

ANALJEZİKLER, ANTİROMATİKLER VE GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Chris J. van Boxtel

Opioid Analjezikler · NSAID ve Çeşitli Ajanlar · Yavaş Etkili Antiromatik İlaçlar · Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

I. OPIOİD ANALJEZİKLER

I.a. Giriş

Yunanca *opium* sözcüğü haşhaş çiçeğinin (*Papaver somniferum*) suyundan çıkarılan aktif maddelere karşılık gelir ve opiyatlar da opiumdan elde edilen ilaçlardır. Diğer yandan doğal ya da sentetik, morfin benzeri özellikler taşıyan tüm eksojen maddelere de opioid denir. Endojen opioidler enkefalinler, endorfinler ve dinorfinlerdir. Narkotik sözcüğü, Yunanca 'sersemleme' sözcüğünden gelir ve genelde opiyatla ikisi değiştirilerek kullanılırlar. Hukukta 'narkotik' sözcüğü ise bağımlılık yaratan herhangi bir madde için kullanılır.

Opioidler hem akut hem de kronik ağrının kontrolünde kullanılır. Fakat ağrının dindirilmesinin yanında, opioidlerin çok çeşitli başka etkileri vardır. Yan etkilerin bazıları özellikle zararlı olabilir: solunum depresyonu ve bağımlılık indüksiyonu gibi. Obstipasyon, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal etkileri kullanımını sınırlayabilir.

I.b. Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri sırt boynuzunda olduğu kadar spinal kordon ve beyin genelinde diğer alanlarda da bulunur. Opioid reseptörleri başlıca üç sınıfa ayrılırlar: mu reseptörleri (μ), kapa reseptörleri (κ) ve delta reseptörleri (δ). Sigma reseptörünün (σ) statüsü kesin değildir. Opioidlerin çoğu μ -opioid

Tablo 9.1 Opioid reseptör alt tiplerinin en iyi karakterize olmuş ikisinin başlıca yanıtları

Yanıt	Reseptör	
	μ	κ
Analjezi	Supraspinal	Spinal
Solunum	Depresyon	Depresyon?
Davranış	Öfori	Disfori, sakinleştirme
Göz bebeği	Miyozis	Miyozis?
Morfin yoksunluğu	Abstinans sendromu	Etkisi yok
Nalokson tarafından antagonize edilir	Evet	Evet

reseptörüne bağlanırlar; onun da iki tane alt tipi bulunur: $\mu 1$ reseptörleri analjeziden sorumluyken, $\mu 2$ reseptörleri ise solunum depresyonundan, bradikardiden ve gastrointestinal motilitenin inhibisyonundan sorumludur. κ reseptörlerinin stimülasyonu da analjezik etki yaratır. Bu reseptörler özellikle spinal kordonda yerleşirler. Bu reseptörlerin agonistleri miyozis ve solunum depresyonu üretirler (bkz. Tablo 9.1). δ reseptörlerinin biyolojik görevleri henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Çeşitli opioid reseptörleri için agonistlere ek olarak antagonistler, agonist-antagonistleri ve kısmi agonistler bulunur (bkz. Tablo 9.2). Antagonistlerin hiçbir etkileri yoktur. Bir opioide maruz kalmamış kişilere verildiğinde, morfin benzeri opioidlerin tüm etkilerini antagonize edeceklerdir ve opioid bağımlısı deneklerde şiddetli abstinans sendromunu hızlandırabilirler; örnek olarak nalokson ve naltrekson verilebilir. Agonist-antagonistleri analjezik etkiye sahiptirler ama bağımlı deneklerde çekilmeyi hızlandırır. Nalorfin, siklazosin ve nalbufin kompetitif μ agonistleri ve κ reseptöründe agonisttirler. Kısmi agonistler, tam agonistlere göre daha az yararlılığa sahiptirler ve kötüye kullanıma olasılıkları daha azdır. Buprenorfin kısmi μ agonistidir. Pentazosin, tam κ agonisti aktivitesine sahip kısmi μ agonistidir ve bu nedenle bağımlı hastalarda disfori

ve çekilme semptomları yaratabilir. Özellikle afinite farklılıkları temelinde, opioid analjezikleri zayıf etkili (örn. kodein ve propoksifen) ve güçlü etkili (morfin ve ilgili ajanlar) opioidler olarak sınıflandırmak yararlı olabilir.

I.C. Morfin ve İlgili Opioid Agonistleri

Merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri, ağrı algısının azalması, ağrı reaksiyonunun değişmesi, öfori ve hipnoz, bulantı ve kusma, solunum depresyonu ve öksürük refleksinin baskılanmasını içerir. Gastrointestinal yolun tonusunun yükselmesine esasen bağırsaktaki μ reseptörleri aracılık eder.

