

## OSTEOARTRITLİ OLGULARDA NIMESULİD VE NAPROXEN SODYUMUN KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİSİNİN AMBULATUVAR YÖNTEMLE KARŞILAŞTIRILMASI

### THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF NIMESULID AND NAPROXANE SODIUM ON BLOOD PRESSURE USING AMBULATORY METHOD

Yusuf Karabulut, Mustafa Güllülü, Alpaslan Ersoy, Mahmut Yavuz,  
Kamil Dilek, Ali Taş, Mustafa Yurtkuran

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları, BURSA

#### ÖZET

Prostaglandinleri inhibe ederek analjezik ve antiinflamatuar etkinlik sağlayan NSAİİ kronik veya akut ağrı yakınmaları bulunan olgulara sıklıkla reçete edilmektedir. NSAİİ'lerin İyi bilinen gastrik yan etkilerine karşın sistemik kan basıncı üzerine olan yeterince dikkate alınmamaktadır. Bu yan etki uzun süreli bu ilaçları kullanmak zorunda kalan yaşlı hastalarda önem kazanabilir. Literatürde COX selektivitesi gösteren NSAİİ'lerin kan basıncı üzerine olan etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada nimesulid ve naproksen sodyum kullanan benzer özelliklere sahip normotansif, jeneralize osteoartritli 52 olguda ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapılmış COX selektivitesi gösteren nimesulidin COX selektivitesi göstermeyen Naproksen sodyuma göre sistolik kan basıncı üzerine daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nimesulid, naproksen sodyum, osteoartrit

#### GİRİŞ VE AMAÇ

Steroid olmayan anti inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar genel olarak orta ve ileri yaş grubunda bulunan hastalarda tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. NSAİİ-böbrek ilişkisi; özellikle ağrı yakınmalarına sekonder olarak yoğun ve uzun süreli ilaç kullanan yaşlı hasta grubunda önem taşımaya karşın, NSAİİ-böbrek etkileşiminin kliniğe nadir yansması nedeniyle hekimlerin yeterince ilgisini çekmemektedir (1). NSAİİ tedavisi sırasında prostaglandinlerin (PG) oluşumunun baskılanması çeşitli klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir (1,2). Özellikle altta yatan bir renal problemi olan hastalarda PG'lerin renal fonksiyonların

#### SUMMARY

NSAID that has analgesic and antiinflammatory effects via inhibiting prostaglandins, are frequently prescribed for chronic and acute pain. Although wellknown gastric side effects, systemic blood pressure has not been paid attention effectively. In the literature, there is limited data about effects of COX selective NSAID on blood pressure. In our study normotensive 52 patients using nimesulid and naproxane sodium with similar features of generalised osteoarthritis, ambulatory blood pressure were measured. As a result, COX selective—nimesulid has little effect than COX-unselective naproxane

**Key Words:** Nimesulid, naproxane sodium, osteoarthritis

idamesindeki rolünün artmış olması nedeniyle NSAİİ kullanımı daha riskli ve yan etki görülme ihtimali daha fazla olmaktadır(1-3). Bu hastalarda ve daha az olasılıkla renal hastalığı olmayan hastalarda NSAİİ kullanımı sonrasında glomerüler filtrasyon hızında (GFR) bozulma, su-tuz retansiyonu, akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit, papiller nekroz, hiperkalemi ve kronik renal yetmezlik gibi klinik tablolar görülebilir (3-5). NSAİİ kullanımının bir diğer önemli yan etkisi kan basıncında (KB) görülen yükselmedir (2,3,6,7). Sistemik KB-NSAİİ ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiş olmasına karşılık her geçen gün sayısı ve selektivitesi artan NSAİİ'lerin KB üzerine etkilerinin

farklı olup olmadığı yeterince incelenmemiştir. Biz bu çalışmamızda siklooksijenaz (COX) selektivitesi göstermeyen Naproxen sodyum ile selektif COX2 inhibitörü olan Nimesulidin kan basıncı üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Şubat 1999 - Aralık 1999 ayları içerisinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji-Romatoloji polikliniğine başvuran klinik ve radyolojik olarak jeneralize osteoartrit tanısı konulan, normotansif toplam 52 olgu alınmıştır. Olguların boyları ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmıştır. Yaşları ve VKİ'leri benzer olan normotansif olgular iki gruba ayrılmıştır. Grup I'deki 27 hastaya günde iki kez Naproxen Na (550 mg/gün) verilirken grup II'deki 25 hastaya günde iki kez Nimesulid (200 mg/gün) verildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların diyet alışkanlıklarında tedavi süresince herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

