

# Antihipertansifler ve NSAID'ler: Ne Ondan Ne Öbüründen Vazgeçerim

Prof. Dr. Nurhan Seyahi

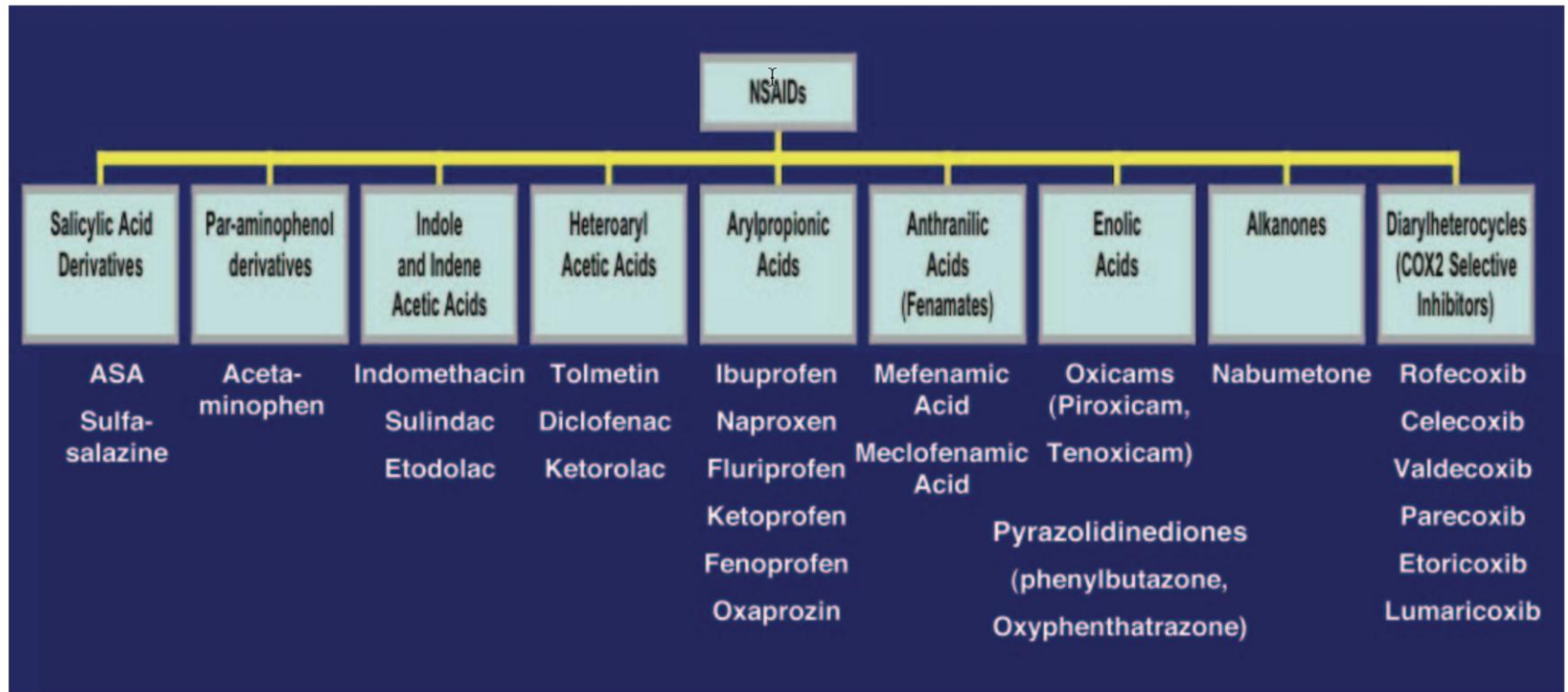
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

# Non Steroid Antienflamatuar İlaçlar

- NSAİİ veya NSAİD dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından
  - Ağrı (analjezik)
  - Ateş (antipiretik)
  - İnflamasyon (antiinflamatuar)
- Bu özellikleri nedeniyle özellikle yaşlılarda sık görülen artrit tedavisinde kullanılırlar

# Non Steroid Antienflamatuar İlaçlar

- NSAID aspirin ve diğerleri olarak ikiye ayrılabilir
- Ayrıca inhibe ettikleri cyclooxygenase enzime göre non selektif ve selektif (COX-2) olarak da sınıflanabilirler
- Klasik olarak NSAID ilaçların arasında sayılmayan analjezik ve anti-pieretik etkisi olan asetaminophen (paracetamol) de zayıf bir COX-2 inhibitörü olarak kabul edilmektedir.



Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634–142.

# NSAID İstenmeyen Etkiler

- AKUT
  - Allerjik reaksiyonlar
  - Böbrek yetmezliği
  - Koagülasyon sorunları
  - Astım
- KRONİK
  - Gastrointestinal yan etkiler
  - Böbrek yetmezliği
  - Konjestif kalp yetmezliği

# NSAID İstenmeyen Etkileri İçin Risk Altındaki Kişiler

- Ülser
- kardiovasküler hastalık
- Diyabet
- Renal hastalık
- YAŞLI HASTALAR
  - NSAID kullananların büyük kısmı

# HİPERTANSİYON

- Hipertansiyon kardiovasküler hastalık için major ve bağımsız bir risk faktörüdür.
- İnme, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı hipertansiyon ile ilişkilidir.
- Hipertansif hastalarda kan basıncında ufak yükselmeler kardiovasküler mortalite ve morbiditenin artışı ile ilişkilidir.
- Hipertansiyon özellikle NSAID sık kullanıldığı yaşlı hastalarda sıktır.

# NSAID Bağlı Kan Basıncı Yükselmesinde Olası Mekanizmalar

- Su ve tuz tutulması
- Böbrek üzerine akut ve kronik etkiler
- Damar sistemine direk etki
- Antipertansif ilaçlar ile etkileşim

# Su ve tuz tutulması

- NSAID kullanımını bazı hastalarda kalp yetmezliği semptomlarının gelişimi ve ödem oluşması ile ilişkili bulunmuştur.
- Sağlıklı kişilerde bu bulgular genelde hafif olur ve sıklıkla klinik soruna yol açmaz
- Özellikle kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar etkilenir

# EİCOSANOİDLER

Araşidonik asit

NSAİD

Cyclooxygenase  
(COX-1 ve COX-2)

