kronik kullanımının kısıtlanmasına yol açmıştır. Ancak bu yan etki profilini düzeltme yolunda yapılan çalışmalar, diğer NSAİ ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır (3).

NSAİ ilaçların "Pirazolon" sınıfı, salisilatlardan bağımsız olarak 19. yy sonlarında, sentetik salisilatların gelişimine paralel kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıfın ilklerinden ve büyük ticari başarı kazanmış olan fenazon ve amidopirin, çok nadir ama çok ciddi bir yan etki olan "agranülositoz" nedeniyle yeni ve daha güvenli pirazolonların araştırılmasına zemin oluşturmuştur. II. Dünya Savaşından sonra geliştirilen fenilbutazon ve onun aktif metaboliti oksifenbutazon, mükemmel antiromatik aktivite ile akut inflamatuvar olaylarda aspirinden daha başarılı olmuşsa da, aplastik anemi ve kemik iliği toksisitelerinin belirlenmesi, pirazolonların, akut inflamasyon tedavisinden kaldırılmasına yol açmıştır. 1950'lerin sonunda Mefenamik asit ve onu izleyerek flufenamik asit, diklofenak ve meklofenamat geliştirilmiştir. Yine aynı tarihlerde; serotonin ve triptofan gibi indol yapısındaki hormonların, inflamasyon prosesinde rolünün olduğunun düşünülmesi; 1963'te İndometazinin keşfine neden olmuştur. Bunu sulindak ve indol halkasının pirol halkasıyla değiştirilmesiyle geliştirilen tolmetin ve zomepirak izlemiştir (3).

1960'lı yılların sonunda geliştirilen propiyonik asit türevi, ibuprofen, 20 yıldır kullanılmakta ve güvenlik kayıtlarının mükemmel olması nedeniyle, birçok ülkede reçetesiz ilaç (OTC) olarak kabul edilmektedir. Flurbiprofen, suprofen (1987'de piyasadan çekildi) naproksen, fenoprofen, ketoprofen ve karprofen bu grubun daha sonra geliştirilen piyasadaki ilaçlarıdır.

En son tanıtılan sınıf olan; oksikamlar diğer gruplardan uzun yarılanma ömürleriyle ayrılır ki, bu da günlük tek doz ile tedavi olanağını sağlamıştır. Bu grubun piyasadaki örneği; Piroksikam ve Tenoksikam'dır (3).

Anne Sütüne Geçen NSAİ İlaçların Çizelgesi

NSAİ İlaçlar	Anne Sütüne Geçiş
ASA	Anne sütünde saptanmıştır.
Diflunisal	Anne sütünde saptanmıştır.
Etodolak	Anne sütüne geçişi kesin belirlenmemiştir. Bu nedenle dikkatli kullanımı önerilmektedir.
Fenilbutazon	Anne sütünde . saptanmıştır.
Fenoprofen	Az miktarda belirlenmiştir.
İbuprofen	Anne sütüne geçmediği kesinlik kazanmıştır. Amerikan Pediatristler Birliği emzirme döneminde güvenle kullanılabileceğini belirtmektedir.
İndometazin	Anne sütünde saptanmıştır.
Ketoprofen	Az miktarda belirlenmiştir. Dikkatle kullanılmalıdır.
Ketorolak	Anne sütünde belirlenmiştir.
Mefenamik asit	Amerikan Pediatristler Birliği emzirme döneminde güvenle kullanılabileceğini belirtmektedir
Metamizol	Anne sütünde dört aktif metaboliti belirlenmiştir.
Naproksen	Anne sütünde saptanmıştır.
Parasetamol	Anne sütünde saptanmıştır, terapötik dozları emzirme döneminde kullanılabilir.
Piroksikam	Anne sütünde saptanmıştır.
Pirprofen	Anne sütünde saptanmıştır.
Sulindak	Hem kendisi hem de metabolitleri saptanmıştır.
Suprofen	Az miktarda saptanmıştır.
Tiaprofenik asit	Anne sütüne geçişi kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenle emzirme döneminde kullanımı önerilmez.
Tolmetin	Anne sütünde saptanmıştır.

NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR İLE DİĞER BAZI İLAÇLARIN ETKİLEŞMELERİ

Çizelge 1. Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçların Neden Olduğu Farmakokinetik Etkileşmeler

İlaçlar	NSAİ ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Oral Antikoagülanlar Varfarin	Fenilbutazon Oksifenbutazon Azapropazon Sülfimprazon	Varfarinin S-izomerinin (R-izomerine göre daha kuvvetli antikoagülandır) Oksidatif metabolizmasını inhibe eder.	Antikoagülan etkiyi artırır	Mümkün olduğunca NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır veya protrombin zamanı ve kanamanın işaret ve semptomları izlenerek, kullanılan dozlar ayarlanmalıdır (8,9,10-15)
Varfarin	Diflunisal İbuprofen ASA Fenilbutazon	Varfarini bağlandığı plazma proteininden uzaklaştırır.		Protein bağlanmada değişikliklerin en çok tedaviye başlarken ve tedavinin sonunda görülmesi nedeni ile NSAİİ kullanımında pıhtılaşma parametrelerinin bu süreler içinde izlenmesi yararlıdır (3,9,10-15)
Bir çalışmada; Fenprokumunun tek dozu	Fenilbutazon	Fenprokumunun total plazma konsantrasyonunu azaltır ve klerensini hızlandırır	Antikoagülan etkide önemli artış olur.	Bu etkileşmenin tam değerlendirilebilmesi ve klinik öneminin saptanabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır (10,13)
Not: indometazin, indoprofen, ibuprofen, naproksen veya sulindak ve antikoagülanlarla yapılan çalışmalarda önemli bir kinetik etkileşme saptanmamıştır (4)				
Vitamin K'ya bağlı pıhtılaşma faktörleri VII, IX ve X	Salisilatlar (günlük 6 gram dozda)	Bu faktörlerin sentezini baskırlar (4,14).		

İlaçlar	NSAİ ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Lityum	Muhtemelen NSAİİ tümü Özellikle indometazin, diklofenak, piroksikam, ibuprofen ve naproksen ile saptanmıştır. (Sulindak ve ASA muhtemelen hariç)	Lityumun renal itrahumu inhibe ederler	Lityum serum konsantrasyonunu artırarak toksisite riskinin arttırırlar.	Düzenli lityum tedavisi gereken bir hastada, NSAİİ kullanımı zorunlu ise, çalışmalarda etkileşme görülmeyen sulindak veya ASA kullanımı tercih edilmeli ve NSAİİ kullanımına başlanırken ve kesilirken, lityum konsantrasyonlarının izlenmesi ve uygun dozun ayarlanması gerekir (9,10-14,16)
Propantelin Narkotik analjezikler Özellikle karbohidratlar gibi bazı gıda maddeleri Metoklopramid	Parasetamol Parasetamol	Gastrik boşalma hızını geciktirerek Gastrik boşalma hızını arttırarak	Parasetamolün absorpsiyon hızını yavaşlatırlar (7). Parasetamolün absorpsiyonu ve kan konsantrasyonunu arttırırlar (7).	
Ksiloz Oral hipoglisemik ajanlar Sülfonilüre grubundan; Tolbutamid Glipizid Klorpropamid	ASA Fenilbutazon Oksifenbutazon Azapropazon	Beraber kullanımlarında Sülfonilüre grubu ilaçların metabolizmasını inhibe eder. Bu etkileşmenin mekanizması tam aydınlatılmamıştır.	Mekanizması bilinmiyor Sonuçta sülfonilüre grubu ilaçların yanlanma ömürleri uzar ve hipoglisemi riski artar.	İdrarla şeker itrahu azalır (6). Oral antidiyabetik tedavisindeki hastalarda fenilbutazon ve salisilat grubu NSAİİ'lerden kaçınılması, ibuprofen, indoprofen, naproksen, sulindak, diklofenak gibi etkileşmenin görülmeyeceği NSAİİ kullanılması önerilmektedir (9,10-14)
Oral hipoglisemik ajanlar Sülfonilüre grubundan; Tolbutamid Glipizid Klorpropamid	Salisilatlar	Salisilatların PG sentezi inhibitörü olması ile ilgili olduğu düşünülmüyor.	Sülfonilüre grubu ilaçların kan şekerini düşürücü etkilerini değiştirebilir (10-14).	