Opioidler oral, rektal ve parenteral olarak ve ayrıca intratekal olarak ve epidural boşluğa uygulanabilir. Dermal uygulama için de formülasyonlar bulunmaktadır. Çoğu opioid karaciğerde hızlıca metabolize edilir; hepatic metabolizma hızı ne kadar düşükse oral dozlar o kadar etkili olurlar. Morfin hızla metabolize edilir ve oral dozların i.v. dozlara göre 3-6 kez kadar daha yüksek olması gerekir. Diğer yandan, sadece yavaş metabolize edilir ve oral dozlar da neredeyse parenteral dozlar kadar etkilidir. Lipit çözünürlüğü opioidin kan-beyin bariyerini geçme oranını belirler. Lipitte çözünür diasetilmor-

Tablo 9.2 Çeşitli opioid reseptörlerinin agonistleri, antagonistleri ve kısmi agonistleri

Opioid	Reseptör	
	μ	κ
Morfin	Ag	Ag
Nalokson	Ant	Ant
Nalorfin	Ant	Ag
Pentazosin	kAg	Ag
Buprenorfin, Dezosin	kAg	Ant

Ag, tam agonist; kAg, kısmi agonist; Ant, antagonist.

fin (eroin) ve onun metaboliti 6-monoasetilmorfin (6-MAM) gibi beyne hızlı nüfuz eden ilaçlar daha yoğun bir öfori durumu yaratır ve bağımlılık yaratmaya daha eğilimlidir. Hem aktif hem de toksik metabolitler oluşturulabilir. Morfin-6-glükuronid kan-beyin bariyerini geçerken daha fazla zorlukla karşılaşmasına rağmen, morfinin kendisinden daha aktiftir ve onun etkilerine katkıda bulunur. Glükuronid böbrekler tarafından elimine edildiği için, böbrek yetersizliği olan hastalarda tehlikeli akümü-lasyon ortaya çıkabilir. Normeperidinin akümü-lasyonu (meperidinin demetilasyon ürünü (sinonimi petidindir)) nöbetlere neden olabilir ve proksifenin tekrar tekrar uygulanması, norpropoksifen akümü-lasyonu nedeniyle kardiyak toksisiteye yol açabilir.

Opium alkaloid morfin opiyat grubunun ve ayrıca diğer opioid analjeziklerin bir temsilcisidir. Morfin, hem μ hem κ reseptörler için tam bir agonisttir. Hem şiddetli akut ağrıları hem de ölümcül hastalığı olan hastalarda kronik ağrıyı dindirmek için kullanılır. Oral biyoyararlanımı %15 ve %35 arasında değişir ve eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat arasındadır. Analjezik etkisi (parenteral olarak) 20 dakika içinde ortaya çıkar ve 4-5 saat sürer.

Tüm opioidlerin yaygın advers etkileri kabızlık, yavaş gastrik boşaltım ve safra spazmıdır. İdrar tutulması meydana gelebilir. Küçük çocuklarda ve yaşlılarda solunum depresyonu riski yüksektir. Alerjik reaksiyonlar seyrek görülür ama enjeksiyon bölgesinde histamin salgılanmasına bağlı olarak kabartı ve acı oluşabilir. MSS depresanları morfinin ve diğer opioidlerin depresan etkisini artırabilir.

En önemli diğer opium alkaloid kodeindir. Morfinin tersine kodeinin oral-parenteral etki oranı, ilk geçiş metabolizmasının daha az olmasına bağlı olarak, daha yüksektir. Yaklaşık %10 oranında mor-

fine demetile edilir. Kodeinin analjezik etkisi morfin dönüşümüne bağlıdır, çünkü kodeinin kendisi opiyot reseptörleri için çok düşük bir afiniteye sahiptir. Kodeinin plazmada yarılanma ömrü 2-4 saattir.

Çok sayıda sentetik ve semisentetik opioid geliştirilmiştir ve bunların tümünün çeşitli avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Meperidin bazen safra, bağırsak ya da üreterik kolikte daha az spazmojenik olması nedeniyle morfine tercih edilir. Bununla birlikte, toksik metabolitlerinin tehlikelerini zaten belirtmiştik. Dipipanon, dihidrokodein ve tilidin yüksek etkili ve düşük etkili gruplar arasındadırlar ve daha güçlü ajanlara başvurmadan önce düşünülebilirler. Daha önceden sözünü ettiğimiz buprenorfin ve nalbuprin suistimal edilme ve bağımlılık yaratma potansiyelleri daha düşüktür ve ayrıca solunum depresyonu yaratma potansiyelleri de daha azdır. Pentazosin orta etkilidir. Fakat pentazosinin pulmoner kan basıncını yükseltme eğilimi bulunur ve çeşitli opioid reseptörleriyle girdiği karmaşık etkileşim onun etkilerini daha az tahmin edilebilir hale getirir. Fentanil, alfentanil ve sufentanil esasen intraoperatif ajanlar olarak kullanılırlar. Fentanil flasterleri kronik ağrıyı rahatlatmak için dermal olarak kullanılır.

