

NSAİ İLAÇLARIN KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE YERİ

Erdem N. DUMAN*

Ağrı, kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir duydur. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (IASP), ağrıyı "vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek veya olası bir doku hasarı ile birlikte olan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, emosyonel ve sensoryel, hoş olmayan bir duyu" olarak tanımlamaktadır.

Ağrı yakınması, doktora başvuru nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Böylece analjezikler antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlar olmaktadır ve analjezikler içinde en çok nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmaktadır.

NSAİİ'ler çoğunlukla analjezik, antipiretik, antienflamatuar etkileri nedeni ile kullanılmaktadırlar. Bu etkileri nedeniyle akut ağrılı, ateşli ve enflamasyonlu durumlarda kullanıldıkları gibi, kronik ağrılı durumlarda analjezik ve antienflamatuar özelliklerinden faydalanılır. Bazıları daha çok analjezik, bazıları antienflamatuar, bazıları da hem analjezik hem de antienflamatuar özellikler gösterir. Özellikle bel ağrısı, baş-dış ağrısı, posttravmatik ağrılar, dismenore, kanser ağrısı, artritler, gut, tendinit, spondilit gibi durumlarda endikedirler. Toplumda NSAİİ kullanım prevalansı % 5 olarak hesaplanmaktadır (1).

Enflamasyonda iki enzim yolağı aktive olmaktadır:

1.) Siklooksijenaz (COX) 2.) Lipoksijenaz. COX enzim aktivitesi ile membran fosfolipitlerinden prostaglandin sentezine giden yol kontrol edilmekte olup bu enzimin NSAİİ ile inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezi, lipoksijenaz yoluyla lökotrienlerin sentezi inhibe edilmektedir. Enflamasyonun inhibisyonunda klasik NSAİİ'lerin baskılandığı başlıca yol COX inhibisyonudur (1-3).

COX enziminin iki izoformu vardır: yapısal (COX-1) ve indüklenbilir (COX-2) izoformları. Son yıllarda bir COX-3 izoformundan da bahsedilmektedir. Yapısal siklooksijenaz (COX-1) damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler ve renal tubulusler gibi birçok hücrede hücre homeostazda önemli fonksiyonu olan primer enzim formu olarak bulunmaktadır Fizyolojik koşullarda COX-1 aktif durumdadır ve vasküler homeostazis, gastrik fonksiyonlar, trombosit aktivitesi ve renal fonksiyonlar gibi fizyolojik yanıtları düzenleyen prostaglandinlerin üretimini sağlar. İndüklenbilir siklooksijenaz (COX-2) normal fizyolojik durumlarda dokularda saptanamaz. Ancak, herhangi bir enflamasyon durumunda dokularda indüklenir, enflamasyona yanıt ola-

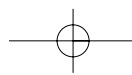
rak ortaya çıkar. COX-2 enflamasyon, ağrı ve ateş oluşturarak prostaglandinlerin üretiminde rol oynar. NSAİİ'ler etkilerini ve yan etkilerini bu enzimlerin inhibisyonu yoluyla gösterirler. NSAİİ'lerin çoğu çeşitli derecelerde hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe ederler. Böylece hem istenen etkiler hem de yan etkiler farklı düzeylerde ortaya çıkar. Selektif COX-2 inhibitörleri, COX-2'yi COX-1'e göre daha fazla inhibe etmekte fakat yüksek dozlarda COX-1 inhibisyonu artmaktadır. COX-1'e bağlı yan etkilerden kaçınılabilen için son yıllarda spesifik COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki amaç, ağrı ve hiperaljezi ile ilgili prostaglandinlerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle gastrointestinal sistem mukoza-sı, böbrekler ve damarlardaki prostaglandin formasyonlarını etkilememek ve normal fonksiyonlarının korunmasını sağlamaktır. Fakat uzun süreli çalışmalarda gözlenen kardiyak problemler nedeniyle bazı preparatlar piyasadan çekilmiştir (3).

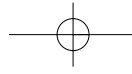
NSAİİ'lerin büyükçe bir kısmının, S(+) ve R(-) adlı enantiomerleri (izomerleri) mevcuttur (4). Genellikle S(+) enantiomer, COX inhibe edici aktiviteye sahiptir (5,6). Yalnızca S(+) enantiomer içeren NSAİİ'lerin güvenilirlik profiline yüksek olduğu çalışmalarla ispatlanmıştır (5,6).