İlaçlar	NSAI ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Fenitoin	Oksifenbutazon azapropazon İbuprofen yüksek dozlarda salisilatlar	Fenitoini bağı olduğu albuminden uzaklaştırır, serbest fenitoin konsantrasyonu artar, toplam konsantrasyon aynı kalır.	Fenitoin albuminden uzaklaştırdığında fenitoinin metabolik klerinensi doğunluğa ulaşmışsa, serbest kalan kısının konsantrasyonundaki artış toksisiteye neden olabilir.	Şüpheli durumlarda serbest kısmın konsantrasyonunun izlenmesi yararlıdır. (9,10-14)
Fenitoin	Fenilbutazon Oksifenbutazon Azapropazon	Fenitoinin metabolik klerinensi inhibe ederler	Toplam plazma fenitoin konsantrasyonu ve serbest kısının konsantrasyonu artar ve toksisite riskini arttırır.	Klinik önemi büyük bu etkileşmeyi önlemek için fenilbutazon grubu ilaçların kullanımından mutlaka kaçınılmalıdır (9, 10- 14)
Metotretsat	İbuprofen Ketoprofen Naproksen İndometazin Fenilbutazon Salisilatlar (muhemelen tüm NSAI)	Metotretsatın klerinensi azalır. Henüz mekanizması tam olarak bilinmemektedir.	Sonuçta metotretsatın plazma konsantrasyonu artar ve toksisitesini çok arttırır.	NSAI, metotretsatın aynı anda kullanımını kontrendikedir. NSAI kullanımı zorunlu ise en uygun zaman kemoterapi sikluslarının arasıdır (3, 5, 9, 10-14, 17)
Sodyum valproat (valproik asit)	Asetilsalisilik asit	Valproat metabolizmasını inhibe eder ancak ASA'nın bu etkileşmede birden fazla mekanizma ile karmaşık bir etkileşmeye neden olduğu düşünülmektedir.	Plazma valproat konsantrasyonları artar.	Valproik asit ile beraber ASA kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer bir NSAI kullanımı zorunlu ise, plazma valproat konsantrasyonları izlenmelidir (10, 11, 13, 14)

İlaçlar	NSAİ ilaçlar NSAİİ tümü	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Digoksin		Digoksinin % 70'i böbreklerden itrah edilir. Bu nedenle özellikle yenidoğan, bebekler ve çok yaşlılar gibi renal fonksiyonu azalanlarda, digoksin klerensi azalır. (Renal fonksiyonu normal bireylerde etkileşme saptanmamıştır.)	Bunun sonucu, plazma digoksin konsantrasyonu artar ve bu da toksisite riskini artırır.	Olabildiğince NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer bu iki risk grubunda zorunlu NSAİİ kullanımı varsa plazma digoksin ve serum kreatinin konsantrasyonu izlenmelidir. Digoksin toksisitesinin işaret ve belirtilerinin de izlenmesi gerekir. (10, 11, 13, 14).
Aminoglikozitler	NSAİİ tümü	Renal fonksiyonu azalmış, şüpheli hastalarda, aminoglikozitlerin klerensini düşürür.	Sonuçta serum aminoglikozitlerinin konsantrasyonu artar.	Serum aminoglikozit konsantrasyonunun izlenip, doz ayarının buna göre yapılması doğru olur (10, 11, 13, 14).
Kloramfenikol	Parasetamol	Parasetamol kloramfenikolün plazma yarılanma ömrünü arttırarak	Kloramfenikolün terapötik etkinliğini artırır	Kloramfenikolün dozu azaltılmalıdır (7).
Nitratlar Gliserilnitrat (GTN)	ASA	Bu etkileşmenin olasılığı araştırılmaktadır. ASA kullananlarda, dilati GTN verildiğinde, GTN'nin plazma konsantrasyonunu arttırdığı saptanmıştır.	ASA kullanımında GTN'nin sistemik absorpsiyonunun arttığı düşünülmektedir.	Diğer NSAİİ, GTN arasında, henüz klinik önemi olan bir etkileşme saptanmamıştır ve iskemik kalp hastası olup GTN kullananlar diğer NSAİİ kullanabilirler (13).