I.d. Opioid Antagonistleri

Moleküler yapısındaki küçük değişiklikler bir opioidin agonist etkilerini bir ya da birkaç opioid reseptörü için antagonistik etkiye çevirebilir. Bazen μ reseptöründe kompetitif antagonist ama κ reseptöründe agonist olan bir molekül üretilir. Nalorfin ve levalorfan bu konuda örneklerdir. Örneğin ameliyat sonrası ağrı çeken hastalarda, 10 mg nalorfinin analjezik etkileri 10 mg'lık morfin ile neredeyse aynıdır. Diğer yandan nalokson ve naltrekson agonist etkisi yok ve her tip opioid reseptörler için

bir miktar afinitesi var gibi görünür. Antagonistlerin endojen opioid peptitlerini etkilerini değiştirerek etki sağlamaları beklense de, genelde bu tür etkiler fark edilemez.

Opioid antagonistleri genelde opioid yüksek doz tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca opioid bağımlılığı tanısında ve kompalsif opioid kullanıcılarının tedavisinde terapötik ajanlar olarak kullanılırlar. Çoğunlukla naloksan ve naltrekson kullanılır. Naloksan ile karşılaştırıldığında naltreksonun oral dozları daha aktiftir ve etki süresi daha uzundur.

II. NSAID VE ÇEŞİTLİ AJANLAR

Şu anda kullanılan neredeyse tüm steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), hem siklo-oksijenaz 1 (COX-1) hem de siklo-oksijenaz 2 (COX-2) inhibe ederek prostaglandin sentezini inhibe eder. Küçük miktarlarda prostaglandinin lokal ya da parenteral enjeksiyonunun yarattığı etkiler, inflamasyon etkilerine çok benzerdir. Prostaglandin E2 (PGE2) ve prostasiklin (PGI2) lokal kan akışının artmasıyla eritemaya neden olur. İnflamatuvar durumlarda COX-2'nin 10-80 kat arasında indüklendiğini iyice anlamak gerekir ve dolayısıyla NSAID'lerin antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerini açıklayan şey en başta COX-2 inhibisyonudur. Ancak aynı anda COX-1'in de inhibe edilmesi, prostaglandin ve tromboksan formasyonunun azalmasına bağlı olarak gastrik ülserler ve renal toksite gibi istenmeyen yan etkilere neden olur. Selektif COX-2 inhibitörleri şu anda geliştirilme aşamasındadırlar ve romatoit artirit ya da osteoartirit hastalarında, COX-2 inhibitörü selekoksik ile tedavinin gastrointestinal olayların görülme derecesini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır.

Tablo 9.3 En sık kullanılan NSAID gruplarının bazılarının kimyasal sınıflandırılması

Salisilatlar	Aspirin
<i>Asetile olan</i>	Difunisal
<i>Asetile olmayan</i>	Kolin salisilat
	Kolin-magnezyum trisalisilat
	Sodyum salisilat
	Salsalat
	Magnezyum salisilat
Asetik asit türevleri	İndometasin
	Sulindak
	Toletin
	Etodolak
	Diklofenak
Propionik asitler	Fenoprofen
	Flurbiprofen
	Ibuprofen
	Ketoprofen
	Naproksen
	Oksaprozin
Enolik asitler	Piroksikam
	Fenilbutazon
Fenamik asitler	Meklofenamat
Asitik olmayan bileşikler	Nabumeton

Antiinflamatuvar etkinliklerinin dışında NSAIDler ayrıca, duruma ve ağrının tipine bağlı olarak, önemli ölçüde analjezik yaratıcılık gösterirler. Operasyon sonrası ağrının bazı formlarında NSAID opioid kadar etkili olabilir, inflamasyon ile salgılanan prostaglandin, bradikinin ve histamin, ağrı reseptörlerinde normalde ağrısız uyarılara karşı hassasiyete neden olduğunda etkilidirler. Tablo 26.4'te NSAID ve opioidlerin bazı avantajları ve dezavantajları karşılaştırılır. Periferik ya da merkezi nöronların analjezik etkileri tamamen dışında bırakılmamasına rağmen çoğu çalışma NSAIDlerin analjezik etkilerinin prostaglandin sentezinin inhibisyonunun sonucu olduğunu

gösterir. PGE2'nin sıklık AMP'yi yükselterek vücut sıcaklığını yükseltmek için hipotalamusu uyardığı iyi bilindiği için, NSAIDlerin antipiretik etkileri de prostaglandin sentezi inhibisyonu ile açıklanabilir.

kalındığı durumlarda %90'lık bölümü buna bağlanabilir. Buna neden olabilecek iki mekanizma vardır: oral yoldan uygulanan ajanları lokal aşındırma etkisi ve gastrik mukozada PGI2 ve PGE2 sitoprotektif prostaglandinlerin biyosentezinin inhibe edilmesi.

