

ROMATOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI

Yrd. Doç.Dr. Levent Yazmalar

DÜTF FTR

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Kortikosteroidler

Hastalık modifiye edici ajanlar

Biolojik ajanlar

ROMATOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI

Romatolojik hastalıklarda etkenin ne olduğu tam bilinmemekle birlikte immün sistem kendi hücre ve dokularını yabancı patojen olarak algılar ve immün reaksiyonları başlatır

ROMATOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI

Romatolojik hastalıklarda da erken tanı ve tedavi önemlidir. Zira ilerlemiş romatolojik hastalıklar neticesinde sakatlık gelişebilir

Hastalığın seyri, akut alevlenmeler, organ ya da sistem tutulumları tedavi seçeneklerini belirler

NSAİİ ETKİLERİ

ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

ANALJEZİK ETKİ

ANTIPIRETİK ETKİ

ANTIAGREGAN ETKİ

Enflamatuvar yanıtlar genellikle 3 fazda ortaya çıkar

Akut enflamasyon

İmmün yanıt

Kronik enflamasyon

NSAİİ-ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

Siklooksijenaz (COX) enzimi/COX-1

COX-1 inhibe olursa, PGI₂ oluşumu azalır ve gastrik yan etkiler meydana gelir.

PGE₂ baskılanması böbrek fonksiyonlarını bozar

Renal kan akımında ve renin salınımında azalma, tübüler fonksiyonlarda bozulma ve akut renal yetmezlik ile sıvı retansiyonu oluşur.

NSAİİ-ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

Siklooksijenaz (COX) enzimi/COX-2

İnflamasyonlu dokularda prostaglandin üretiminden sorumlu olan, inflamatuvar uyarılar ile indüklenen bir izoenzimidir.

Uyaranlarla lökositler, vasküler düz kas h.leri, romatoid sinoviositler ve beyin nöronlarında proenf. PG üretimi için o.ç.

İltihap hücrelerinde IL-1,TNF gibi sitokinlerin ve diğer iltihap mediyatörlerinin aktivasyonu sonucu hızla üretilirler

NSAİİ-ANALJEZİK ETKİ

Aljezik mediyatörler(histamin ,serotonin, bradikinin,P maddesi,anjiotensin)

Hiperalezik ağrı mediyatörleri prostasiklin ve prostoglandin duyuşal sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlılığını artırır

Ağrı oluşumunda lokal prostoglandin ve prostasiklin, (periferik) ağrılı impulsun santral sinir sistemine iletilmesinde rol alırlar

NSAİİ-ANALJEZİK ETKİ

Periferik etkilidirler

NSAİİ lardan lipofilik yapıda olanlar santral sinir sistemini daha fazla etkiler ve daha iyi analjezik etki gösterirler

NSAİİ

Başlangıçta semptomatik tedavi sağlandıktan sonra uzun dönem ve sürekli NSAİİ tedavisi konusunda fikir birliği yoktur

Düzenli NSAİİ kullanımının terapötik etkinin sürmesini sağladığı vurgulanmakta ancak GIS, kardiyak ve renal toksisite nedeniyle genel yaklaşım uzun dönem kullanımdan kaçınmak yönündedir

Etkili en düşük doz, en kısa süre

NSAİİ-YAN ETKİLERİ

Gastrointestinal sistem

Santral sinir sistemi

Hematopoetik sistem

Böbrek

Deri

Karaciğer

GİS yan etkisi

Peptik ülser öyküsü olan hastalarda kanama riski 9 kat fazladır. Çoklu ilaç riski 2 kat artırır

Komplikasyonlarını azaltmak için NSAİİ en az dozda tutulmalı

Daha az iritasyon yapan ilaçlar seçilmeli

Misoprostol (PGE1- *Cytotec*) ile birlikte verilmesi GİS komplikasyonlarını %40 oranında azaltır

NSAİİ tedavisi uzun süreli ise proton pompa inh verilmeli

H2 res antagonistleri duodenal ülseri önler

Hepatik yan etkiler

Asetaminofen,diklofenak,sulindak ve fenilbutazon yüksek risk

İbuprofen ve ketoprofen düşük risk

NSAİİ'lerin hepatotoksik etkisi serum transaminaz seviyesi, kolestatik toksik etkisi bilirubin ve alkale fosfataz artışı ile seyreder

