

# Osteoartritte Steroid Olmayan Antiinflatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı

## Rationalist Usage of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis

Zeynep GÜVEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

Osteoartrit (OA) en sık görülen eklem hastalığı olup, değişik popülasyonlarda ortalama prevalansı %10-12'dir. Yaşlı popülasyonda kas iskelet sistemi kaynaklı özürllülük ve ağrının en sık görülen nedenidir. Osteoartritin tedavisi karmaşık olup, farmakolojik, farmakolojik olmayan ve eklem içi tedavileri içermektedir. Özellikle farmakolojik tedavi modaliteleri hastanın tedaviye yanıtı, tolerabilite, yan etkiler ve hastalık progresyonuna göre belirlenmelidir. Farklılıklar bulunmakla birlikte tedavi kılavuzlarının pek çoğu etkinlik, tolerabilite ve maliyet göz önünde bulundurulduğunda parasetamolü OA tedavisinde ilk sırada kullanılması gereken oral ilaç olarak önermektedir. Parasetamole yeterli yanıt vermeyen hastalarda ek olarak veya parasetamol yerine steroid olmayan antiinflatuvar ilaç (SOAİİ)'ler kullanılabilir. Aynı zamanda semptomatik OA'sı bulunan yaşlı hastalarda eş zamanlı sistemik hastalıklar da oldukça sık görüldüğünden, SOAİİ eklenmesi ile birlikte polifarmasiden kaynaklanan ek sorunlar ortaya çıkabilir. SOAİİ'lerin ciddi gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler toksiteleri bilinmekte ve yaşlı veya riskli bulunan hastalarda bu ilaçların kullanımı öncesinde bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle etkili en düşük hatta terapötik olmayan dozlarda ve mümkün olduğunca kısa süreli kullanılmalıdır. Siklooksijenaz 2 enzimini inhibe ederek etkilerini gösteren yeni SOAİİ'ler (COX-2 inhibitörleri veya koksibler) OA tedavisinde SOAİİ'ler ile benzer etkinlik buna karşılık plasebo ile karşılaştırılabilen gastrointestinal toksite göstermişlerdir. Her ne kadar bu yeni SOAİİ'ler yaşlı ve yan etki ortaya çıkma riski yüksek hastalarda önerilmişlerse de, yeni yayınlar bunların kardiyovasküler toksite risklerinde artışa işaret etmektedir. Hem klasik hem de koksiblerin emniyeti konusunda halen devam etmekte olan randomize kontrollü çalışmalarından elde edilecek yeni veriler ışığında, OA tedavi kılavuzlarında yakın gelecekte yeni önerilerin eklenmesi olası gibi görünmektedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B35-B39*

**Anahtar Kelimeler:** Osteoartrit, steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar

### Summary

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disorder with a mean prevalence of 10-12% in different populations. It is also the most frequent cause of musculoskeletal disability and pain in elderly people. The treatment of OA is complex including non-pharmacological, pharmacological and intra-articular treatments. Particularly pharmacological treatment modalities should be adapted to individual response to treatment, tolerability, side effects and disease progression. While differences exist, most treatment guidelines recommend paracetamol as the initial oral drug for OA, based on its efficacy, tolerability, and cost. In patients who respond inadequately to paracetamol, supplementary or replacement with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is recommended. Since coexisting systemic diseases are common in the elderly population having symptomatic OA as well, additional introduction of NSAIDs can lead problems regarding polypharmacy. It is known that NSAIDs have also the potential for serious gastrointestinal, renal, and cardiovascular toxicities which should always be taken into consideration before their use in elderly patients, and those having risks. Therefore the lowest even nonprescription effective doses should be considered for the shortest duration. New NSAIDs, that act as specific inhibitors of the cyclo-oxygenase-2 enzyme (COX-2 inhibitors or coxibs) have shown similar efficacy to that of NSAIDs in the treatment of osteoarthritis but with gastrointestinal toxicity comparable with that of placebo. Although these novel NSAIDs were mostly recommended in old patients or those having the risk to experience side effects, recent publications demonstrated increased risk of serious cardiovascular toxicity. On the light of new data expected from ongoing randomized controlled trials on the safety of both classical NSAIDs and coxibs, it seems that new advises would appear in near future in the pharmacological treatment guidelines for OA. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(Suppl B):B35-B39*