Tablo 9.4 NSAID ve opioidlerin bazı avantajlarının ve dezavantajlarının karşılaştırılması

Analjezik	Avantajları	Dezavantajları
Opioidler	Ağrı yoğunluğunun her düzeyinde Şiddetli yoğun ağrılar için iyidir	Uyuşukluk Tolerans Fiziksel bağımlılık Öfori (kötüye kullanma) Solunum depresyonu
Opioid olmayanlar	İnflamasyona bağlı şiddetli ağrılar için en iyisidir Çok şiddetli olmayan ağrılarda dımlıdır	

Aspirin dışındaki tüm NSAID'ler siklooksijenazı geri döndürülebilir biçimde inhibe ederler. Enzimin kovalan asetilasyona uğramasının neden olduğu, aspirinle sağlanan inhibisyon ise geri döndürülemezdir. Çoğu NSAID plateletlerde tromboksan sentezini prostasilinden daha fazla bloke eder ve bu nedenle etkisinin tamamı platelet agregasyonunun inhibisyonundan oluşur. Bu etki düşük dozlarda bile fark edilebilir. Aspirinin enzim inhibisyonunun geri çevrilemez doğası nedeniyle ve plateletlerde yeni oluşum (*de novo*) enzim sentezi mümkün olmadığı için aspirinin agregasyon inhibe edici etkisi birkaç gün sürer.

İstenmeyen birkaç yan etki NSAIDlerin hepsinde görülür. En çok bilinenler gastrik ve intestinal ülser oluşumu da dahil olmak üzere, ciddi gastro-intestinal advers olayların görülme riskidir. NSAID kullanımından ileri gelen gastrointestinal kanama riskinin %10 olduğu tahmin edilmektedir ve maruz

PGE2 ve prostasilin sentezinin inhibisyonu nedeniyle (her ikisi de böbrekte kan akışının sürdürülmesine yardım eder) NSAID nefrotoksisite riski taşır. Aldesteron salınımı arttırabilecekleri için yüksek oranda su tutulmasına eğilim gösterirler. Kendini kaşıntı, ürtiker ve bronkokonstriksiyon ile gösteren aşırı duyarlılık, hastaların %15'inde görülür ve bu durumda diğer NSAID'ler arasında çapraz reaktivite gösterir. Bu durum, büyük olasılıkla psödoalerjidir, immün bir yanıt değildir. Araşidonik asidin metabolizması için lipoksijenaz yolunun aktive olmasına bağlı olabilir ve lökotrienlerin (LTC4, LTD4 ve LTE4) akümülyasyonuna neden olur. Hepatoksisite karboksilik asidin glukuronidasyonu ve reaktif karboksiglükuronidat metabolitlerinin oluşumuyla açıklanmıştır. Bu durumun yüksek dozda parasetamole bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer nekrozundan farklı bir mekanizma olduğunu değerlendirmek gerekir.

Salisilatların dışında NSAID, propionik asit türevleri gibi birkaç zayıf asit sınıfını da kapsar (örn. ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen ve flurbiprofen). Propionik asit türevidir olan naproksenin etki süresi daha uzundur. Fenilbutazon, pirazolon türevlerinin en önemli temsilcisidir ve ölümcül kemik iliği toksisitesi yaratma riski nedeniyle kötü bir üne sahiptir. İndometasin ve sulindak asetik asit türevlerine dahildir. Sulindak indometasinden daha az toksisiteye sahip olan bir önilaçtır. Enolik asitler proksikam, droksikam ve tenoksikamı içerirler. Meloksikam, piroksikamın analogudur ve COX2 için yüksek selektiviteye sahiptir.

II.a. Salisilatlar

En iyi bilinen temsilcisi asetilsalisilik asit (aspirin) olan salisilatlar NSAID'lerin en eski grubudur. Aspirin, pKa değeri 3.5 olan zayıf bir asittir ve emilimi pH değerinin düşük olmasıyla desteklenir. Karaciğerde salisilik aside hidrolize edildikten sonra, glukuronik asit ve glisin ile birleşir ve idrarla atılır. Yüksek antiinflatuar dozlarda eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saatten 12 saate kadar yükselir. Ağrı dindirmede ve miyokardiyal infarksiyona ve inmeye karşı profilaksi için özellikle antipiretik olarak kullanılır. Toksisitenin ilk belirtisi kulak çınlamasıdır ve ardında bulantı, kusma, baş dönmesi ve zihin karışıklığı gelir. Özellikle çocuklar yaşamı tehdit eden salisilat toksisitesine karşı hassastırlar ve bu toksite hiperventilasyon tarafından dengelenen metabolik asidoz tarafından karakterize edilir.

Aspirin, epidemiyolojik olarak Reye sendromu ile ilişkilendirilir; suçiçeği, influenza ve diğer çeşitli virüslerinin enfeksiyonlarında nadir görülen ama çoğunlukla ölümcül olan sonuçlar doğurur; salisilatlar bu nedenle viral enfeksiyon taşıyan çocuklarda kontrendikedir.