Renal yan etkileri

GİS'den sonra, NSAİİ'lerin en zararlı olduğu ikinci organ böbrektir

Böbrekte vazodilatatör etkili PGE2 vePGI2 sentezini inhibe eder

Renal kan akımını, renin salgılanmasını, glomerül filtrasyon hızını, su ve tuz atılımını azaltarak retansiyona neden olurlar

Renal yan etkileri

Renal toksisiteden korunmak için hastalar iyi hidrate edilmelidir

Predispoze olan hastalara, renal COX-1' i en az inhibe eden NSAİİ en düşük doz verilmelidir

Serum kreatin ve elektrolit seviyesi 5-7 günde bir tekrarlanmalıdır

Renal yetersizliği olanlarda, plazma yarı ömrü kısa,düşük böbrek atılımı olan veya başlıca eliminasyon yolu böbrek olmayan NSAİİ seçilmelidir

Hematolojik yan etkileri

NSAİİ'ler antitrombotik etkilidirler

Kanama süresini uzatabilirler

Cerrahi girişimlerden önce, YÖ'nün yaklaşık 4-5 katı zaman önce kesilmelidir

Heparin gibi antikoagulan ilaç alanlarda ve 60 yaş üzerinde risk daha fazladır

NSAİİ'lere bağlı en yaygın bozukluk kronik kan kaybından dolayı demir eksikliği anemisidir

Kardiovasküler yan etkileri

Vazokonstriktif ve antinatriüretik yan etkilerinden dolayı kan basıncı yükselir

En çok indometazin ve naproksen ile görülür.

Kan hacmi ile kalp atış hacmini artırdığı ve hiperkalemiye bağlı EKG değişiklikleri bildirilmiştir

Hipersensivite yan etkisi

Bronkodilatatör prostaglandinlerin inhibisyonu sonucu bronşiyal astmalı hastalarda akut astmatik atağa yol açabilir

En sık tolmetin ve zomepirak ile anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiş

Dermatolojik yan etkisi

Yaygın, fakat genellikle hafiftir

En sık yan etki naproksen, sulindak, diklofenak, diflunisal, piroksikam, zomepirak, meklofemat sodyum ve benoksaprofen ile görülür

Stevens-Johnson sendromu olgularının %25 kadarı ölümlle sonuçlanabilmektedir

Santral sinir sistemi yan etkisi

İndometazin, naproksen veya ibuprofen alan yaşlı hastalarda bilinç bozukluğu, hafıza kaybı, konsantrasyon zorluğu, konfüzyon, personalite değişiklikleri, unutkanlık, depresyon, uykusuzluk ve paranoid reaksiyonlar görülebilir

İbuprofen, sulindak, tolmetin alan hastalarda akut aseptik menenjit görülebilir

Eklem kıkırdağı yan etkisi

NSAİİ ilaçlar, proteoglikan sentezini inhibe eder

Bu inhibitör etki osteoartritik kıkırdakta daha belirgin

Tiaprofenik asidin kıkırdak üzerine zararlı etkisi olmadığı, kondroprotektif etkili olduğu bildirilmektedir

NSAİİ ile Etkileşim

Artan ilaçlar

Antikoagölan

Hipoglisemik

Digoksin

Metotreksat

Lityum

Fenitoin

Azalan ilaçlar

Tiazid ve halka

diüretik

Antihipertansifler

NSAİİ Kullanım Yolları

İlacın dozu, absorpsiyonu, kana geçiş hızı ve derecesi etki ve yan etkiyi değiştirmektedir

Oral uygulamada

Absorpsiyonun tam olmaması

Barsaklarda metabolize olması veya intrahepatik dolaşımdan safra ile atılması

Plazma doruk düzeylerine erişme sürelerinin farklı olması ilacın biyoyararlanımını değiştirir

Suppozituar formları

Rektal yoldan hızla absorbe edilerek dolaşıma katılır

Rektal yolla kullanım, ilacın doğrudan mide irritasyonunu önler

Rektal irritasyona sebep olabilir

NSAİİ Kullanım Yolları

Parenteral kullanım

Avantajları; direkt gastrointestinal irritasyona maruz kalınmaması

Absorpsiyonun hızlı olması

Etkin plazma konsantrasyonuna çabuk ulaşılmasıdır

Topikal kullanım

İlaç sürüldüğü yerdeki kas, tendon, sinovyal dokuda toplandığından sistemik yan etki azalmaktadır