Çizelge 2. Bazı Diğer İlaçlar Tarafından Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçların Farmakokinetiğinin Etkilenmesi

İlaçlar	NSAI ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltmek için Yaklaşımlar
Antasitler Simetidin	İndometazin	İndometazinin metabolizmasında, minör inhibisyona neden olur.	Sonuçta da plazma konsantrasyonu düzeyinde azalma saptanmıştır. Ancak biyoyararlanımdaki bu azalma klinik antiinflatuar etki de kayıba neden olmamıştır.	Muhtemelen bu etkileşmenin önemi yoktur. (11, 13)
Magnezyum-alüminyum hidroksit karışımı	Fendosal		Fendozalin oral absorpsiyonu % 80 azalır (11, 13).	
Yüksek dozlarda antasitler	Salisilatlar	Üriner pH artarak	Serum salisilat düzeyi % 25 azalır ve renal eliminasyonları artar.	Daha yüksek salisilat düzeyleri için salisilat dozunun ayarlanması gerekir (10, 12, 14).
Alüminyum-içeren antasitler	İndometazin	Antasit preparatlarının neden olduğu absorpsiyon farklılıklarının nedeni açık değildir.	İndometazinin absorpsiyon hızı ve miktarını azaltır	Absorpsiyon hızının azaldığı durumlarda, NSAİİ dozunun artırılması gerekebilir (10, 11, 13, 14).
Sodyum bikarbonat	İndometazin	Antasit preparatlarının neden olduğu absorpsiyon farklılıklarının nedeni açık değildir.	İndometazinin absorpsiyon hızı ve miktarı artar (10, 11, 13, 14).	
Alüminyum-hidroksit içeren antasitler	Diflunisal	Antasit preparatlarının neden olduğu absorpsiyon farklılıklarının nedeni açık değildir.	Diflunisalin absorpsiyon hızı ve miktarı sadece açlıkta azalır (11-14).	

İlaçlar	NSAİ ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Magnezyum hidroksit * içeren antasitler	Diflunisal	İyonizasyon derecesini artırarak	Bir çalışmada; Diflunisalın absorpsiyon hızı ve miktarı artmış bulunmuşken, diğer bir çalışmada etkilenme saptanamamıştır (10-14).	
Aluminyum hidroksit* Magnezyum karbonat	Naprosken	İyonizasyon derecesini artırarak	Çelişkili sonuçlar vardır. Bir çalışmada, bu antasitlerin naproksenin absorpsiyon hızını azalttığı diğer bir çalışmada da artırdığı saptanmıştır.	İlacın etkisinin ve GI rahatsızlıklar ve renal değişiklikler gibi toksisite işaretlerinin izlenmesi gerekir. (10, 11, 13, 14).
Aluminyum fosfat	Ketoprofen	-----	Absorpsiyonunun etkilenmediği bildirilmektedir (11, 13).	
Aluminyum hidroksit *	Çetoprofen		Ketoprofenin ve metabolitlerinin idrarda % 22 azalmasına bağlı olarak, ketoprofenin biyoyararlanımında azalmalar saptanmıştır (11).	
Magnezyum hidroksit*	Tolfenamik asit Mefenamik asit		Magnezyum hidroksit doza-bağımlı şekilde bu ilaçların absorpsiyonunu hızlandırır (11).	
Aluminyum hidroksit veya Aluminyum- Magnezyum hidroksit *karışımı	Tolfenamik asit		Tolfenamik asidin absorpsiyonunu önemli derecede geciktirir (11).	
Sodyum bikarbonat	Tolfenamik asit		Önemli bir etkileşme saptanamamıştır (11).	
*İşaretleli antasitlerle NSAİ ilaçların etkileşme mekanizması kesin bilinmemekle beraber Magnezyum veya Aluminyum hidroksit gibi antasitlerin idrar pH'sını artırarak, zayıf asitler olan NSAİ'i ürine atılımını hızlandırdığı düşünülmektedir. Uygun antasit seçimi ve zamanın belirlenmesi ile bu etkileşmeler önlenebilir (11).				