II.b. Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen sinonimi) muhtemelen tüm dünyada en çok bilinen analjezik ve antipiretikdir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sadece çok zayıf bir siklo-oksijenaz inhibitörü olduğu ve çok az antiinflatuar etkiye sahip olduğu için gerçekte bir NSAID değildir. Aynı nedenden ötürü parasetamol önemsenmeyecek derecede gastrointestinal irritasyona yol açar ve platelet agregasyonuna neredeyse hiç blokaj yapmaz. Parasetamol konsantrasyonu plazmada 30-60 dakika içinde tepe noktasına ulaşır ve plazmada yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. İlaç neredeyse %100 oranında, özellikle glukuronik ve sülfürik asit ile birleşerek, idrarla atılır. Dozun yaklaşık %5'lik küçük bir bölümü sitokrom P450 (CYP-2E1) aracılığıyla, yüksek reaktiviteye sahip serbest radikal üretmek üzere hidroksilasyona uğrar. Yüksek dozlarda, serbest radikal çöpçüsü indirgenmiş glutatyon depoları tükendiği zaman görülen ve çoğunlukla ölümcül olan parasetamol hepatoksisitesinden bu metabolik ürün sorumludur. Kronik alkol tüketimi CYP-2E1 düzeyini yükseltir ve aynı zamanda vücudun indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) depolarını tüketir ki bu normalde karaciğerde glutatyonu indirgeyen glutatyon redaktözünün koenzimidir. Dolayısıyla alkol kullanımı parasetamol hepatoksisitesi riskini büyük ölçüde artırır.

II.c. Ağrı Dindirmede Kullanılan Çeşitli Ajanlar

Trisiklik antidepressanlar (TCA) kronik ağrıların dindirilmesinde kullanılırlar. Etki mekanizmaları görünüşe bakılırsa sodyum kanalındaki aktivitelerine bağlıdır. Ayrıca TCA etkili norepinefirin salımı ve

olası serotonin salını böylece ağrının spinotalamik geçişini değişikliğe uğratar. Bununla birlikte daha yüksek dozlara gereksinim duyan hastalar genelde ağrıyı dindirme etkisinin advers etkileri dengelemek açısından yeterli olmadığını görürler. Ne selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kronik ağrı çeken hastalarda iyi incelenmemiştir ve ne de serotoninin bir rolünün olup olmadığı açıklanabilmiştir. Fakat bazı klinik deneyimler ağrı algısının SSRI tarafından azaltıldığını öne sürer.

Kapsaisin, inflamasyon ağrısını arttıran P maddesine müdahale ederek hareket eder. P maddesinin yükseltmiş konsantrasyonlarına nosiseptif uyarım alanlarında rastlanır. Kapsaisinin topikal uygulaması C fiberlerinde P maddesinin bırakılmasına ve tükenmesine yol açar. Bu mekanizma kapsaisinin lokalize ağrı bölgelerinde kullanılmasını sınırlar.

Tramadol merkezi etkili bir analjeziktir; hafif ve orta şiddetteki akut ve kronik ağrılarda etkilidir. Tam olarak anlaşılammış eşsiz bir mekanizma sayesinde nosisepsiyonu zayıflatır. Hayvan modellerinde μ opioid reseptörüne bağlanır ve serotonin ve norepinefrin geri alınımını zayıf bir inhibitördür; etkileri SSRI ve TCA'da söz edilenlerle benzerdir. Tramadol alan hastaların bazılarının nöbet geçirdiği bildirilmiştir. Kötiye kullanıma olasılığı düşüktür ama vardır.

Baklofen çizgili kas gevşetici olarak etiketlenmiştir ve γ -amino butirik asit (GABA) reseptörlerine bağlanarak eksitasyonunu zayıflatır. Proksimal trigeminal nevralsi tedavisinde de yararlıdır. Baklofen, karbamazepin dirençli ağrısı olan hastalarda etkilidir ve önceden karbamazepine ya da fenitoine yanıt vermeyen hastalarda görülen atakları başarıyla rahatlatır.

Benzodiazepinler özgül GABA reseptör alanlarına bağlanarak mizaç, spastisite, nöbetler ve uy-

kuyu etkiler. Kas ağrısıyla karakterize belirli kronik ağrı sendromlarında, konkomitant kronik ağrıda ve anksiyetede benzodiazepinlerin etkili oldukları bildirilir.

Antiepileptik ilaç sınıfı üzerinde çok fazla çalışma yapılmıştır ve akut ve kronik ağrıların rahatlatılması için reçetelenirler. Genel olarak, antiepileptikler en büyük desteği trigeminal nevralsi, diabetik nöropati ve migren profilaksisindeki etkililikleri için alırlar.