NSAİİ Kullanım ilkeleri

Hemen etki gerektiren durumlarda kısa yarı ömürlü NSAİİ'ler seçilmelidir

NSAİİ kombinasyonlarından kaçınılmalıdır. Romatoid artritte uzun süreli NSAİİ kullanımı gerektiğinden günde 1-2 kez alınacak bir ilaç hasta uyumunu artıracaktır

Başlangıç dozu yeterli olmazsa başka bir ilaca geçmeden önce doz artırımı denenmelidir

Osteoartrozda kısa yarı ömürlü ilaçlardan uygun olan en düşük dozda başlanmalı ,cevap alınamıyorsa doz artırmak yerine başka bir grup ilaca geçilmelidir

Osteoartrozda sürekli ilaç kullanımı yerine semptomlar ortaya çıktıkça ilaç alınmalıdır

Ankilozan spondilit,akut gut ve psödogutta yüksek doz kullanılmalıdır

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisindeki en önemli silahlarımızdır

Tıpta "iki ucu keskin bıçak" tabiri kortikosteroidler için söylenmiştir

İyi romatolog kortizonu iyi kullanan hekim demektir

Akılcı kullanım ve bazı önlemler ile kortikosteroid yan etkilerinin çoğundan korunulabilir

Hastalar ve hekimler arasında yaygın olan steroid korkusu ve steroid fobisi de önemli bir sorundur

Bunca yeni gelişmeye karşın tıpta kortikosteroidlerin yerini alabilecek bir ilaç henüz bulunamamıştır

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır

Sentez ve salınımın kontrolü ön hipofizden salgılanan ACTH tarafından yapılır

Plazma yarılanma ömrü 90 dakika

Metabolizması karaciğerde gerçekleşir

KORTİKOSTEROİDLER

Sentetik steroidler oral alım sonrası mide barsak kanalından tam olarak absorbe edilir

Oral alımdan 2-8 saat sonra maksimum plazma düzeyine ulaşılır

Oral kullanımda tek doz halinde sabah ya da total dozun 2/3 ü sabah,1/3 ü öğleden sonra ya da akşam olacak şekilde 2 doz halinde verilir

Günde 2 kez kullanım ile istenmeyen ACTH inhibisyonunun önüne geçilebilir ve gün içi ritmi taklit eden bir profil oluşturulur

KORTİKOSTEROİDLER

Antiinflamatuvar Etki:Kortikosteroidler akut ve özellikle kronik inflamasyonu etkenden bağımsız olarak inhibe eder

Fizyolojik dozlarda immünite üzerine etkileri yoktur ancak yüksek dozlarda hücresel immüniteyi baskılar

Kanda Hb düzeyi,eritrosit,nötrofil,trombosit sayılarını artırır;lenfosit,eozinofil,monosit,bazofil sayılarını azaltır

2012 Eylül TUS

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, el bilekleri ve parmak eklemlerinde 6 aydan beri devam eden ağrı ve şişlik yakınmalarıyla başvuruyor. Öyküsünden 6 yıl önce romatoid artrit tanısı aldığı ve metotreksat ile 4 mg/gün metil prednizolon tedavisi başladığı öğreniliyor. Altı yıl önceki hematolojik incelemeleri normal olan hastanın şimdiki hematolojik incelemesinde lökosit sayısı 2100/mm³, %82 lenfosit ve %16 polimorfonükleer lökosit olarak bulunuyor. Bu hastadaki miyelosupresyona aşağıdakilerden hangisi neden olmaz?

- A) Sistemik lupus eritematozus ile birliktelik
- B) Amiloidoz
- C) Metotreksat toksisitesi
- D) Uzun süre kortikosteroid kullanımı
- E) Felty sendromu

Cevap:D

2012 Nisan TUS

Aşağıdakilerden hangisi, travmaya sistemik yanıtta antiinflamatuvar etki gösteren sitokinlerden biridir?

- A) IL-2 B) IL-5 C) IL-6 D) IL-8 E) IL-10

Cevap E

KORTİKOSTEROİDLER

Yüksek doz kullanımda Ca un barsaktan absorpsiyonunu azaltıp Ca ve P un böbrekten atılımını arttırır

PTH da sekonder yükselme yapar

Protein matriks sentezini inhibe ederek osteoblastik etkinliği azaltır,PTH salınımını arttırarak osteoklastik etkinliği arttırır

Bu mekanizmalar sonunda osteoporoz oluşumu hızlanır

KORTİKOSTEROİDLER

Yüksek dozda uzun süre kullanım ile protein metabolizmasına katabolik etki nedeniyle çizgili kasta erime,halsizlik ve çabuk yorulma yapar