**Key Words:** Osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Eklem kıkırdağında bir yıkım ve buna yanıt olarak ortaya çıkan süregen bir yapım süreciyle karakterize osteoartrit (OA) dünyadaki en yaygın eklem hastalığıdır (1). Popülasyonun yaklaşık %10-12'sini etkileyen osteoartrit, yaşlı popülasyonda en fazla özürüllüğe yol açan kas iskelet sistemi patolojisidir. Altmış beş yaş üzeri kadın ve erkeklerin büyük bir çoğunluğunu, 75 yaş üzerindekiilerin ise %80'ini etkiler (2). OA, ABD'de 50 yaş üzeri erkeklerde iskemik kalp hastalıklarından sonra işgücü kaybına yol açan ikinci hastalıktır. Gelişmiş batı ülkelerinde kadınlarda 4'üncü, erkeklerde 8'inci en önemli sağlık sorunudur (3).

Günümüzde OA yaşlanan kıkırdaktan farklı bir süreç olarak kabul edilmekte, tüm eklemin dinamik, biyomekanik ve hücresel işlevlerini olumsuz yönde etkileyen bir patoloji olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, patolojik sürecin merkezinde eklem kıkırdağı ve subkondral kemik bulunmakla birlikte OA, bir organ olarak kabul edilen tüm eklemin hastalığıdır.

OA'nın sürecini kesin olarak durdurucu veya yavaşlatıcı spesifik ve radikal tek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Günümüzde uygulanan sistemik veya lokal tedavi yöntemlerinin ana amaçları başta ağrının giderilmesi veya hafifletilmesi ile birlikte tutukluk, eklem hareket açıklığında kısıtlılık, kaslarda güçsüzlük gibi bulgu ve belirtilerin olabildiğince ve en emniyetli şekilde azaltılması veya ortadan kaldırmasıdır. Bu şekilde fonksiyonel kısıtlanmaları en aza indirmek ve yaşam kalitesini yükseltmek mümkün olabilecektir (4).

OA'nın medikal tedavisi kılavuzlar yardımı ile sistematik hale getirilmeye çalışılsa da ilaç kullanımına etki eden unsurlar multifaktöryel ve karmaşıktır. Bu nedenle farmakolojik tedavi planlanmasında hastalığın progresyonu, atakları ve tedaviye yanıtı hep birlikte değerlendirilerek esnek davranılmalıdır. Genellikle osteoartritin insidans ve prevalansının artış gösterdiği yaş dekatlarında eşlik eden başka sistemik sağlık sorunlarının da mevcut olması, polifarmasiyi gerektirmekte ve bu durum da ilaç etkileşimlerini ve yan etki insidansının artmasına yol açmaktadır.

Bugüne değin OA'nın farmakolojik tedavisi için romatoloji alanında faaliyet gösteren European League Against Rheumatism (EULAR), American College of Rheumatology (ACR) gibi kurumlarca kılavuzlar önerilmiştir (5).

Bu kılavuzlardaki öneriler güncel veriler doğrultusunda birkaç yılda bir revize edilmektedir. 1998 yılında ACR, 1995'te yayınlanan tedavi önerilerini tekrar gözden geçirmek için bir alt komite kurarak, OA konusunda yayınlanmış sistematik derlemeler, randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'ler ve uluslararası kongrelerde sunulmuş yine RKÇ'lerin özetlerini inceleyerek OA tedavisinde yol gösterici bir öneriler listesi hazırlamıştır. 2000 yılında yayınlanan bu çalışma kalça ve diz osteoartrinde medikal tedavi önerilerini içermektedir (6) (Tablo 1).