Cytochrome P-450

Lipoxygenaz  
İnflamasyon  
sirasında aktive olur

PGE2

PGI2

Tromboxan A2

EET

20-HETE

Renal vazodilatasyon  
Na ve su emilimini engeller

Renal vazodilatasyon

Renal vazokonstruksiyon

vazodilatasyon

vazokonstruksiyon

# Sodyum ve su tutulması

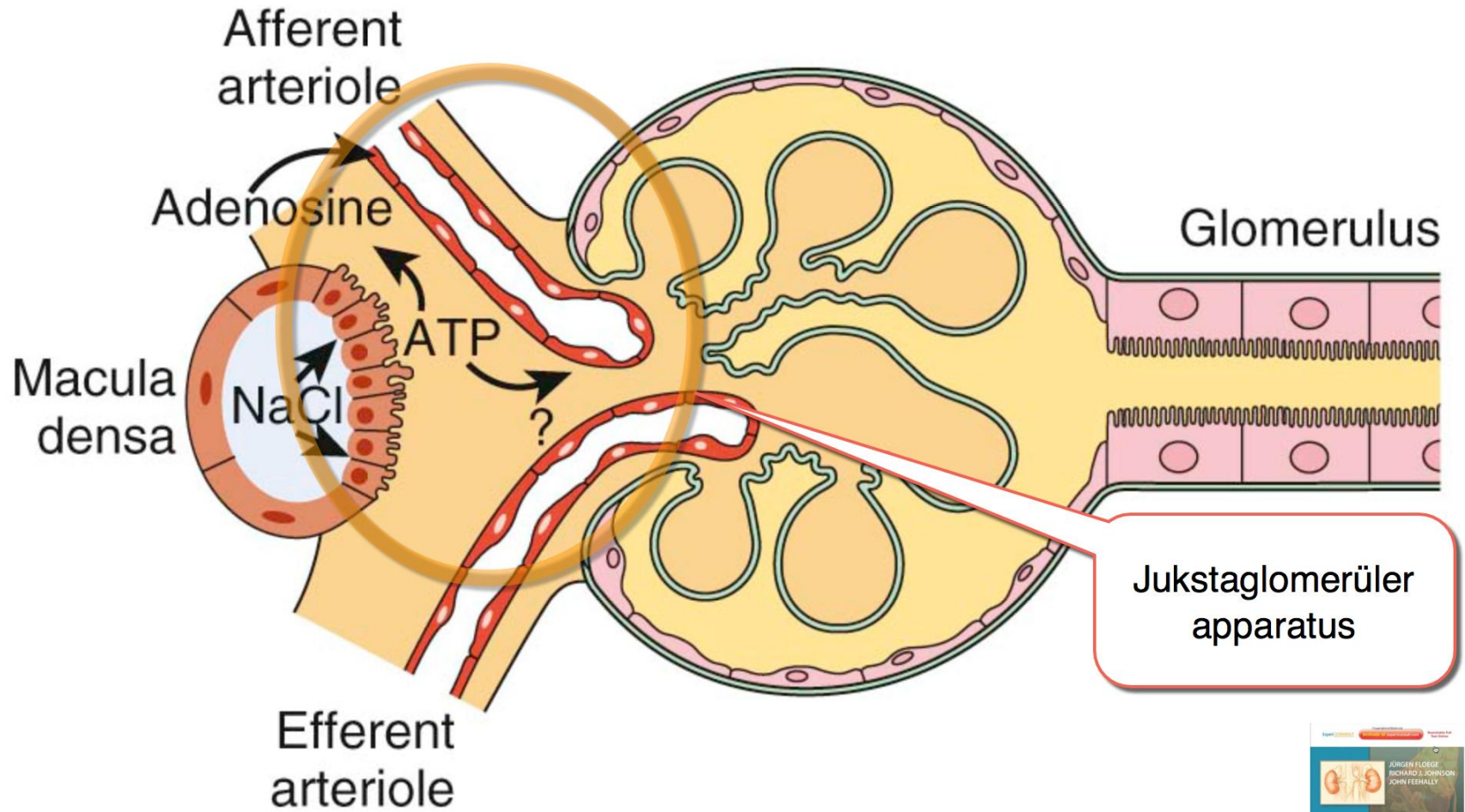
- PGLer vazodilatasyon ile renal kan akımını artırırılar.
- Tubuler PGE2 inhibisyonu sodyum ve su retansiyonuna neden olur böylece kan basıncında artış görülür
- Bu etki öncelikle COX-2 üzerinden gelişir

# Böbrek üzerine akut ve kronik etkiler

- Akut etki
  - GFR'de geçici azalma (ufak randomize çalışmalar)
  - Su tutulması, anormal renal fonksiyon, böbrek yetmezliği, hipertansiyon (ilaç yan etki bildirim veri tabanları)