İlaçlar	NSAI ilaclar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Sukralfat	ASA, ibuprofen, Indometazin, Ketoprofen Naproksen	Kesin mekanizma belli değil	Absorpsiyonları etkilenmez. Ancak bazı çalışmalarda ibuprofen, indometazin ve naproksenin absorpsiyon hızlarında az da olsa azalmalar belirlenmiştir (11, 13).	
Probenesid	Indometain Naproksa Zomepirik Benaksprofen Ketoprofen Karprufen Diflusal	Probenesid bu NSAI ilacların klerenslerini ve metabolizmalarını yavaşlatır. Bu mekanizmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak özellikle glukuronid konjugasyon yolağının inhibisyonu ile, hem konjuge metabolitlerin hem de değişmemiş ilacın tübüler sekresyonunun azalmasının sorumlu olduğu düşünölmektedir.	Sonuçda değişmeyen ilacın plazma konsantrasyonu artar.	Henüz bu etkileşmenin klinik önemi belirlenmemiştir. Ancak NSAİİ dozunun azaltılması gerekebilir. (5, 10-14)
Probenesid	İbuprofen	Plazma klerensini inhibe etmez, ibuprofenin eliminasyonu oksidatif metabolizmaya dayanır.	Etkileşme görülmez (11).	
Kortikosteroidler	Salisilatların uzun süre ve yüksek dozda kullanımında	Salisilat klerensini artırarak	Salisilatların serum düzeyini düşürürler.	Bu tür zorunlu kombinasyonlarda salisilat düzeyinin izlenmesi ve doz ayarı gereklidir (11, 14).
Metoklopramit	ASA	Bu etkileşmenin metoklopramitin Gastrik boşalmada neden olduğu değişikliklere bağlı geliştiiği düşünölmektedir.	ASA'nun absorpsiyon hızı ve miktarı artar.	Dozun artırılması gerekebilir. Bu etkileşmenin klinik önemi henüz saptanmamıştır. (10, 13).

İlaçlar	NSAİ ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Barbitüratlar	Fenilbutazon Fenoprofen ve özellikle oksidatif metabolizma ile elimine edilenler	NSAİ metabolik klerensi artar		Daha yüksek dozda NSAİ kullanımını gerekebilir. Diğer NSAİ ilaçların ileri çalışmaları henüz yapılmamıştır (10, 13).
Kafein	ASA	Mekanizması henüz bilinmemektedir.	Ancak kafein eklenen ASA verilerinde, yüksek plazma konsantrasyonuna çabuk ulaşılmış ve salisilatın dağılımı artmış saptanmıştır (13).	
Kolestiramin	Piroksikam Tenoksikam Naproksen ve diğer NSAİİ	Aynı anda verildiğinde kolestiraminin asidik ilaçları bağlama kapasitesi nedeni ile	NSAİİ absorpsiyon hızı azalır.	Kolestiramin tedavisi gören hastalarda NSAİ ilaçların kolestiramininden 1 saat önce veya 4 saat sonra alınması uygundur (10, 11, 13, 14)
Diflunisal	İndometazin	İndometazin	Plazma indometazin düzeyleri yükselir.	NSAİİ tedavisinde bu iki ilacın kombinasyonundan kaçınılmalıdır (11, 14).
ASA	Fenoprofen Naproksen İbuprofen Flurbiprofen Fenbufen Fenoprofen Ketoprofen Pirprofen İndometazin Folmetin Diflunisal Diklofenak Meklofenamat İsoksikam Fenoksikam	glukuronidasyonunu inhibe eder. Mekanizmanın muhtemelen, ASA veya salisilatın diğer NSAİ ilacın albümine bağlanması için yarıştıkları düşünülmektedir (11).	Etki uzar ve toksisite riski artar	
ASA	Piroksikam Tiaprofenik asit	—	Etkileşme saptanmamıştır (11)	