Farklılıklar bulunmakla birlikte bu kılavuzlarının ortak noktası OA'nın farmakolojik tedavisinde etkinlik, tolerabilite ve maliyet göz önünde bulundurulduğunda ilk ilaç seçeneği olarak parasetamolün önerilmesidir. Yine hemen hemen tüm OA tedavi kılavuzlarında parasetamolün yeterli analjezi sağlamadığı durumlarda steroid olmayan antiinflatuvar ilaç (SOAİİ) veya spesifik COX-2 inhibitörü (koksib) kullanımı önerilmekteyse de, bu öneri kanıt dayalı değildir. Bugüne kadar çalışmaya alınma kriteri parasetamol ile analjezik etki yetersizliği olan hiçbir çalışma yapılmamıştır. OA seyrinde hafif de olsa enflatuvar bir componentin varlığı artık kabul edildiği için mantıksal olarak, parasetamole yanıt vermeyen OA'lı olgularda, SOAİİ'lerin etkili olmaları beklenmektedir. Nitekim plasebo ile yapılan tüm OA çalışmalarında SOAİİ'ler değişik derecelerde etkili bulunmuştur (7). SOAİİ'ler ile parasetamolü doğrudan karşılaştıran çalışma sayısı ise oldukça azdır. İki yıllık bir RKÇ'de naproksenin analjezik etki-

sinin parasetamolden daha fazla olduğu ve başlıca ilacı bırakma nedeninin parasetamol grubunda etkisizlik, naproksen grubunda yan etkiler olduğu belirtilmiştir (8). Bir diğer çalışmada ise diklofenak sodyum ile karşılaştırıldığında parasetamol diz osteoartrinde etkisiz bulunmuştur (9).

Klasik SOAİİ'lerin terapötik dozlarında ve uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkabilecek potansiyel yan etkileri azaltabilmek için bu ilaçların OA'da düşük doz etkinlikleri de araştırılmış ve 660 veya 440 mg/gün naproksenin diz osteoartrinde parasetamol ve plasebodan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (10). Parasetamol, rofecoxib ve celecoxibin karşılaştırdığı VACT çalışmasında ise etkisizlik nedeniyle parasetamol grubunda daha fazla hasta ilacı bırakmış, koksibler analjezik yönden daha etkin bulunmuş ve tüm gruplarda ilaçların yan etki profilleri aynı bulunmuştur (11).

Bu yıl yayınlanan bir diğer çalışmada ise yazarlar kalça OA'sında koksibler de dahil olmak üzere SOAİİ'lerin yarardan çok zarara neden olabildikleri, parasetamolün ise kalça OA'sında etkisiz olduğu görüşünü savunmaktadır (12).

Tedavi kılavuzlarındaki önerilere rağmen günlük pratikte parasetamolün hastaların önemli bir bölümünde, farklı nedenlerden ötürü ilk seçenek olarak kullanılmadığı görülmektedir. Geçtiğimiz yıl İngiltere'de yayınlanan ulusal veriler OA'lı hastaların %15'inin parasetamol, buna karşın %50'sinin düzenli SOAİİ kullandığı, bunların %32'sinin klasik SOAİİ'leri, %18'inin ise spesifik COX-2 inhibitörlerini aldıkları bildirilmiştir (13).

Bir diğer çalışmada ise Fransa'da hafif ve orta şiddette ağrılı OA'lı hastaların %43'üne hekimler tarafından parasetamol ile birlikte veya tek başına SOAİİ'lerin önerildiği ortaya çıkmıştır (14). 200 İngiliz hastada yapılan bir sorgulamada ise diz veya kalça osteoartriti ağrısı için hastaların %64'ünün 1'den fazla ağrı kesici ilaç, %76'sının parasetamol, %40'ünün SOAİİ kullandıkları; %39 hastanın ise geçmişte SOAİİ kullanmış olduğu ve çoğunluğunun yan etkiler nedeniyle ilaçları bıraktıkları saptanmıştır (15).