Çalışma gruplarında yer alan olguların tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 15. günlerinde ambulatuvar kan basıncı ölçüm aleti 90207 ABP monitör (Space Labs Medical / USA) kullanılarak 24 saatlik kan basınçları ölçülmüştür. Yine tüm olguların tedavinin 15.günü vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için grup içi karşılaştırmalarda Mann Whitney-U testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanılmıştır.

Tablo1: Olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup I n = 27	Grup II n = 25
Cinsiyet K/E	21/6	21/4*
Yaş (yıl)	63±6.4	67±8.5*
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	21±1	22±1.3*

\* p > 0.05, diğer grup ile karşılaştırıldı

Tablo2: Kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

S	Grup I Naproxen			Grup II Nimesulid		
	SKB	DKB	OAB	SKB	DKB	OAB
O.gün	130± 2.1	80±1.5	102±1.3	127±1,8	81.4±0.6	101±1.2
1.gün	132±1.6	86±1.4a	103±1.2	128±1.5	<b>83*1.1</b>	101±1.1
15.gün	138±1.4a,b	84.7±1.3	106±0.9	130±1.9b	84±1.6	102±0.5

a p< 0.05 tedavi öncesi ile karşılaştırıldı

b p< 0.05 Grup H'nin 15. günü ile karşılaştırıldı

## BULGULAR

Naproxen grubunda tedavi öncesi sistolik kan basıncı 130±2.1 mmHg iken tedavinin 1.günü 132±1.6 mmHg'ya, 15.günü ise 138±1.4 mmHg'ya yükseldi. Sadece 15.gündeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Nimesulid grubunda ise tedavi ile kan basıncında gözlenen değişiklikler anlamlı değildi. Her iki grubun tedavi öncesi sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0.05). Tedavi sonrası her iki grubun sistolik kan basıncı değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında 15.günde naproxen grubundaki artış, nimesulid grubuna göre anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 2).

Naproxen grubunda tedavi öncesi ortalama diyastolik kan basıncı 80±1.5 mmHg iken tedavinin 1.günü 86±1.4 ve 15.günü ise 84.7±1.3 mmHg'ya yükseldi. Sadece 1.gündeki artış anlamlıydı (p<0.05). Nimesulid grubunda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası diyastolik kan basınçları birbirleriyle karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca, hem tedavi öncesi ile hem de birbirleriyle karşılaştırıldığında her iki grubu ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 2).

Çalışma sırasında olguların ortalama vücut kitle indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (p>0,05).

## TARTIŞMA

Heterojen bir grup oluşturan NSAİİ'ların hemen hepsinde analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkiler değişik derecelerde görülebilir (3,5). Bir çok farklı kimyasal sınıfa ayrılabilen bu ilaçların, PG sentezinde görev alan COX enzimini inhibe ederek etki ettiği bilinmektedir (6,8). Siklooksijenaz enziminin COX-1 olarak isimlendirilen alt tipi, gastrik proteksiyon, vasküler ve renal hemostaz gibi fizyolojik fonksiyonları üstlenirken, COX-2 olarak isimlendirilen alt tipi ise enflamasyona cevap olarak proinflamatuar sitokinler

tarafından indüklenir (2,3,8). NSAİ ilaçların terapötik ve yan etkilerinin bir çoğu PG sentezinin inhibisyonu ile ilişkilidir (1-5). PGI-2 özellikle renal kan akımı ve GFR'nin regulasyonunun idamesinde önemli fonksiyonlara sahiptirler (4-6). Böbrekte sentez ve metabolizması yapılan otokoidlerin (PGE-2, PGF-2 alfa, PGI-2 ve TromboksanA-2) renal kan akımını, renin salınımını, iyon transportunu ve su metabolizmasını düzenledikleri bilinmektedir. COX-2 izoenziminin ve selektif COX-2 inhibitörlerinin renal hemodinami ve renal yan etkileri henüz çalışma aşamasındadır(2,3,6-8).