# Renin Salgılanması Ve Regülasyonu

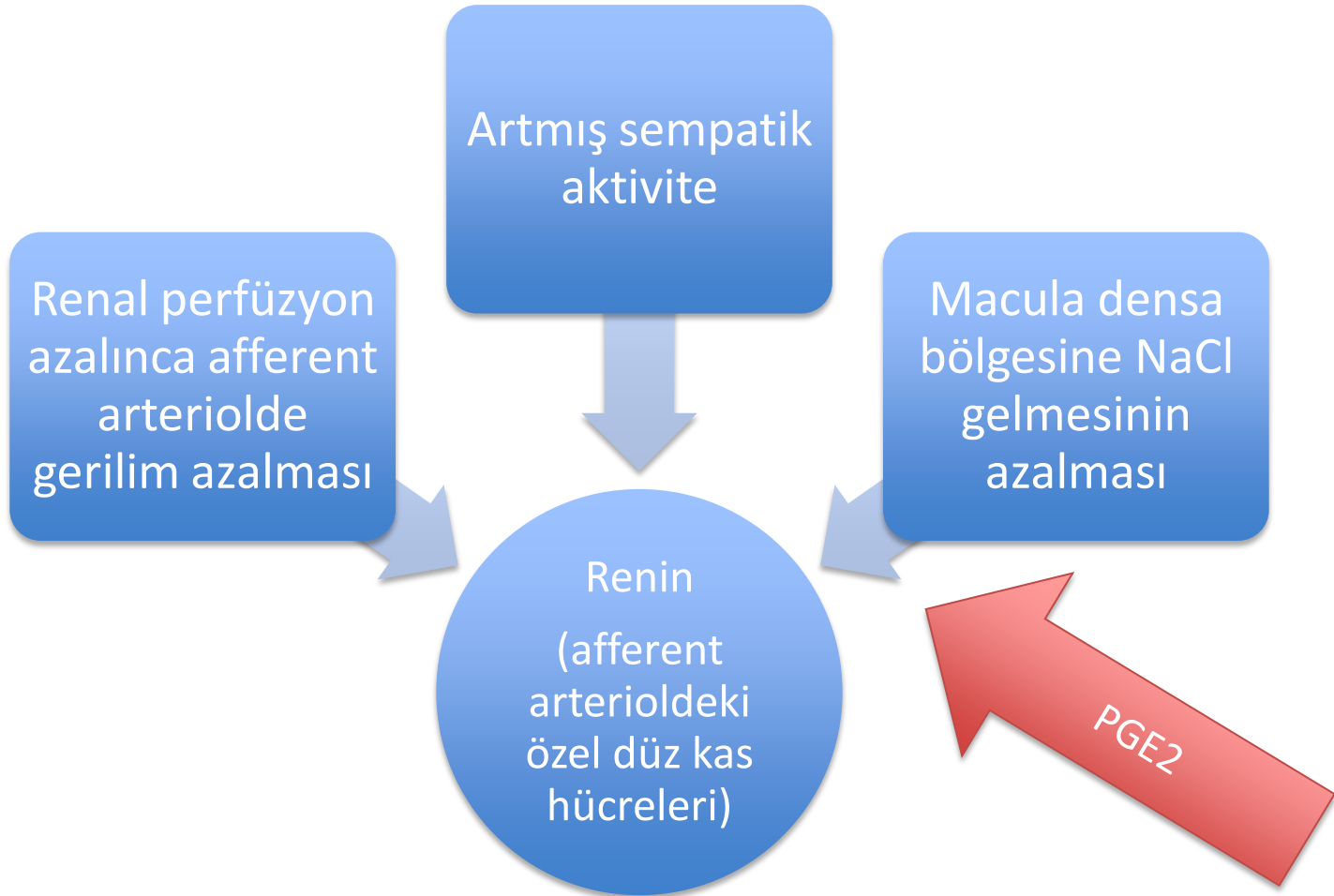
## -Yeri-



# Renin Salgılanması Ve Regülasyonu

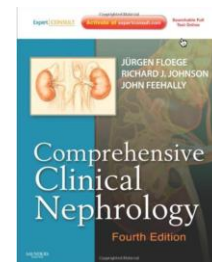
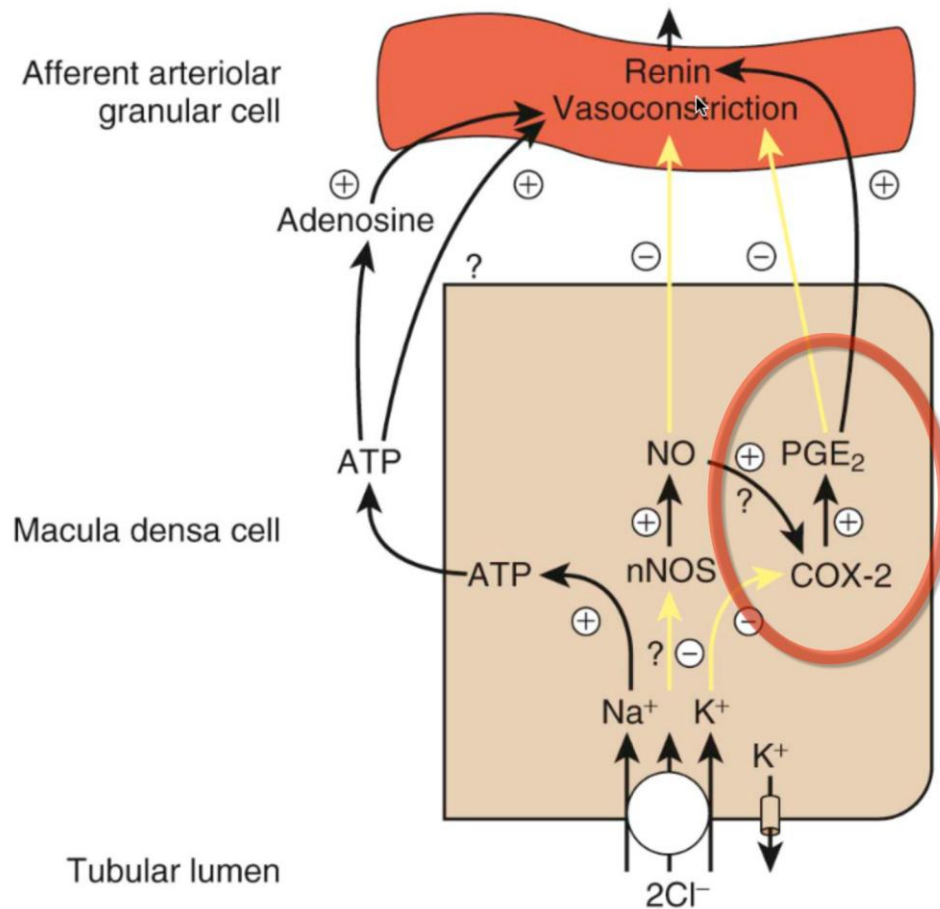
-

## Uyaranlar-



# Renin Salgılanması ve Regülasyon

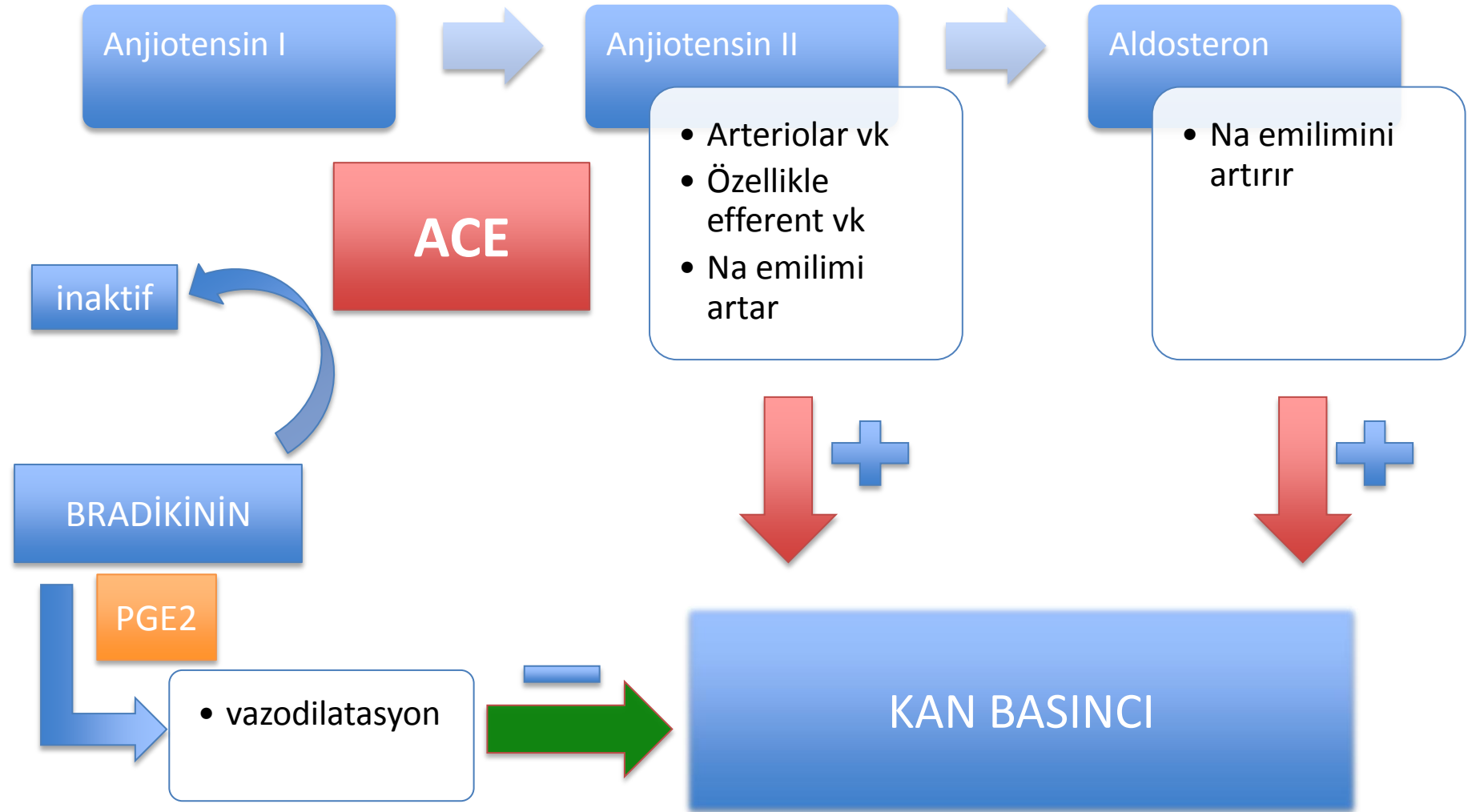
## -Mekanizmalar-



# Renin Anjiotensin Sistemi

- Bazı durumlarda NSAID PG aracılıklı renin salınımını engelleyerek kan basıncını düşürebilirler
  - Aldosteronun kan basıncını yükseltici etkisi bloke olur
  - Özellikle COX-2 inhibisyonuna bağlı RAS blokajı antidiüretik hormon salınımını engeller böylece kan basıncı düşebilir

# ACE inhibitörleri



# Renin Anjiotensin Sistemi

- Hiporeninemi ve hipoaldosteronizm hipokalemi ve hiperkalsemiye neden olabilir
- Bu aritmilere neden olabilir
- Ayrıca hiperkalsemi hemodinamik durumdan bağımsız olarak hipertansiyona neden olabilir.

# Böbrek üzerine akut ve kronik etkiler

- Kronik etki
  - Vaka kontrol çalışmalarında analjezik kullanımı ve KBY arasında ilişki bulunmuştur.
    - Yüksek miktarda (>366 hap/ yıl veya >5000 hap)
    - Acetaminofen (paracetamol) ile de risk artışı
  - Kohort çalışmalarında sonuçlar değişkendir.