Ön hipofizden ACTH salınımını inhibe ederek adrenal korteks atrofisine yol açar.ACTH inhibisyonunun olmaması için yeterli minimum doz ile tedaviye devam edilmeli ve ACTH düzeyinin maksimum olduğu sabah saatlerinde ilaç verilmelidir

Kortikosteroid Kullanılan Romatolojik Hastalıklar

Artritler : Osteoartrit

Romatoid artrit

Ankilozan spodilit

Kollajen doku hastalıkları:

Sistemik lupus eritamatozus

Vaskulitler

Polimyaljia romatika

Fibromyalji

Dermatomyozit, polimiyozit

Gut,pseudogut

Sarkoidoz

Behçet

Poliarthritis nodosa

ve lokal enj

Akut romatizmal ateş

Kompleks bölgesel ağrı sendromu

KORTİKOSTEROİD YAN ETKİLERİ

İatrojenik Cushing Sendromu

Mental eksitasyon ya da depresyon

Peptik ülser oluşumu

Yara iyileşmesinde gecikme

Cilt atrofisi

KORTİKOSTEROİD YAN ETKİLERİ

Fungal ve viral infeksiyonlara yatkınlık

Diabet oluşumu

Myopati ve halsizlik

Ödem ve hipokalemi

Göz içi basınç artışı

Büyümenin supresyonu

KONTRENDİKASYONLAR

Kesin Kontrendikasyonlar

- Aktif tüberküloz bulunması
- Gözde herpes simpleks keratiti

Relatif Kontrendikasyonlar

- Viral/fungal infeksiyon
- Gebelik
- Diabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Osteoporoz
- Peptik ülser
- Konjestif kalp yetmezliği

Sistemik Antiromatizmal İlaçlar

DMARD (disease modifying antirheumatic drugs)

Hidroksiklorokin

Sülfasalazin

Metotreksat

Leflunamid

Biyolojik DMARD

- Etanersept
- İnfliksimab
- Adalimumab
- Rituksimab
- Anakinra
- Abatasept

HASTALIĞIN SEYRİNİ DEĞİŞTİREN İLAÇLAR (DMARD)

Analjezik etkileri yoktur.

Klinik fayda sağlamadan önce haftalar veya aylar geçebilir (3 hafta-3 ay).

Hastalık sürecini hafifletirler ancak kronik inflamasyon bir derece devam eder.

Hastalık genellikle ilaç kesildikten sonra nükseder.

Laboratuvar bulgularını düzeltebilirler.

Eklem erozyonlarının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

METOTREKSAT

En sık kullanılan DMARD

Aktif hücre bölünmesinde DNA sentezinde kritik bir enzim olan dihidrofolat redüktazı inhibe eder-
folik asid antagonisti

Hem anti-inflamatuar hem de immünsüpresif özelliklere sahiptir

Düşük dozlarda anti-inflamatuar

Teratojen

Biyolojik ajanlarla birlikte kullanımda etkinlik artışı

METOTREKSAT

Subcutan da uygulanabilir

Yan etki

Mukozit

Kemik iliği supresyonu

Hepatosellüler hasar

İnterstisyel pnömoni

Folik asit veya lökoverin (Antrex®) ile yan etkiler engellenebilir

Folat antagonisti olan trimetoprim (Bactrim®) ile kullanımından kaçınılmalıdır

Metotreksatın yan etkileri

Sık görülen yan etkiler

Bulantı, kusma

İştahsızlık, diyare

Ağızda aft

Önemli yan etkiler

Karaciğer toksisitesi

Kemik iliği baskılanması

Akut/subakut hipersensitivite pnömonisi

Alopesi

Baş ağrısı

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

Antijen işleyen hücrelerin sitoplazma Ph' sını artırarak antijen sunumunu bozdukları düşünülmektedir

Hidroksiklorokininin tek başına radyografik hasarı önlediği veya azalttığına dair veri bulunmamaktadır

Klorokin daha güçlü görünmektedir fakat daha toksiktir

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

Erken hafif hastalıkta kullanılmaktadır, diğer DMARD' lara ilave olarak verilebilir

200-400 mg/gün (<6.5 mg/kg/gün)

Oküler toksisite

Metotreksat' tan daha az etkili fakat daha güvenilirdir

Sulfasalazin
(Salazoyprin)