Çizelge 3. Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçların Neden Olduğu Farmakodinamik Etkileşmeler

İlaçlar	NSAI ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Antihipertansif İlaçlar Beta-blokörler Diüretikler (Tiyazidler, Kıvrım-diüretikleri) Kalsiyum kanal blokörleri, Anjiyotensin enzim dönüştürücü ajanlar	Özellikle piroksikam indometazin ve diğer NSAİİ	Bu etkinin NSAİ ilaçların iyi bilinen etkisi PG sentezi inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Böbrekteki PG sentezi inhibisyonu su ve tuz retansiyonuna, kan damarlarında da artan vazokonstriksiyona neden olur.	Antihipertansif ilaçların hipotansif etkisini azaltırlar.	NSAİİ tedavisine başlandıktan sonra kan basıncının sık kontrol edilmesi ve gerekirse ilave antihipertansif ilaç kullanımını uygulanabilir. (5, 9, 10-14, 18-20).
Yeni bir antihipertansif ilaç guanfasin ile köpeklerde yapılan çalışmada;	Enfenamik asit İndometazin	Guanfasinin başlangıçta neden olduğu vazokonstriksiyonu arttırıp, doğal yanıt olan damar duvarından PG'lerin salınımını inhibe ederek ve özellikle indometazin periferik rezistansı arttırarak	Terapötik yanıtı önler (21).	
Yeni bir antihipertansif ilaç guanfasin ile köpeklerde yapılan çalışmada;	İbuprofen-ASA	Guanfasinin başlangıçta neden olduğu vazokonstriksiyonu arttırıp, doğal yanıt olan damar duvarından PG'lerin salınımını inhibe ederek	Terapötik yanıtı daha az şiddette önler (21)	
Yeni bir antihipertansif ilaç guanfasin ile köpeklerde yapılan çalışmada;	Fenilbutazon	Guanfasinin neden olduğu başlangıç vazokonstriktör etkiyi önleyerek	Guanfasinin neden olduğu hipotansiyonu potansiyalize eder (21).	

İlaçlar	NSAI ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Yeni bir antihipertansif ilaç guanfasin ile köpeklerde yapılan çalışmada; Diüretikler, Furosemid	İndometazin serebrospinal sıvıya damar içi yolu ile uygulandığında İndometazin ve diğer NSAİİ		Hiçbir etkileşme saptanmamıştır. (21). Natriüretik ve diüretik etkileri azalır ve hastada mevcut konjestif kalp yetmezliği durumu kötüleşir.	Su retansiyonunun klinik belirtileri izlenmeli ve gerekirse diüretik doz ayarlanmalıdır (5, 10-14, 18, 20)
Dency hayvanlarında yürütülen bir çalışmada; β -adrenerjik reseptör blokörleri ile	NSAI ilaçlardan; ASA ve Meflofenamat ile yapılan çalışmalarda	Bu ilaçların beraber kullanımını, tek başlarına neden olduğu antiaritmik etkiden fazlasına neden olabilir. Dency hayvanlarında yürütülen çalışmalarda, praktolol, okseprelolol ile beraber ASA ve meflofenamat kullanıldığında, bu ilaçların tek başına gösterdiğinden daha kuvvetli bir antiaritmik etki göstermiştir. Bu da daha az dozda B-blokörlerin kullanımına olanak sağlar (22).		
Antikoagülanlar	Tüm NSAİİ	PG sentezi inhibisyonunun platelet agregasyonu inhibisyonuna neden olması ile	Gastrointestinal mukoza hasarı sonucu gastrointestinal kanama riski artar.	Berber kullanımlarından kaçınılmalıdır. (10, 13, 14).
Hipoglisemik ajanlar	Salisilatlar	Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir.	Hipoglisemik ajanların glikoz düşürücü etkilerini artırır.	Kan şekeri düzeyleri izlenmelidir. (10, 13, 14).
Alkol	NSAIİ		NSAIİ neden olduğu Gastrointestinal kanama riskini artırabilir.	NSAIİ ilaç kullanımında orta ve yüksek düzey alkol kullanımından kaçınılmalıdır (11, 14).