# Damar sistemine direk etki

- NSAID kan basıncını damar sistemine direk etki ederek de yükseltebileceği öne sürülmüştür.
- Bu etkiler de muhtemelen araşidonik asit metabolizması üzerine olan etkileri sonucu meydana gelmektedir.

# EİCOSANOİDLER

Araşidonik asit

NSAİD

Cyclooxygenase  
(COX-1 ve COX-2)

Cytochrome P-450

Lipoxygenaz  
İnflamasyon  
sırasında aktive olur

PGE2

PGI2

Tromboxan A2

EET

20-HETE

Renal vazodilatasyon  
Na ve su emilimini engeller

Renal vazodilatasyon

Renal vazokonstriksiyon

vazodilatasyon

vazokonstriksiyon

# Damar sistemine direk etki

- Vazodilatör PG'lerin sentezinin inhbisiyonu yanı sıra, PG'lerin sentezini bloke ettiği Endotelin (vazokontüksiyona yol açar) seviyesinin artması da önemli olabilir
- Ancak bu etkilerin hipertansif olmayan sağlıklı bireylerde klinik hipertansiyona yol açıp açmadığı tartışmalıdır.

# Antipertansif ilaçlar ile etkileşim

- NSAID ve antihipertansif kullanan hastalarda potansiyel ilaç etkileşimleri kan basıncı kontrolünün bozulmasına neden olabilir
- Geritrik hastalarda yapılan bir çalışmada antihipertansiflerin yanı sıra NSAID alanlarda sistolik kan basıncının ortalama 5 mmHg yükseldiği gösterilmiştir.
- Pope ve Johnson tarafından yapılan iki meta-analizde antihipertansif alanlarda NSAID kan basıncını 5 ve 3.6 mmHg yükselttiğini bulmuşlardır.

# Diüretikler

- Hipertansiyon tedavisinde kullanılan tiazid ve loop diüretikler extracelluler hacmi ve periferik direnci azaltarak etkili olurlar
- Böbrekdeki PG aktivitesi diüretiklerin etkilerini destekler
- NSAID bağlı PG sentezindeki azalma diüretiklerin etkinliğini azaltır.
- Bu etki özellikle yaşı hastalarda daha belirgindir.

# Vazodilatatörler

- Hipertansiyon tedavisinde nadiren kullanılırlar
- Etkilerini PG aracılığı ile gösterdikleri düşünülmektedir.
- PG aracılıklı arteriolodilatasyon kan basıncında düşmeye neden olur
- Diğer yandan plazma renin aktivitesinde artışa neden olarak su ve tuz tutulumuna da neden olabilirler.
- NSAID'ler vazodilatatör etkilerini bloke edebilir.

# Sempatolitikler

- Merkezi
  - Alfa-2 bloker
- Periferal
  - Alfa bloker
  - Beta bloker

# Sempatolitikler

- Merkezi etkili ajanlar (Clonidine) katekolamin salınımını azaltırlar böylece periferik kardiyovasküler sistem tonusu ve kardiyak output azalır.
- Yan etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmazlar.
- NSAID ile birlikte kullanımdan etkilenmezler

# Sempatolitikler

- Periferik etkili alfa1 blokerler arteriol ve venüllerde vazodilatasyona yol açarak periferik vasküler direnci düşürürler
- Böbrekten sodyum geri emilimini de azaltırlar.
- NSAID PGE2 yi inhibe eder bu nedenle renal tubuler sodyum tutulumuna neden olurlar ve böylece alfa blokerlerin etkinliğini azaltırlar

# Sempatolitikler

- Beta blokerler kardiyak outputu düşürür ve renin salınımını inhibe ederler
- NSAID de renin salınımını inhibe ederler böylece ortamda beta blokerlerin etkileyeceği renin daha az olduğu için bu ilaçların etkinliği azalır.
- Non selektif bir beta bloker olan propranolol'nin PGI2 sentezini uyardığı ve böylece vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir. NSAID bu yoldan de etkili ederek propranololun etkisini azalttığı düşünülmektedir.

# Kalsiyum Kanal Blokerleri

- Düz kas hücrelerine kalsiyum girişini bloke ederek vazodilatasyon ve kan basıncında düşmeye neden olurlar
- Kalsiyum kanal blokerleri muhtemelen antihipertansif etkilerini PG aracılıklı olmayan mekanizmalarla ortaya koyarlar.

# Kalsiyum Kanal Blokerleri

- ACE-inh veya Kalsiyum kanal blokeri kullanan hastalarda Indometasin'in etkisini karşılaştıran çift kör crossover bir çalışmada: Kalsiyum kanal blokerleri ACE-inhibörlerinden daha az etkilenmişlerdir.
- Randomize kontrollü bir çalışmada Verapamil ile iyi kan basıncı kontrolü sağlanmış hastalarda tedaviye ibuprofen veya naproxen eklenmesi kan basıncında anlamlı değişikliğe neden olmamıştır.

Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens.* 2000;13:1161-1167.  
Houston MC, Weir M, Gray J, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med.* 1995;155:1049-1054.

# Kalsiyum Kanal Blokerleri

- Prospektif bir çalışmada hipertansiyon tanısı ile tedavi edilen 88 hastada kalsiyum kanal blokeri dışındaki antihipertansiflerin NSAID'lere bağlı vazokonstrüksiyondan etkilendiği bulunmuştur.
- Hipertansif hastalarda normotansiflere göre etki daha belirgin ve doza bağımlıdır.