OA'da SOAİİ'lerin etkinliğini inceleyen araştırmaların büyük çoğunluğu 6 aydan daha kısa süreli çalışmalardır ve bunların hemen tümünde ağrının azaltılması ve fonksiyonun arttırılmasında plasebodan daha etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak 2 yıldan uzun süren çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmaların sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde SOAİİ'lerin değişik grup-

**Tablo 1: ACR 2000-Osteoartrit farmakolojik tedavi önerileri**

<b>Oral</b>
Asetaminofen
Spesifik COX-2 inhibitörleri
Selektif olmayan steroid olmayan antiinflatuvar ilaç ile birlikte misoprostol veya proton pompa inhibitörü*
Non-asetil salisilat
Diğer saf analjezikler
Tramadol
Opioidler
<b>İntraartiküler</b>
Glükokortikoidler
Hiyalüronan (hiyalüronik asit)
<b>Topikal</b>
Kapsaisin
Metilsalisilat
*Misoprostol veya proton pompa inhibitörleri üst gastrointestinal yan etki riski bulunan hastalarda önerilmektedir.

ları arasında etkinlik açısından belirgin bir fark bulunmamıştır (16-18) (Tablo 2). Bu nedenle SOAİİ seçiminde etki eden temel faktör güvenilirlik, hasta toleransı ve ilacın maliyeti olarak belirlenmiştir (19).

Kanıtı dayalı tıp konsepti kapsamındaki kanıt hiyerarşisinin en üst basamağında RKÇ'lerin meta-analizleri ve RKÇ'lerin sistematik değerlendirmesi yer almaktadır (20). RKÇ'lerin büyük çoğunluğunun sonuçları teker teker irdelendiğinde, çoğunlukla SOAİİ'ler parasetamolden belirgin derecede daha etkin bulunmuş olsalar bile meta-analizlerin sonuçları bazı yorum farklılıkları getirmektedir.

Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir meta-analizde genel olarak SOAİİ'ler ile karşılaştırıldığında diz OA'sında ağrının giderilmesinde parasetamolün daha az etkili olduğu belirtilmekle birlikte, yazarlarca etkinlikteki bu farklılığın küçük olduğu ve belirli bir hasta grubunun sadece parasetamol ile etkin ve emniyetli bir şekilde tedavi edilebileceği vurgulanmaktadır (21).

Hasta sayısı 1689 ve ortalama takip süresi 6 hafta olan 6 RKÇ'nin (1 çalışma parasetamol-plasebo, diğer 5 çalışma parasetamol-SOAİİ karşılaştırması) verilerinin analiz edildiği Cochrane veritabanında bu yıl yayınlanan son veriler de bir önceki meta-analiz gibi kalça ve diz OA'sında ağrının giderilmesinde SOAİİ'lerin parasetamolden daha etkili olduğunu ancak her iki grup ilacın da fonksiyonel iyileşmeye olan etkilerinin benzer olduğuna işaret etmektedir (22).

Geçen yıl yayınlanan ve koksibler de dahil SOAİİ'lerin diz OA'sındaki etkinliğini inceleyen çalışmaların değerlendirildiği bir üçüncü meta-analizde, 268 çalışma içinde sadece 23 RKÇ değerlendirme kriterlerine uygun bulunmuş, bunlardan 16'sı ilaç

şirketleri tarafından finanse edilmiş, 3 tanesinde ise firma adından söz etmemekle birlikte araştırmacılar çalışma yeri olarak ilaç firmalarını göstermiştir. Bu 23 RKÇ'de 3078 SOAİİ, 7767 plasebo kullanan toplam 10845 hastanın sonuçları irdelenmiştir. Sonuçta yazarlar, SOAİİ'lerin OA'da analjezik etkilerinin kısa dönemde plasebodan sadece biraz daha fazla olduğunu ancak bu etkilerinin klinik olarak anlamlı iyileşmeye yol açmadığını saptamışlar ve uzun dönem oral SOAİİ kullanımı verilerinin yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır (23).