4. Kombinasyonların Uygulanması Sonucu Oluşan Farmakodinamik Etkileşmeler Sonucu Artan Toksikite Riskleri

İlaçlar	NSAI ilaçlar	Mekanizma	Etkileşmenin Sonucu	Düzeltilmek için Yaklaşımlar
Diüretikler	Tüm NSAI	Bu iki grubun kombinasyonu hemodinamik renal yetmezlik riskini artırır.		Olabildiğince bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. (5, 10, 13, 18, 20).
Triamteren	İndometazin	Normal renal fonksiyonu olan hastalarda bile nefrotoksisite riskini artırır.		Bu kombinasyon kontrendikedir. (10, 11, 13, 14, 18).
Potasyum-tutucu ajanlar veya potasyum preparatları	Tüm NSAI	Potasyum retansiyonu ve hiperkaleminin şiddeti artar.		Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. Eğer zorunlu ise serum potasyum düzeyleri izlenmelidir. (10, 13, 14, 20).
Deney hayvanlarında Vitamin E	ASA İndometazin	Muhtemelen oksidatif reaksiyonları inhibe ederek, PG sentezinde bazı yolları yeniden düzenleyerek, membran stabilize edici etkisi ile ve lizozomların stabilizasyonu ile	Analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteyi artırır.	Deney hayvanlarında gözlenen bu etkiler insanlarda da kanıtlanırsa, Kullanılan NSAI ilaçların dozlarının azaltılması gerekir (23).

Çizelge 5 Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçların Bazı Laboratuvar Ölçümlerini Etkilemesi ve Sonuçları

Etkilenen NSAİİ	Ölçümü Etkilenen Madde ve Kullanılan Yöntem	Sonuç
2.4 gram veya daha yüksek dozlarda ASA'ya eşdeğer salisilat düzeyleri	Glukoz oksidaz ile idrarda glukoz saptama testinde	Hatalı negatif sonuçlar verir (6)
2.4 gram veya daha yüksek dozlarda ASA'ya eşdeğer salisilat düzeyleri	Bakır III sülfat metodu ile idrarda glukoz saptama testinde	Hatalı pozitif sonuçlar verir (6)
3 gram ASA sağlıklı bireylerde ve insüline bağımsız diyabetiklerde	Oral glukoz toleransı ölçüm testlerinde	Hatalı pozitif sonuçlar verir (6)
Salisilatlar	Gerhardt testi ile asetoasetik asit tayininde, demir III klorür ile etkileşerek	Hatalı pozitif sonuç verir (6)
Salisilatlar	Kullanılan yöntemle bağılı olarak üriner vanilmandelik asit (VMA) tayininde	Hatalı pozitif veya negatif sonuçlar verir (6).
Salisilatlar	Fenolsulfonfitalerin kullanımları renal tübüler itrah testinde; salisilatlar ve fenolsulfonfitalerin yarışarak etkileşir	Fenolsulfonfitalerin üriner atılımını azaltırlar (6).
Salisilatlar	Steroid glukuronidlerin B-glukuronidaz ile hidrolizi kullanılarak idrarda 17-hidroksikortikosteroid tayininde	Hatalı negatif sonuç verir (6).
Yüksek dozda salisilat kullananlarda	protirelin(sentetik tirotropin salınımı yapan hormon)verilerek tirotropin salınımı sağlanıp, iyot ölçümü yapılan hastalarda,	Tirotropin salınımının azaldığı, burada salisilatların tiroksin bağlayan globulin ve pre-albuminlerle yarışarak kendilerinin bağlanması ve sonuçta tiroid hormonlarının proteine bağılı olmayan kısmının artması sonucu hatalı sonuçlar alınır (6).
Yüksek doz salisilat kullananlarda	I ¹³¹ kullanılırsa	24 saatlik tiroit alımının azalacağı düşünülmektedir. Bu konudaki raporlar çelişkilidir (6).
Salisilatlar	Kolorimetrik yöntemlerle serum ürik asit tayininde;	Hatalı pozitif sonuçlar verir (6).
Salisilatlar	Ürikaz yöntemi ile serum ürik asit tayininde	Bu etkileşime görülemez (6).
Salisilatlar	Schack ve Waxler yöntemi ile plazma teofilin konsantrasyonlarının tayininde	Hatalı negatif sonuçlar verir (6).