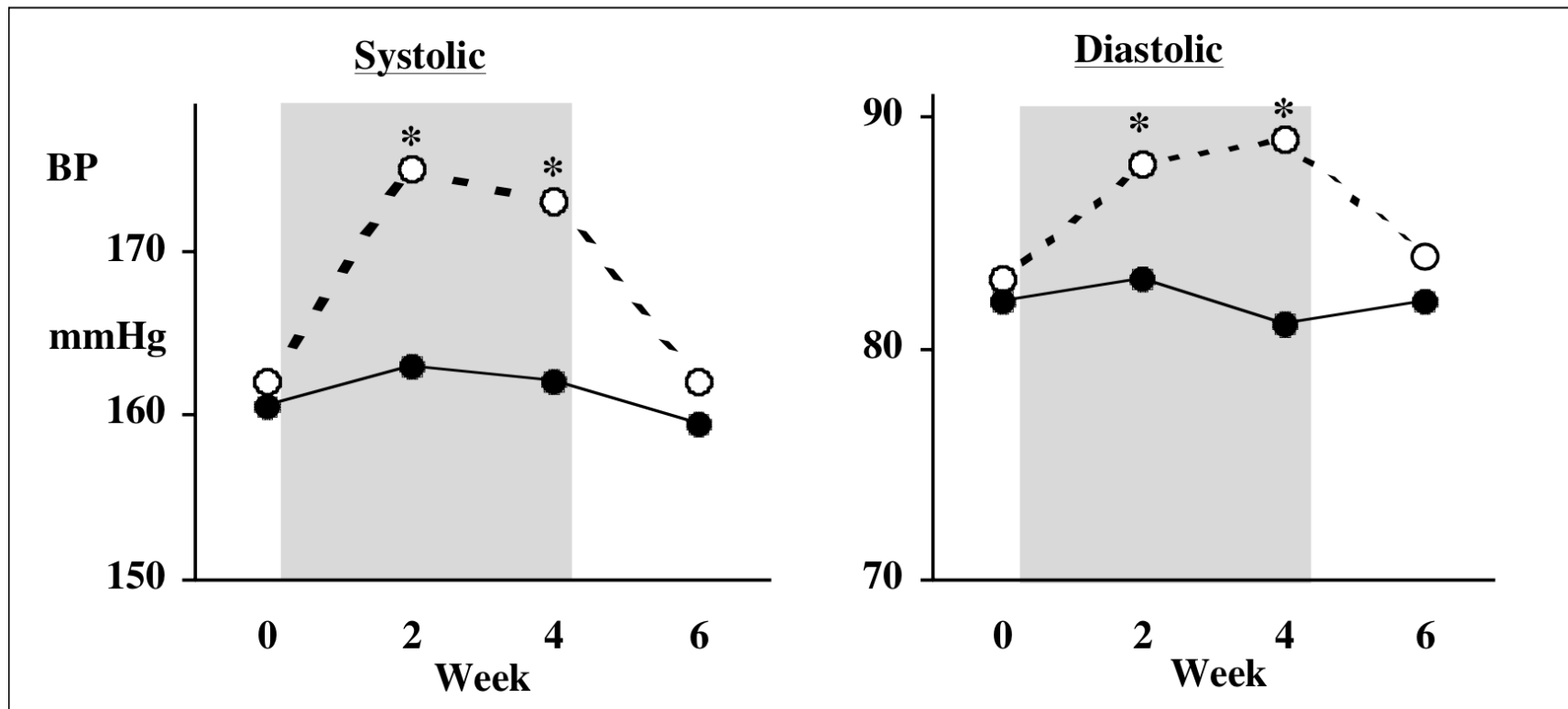


Figure 1. Effect of indomethacin on systolic and diastolic blood pressure (BP) in patients on felodipine (filled circles) or enalapril (open circles) monotherapy. Indomethacin was taken between week 0 and week 4 (stippled area). \* $p < 0.01$  compared to week 0 and week 6 and  $p < 0.05$  compared with blood pressure on felodipine

# Kalsiyum Kanal Blokerleri

- Ancak yeni bir kohort çalışmasında diüretikler, ACE-inh ve kalsiyum kanal blokerleri NSAID'lerden etkilensedeyse beta blokerlerin etkilenmediği ortaya konulmuştur
- Bir review makalede ise NSAID'lerin antihipertansiflere olan etkisi şu sırada bulunmuştur: ACE-inh / ARB, diüretikler, Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri veya alfa-blokerler

Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, Sato T. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol.* 2008;18:119-124.

Elliott WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8:731-737.

# NSAID bağlı hipertansiyon

- NSAID kullanımı bazı kişilerde kan basıncı yükselmesine neden olabilir. Bu öncelikle PG'ler üzerine olan etkilerine bağlıdır.
- Akut kullanımda hafif ve geçici kan basıncı yüksekliğine neden olabilirler

# Klinik alışmaları

- NSAID bağlı kan basıncı artışını açıklayabilecek bazı mekanizmalar olsa da bu bulguların klinik önemi gözlem ve randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmalıdır.
- İnsanlarda yapılan gözlem alışmaları
- Randomize klinik alıřmalar

# Gözlem Çalışmaları

- Nurses Health Study
- Aspirin kullanımı hipertansiyon için artmış risk ile ilişkili değil
- Acetaminophen (>500mg/gün)
  - Yaşlı RR 1.93(%95 CL:1.30-2.88)
  - Genç RR 1.99 (%95 CL:1.39-2.85)
- NSAID
  - Yaşlı RR 1.78(%95 CL:1.21-2.61)
  - Genç RR 1.6(%95 CL:1.10-2.32)

# Gözlem Çalışmaları

- Aspirin veya acetaminopheni (>1 gün/ay) veya NSAİD (>5 gün/ay) kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre hipertansiyon riski belirgin olarak artmıştır
- Aspirin RR 1.21 (%95 CL:1.13-1.30)
- Acetaminophen RR 1.20 (%95 CL:1.08-1.33)
- NSAİD RR 1.35 (%95 CL:1.25-1.46)

# Gözlem Çalışmaları

- Physicians Health Study
- Hipertansiyonu olmayan 8299 Erkek 5.8 yıl gözleniyor.
- >2500 hap kullanan grup ile hiç kullanmayanlar karşılaştırılıyor.
- Aspirin, acetaminophen ve diğer NSAİD'ler hipertansiyon ile ilişkili bulunmuyor.

# Gözlem çalışmaları

- Gözlem çalışmaları selektif veya non-selektif NSAID kan basıncı artışı ile ilişkili oldukları kavramını desteklemektedir.
- Ancak gözlem çalışmalarında confounding (karıştırıcı etki) önemli bir faktördür.
  - NSAID alanlarda gizli ve tanı konulmuş hastalıklar bulunabilir
  - Bilinen böbrek hastalığı nedeniyle acetaminophen tercih edilmiş olabilir
  - Osteoartriti olanların daha kilolu olması muhtemeldir. Fazla kilo HT için bir risk faktörüdür

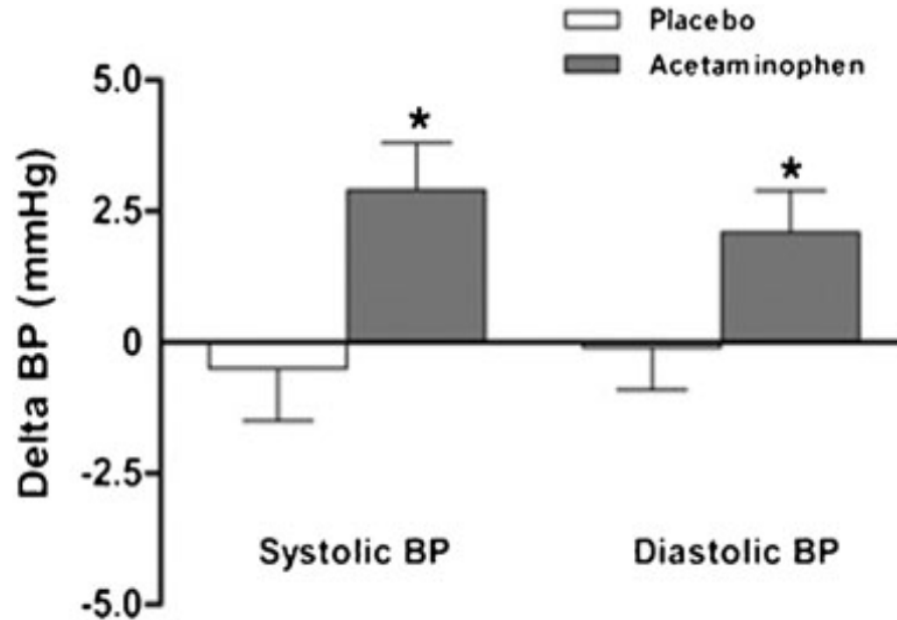
# Randomize Çalışmalar

Meta-analiz	Tarih	İncelenen çalışma sayısı	Toplam hasta	NSAID	Genel çalışma süresi
Pope et al.	1993	54	1324	Indimethacin, sulindac, diğer NSAID	<2 hafta
Johnson et al.	1994	50	771	Indimethacin ve diğer NSAID	1 hafta

- Aspirin dışı NSAID kan basıncında akut artışa neden olabilir
- Artış az oranda olup, istatistiksel olarak anlamlı artışlar hipertansif olan hastalarda veya antihipertansif alanlarda gözlenmiştir

Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289–300.

Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477–484.