SOAİİ'ler akut ağrılarda belirgin derecede ağrıyı azaltmalarına karşın, değişik etiyojilere bağlı kronik ağrılarda analjezik etkileri %30'u geçmemektedir. Yapılan çalışmalarda SOAİİ kullanımının diz OA'sında vizüel analog skalada sadece ortalama 10 mm kadar düşüş sağladığı ve klinik bulgularda yol açtığı değişimin çok az olduğu vurgulanmaktadır. Bu durum, OA'da olguların yaklaşık üçte birinde ilaç kullanımında komplians düşüklüğünü ve yine hastaların yaklaşık dörtte birinin konvansiyonel olmayan ilaç ve tedavilerine neden yönediklerini kısmen açıklayabilir.

SOAİİ'ler siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe ederek araşidonik asitten endoperoksitler, prostoglandin G2 (PGG2) ve H2 (PGH2)'nin oluşumunu engellerler. SOAİİ'ler genellikle kimyasal yapılarına göre sınıflandırılır. Ancak bu sınıflandırma etkinlik ve toksisiteyi belirleyici değildir. İnflatuvar etkilerine ek olarak prostoglandinler gastrik mukozanın korunması, böbrek kan akımı, trombosit agregasyonu gibi önemli homeostatik fonksiyonlarda da etkilidirler. Sayılan bu doku ve organlarda prostoglandin düzeylerinin azalması selektif olmayan SOAİİ'lerin da yan etkilerinin ortaya çıkmasının başlıca sorumlusu-

**Tablo 2: Randomize kontrollü çalışma sonuçları ile osteoartritte koksibler, selektif COX-2 SOAİİ'ler ve selektif olmayan SOAİİ'lerin etkinlik açısından karşılaştırılması**

	Kanıtın güç derecesi	Fark
a. Selekoksib veya rofecoxib'e karşı selektif olmayan SOAİİ'ler	iyi: yayınlanmış çalışmalarla kanıtlanmış tutarlı kanıt	Fark yok
b. Valdecoxib ve etoricoxib	orta	Fark yok
c. Koksiblere karşı selektif SOAİİ'ler	orta	Fark yok
d. Selektife karşı selektif olmayan SOAİİ'ler	iyi: yayınlanmış çalışmalarla kanıtlanmış tutarlı kanıt	Fark yok
e. Selektif olmayan SOAİİ'lere karşı selektif olmayan SOAİİ'ler	iyi: yayınlanmış çalışmalarla ve iyi kalitede derlemelerle tutarlı kanıt	Fark yok

**Tablo 3: SOAİİ'lerden kaynaklanan ülser komplikasyonları için risk faktörleri**

<b>Kesin Risk Faktörleri</b> >65 yaş Ülser veya üst gastrointestinal sistem kanama öyküsü Birden çok SOAİİ kullanımı ve tek bir SOAİİ'nin yüksek doz kullanımı Eşzamanlı kortikosteroid kullanımı Eşzamanlı antikoagülan kullanımı Tedavi süresi (tedavinin ilk 3 ayında risk daha yüksek)
<b>Olası Risk Faktörleri</b> Kadın cinsiyet Sigara kullanımı Alkol kullanımı Helicobacter pylori enfeksiyonu

dur. 90'lı yılların sonlarında rutin kullanıma giren koksiblerin en belirgin özellikleri yapısal nitelikteki COX-1 enzimini etkilemeden veya minimal inhibisyon yaparak inflamasyon gibi patolojik süreçlerde ortamda bulunan COX-2 enzimini seçici olarak inhibe etmeleridir (24).