Antibakteriyal ve antiinflamatuvar etkili bir sulfanamiddir

Lökotrienlerin ve lipoksijenaz ürünlerinin oluşumunu inhibe ederek etkisini gösterir

IL-2 ile indüklenen T hücre proliferasyonunu inhibe eder

IL-1 üretimini azaltır

Leflunomid (ARAVA®)

Pirimidin sentezini inhibe ederek T lenfositlerde antiproliferatif etkili bir antimetabolit

Aktif metaboliti 2 haftalık yarı ömüre sahip

Çalışmalarda 1 yılın sonunda metotreksat ve sülfasalazine benzer sonuçlar

Tedavi başlangıcından 1 ay sonra hastalık aktivitesinde iyileşme

Leflunomid

Teratojen

Gebelik öncesi hem erkek hem kadın ilacı kesmeli ve kolestiramin kullanılmalı

Tamamen eliminasyonu 2 yılı bulabilir.

3 gün süre ile 100 mg/gün yükleme dozu sonra 10-20 mg/gün idame dozu

Yan etki

İshal, döküntü, geri dönüşümlü saç dökülmesi

Karaciğer enzim yüksekliği (%10 hasta)

Th2 Lenfosit

B Lenfosit veya Plazma hücresi

Antikorlar

Kronik Enflamasyonun Bazı Mediatorleri

BİYOLOJİK AJANLAR

Biyolojik ajanların isimlendirilmesinde belirli kısaltmalar kullanılmaktadır:

--cept: reseptör füzyon proteinleri

--mab: monoklonal antikorlar

--ximab:şimerik monoklonal antikorlar

--(z)umab:insan monoklonal antikorları

Tedavi ÖNCESİ

Öykü ve fizik muayene

Tam kan ve biyokimya incelemeleri

Tüberkülin deri testi

AC grafisi

EKG (Ritüksimab)

Aşılama: pnömokok, influenza

Hepatit B ve C taraması

TNF- α İnhibitörleri

BiOLOJİK AJANLAR

TNF- α İnhibitörleri

TNF- α proinflamatuvar bir sitokindir

Esas olarak monosit ve makrofajlardan

Daha az oranda da T lenfositlerinden salgılanır

Lenfosit aktivasyonunu etkiler

Fibroblast proliferasyonunu uyarır

Anjiogenezi uyarır

TNF- α İnhibitörleri

Diğer sitokinlerin, prostaglandinlerin ve metalloproteinazların aktivasyonunu sağlar

Adezyon moleküllerinin up-regülasyonunu sağlar

Lökositlerin transendotelyal migrasyonunu uyarır

Kıkırdak ve doku hasarına sebep olan kollajenaz ve matriks metalloproteinazların sentezini artırır

Ağrı, ateş ve kaşeksiye neden olur

Apoptoziste önemli rol oynar

YAN ETKİ

Enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı, ağrı, şişme

Genellikle ilk ay gözlenir.

%30 hasta

İnflüksimab ile akut infüzyon reaksiyonları %20 sıklıkta

Kaşıntı, ürtiker, yüzde kızarma, ateş, baş ağrısı, hipotansiyon, göğüs ağrısı, dispne

İnfüzyona ara ver veya hızı düşür

YAN ETKİ

TNF antagonistleri alan PPD pozitif hastalara birlikte anti-TBC tedavi verilmesi konusunda protokol yok

Tüberküloz profilaksisinden 1 ay sonra TNF inhibitörü kullanımı

YAN ETKİ

Akut bakteriyel enfeksiyon tablosunda tedavi mutlaka kesilmelidir. Enfeksiyon düzeldikten sonra tedavi başlanabilir

TNF inhibitörü kullanmayan RA' lı hastalara göre enfeksiyon riski 1.5-2 kat artmaktadır

Kronik Hep B enfeksiyonunda virüs aktiveleşebilir

YAN ETKİ

Konjestif kalp yetmezliğini artırdığı veya ortaya çıkardığı, ilacın kesilmesiyle bu durumun geri döndüğü gösterilmiştir

Nötropeni, karaciğer enzimlerinde yükselme

Nadir demyelinizan olgular bildirilmiştir

KONTRENDİKASYONLAR

Ciddi aktif enfeksiyonlar

Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar

Tedavi edilmemiş latent tüberküloz

Multiple skleroz için bireyde veya ailesinde pozitif öykü

Sınıf 3 veya 4 konjestif kalp yetmezliği

Aktif lenfoma öyküsü