NSAİİ'lerin Genel Etki Mekanizmaları:

- 1.) COX inhibisyonu, prostoglandin sentezinin baskılanması,
- 2.) Lipoksijenaz inhibisyonu: Lökotrien sentezinin baskılanması,
- 3.) Süperoksit üretiminin baskılanması,
- 4.) Lizozomal enzim salınımının baskılanması,
- 5.) Hidrojen peroksit yapımının inhibisyonu,
- 6.) Hücre membranında fosfolipaz-C aktivitesinin inhibisyonu,
- 7.) Kıkırdak metabolizmasına etki, kondroprotektif ya da kondrodestrüktif etki,
- 8.) Lenfoit transformasyonu ve DNA sentezinin azaltılması,
- 9.) Santral analjezik etki,
- 10.) Bradikininine bağlı enflamatuar olayların baskılanması,
- 11.) Plazma proteinlerinden antienflamatuar etkili peptit oluşturulması,
- 12.) Nötrofil agreasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan sinyallerin inhibisyonu,
- 13.) Granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunun inhibisyonu (1).

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı





Bu grup ilaçların farmakokinetik özelliklerine bakıldığında şöyle genellenebilir: Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir. Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür. Bazılarının sinoviumda birikme özellikleri vardır. Kronik böbrek yetmezliğinde atılımları azalır (2).

NSAİ'LERİN ANALJEZİK ETKİLERİ

Eskiden analjezik etkinin, periferik nosiseptif yanıtların modülasyonu aracılığı ile olduğu kabul ediliyordu. Fakat yeni veriler santral ve periferik olarak iki tür etkinin varlığını ortaya koymaktadır (7). Periferik olarak; hücre hasarı sonucunda salınan siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolaklarının ürünleri, prostaglandin ve lökotrienlerin oluşumuna neden olur. Prostaglandinler nosiseptörleri ısı, mekanik ve kimyasal ağırlı uyaranlara karşı duyarlılaştırır (8). NSAİ'ler, prostaglandin ve lökotrienlerin inhibisyonu ile analjeziyi sağlar. Son yıllarda NSAİ'lerin santral sinir sisteminde de etkileri ortaya konmuştur. NSAİ'lerin santral sinir sisteminde (SSS) değişik bölgelere etkileri vardır. Hayvanlarda spinal düzeyde etki ederek P maddesi ve N-Metil D-Aspartat (NMDA) etkisiyle oluşan hiperanaljeziyi azaltırlar. NSAİ'ler kan beyin bariyerini geçebilmekte ve SSS' de ağrı inhibisyonu ile ilgili opioid ilişkili noradrenerjik yollarda prostaglandin oluşumunu engellemektedir (9). Hayvan modellerinde NSAİ'lerin etki yerinin hipotalamus, talamus ve periakuaduktal gri madde olduğu gösterilmiştir (10). Buna ek olarak naloksan ile diklofenakin analjezik etkisinin antagonize edilebildiğinin gösterilmesi ve eroin bağımlılarında diklofenak ile kesilme bulgularının azaltılması, NSAİ'lerin bazı etkilerini santral opioid mekanizmaları yoluyla gösterdiğini düşündürmektedir (11). Ayrıca, NSAİ'lerin nitrik oksid ve serotoninle analjezi oluşturmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir (12).

NSAİ'lerin Sınıflaması: Sınıflama Tablo-I'de görülmektedir.

NSAİ'lerin Yan Etkileri:

1. Gastrointestinal; dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GIS kanaması, barsak enflamasyonu
2. Üriner; glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, papiller nekroz
3. Pulmoner ; bronkospazm, astım provokasyonu, pnömonitis
4. Kardiyovasküler; sıvı retansiyonu, hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjinal ağrıların artması gibi daha çok su ve tuz retansiyonuna bağlı yüklenme bulguları. Uzun süre yüksek dozlarda kullanım sonucu asidoz.
5. Nöropsikiyatrik; baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluklar, epilepsi provokasyonu, aseptik menenjit
6. Dermatolojik; ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç erupsiyonu
7. Hematolojik; kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz
8. Hepatik; toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği (1,2,13).

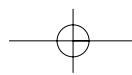
NSAİ'LERİN DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMLERİ

Bir çok NSAİ plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diğer bir çok ilacı bağlanma yerinden ayırarak plazmadaki serbest fraksiyonlarını artırabilir. Bazı ilaçlar da NSAİ'lerin emilimlerini ve atılımlarını etkileyebilirler.