**Fig. 1** Difference in mean 24-h ambulatory blood pressure (Delta BP, mmHg) between baseline and treatment with acetaminophen and placebo. \* $p < 0.05$  acetaminophen versus placebo. (From Sudano I, Flammer AJ, Periat D et al: Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010, 122(18): 1789–96; with permission)

•• Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharla P, Landmesser U, Haile SR, Corti R, Vanhoutte PM, Luscher TF, Noll G, Ruschitzka F. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1789–96. *First study in which the effect*

# NSAID bağlı hipertansiyon

- 2009 yılında yapılan bir metanalize göre celecoxib ve diğer NSAID arasında hipertansiyon oluşuma açısından fark bulunmamıştır.
- Ancak bir uzun dönem takip çalışmasında 200 veya 400 mg dozunda celecoxib kullanan hastalarda 1 ile 3 yıl sonunda sistolik kan basıncında 2-2.9 mmHg ile 2.6-5.2 mmHg artış saptanmıştır.

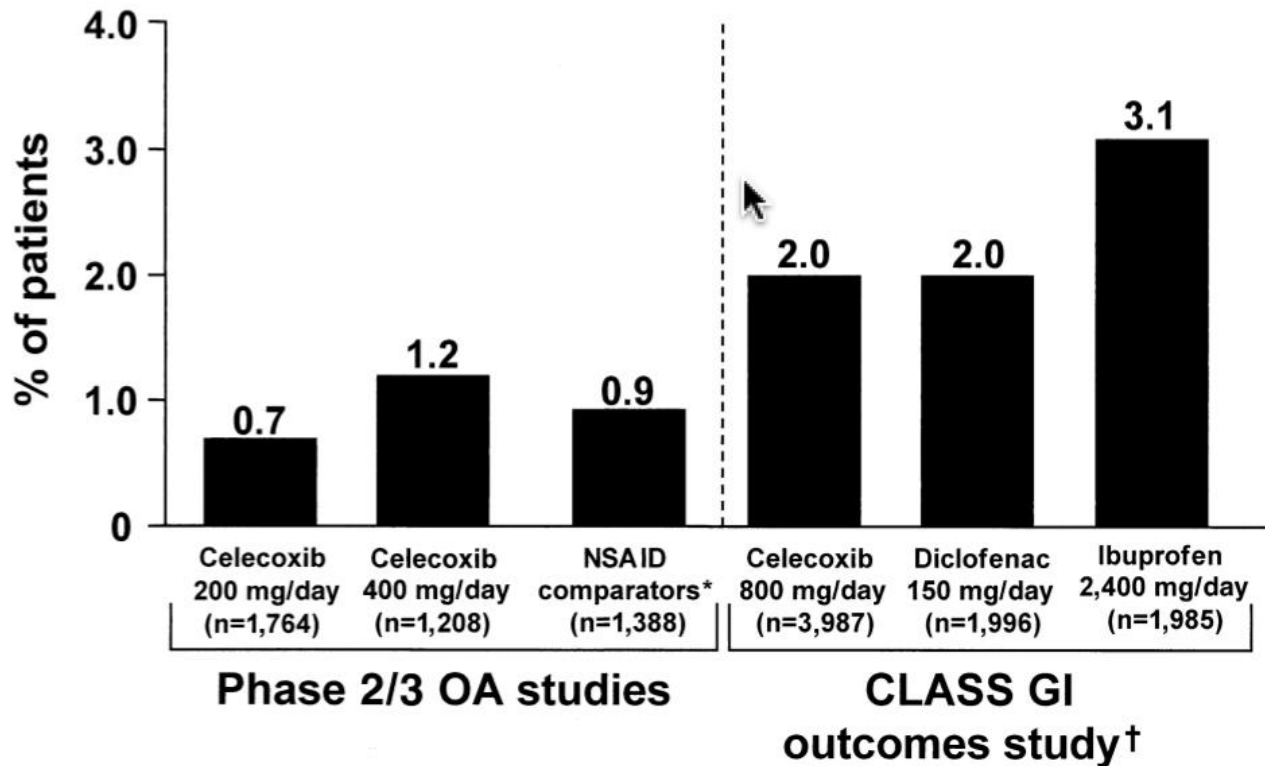


FIGURE 4. Hypertension incidence in celecoxib trials (investigator-reported data). \*Naproxen, diclofenac. †Data from entire study period. CLASS = Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study; GI = gastrointestinal; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; OA = osteoarthritis. (Phase 2/3 OA studies data adapted from Celebrex [celecoxib] product information.<sup>34,36</sup> CLASS GI outcomes study data adapted from FDA Arthritis Advisory Committee Meeting.<sup>33</sup>)

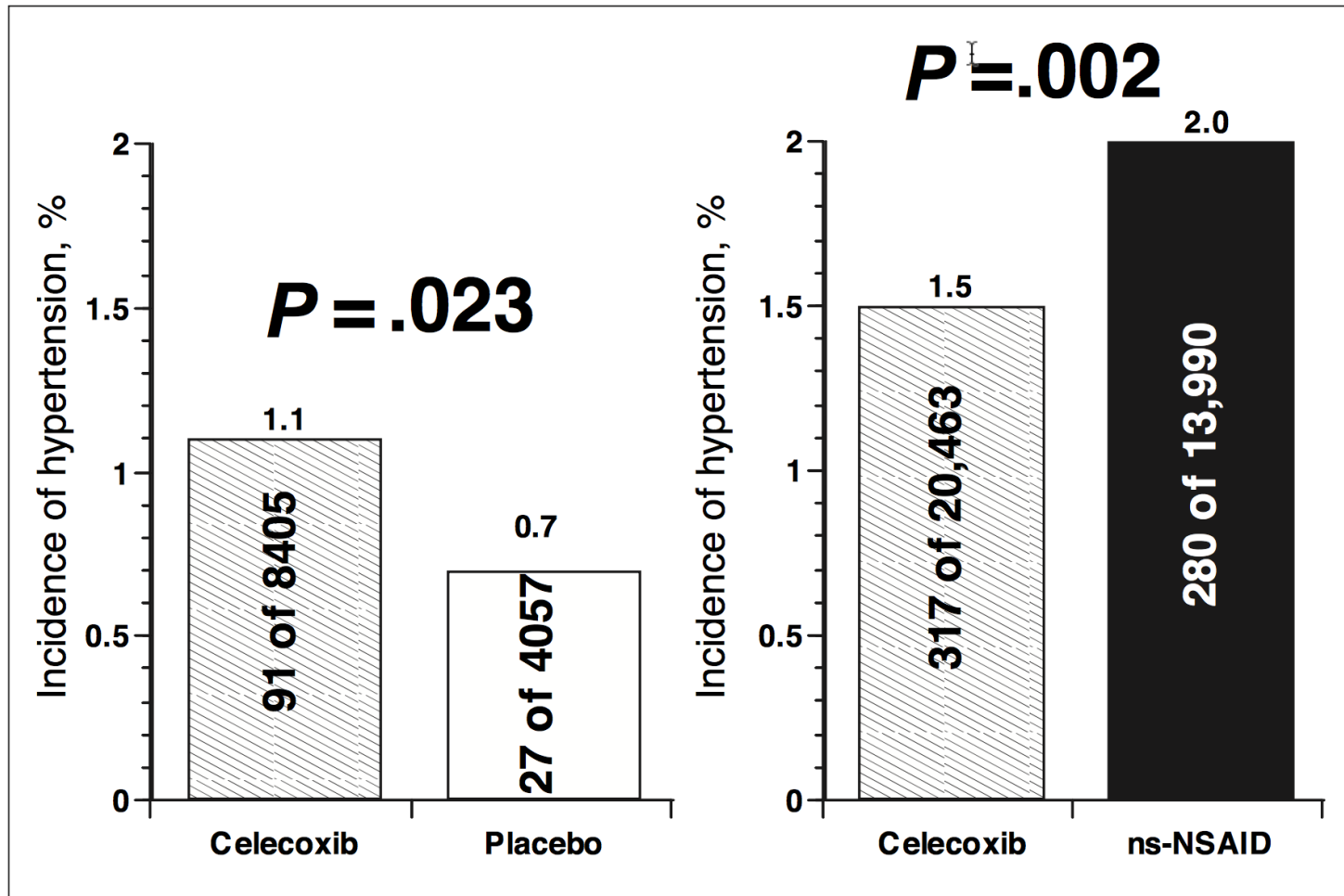


Figure 3. Results of meta-analyses of the incidence of hypertension in clinical trials comparing celecoxib with either placebo (left panel) or traditional, nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ns-NSAIDs, right panel). The number of patients with incident hypertension and the number of patients in each treatment group are given within each bar. Data from J Clin Hypertens (Greenwich). 2006;8(5 suppl A):A245–A246.