NSAİ tedavisinin KB üzerine etkileri ise daha az bilinen bir konudur. Literatürde NSAİ-KB ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (9-11). Bu çalışmaların pek çoğunda klasik sfingomanometre kullanılarak KB ölçümleri yapılmış ve kısa süreli takiplerin sonuçları bildirilmiştir. Klasik yöntemle tespit edilen kan basıncı ölçümlerinin ambulatuvar yöntemle karşılaştırıldığında daha az güvenilir olduğu bilinen bir gerçektir. Literatürde NSAİ alımını takiben KB'nda artışın devam edip etmediğini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir (8,9,11,12). NSAİ kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir nokta ise özel hasta gruplarında NSAİ kullanımının riski artırıp artırmadığının tespit edilmesidir. Yaşlı hasta gruplarında bu riskin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (13-15). Bizim çalışmamızda da ambulatuvar yöntem kullanılarak 24 saatlik kan basınçları ölçülmüş ve böylece tedavi ile ilişkili veya bağımsız kan basıncı değişiklikleri güvenle izlenmiştir.

Literatürdeki NSAİ çalışmalarında dikkat çeken bir diğer nokta hipertansiyon tanısı konmuş ve antihipertansif tedavi alıfı olgularda NSAİ'lerin KB üzerine etkisinin incelenmesidir(16). Antihipertansif ilaçlar ile NSAİ arasında etkileşimin olması ve bu nedenle de ölçülen kan basıncının ilaç-ilaç etkileşiminin bir sonucu olabileceğinin düşünülmesi bu çalışmaların eleştirilen yönlerini oluşturmaktadır. Klassen ve ark multiseritrik bir çalışmada kalsiyum kanal blokeri kullanırken stabil KB'na sahip olgularda naproxen kullanımının KB üzerine olan etkilerini araştırmışlardır (13). Hem plasebo hemde naproxen grubunda ortalama arteryel basınçta elde edilen artışı 1 mmHg'dan daha az bulmuşlardır. Johnson ve ark. NSAİ kullanımı antihipertansiflerin KB düşürücü etkilerini azaltıyor mu sorusuna cevap aramışlardır (9). Çalışmaların sonucunda NSAİ ilaçların kan basıncında yükselmeye neden olduğunu ancak bu etkinin normotansiflerde farklılık gösterebileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda normotansif olgular kullanılarak antihipertansif-NSAİ etkileşimi ortadan kaldırılmıştır.

NSAİ-Hipertansiyon ilişkisinde diğer önemli bir nokta doz ve KB yüksekliği ilişkisidir. Literatürde değişik dozlarda NSAİ kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (12). Bu çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde, kullanılan farklı sınıf NSAİ'lerin etkin dozlarının farklı olması ve farklı NSAİ'lerin kan basıncı üzerine farklı şiddette etkisinin bulunması, gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Belkide analjezik ve antiinflamatuvar cevabın ortaya çıktığı NSAİ dozunun, kan basıncı üzerine olan etkisinin incelenmesi klinisyen açısından daha anlamlı olacaktır. NSAİ cevabının bireysel farklılıklar göstermesi bu yaklaşımın zayıf yönünü oluşturabilir. Bu nedenle, çalışmamızda kullandığımız her iki ilacın da etkin dozda olmasını amaçladık.

Pope ve ark. KB-NSAİ ilişkisini inceleyen çalışmaların meta analizini yapmışlardır(12). Bu analizde 54 çalışma incelenmiş, yaş ortalaması 46 olan % 92'si hipertansif olgular değerlendirilmiştir. Bu meta analizin sonucunda NSAİ'lerin KB üzerine farklı etkilerinin olduğu gösterilmiş, indometazin ve naproxen KB üzerine aspirin ve ipopropfenen daha etkili bulunmuşlardır. COX selektif NSAİ-hipertansiyon ilişkisini inceleyen çalışmalar bu metaanalizde bulunmamaktadır.