SOAİİ'lerin yan etkileri arasında en sık karşılaşılanlar üst gastrointestinal (dispepsi, erozyon, ülser, gastrointestinal kanama, perforasyon), böbrek (böbrek disfonksiyonu, böbrek yetmezliği-akut/kronik, kan basıncı değişiklikleri) ve trombosit (kanama riski) kaynaklı olanlardır. Özellikle üst gastrointestinal sistemde çoğunlukla COX-1 inhibisyonu sonucu ortaya çıkan bu yan etkilerin koksib kullanımında az sıklıkla ortaya çıktığına ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır (25-32). Bu yan etkiler özellikle yaş, eş zamanlı başka hastalık ve ilaç kullanımının yanı sıra tedavi süresi ile de belirgin artış göstermektedir (33,34). Genellikle osteoartritte SOAİİ çalışmaları seçilmiş popülasyonlarda yapıldıklarından, genel popülasyonda sözü edilen yan etkilerin insidansının daha fazla olma ihtimali de yüksektir. SOAİİ'ler ile en sık görülen gastrointestinal yan etki %30'luk bir oranla dispep-

tik yakınmalara bağlı intoleranstır. Her yıl koksib olmayan SOAİİ'leri 3-6 ay kullanan 50 ila 100 hastanın birinde ciddi gastro-intestinal komplikasyon olarak değerlendirilen kanama veya perforasyon ortaya çıkmaktadır. İlaç kullanımı 1 yıla çıktığında bu oran 2-4 kat artmaktadır (35). Diğer bir deyişle gastrointestinal kanama ile hastaneye başvuran hastaların %25-30'unda neden SOAİİ kullanımı olmaktadır. %0,2 oranında hastada ise bu ciddi yan etkiler ölüme neden olmaktadır (36). SOAİİ'lerden kaynaklanan ülser komplikasyonları için risk faktörleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

OA yaş grubundaki hastaların üçte birinden çoğu hipertansif olup, antihipertansif ilaç kullanmaktadır. Yine yapılan prospektif, retrospektif ve epidemiyolojik çalışmalarda bu ilaçların kan basıncını arttırabildikleri, antihipertansif ilaçlarla farmakodinamik etkileşime girebildikleri ve riskli hastalarda konjestif kalp ve renal yetmezliğe gidişi hızlandırabildikleri de ortaya konmuştur (37-41).