Etkilenen NSAJİ	Ölçümü Etkilenen Madde ve Kullanılan Yöntem	Sonuç
Diflunisal	Değişik yöntemlerle serum salisilat düzeylerinin ölçümünde	Hatalı pozitif sonuçlar verir (6).
Fenoprofen kalsiyum	Amerlex-T yönteminde, hem serbest hem de toplam serum triiyodotronin (T ₃) konsantrasyonlarında	Hatalı pozitif sonuç verir.
Fenoprofen kalsiyum	TSH, T ₄ ve protireline olan yanıt	Etkilenmez.
Fenoprofen kalsiyum	Corming yöntemi ile toplam T ₃ ve serbest konsantrasyonlarda	Daha az hatalı pozitif sonuç verir (6).
İndometazin	Deksametazon baskılama testinde, hipotalamik-pitüiter adrenal (HPA) cevabı artırarak,	Depresyondaki hastalarda hatalı normal sonuç verir (6).
Ketoprofen in-vitro 60mg/ml üzerinde konsantrasyonlarda,	Glukoz oksidaz ve peroksidaz yöntemi ile kan glukoz konsantrasyonlarının tayininde	Hatalı pozitif sonuç verir (6).
Ketoprofen in-vitro 60mg/ml üzerinde konsantrasyonlarda	Ramsay yöntemi ile serum demir düzeylerinin tayininde	Hatalı pozitif sonuç verir (6).
Ketoprofen in-vitro 60mg/ml üzerinde konsantrasyonlarda	Bathofenanthrolin disülfonat kullanılan yöntem ile serum demir düzeylerinin tayininde	Hatalı negatif sonuç verir (6).
Ketoprofen in-vitro 60mg/ml üzerinde konsantrasyonlarda	DMSO'nun kullanıldığı yöntem ile serum bilirubin düzeylerinin tayininde	Hatalı pozitif sonuç verir (6).
Mefenamik asit	Diazo tabletleri ile üriner safra atılımının tayininde	Hatalı pozitif sonuç verir (6).
Naproksen	Üriner 17-ketojenik steroid düzeylerinin tayininde	Hatalı pozitif sonuç verir (6).
Tolmetin	Proteinüri testlerinde, dikarboksilik asit metaboliti nedeni ile	Hatalı pozitif sonuç verir (6).
ASA	Kolesterol, trigliserit ve demirin analitik değerlendirilmesinde	Hatalı pozitif sonuç verir (24).
İbuprofen	Albumin, ürik asit ve kreatinin analitik değerlendirilmesinde	Hatalı negatif sonuç verir (24).
Diklofenak	Analitik değerlendirmelerde	Hatalı olarak üre azotunu artırır (24).
İndometazin		

Etkilenen NSAIİ	Ölçümü Etkilenen Madde ve Kullanılan Yöntem	Sonuç
Sulfasalazin ASA	Analitik değerlendirmelerde	Folat, vitamin C, demir eksikliğine neden olur (24).
Parasetamol	Glukoz oksidaz/peroksidaz yöntemi ile kan şekeri tayininde	Hatalı negatif sonuç verir (6).
Parasetamol	Heksokinaz/ Glukoz-6- fosfat dehidrojenaz yöntemi ile kan şekeri tayininde	Etkileşme görülmez (6).
Parasetamol	Fosfotungstaturik asit test yöntemi ile serumda ürik asit tayini	Hatalı pozitif sonuç verir (6).