Bu metaanalizde de görüldüğü gibi non steroid ilaçların kan basıncı üzerine olan etkilerinde farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar sınıf etkisiyle açıklanamamaktadır. Patogenetik açıdan selektif COX-2 inhibisyonu yapan ilaçların diğer non selektif NSAİ ilaçlarla karşılaştırılması bu farklılıkların açıklanmasına ışık tutabilir Bizim çalışmamızda non selektif NSAİ ile selektif NSAİ karşılaştırılarak bu nokta incelenmiştir .

Bizim çalışmamızda naproksen tedavisi sırasında akut dönemde (1.gün) diyastolik kan basıncı, geç dönemde (15.gün) ise sistolik kan basıncı artışı anlamlı bulunmuştur. COX selektif ilaç olan nimesulid ile kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca iki grup arasında hipertansif yanetki yönünden herhangi bir fark bulunmamıştır. Fakat her iki grupta 15 günlük tedaviyle kan basıncında gözlenen artışlar hipertansif değerlere ulaşmamıştır. NSAİ kullanımının OAB değerlerinde yaklaşık 5 mmHg'lık bir artışa yol açtığı bildirilmektedir. Bu artış kardiyovasküler olaylar için bir risk oluşturmayabilir. Ama yaşlı ve hipertansif olgularda önemli olabilir. İlaç kullanım süresi arttıkça hipertansif yan etki bu hastalar için muhtemelen ilave bir risk faktörü olacaktır.

Sonuç olarak, özellikle hipertansif veya normotansif yaşlılarda olmak üzere NSAİ tedavisi başlanan hastalar kan basıncı artışı yönünden dikkatle izlenmelidir. NSAİ tedavisine başlanırken yarar-zarar

hesabı her hasta için ayrıca yapılmalıdır. Riskli hasta gruplarında ise COX selektivitesi yüksek olan NSAİt'ların seçilmesinin daha güvenli olabileceği kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Dibona GF. Prostaglandins and non-steroidal anti-inflammatory drugs : effects on renal haemodynamics. Am J Med. 1986;80:12-21.
2. Scharschmidt LA, Simonson MS and Dunn MJ. Glomerular prostaglandins, angiotensin II and nonsteroidal anti inflammatory drugs. Am J Med. 1986;81(2B): 30-42.
3. Carmichael J and Shankel SW Effects of nonsteroidal antiinflammatory durgs on prostaglandins and renal function. Am J Med. 1985;78: 992-1000.
4. Sandler DP, Burr FR and Weinberg CR . Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. Ann Intern Med. 1991; 115:165-72.
5. Adams DH, Howie AJ, Michael J et al . Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal failure. Lancet. 1986; 1(8472): 57-60.
6. Clive DM and Stoff JS Renal syndromes associated with anti-inflammatory drugs. N Eng J Med. 1984;310: 563-72.
7. Dunn MJ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal function. Ann Review Med. 1984;35: 411-28.
8. Goles SL, Fries JF, Kraines RG et al. From experiment to experience:side effects of non steroidal anti inflammatory drugs. Am J Med. 1983;74:820-8.
9. Johnson AG, Nguy.en TV and Day RO. Do nonsteroidal anti inflammatory drugs affect blood pressure? Ann Intern Med.1994;121(4):289-300.
10. Apple JS, Stason WB.Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self mesurement in the diagnosis and manegement of hypertension. Ann Intern Med. 118(11)867-82
11. Grin JM, Me Cabe EJ, White WB et al. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. Ann Intern Med.1 18:(11):833-7
12. Pope JE,AndersonU,felson DT et al.A meta analysis of the effects of nonsteroidal anti inflamatory drugs on blood pressure.Arch Intern Med 1993;153(4):477-84.
13. Klassen DK, Jane LH, Young DY et al.Assesment of blood pressure during naproxen thearapy in hypertensive patients treated with nicardipine. Am J Hypertension. 1995;8(2): 146-53.
14. Johnson AG, Simonns LA, Simon j et al. Nonsteroidal anti inflamatory drugs and hypertension in the elderly: a community based cross sectional study. Br J Clin Pharmacol. 1993;35(5):455-9.
15. Chris Chilles EA, Wallence RB. Nonsteroidal anti inflamatory drugs and blood pressure in an elderK population. J Gerantol. 1993;48(3):91-6.
16. Oates JA.Antagonism of antihypertensive drug therap\ by nonsteroidal anti inflamatory drugs. Hypertension. 1988;11(suppl 2)4-6.