SOAİİ'lerin değişik endikasyonlarla yoğun kullanımı etkinlik ve tolerabilite konusundaki etkilerinin de yaygın olarak araştırılmasına yol açmıştır. Son yıllarda kullanıma giren koksiblerin ciddi yan etkileri azaltma konusunda iyi bir alternatif olabileceklere düşünülmesi ancak ne yazık ki geçtiğimiz yıllarda yayınlanan çalışmalarda ortaya konan rofekoksibin artmış kardiyovasküler toksisite ile ilgili verileri bu görüşlere gölge düşürmüştür. 2000 yılında yayınlanan ve rofekoksib ile naprokseni 8076 romatoid artritli gastrointestinal toksisitesini araştıran VIGOR çalışmasında (takip süresi ortalama 9 ay) naproksen ile karşılaştırıldığında rofekoksib grubunda miyokard enfarktüsü (MI) insidansının 5 kat daha fazla ve MI, inme veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm 2 kat daha fazla bulunmuştur (30). O dönemde bu sonuç aspirin kullanımına izin verilmeyen hastalarda rofekoksibin bir yan etkisinden çok, naproksenin aspirin dışı SOAİİ'ler ile kıyaslandığında trombosit agregasyonunu daha fazla inhibe ettiği ve naproksen grubunda rofekoksib ile kıyaslandığında göreceli olarak tromboembolik olay insidansının daha az görüldüğü şeklinde yorumlanmıştır. Ancak takip eden rofekoksib çalışmalarında bu ilacın kardiyovasküler trombotik olay insidansında artış yaptığı ortaya konmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler sonucunda 2002 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin talebi üzerine rofekoksibin potansiyel kardiyovasküler riskleri prospektüsel eklenmiştir (42-47). RKÇ'lerin yanı sıra kısa süreli (ilk 30 gün içinde) ve uzun süreli (30 günden fazla) gözlemsel çalışmalarda da rofekoksib kullanımı ile akut MI ve ani kardiyak ölümlerde artış olduğu bildirilmiştir (48). Ancak ilacın 2005 yılı içinde üretici firma tarafından kullanımdan çekilmesine yol açan veriler beklenmedik bir yerden, kolorektal adenomalı hastalarda rofekoksibin neoplastik polip rekürrensine etkisini araştıran APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx) çalışmasında elde edilmiştir (49). 2600 hastayı içeren çok merkezli, plasebo kontrollü bu çalışmanın sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında rofekoksib (25 mg/gün) alan grupta kardiyovasküler olay 2 kat daha fazla görülmüştür. Yine bu yıl yayınlanan ve selekoksibin kolorektal adenoma önlenmesi çalışmasında kardiyovasküler riskler araştırılmıştır (50). Ölümle neden sonuçlanan kardiyovasküler olaylar, MI, inme veya kalp yetmezliği plasebo alan grupta %1, 200 mg selekoksib grubunda %2,3, 400 mg selekoksib grubunda ise %3,4 bulunmuştur. Bu yeni veriler rofekoksibe benzer şekilde selekoksibin de doz ile artan kardiyovasküler olay insidansını arttırdığına işaret etmektedir. Bu durum diğer koksiblerin, hatta klasik SOAİİ'lerin, başta tromboembolik kardiyovasküler olaylar olmak üzere olası yan etkilerini araştıran çok merkezli RKÇ'lerin tasarlanmasına yol açmıştır. Bu çalışmaların pek çoğu halen devam etmektedir.

Sonuç olarak, OA'nın medikal tedavisinde SOAİİ kullanımı hem hekim hem de hastalar tarafından öncelikli olarak tercih edilmektedir. Bugüne değin yapılan çalışmalarda OA'da etkinlik açısından değişik gruplardan SOAİİ'lerin arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Tolerabilite ve gastrointestinal yan etki açısından koksibler ve selektif SOAİİ'ler lehine kanıt daha fazla olmakla birlikte, geçtiğimiz yıl rofekoksibin kardiyovasküler toksisite artışı lehine verilerinin ortaya konması ile risk grubundaki hastalarda koksiblerin kullanım endikasyonları ve süreleri yeniden sorgulanmaya başlanmıştır. SOAİİ'lerin OA'da etkin olduklarını gösteren çalışma sayısı fazla olmakla birlikte, RKÇ'lerin meta analizlerinde bu etkinlik plasebo ile karşılaştırıldığında düşük derecede bulunmuştur (51). ACR ve EULAR tedavi kılavuzlarında da önerildiği üzere parasetamolün yetersiz kaldığı olgularda klasik SOAİİ'ler ve koksibler risk-kazanç oranları iyi değerlendirilerek kullanılmalıdır. Hekimler yaşlı, gastrointestinal risk profili yüksek, eş zamanlı polifarmasi uygulanan hastalarda reçete yazarken bu ilaçların potansiyel yan etkilerini daima göz önünde bulundurmalı ve hastanın subjektif yakınması olmasa bile belirli aralıklarla SOAİİ kullanan hastalarda yan etkilerin varlığını sorgulamalı ve araştırmalıdır.