1. Oral antikoagülanların etkisini artırırlar
2. Lityumun atılımını azaltırlar
3. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar
4. Fenitoin düzeyini artırırlar
5. Digoksin düzeyini artırırlar
6. Antihipertansiflerin etkilerini azaltırlar (ACE inhibitörü, beta bloker, Ca kanal inhibitörleri)
7. Diüretiklerin etkilerini azaltırlar
8. Aminoglikozidlerin düzeyini artırırlar
9. Antasitler emilimlerini yavaşlatır
10. Probenesid bu ilaçların atılımını yavaşlatır
11. Barbitüratlar bu ilaçların metabolik klirensini artırır
12. Kafein emilim hızlarını artırır
13. Kolestimamin emilimlerini yavaşlatır (1,2).

NSAİ KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR:

- 1.) NSAİ'ler tavan etkiye sahiptirler. Yani tedavi dozunun üzerine çıkıldığında analjezik etki artmamasına rağmen, yan etkiler artar. Kullanılacak NSAİ için önerilen dozlar dikkate alınmalıdır.
- 2.) NSAİ'lere yanıt, henüz açıklanamayan nedenlerle kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bu yüzden bir NSAİ'den faydalanamayan ya da yan etkileri nedeniyle kullanamayan bir kişi, diğer bir NSAİ'den fayda görebilir.
- 3.) Birden fazla NSAİ'nin birlikte kullanımı etkinliği artırmadığı gibi toksisite olasılığını artırmaktadır.
- 4.) Başlangıçta ilacın etkisini ve hastanın toleransını saptamak açısından tedaviye düşük dozla başlamak uygun olur.
- 5.) Uzun süreli ve/veya yüksek doz kullanımlarda, 2 haftada bir dışkıda gizli kan, 2 ayda bir idrar ve BUN, kreatinin düzeyi izlenmelidir
- 6.) Yan etkilere karşı uyanık olabilmek için kullanımdan önce dikkatli bir anamnez alınmalı ve gastrointestinal yakınması, koagülasyon bozukluğu, hepatik ya da renal yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, nazal polip, anjiyoödem veya bronkospazm öyküsü olanlarda, daha önce bu grup ilaçlardan birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu göstermiş olanlarda dikkatli olunmalı ya da kullanılmamalıdır
- 7.) Gebelerde kullanımı önerilmez (teratojenite, kanamalar). Doğumda da kullanılmamalıdır (doğum başlangıcını geciktirir ve eylemi uzatır).
- 8.) Kullanılan ilacın etkileri bilinmelidir. Analjezik etkileri daha güçlü olduğu bilinen ibuprofen, etodolak, ketorolak gibi bazı NSAİ ilaçlar daha çok analjezik olarak tercih edilirken, indometazin ve tolmetin gibi preparatlar antienflamatuar olarak, diklofenak, naproksen gibi preparatlar da hem analjezik hem de antienflamatuar olarak kulla-



nırlılar (10).

9.) NSAİİ'ler düzenli zaman aralıkları ile, ağrı başlama-
dan alınmalıdır.

NSAİİ'LERİN AVANTAJLARI:

Bağımlılık, tolerans oluşturmazlar; solunum depresyonu-
na, sedasyona neden olmazlar; bulantı, kusma, konstipas-
yon, üriner retansiyona neden olmazlar; periferde ağrı ile-
timini durdururlar ve enflamatuvar yanıtı azaltırlar; uyku-
yu pek etkilemezler ve psikolojik aktiviteyi baskılamazlar;
başka grup analjeziklerle sinerjistik etki gösterirler.

NSAİİ'LERİN KRONİK AĞRIDA KULLANIMLARI:

Artritler: Sık görülen artritler olan osteoartritin prevalan-
sı %10-20, romatoid artrit ise %1-2 olup bu hastaların
en az yarısı NSAİİ kullanmaktadır. Ayrıca ankilozan
spondilit, psöryatik artrit, Reiter sendromu gibi durumlarda
da kullanılır. Enflamasyonun ön planda olduğu bu ağ-
rı tipinde temel tedavi NSAİİ'ler iledir. Antienflamatuvar
özellikleri fazla olan NSAİİ'ler öncelikle tercih edilir (ör-
neğin; indometazin, naproksen, diklofenak, tolmetin, sulin-
dak, piroksikam v.s.). Yalnız bu hastalarda uzun süreli
kullanım gerekeceğinden yan etkiler açısından dikkatli
olunmalıdır. Gastrointestinal problemleri önlemek için ge-
reklil önlemler alınmalıdır (proton pompa inhibitörleri, mi-
soprostol v.s) (14). COX-2 spesifik olmayan NSAİİ ilaçlar
içerisinde gastrointestinal toksisite açısından en az risk
içerenler; nabumeton, etodolak ve sulindak, orta derece
riskli olanlar; diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, aspirin,
naproksen, yüksek riskli olanlar ise flurbiprofen, piroksi-
kam, fenoprofen ve indometazin olarak gösterilmiştir. He-
patik ve renal yönden takipleri yapılmalıdır. Bu hastalar
çoğu zaman yaşlı olduklarından, yarılanma ömrü kısa
NSAİİ'ler tercih edilmeli, ilaçlar düşük dozda başlanmalı
ve doz yavaş artırılmalıdır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği
göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Gut: Gut tedavisinde kullanılan spesifik ilaçlar dışında, ağ-
rı ve enflamasyon için NSAİİ'ler de kullanılır. İndometaz-
in ürikozürük etki göstermez fakat güçlü antienflamatuvar
etkisi nedeniyle akut gut nöbetinin tedavisinde kullanılır.
Yüksek dozda iki günlük bir uygulama genellikle yeterli
olur. Naproksen günde 750 mg dozda, iki günlük tedavi-
le etkili olur. Piroksikam, sulindak, fenoprofen, ibuprofen
de yüksek doz sınırında kullanılabilirler. Salisilatlar gut
tedavisinde kullanılmaz, yüksek dozda ürik asit retansiy-
onuna neden olabilirler ve nöbeti daha da kötüleştirebilirler
(2).

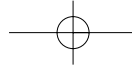
Kanser: Ağrı, yaşam kalitesi üzerindeki etkileri nedeniyle
onkolojideki en önemli problemlerden biridir. Kanser ağrı-
larının tedavisinde NSAİİ'lerin kullanımı yaygın olarak
kabul görmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hem hafif
ve orta şiddetteki ağrılarda tek başlarına hem de orta
ve şiddetli ağrılarda opioidlerle birlikte kombinasyonla
kullanımlarını önermektedir. Tümörün kemiğe metastazın-
da özellikle endikedirler ve bazen kemik metastazının

Tablo-I: NSAİİ'lerin Sınıflaması:

A. Kimyasal yapılarına göre
I. Karboksilik asitler:
a. Salisilik asit ve esterleri
b. Antranilik asit türevleri: Flufenamiasit, mefenamiasit
II. Asetik Asitler:
a. Fenilasetik Asit: Diklofenak, fenklofenak
b. Karbo ve heterosiklik asitler: İndometazin, etodolak, sulindak, tolmetin
III. Propionik asitler: İbuprofen, ketoprofen, flur biprofen, suprofen, naproksen, fenoprofen, tiaprofenik asit
IV. Fenamik Asitler: flufenamik asit, mefenamik asit, meklofenamik asit
V. Enolik Asitler:
a. Pirazolonlar: fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon
b. Oksikamlar: piroksikam, tenoksikam, lornoksikam, meloksikam
VI. Nonasidik Ajanlar: prokuazon, tramid, pflunizol, nabumeton
B. Yarı Ömürlerine Göre
I. Uzun yarı ömürlü ilaçlar (10-12 saat): Azapropazon, Diflunisal, Nabumeton, Naproksen, Oksaprazosin, Fenilbutazon, Piroksikam
II. Kısa yarı ömürlü ilaçlar (6 saat den az) Diklofenak, Etodolak, Fenoprofen, Flufenamik asit, Flurbiprofen, İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Tiaprofenik asit, Tolmetin
C. COX inhibisyonuna göre
I. Kompetitif, zamana bağlı, irreversible inhibitörler: aspirin
II. Kompetitif, zamana bağlı, reversibl inhibitörler: indometasin, flurbiprofen, diklofenak
III. Kompetitif, basit, reversibl inhibitörler: ibuprofen, piroksikam, flufenamat, sulindak, mefenamik asit, naproksen
D. COX enzimine ilgisine göre:
I. COX1 Spesifik Ajanlar: Düşük doz Aspirin gibi, COX-2 inhibisyonu yapmadan COX-1 inhibisyonu yapanlar
II. COX Nonspesifik Ajanlar: Konvansiyonel NSAİİ'ler, her iki enzimi de inhibe edenler. (naproksen, diklofenak, ketoprofen, deksketoprofen, piroksikam, lornoksikam, ...)
III. COX-2 Selektif Ajanlar: COX-2'ye selektivitesi COX-1'den daha fazla olanlar (meloksikam, nabumeton, nimesulid, etodolak..)
IV. COX-2 Spesifik Ajanlar: Klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlar (selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, etorikoksib..)

ilerlemesini de yavaşlatabilirler (14).