III. YAVAŞ ETKİLİ ANTİROMATİK İLAÇLAR

Genellikle romatoid artrit (RA) tek başına NSAİD ile yönetilebilir. Fakat, hastaların küçük bir bölümü, yavaş etkili ilaçlar da denilen, ikinci sınıf bir medikasyona gereksinim duyarlar. Bu ajanlar genel olarak çok daha fazla toksik olan altın tuzu, klorokuin ve hidroklorokuin, penisilamin, adrenokortikosteroidler (bkz. Bölüm 24) ve diğer immunosüpresifler -özellikle metotreksat- (bkz. Bölüm 27) gibi bileşikler grubuna girerler. Ayrıca sülfasalazin (bkz. Bölüm 22) de sık sık bu amaç için kullanılır. Bu ajanlar seyrek olarak tam düzelme indüklerler ve yeniden depresmeler sık sık ortaya çıkar. Kullanımlarında yüksek oranda advers etkiler ve bunun sonucu olarak uzun dönem tedaviye devam etmeme durumuna sık rastlanır. Fakat, bu ajanları geçmişte olduğundan daha erken kullanma eğilimi vardır, çünkü en fazla hasar hastalığın ilk iki yılında görülür.

III.a. Altın Bileşikleri

Altın bileşikleri semptomları azaltır ve artiküler yıkımın ilerlemesini yavaşlatır. Altın preparatları, altının sülfüre eklendiği tüm bileşikler kapsar.

Aurotioglukoz ve aurotiomalatin örnek olarak verilebileceği suda çözünürlüğü daha fazla olan formülasyonlar parenteral uygulamada kullanılırlar. Auro-nofin oral uygulamada kullanılır. Bununla birlikte auronofinle tedavi sırasında hedef dokulardaki altın birikmesi enjekte edilen preparatlara göre çok daha azdır ve auronofinin daha az etkili olduğu endikasyonlar bulunmaktadır. Altın bileşikleri im. enjeksiyondan sonra oldukça hızlı emilirler ve eğer yağ içinde asılı kalmışlarsa daha yavaş emilim gerçekleşir. Plazmada protein bağlanımı yüksektir. Farmakokinetik davranışı doza ve zamana bağlıdır. Tedavi sırasındaki eliminasyon yarı ömrü birkaç günden iki aya yükselir. Sürekli tedavi sonrasında etkilenen eklemlerin sinoviyasında büyük ölçüde tortu tespit edilebilir. Makrofaj fonksiyonunun değişikliğe uğramasının ve lizosomal enzimlerin inhibisyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak etki mekanizması bilinmezliğini korur.

Dokularda altın birikmesinden kaynaklanan advers etkiler mukus zarında lezyonlar oluşmasını, eritemden şiddetli eksfoliyatif dermatite kadar uzayabilen cilt kızamıklarına, proteinüri ve nefrozu içerir. Aplazmik anemi ise görülen ciddi hematolojik bir reaksiyondur. Auronofin tedavisi gören hastalarda gastrointestinal rahatsızlıklara oldukça yüksek oranda rastlanır.

Metal bağlayıcı özelliği olan penisilamin ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Bunun yanında penisilamin altın toksisitesini tedavi etmekte kullanılabilir. N-asetilsistein altın atılımını artırır.

III.b. Aminokuinolin Türevleri [ayrıca bkz. Bölüm 4]

Klorokin ama özellikle hidroklorokin, tek başına NSAID tedavisine inatçı davranan RA tedavi-

sinde kullanılır. Bir NSAID ile birlikte kullanılabilir. Antiinflamatuar etkilerinin görülmesi çoğunlukla 1-3 ay alabilir. Bu antimalaryaların RA'daki farmakodinamikleri net değildir. Olası mekanizma, lökosit kemotaksisinin düşmesi, lizosomal membranların stabilizasyonu, DNA ve RNA sentezinin inhibisyonu ve serbest radikallerin engellenmesinden oluşabilir.

Uzun dönem RA tedavisinde korneal tortuların görülmesi sıra dışı değildir ama en çok öne çıkan kaygı geri dönüşü olmayan retinal hasar üretme tehlikesidir. Sıradan antiromatik dozlarda bu riskler hidroklorokinde klorokinde daha az görülür.

III.c. Penisilamin

Penisilamin sistein analogudur. Sadece D-izomer kullanılır. İlerleyen ve altın bileşikleriyle tedaviye karşı inatçı romatoid artiriti olan hastalarda artiküler kıvrımda ve kemik yıkımını yavaşlatır. Bu etkilerin sağlanması için 3-4 aylık bir gecikme süresine ihtiyaç vardır. Mekanizması bilinmez ama DNA, kolojen ve mukopolisakaritlerin sentezine müdahale ettiği tahmin edilir.

Advers reaksiyonlar hastaların büyük bölümünde tat algısının değişmesi, ilaçtan kaynaklı ateş, proteinüri ve immün kompleks nefrit ve yüksek oranda otoimmün hastalıklardan oluşur. En çok korkulan advers etki ise düzenli kan tahlilleri yapılmasını gerektiren kan diskrazisidir.