## Kaynaklar

1. Lohmander LS. What can we do about osteoarthritis? *Arthritis Res* 2000;2(2):95-100.
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
3. Badley EM. The effect of osteoarthritis on disability and health care use in Canada. *J Rheumatol* 1995;22(Suppl. 43):19-22.
4. Güven Z. Osteoartrit tedavisi. In: Romatizma Çalışma Grubu. Romatizmal hastalıklarda tedavi el kitabı. İstanbul, MAS Matbaacılık A.Ş. 2003. p. 2-18.
5. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
6. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
7. Akyüz G, Kayhan Ö, Güven Z, Ünalı Erden E, Renklitepe N. Dejeneratif artrit Etodolak etkinliğinin araştırılması. Çift kör plasebo kontrollü çalışma. XIV. Ulusal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kongresi; 10-15 Mayıs 1993; Kuşadası.
8. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Nuener R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196-206.
9. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163:169-78.
10. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther* 2004;11(2):85-94.
11. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2002;287(1):64-71.
12. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. NSAIDs, including coxibs, probably do more harm than good, and paracetamol is ineffective for hip OA. *Ann Rheum Dis* 2005;64(4):655-6.
13. OA Nation survey. Available from: [http://oanation.arthritis-care.org.uk/fileadmin/oanation/downloads/OA\\_Nation\\_rep rt.pdf](http://oanation.arthritis-care.org.uk/fileadmin/oanation/downloads/OA_Nation_rep_rt.pdf).
14. Jawad AS. Analgesics and osteoarthritis: are treatment guidelines

- reflected in clinical practice? *Am J Ther* 2005;12(1):98-103.
15. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. *BMJ* 1998;317(7157):526-30.
  16. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035. Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):978-87.
  17. Saag K, van der Heijde D, Fisher C, Samara A, DeTora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Studies Group. *Arch Fam Med* 2000;9(10):1124-34.
  18. Akyüz Babacan G, Kayhan Ö, Özaras N, Güven Z. Akut ağrılı gonartroz olgularında iki farklı nonsteroid antiinflatamatuvar ilacın etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk Fiz Tıp Reh Derg* 1991;15(3):158-63.
  19. Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000142.
  20. Brighton B, Bhandari M, Tornetta P 3rd, Felson DT. Hierarchy of evidence: from case reports to randomized controlled trials. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(413):19-24.
  21. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
  22. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004257.
  23. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Sjørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329(7478):1317.
  24. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-14.
  25. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Peng-Liang Z, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
  26. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325(7365):619.
  27. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1681-90.
  28. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
  29. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):370-7.
  30. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-831.
  31. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998;37(9):937-45.
  32. Scheiman JM. Gastrointestinal outcomes: evidence for risk reduction in patients using coxibs. *Am J Manag Care* 2002;8(Suppl. 17):518-28.
  33. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85:169-82.
  34. Buffum M, Buffum JC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Pain Manag Nurs* 2000;1:40-50.
  35. Tannenbaum H, Peloso PM, Russell AS, Marlow B. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the Second Canadian Consensus Conference. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(Suppl. A):4A-16A.
  36. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104(3A):23S-29S.
  37. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997;17:277-89.
  38. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003;63:525-34.
  39. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106(5B):13S-24S.
  40. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
  41. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
  42. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
  43. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104(19):2280-8.
  44. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-8.
  45. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogub H, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.
  46. Cerezo J, Hristov RL, Sansuan AJ, Rodriguez JJV. Outcome trials of COX-2 selective inhibitors: global safety evaluation does not promise benefits. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:169-75.
  47. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Juni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004;329:867-8.
  48. Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004;364(9435):639-40.
  49. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration. Consumer level recall of arthritis drug. Media release. Available from: [www.tga.gov.au/media/2004/040930\\_vioxx.htm](http://www.tga.gov.au/media/2004/040930_vioxx.htm).
  50. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071-80.
  51. Tubach F, Ravaud P, Giraudeau B. Managing osteoarthritis of the knee: Conclusions about use of NSAIDs are misleading. *BMJ* 2005;330(492):672-3.