# NSAID Kan Basıncını Yükseltici Etkileri

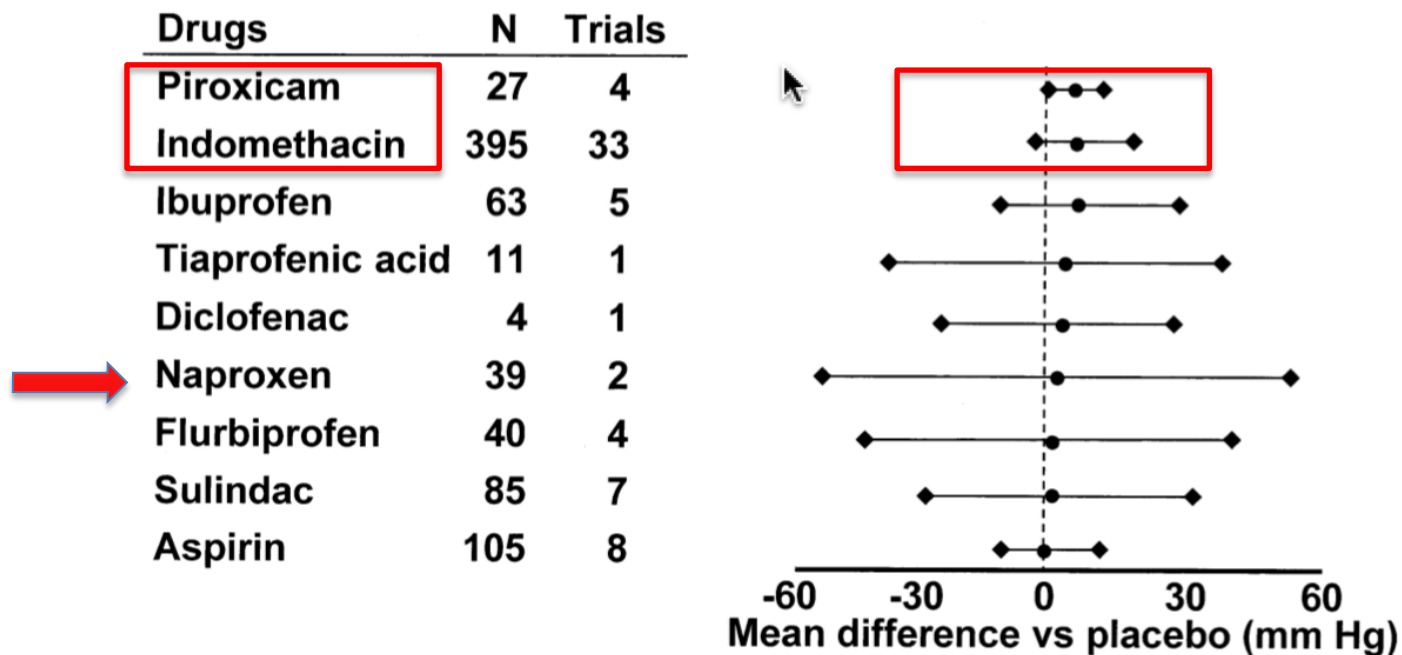
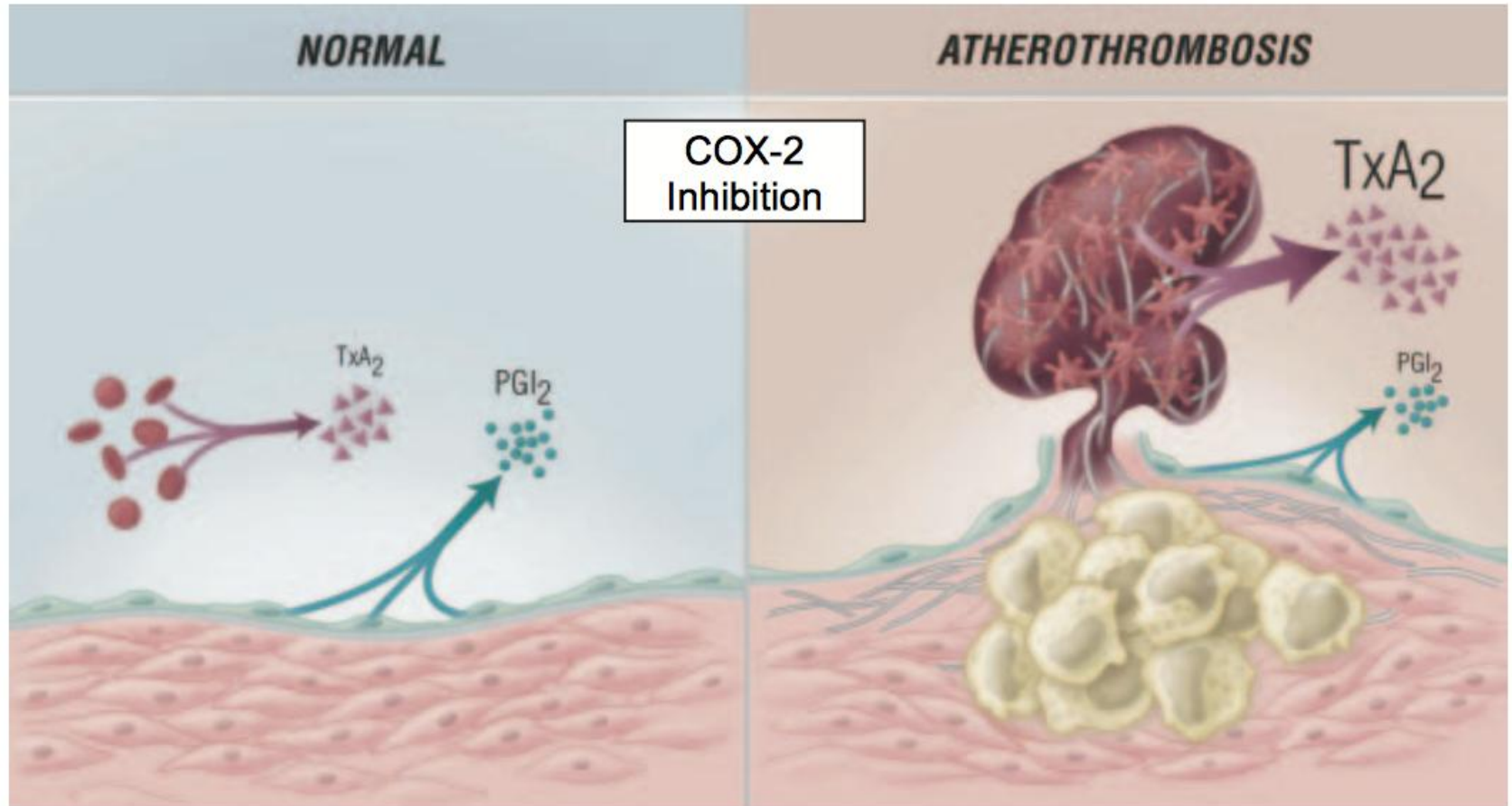


FIGURE 2. Hypertension with nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. (Adapted from *Ann Intern Med.*<sup>6</sup>)

Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002;89(suppl): 18D-25D.