III.d. İmmunosüpresifler ve Diğer Ajanlar

İmmunosüpresif etkisi nedeniyle metotreksat, RA tedavisinde çok yaygın olarak kullanılır ama ayrıca azatioprin ve siklosporin de kullanılır. Bu en-

dikasyonda metotreksat dozları kanser kemoterapi-sinde kullanılanlardan daha az olabilir ama bulantı, sitopeni ve mukozal lezyonlar gibi toksisite belirtilerine ve uzun süreli tedavide yavaş ilerleyen hepatoksisiteye yine de rastlanır. Prednizon ya da prednizolon gibi kortikosteroidlerin kısa dönem kullanımını yeniden alevlenme ve artiküler uygulama için önerilir. Semptomatik iyileşme hemen sağlanabilse de kemik ve kırıkard yıkımının ilerleyişi kortikosteroidlerden etkilenmez. Antihelmintik ajan levamisol immün uyarıcı özelliklere sahiptir. Makrofajların kemotaksisini ve fagositozunu ve polimorfonükleer lökositleri artırır ve ayrıca lenfosit fonksiyonu uyarır. RA redavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. En yaygın görülen advers etkisi ise kaşıntıdır.

Sulfasalazin, RA ve ankilozan spondilit yönetiminde kullanılır; etkileri penisilamine benzer ve toksisiteye daha az neden olur. 5-aminosiklik asit inflamatuvar bağırsak hastalığında etkili bir ajan ise de sulfapiridinin daha çok onun antiromatoit etkilerinden sorumlu olduğuna inanılır. Gastrointestinal şikayetler, baş dönmesi ve ışık duyarlılığı en sık rastlanan advers etkilerdir. Levamisol, sulfasalazin ve olsalazin kullanımında olumlu yanıtlar alınana kadar 2-3 aylık bir gecikme olması beklenmelidir. Antitümör nekroz faktörüne karşı geliştirilen monoklonal antikor, infliksimab RA tedavisinde ümit vadeden bir ajandır.

IV. GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN

İLAÇLAR

Akut gut epizotlarındaki ağrı ve inflamasyonun idaresinde tüm NSAID'ler etkilidir. Oysa, bu prostaglandin inhibitörlerinin kullanımı sadece semptomatik tedavi için düşünülebilir, çünkü prostaglandinlerin eklemlerin gut inflamasyonunun patoge-

nezine katkıda bulunduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Akut bir atak olan gut eklem dokularında, özellikle asitik bir ortamda sodyum urat kristallerinin birikmesine gösterilen inflamatuvar reaksiyondan ileri gelir ve birkaç tedavi stratejisi vardır. Hiperüresimi gut oluşturma riskine katıldığı için, plazmada ürik asit konsantrasyonlarını azaltmak stratejilerden biridir. Bu amaç için ürik asit atılımını arttıran ürikosürik ilaçlar kullanılabilir ve aspirin düşük dozlarda bile ürik asit atılımını inhibe ettiği için bu ilacın kontrendike olduğu açıktır. Allopurinol ile ürik asit biyosentezinin giriş aşaması selektif olarak inhibe edilir. Sonuçta, lökositler tarafından laktat üretilmesinden ileri gelen düşük pH, sonradan urat kristallerinin oluşumunu destekleyen, inflamatuvar süreç ile ilişkilendirildiği için, granülositlerin lokal infiltrasyonunu inhibe eden kolsisin gibi bir ilacın kullanımını garanti edilmelidir.

IV.a. Ürikosürik Ajanlar

Probenesid, sulfipirazon ve benzbromarone proksimal tübülde ürik asit atılımını artırır. Bunlar ürik asitle proksimal tübül tarafından aktif salgılanma için rekabet etseler de proksimal tübülde ürik asidin geri emilimi ayrıca ürik asit atılımının artması etkisiyle de inhibe edilir. Tekrarlayan gut atakları, hiperüresimiden kaynaklanan renal yetmezlik bulunması ve kronik gut artropatisi ya da tofisi bulunması ürikosüriklerin endikasyonlarıdır.

Ürikosürikler, akut gut atağından sonraki ilk birkaç hafta boyunca kullanıldıklarından en iyi etkiyi sağlarlar. Bu dönemde ürinde urat atılımının yetersiz olmasıyla birlikte ürik asidin serum düzeylerinin yüksek olması beklenir. Hem probenesidin hem de sulfipirazonun oral dozları tamamen emilir. Benzbromaron yaklaşık %50 oranında oral biyoyararlanıma sahiptir. Probenesid, asıl olarak gluküranidas-

yonla doza bağlı olarak 5-8 saat arasında değişen bir yarı ömürle elimine edilir. Sulfin pirazon idrarda değişmemiş olarak atılmasının yanında ayrıca ürikosürik etkiye sahip bir metabolite metabolize edilir. Benzbromaron da aktif metabolitlere metabolize edilir: benzaron ve brombenzaron. Böbreklerde urat taşlarının oluşması adwers etkisi idrarın yeterli şekilde hidrasyonu ve alkalinizasyonu ile azaltılabilir. Özellikle sulfipirazon ve benzbromaron kullanımında gastrointestinal rahatsızlıklar ortaya çıkabilir. Probenesidin en sık görülen adwers etkisi alerjik dermatittir.