# Aterosklerotik Zeminde COX-2 Blokajı



**TABLE. Nonselective NSAIDs and CV Risk**

Type of Study	Outcome	RR	95% CI
Versus placebo or no treatment			
<b>Naproxen</b>			
Meta-analysis of RCTs <sup>2</sup>	Vascular events	0.92	0.67–1.26
Meta-analysis of OSs <sup>3</sup>	CV events, mostly MI	0.97	0.87–1.07
Ibuprofen			
Meta-analysis of RCTs <sup>2</sup>	Vascular events	1.51	0.96–2.37
Meta-analysis of OSs <sup>3</sup>	CV events, mostly MI	1.07	0.97–1.18
Registry <sup>4</sup>	Recurrent MI	1.25	1.07–1.46
Registry <sup>4</sup>	Mortality	1.50	1.36–1.67
Diclofenac			
Meta-analysis of RCTs <sup>2</sup>	Vascular events	1.63	1.12–2.37
Meta-analysis of OSs <sup>3</sup>	CV events, mostly MI	1.40	1.16–1.70
Registry <sup>4</sup>	Recurrent MI	1.54	1.23–1.93
Registry <sup>4</sup>	Mortality	2.40	2.09–2.80
Versus selective COX-2 inhibitor			
Naproxen			
Meta-analysis of RCTs <sup>2</sup>	Vascular events	0.64	0.49–0.83
Any non-naproxen NSAID (primarily diclofenac or ibuprofen)			
Meta-analysis of RCTs <sup>2</sup>	Vascular events	1.14	0.89–1.45

RCTs indicates randomized, controlled trials; OSs, observational studies; CV, cardiovascular; and MI, myocardial infarction.

# Sonuç

- Bir çok çalışmada sağlıklı kişilerde kısa süreli NSAID kullanımının hipertansiyon ve KVH için büyük bir risk oluşturmadığı sonucuna varmıştır.
- Ancak mevcut bulgulara göre selektif ve non-selektif NSAID özellikle duyarlı kişilerde su ve tuz tutulumuna ve kan basıncında yükselmeye yol açmaktadır.

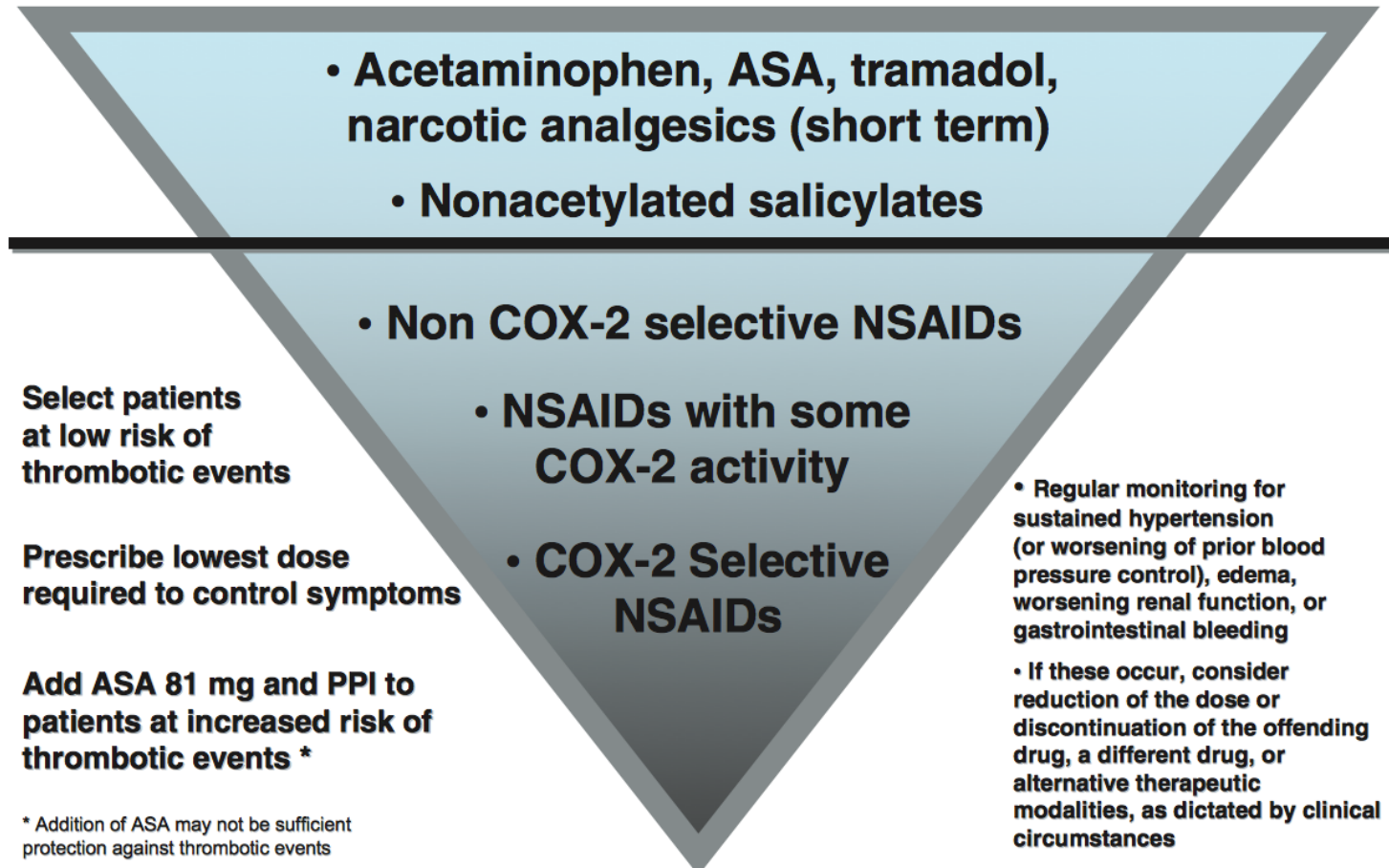
# Sonuç

- Yaşlı popülasyon daha fazla hipertansiyon sıklığı olması ve NSAID kullanımı gerektiren ağrılı durumların daha fazla olması nedeniyle bu etkiye daha duyarlıdırlar
- Kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler NSAID daha az etkilenirler.
- Piroxicam, indomethacin en fazla hipertansif etkisi olan ajanlar olarak gözükmektedir.

# Sonuç

- Celecoxib kısa süreli çalışmalarda non-selektif NSAID benzer hipertansif etki gösterse de, uzun dönemli kullanımda artmış hipertansif etki gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- NSAID kan basıncı üzerine uzun dönemli etkileri kesin olmasa da hipertansif veya böbrek yetmezliği olan hastaların dikkatli takibi gerekir.

# Stepped Care Approach to Pharmacologic Therapy for Musculoskeletal Symptoms With Known Cardiovascular Disease or Risk Factors for Ischemic Heart Disease



# Kaynaklar

- Gaziano JM. Nonnarcotic Analgesic and Hypertension. Am J Cardiol, 2006
- Khatchadurian ZD ve ark. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives: how do they relate. Oral Surg Oral Med, 2014
- Kalafutova S ve ark. The impact of Combinations of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Anti-Hypertensive Agents on Blood Pressure. Adv Clin Exp Med, 2014