IV.b. Ksantin Oksidaz İnhibitörleri

Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol, ürik asidi 'aşırı üreten' hastalarda (yani primer hiperüresimi hastalarında), miyeloproliferatif neoplastik hastalıklarında ve kanser kemoterapi ya da radyasyon terapısından sonra doku bozulmasından kaynaklanan hiperüresimi durumlarında dokuda urat birikimini azaltır. Allopurinol, belli durumlarda ürik asidin 'düşük salgılatıcıları' arasında tavsiye edilebilir.

Allopurinol oral uygulamadan sonra iyi emilir ve 1-3 saat süren kısa yarılanma ömrüyle esasen karaciğerde metabolize edilir. Oysa, onun aktif metaboliti olan oksipurinolün eliminasyon yarılanma ömrü 24 saate kadar çıkar.

Muhtemelen psödoalerji göstergesi olan hipersensitiviteye sık rastlanır. Özellikle renal fonksiyonu yetersiz olan hastalarda çeşitli cilt kızamıklıklarını (ateş, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu ve eozinofili ile birlikte) potansiyel olarak ölümcül sendromlar takip edebilir.

IV.c. Kolşisin

Kolşisin *Colchicum autumnale*'nin (güz çiğdemi) bir alkaloididir. Kolşisin akut gutta çarpıcı bir rahatlama sağlayabilir. Etki mekanizması, granülsitlerdeki mikrotübüllerin ortadan kalkmasına dayanır ve böylece onların yer değiştirme kapasitelerini inhibe eder. Kolşisin oral uygulamadan sonra hızla emilir ve safrada atılan birkaç metabolite metabolize edilir. Vücuttan eliminasyonu yavaştır. Bulantı, kusma, diyare ve abdominal ağrı kolşisinin en sık görülen yan etkileridir ve bunlar kolşisinin gastrointestinal mukoza hücreleri üzerindeki antimitotik etkilerinden ileri gelirler. Ayrıca ciddi yüksek dozun habercisi olabilirler.

KAYNAKÇA

Opiod Analjezikleri

- Barber D (1997) The physiology and pharmacology of pain: a review of opioids. / *Perianesth Nurs* **12**(2), 95-9.
- Dalai S, Metzack R (1998) Potentiation of opioid analgesia by psychostimulant drugs: a review. *J Pain Symptom Manage* **16**(4), 245-53.
- Faura CC, Collins SI, Moore RA, McQuay HJ (1998) Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. *Pain* **74**(1), 43-53.
- Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA (1997) Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain* **72**(3), 309-18.
- Ripamonti C, Zecca E, De Conno F (1995) Pharmacological treatment of cancer pain: alternative routes of opioid administration. *Tumori* **84**(3), 289-300.

NSAID

- Amadio P Jr, Cummings DM, Amadio PB (1997) NSAIDs revisited: selection, monitoring, and safe use. *Postgrad Med* **101**(2), 257-60,263-7,270-1.
- Field TS, Gurwitz JH, Glynn RJ, *u.d.* (1999) The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older people: findings from the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *J Am Geriatr Soc* **47**(5), 507-11.
- Koch M (1999) Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol* **31** (Suppl. 1), S54-62.
- Tramer MR, Williams JE, Carroll D. *et al.* (1998) Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Ada Anaesthesiol Scandil* **42**(1), 71-9.
- Vaile JH, Davis P (1998) Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions. A review of the literature. *Drugs* **56**(5), 783-99. Walan A, Wahiqvist P (1999) Pharmacoeconomic aspects of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol* **31** (Suppl. 1), S79-88.
- Winzeler S, Rosenstein BD (1998) Non-steroidal antiinflammatory drugs. A review. *Am Ass Occ Health Nurs J* **46**(5), 253-9.

Yavaş Etkili Antiromatik İlaçlar

- Bondeson J (1997) The mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs: a review with emphasis on macrophage signal transduction and the induction of pro-inflammatory cytokines. *Gen Pharmacol* **29**(2), 127-5(1).
- Danning CL, Boumpas DT (1998) Commonly used disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of inflammatory arthritis: an update on mechanisms of action. *Clin Exp Rheumatol* **16**(5), 595-604

Gut Tedavisi İçin İlaçlar

- Fuchs P, Haefeli WE, Ledermann HR, Wenk M (1999) Xanthine oxidase inhibition by allopurinol affects the reliability of urinary caffeine metabolic ratios as markers for N-acetyltransferase 2 and CYP1A2 activities. *Eitr J Clin Pharmacol* **54** (11), 869-76.
- McDonald E, Marino C (1998) Stopping progression to tophaceous gout. When and how to use urate-lowering therapy. *Postgrad Med* **104**(6), 117-20. 123-4, 127