Bel ağrısı: Disk hernisi, ankilozan spondilit, tümörün ver-
tebra metastazı, başarısız bel cerrahisi, spondilolistezis gi-



148 | NSAİ İLAÇLARIN KRONİK AĞRI TEDAVİSİNDE YERİ

bi kronik bel ağrısı durumlarında NSAİİ'ler ilk seçenektir (15).

Migren: Atak başlangıcında NSAİİ'ler ilk tercih ilaçlardır. Özellikle aspirin 900-1000 mg ve naproksen 500-800 mg. dozda tavsiye edilir. Beraberinde verilen metoprolamid etkisi artırmaktadır (14).

Gerilim tipi baş ağrısı: Ataklar sırasında NSAİİ'ler yararlı olmaktadır. Kronik tipinde de NSAİİ'ler etkili olmaktadır (14).

Fibromiyalji: Özellikle antidepresanlarla birlikte NSAİİ'lerin kullanımı ağrı şiddetini oldukça azaltmaktadır (14).

BAZI GÜNCEL NSAİİ'LER:

Naproksen: Aspirinden 20 kez güçlüdür. Yan etkiler açısından en iyi tolere edilen ajanlardan biridir. Analjezik ve antienflamatuar etkileri yüksektir. Ağrılı ve enflamasyonlu durumların hemen hepsinde kullanılabilir. Absorpsiyonu besinler tarafından yavaşlatılır, fakat azaltılmaz, tam olarak absorbe edilir. S(+) enantiomerdir. Magnezyum ve alüminyumlu antasitler absorpsiyonu azaltır, bikarbonat artırır. Oral antikoagülanlar, fenitoin ve sülfonilüre grubu ilaçlarla etkileşir. Günlük doz 550-1100 mg'dır, 2 doza bölünerek verilir.

Diklofenak: Analjezik, antipiretik, antienflamatuar özellikleri olan bu ilaç, indometazin, naproksen ve çoğu NSAİİ'den daha güçlüdür. Yiyecekler emilim hızını yavaşlatır ancak emilim miktarını değiştirmez. Alındıktan sonra sinovyal sıvıda birikir, bu nedenle terapötik etkisi plazma yarı ömründen çok daha uzundur. En çok gastrointestinal yan etkileri gözlenir. Karaciğer aminotransferazları yükselir, ilk 8 hafta takip edilmelidir, düşmezse ilaç kesilmelidir. Yine de en güvenilir NSAİİ'lerden biridir. Sodyum ve potasyum tuzları mevcuttur. Günlük dozu 75-150 mg'dır, 2-3 doza bölünerek verilir.

Etodolak: COX-2 enzimini selektif olarak COX-1'den çok daha fazla inhibe eder. Bu nedenle gastrik yan etki insidansı çok daha azdır. Trombosit fonksiyonunu da fazla etkilemez. Ürikozürik bir ajandır. Günlük dozu 600-800 mg'dır, 2 doza bölünerek verilir.

Meloksikam: COX-2'yi COX-1'e göre 10 kat daha fazla inhibe etmektedir. Bu yüzden gastrointestinal yan etkileri daha azdır. COX-1 inhibisyonu ise büyük oranda doza ve ilaç düzeyindeki bireysel değişkenliğe bağlıdır. Günlük dozu 7,5-15 mg'dır, günde 1 kez verilir.

Lornoksikam: Parenteral (özellikle İV) kullanılabilen az sayıdaki NSAİİ'lerden biridir. Oral ve parenteral uygulamadan sonra hemen hemen tamamı absorbe olur. Vücutta tamamen inaktif metabolitlere metabolize olur. Piroksikam, tenoksikam, indometazin ve diklofenaka göre daha potenttir. Analjezik aktivitesinin bir kısmının santral sinir

sistemi yoluyla olduğu düşünülmektedir. Oldukça kısa bir plazma yarı ömrüne sahiptir. (3-5 saat) Farmakokinetiği yaşla hiç değişmemektedir, bu yüzden yaşlılarda dozda bir değişiklik yapmaya gerek yoktur. Günlük dozu 8-16 mg'dır, 2-3 doza bölünerek verilir.

Ketoprofen: Etkisi ibuprofeninkilere benzer, yan etkileri biraz daha fazladır. Antienflamatuar etkisi indometazine yakındır. Günlük dozu 100-200 mg'dır, 3-4 doza bölünerek verilir.

Deksketoprofen: Ketoprofenin S(+) enantiomeridir. Bu yüzden yan etkileri daha azdır. Periferik ve santral analjezik etkiye sahiptir. Emilimi hızlı olduğundan etkisi çabuk başlar. Bioyararlanımı yüksektir. Gıda ve antiasit alımı bioyararlanımı azaltmaz. Günlük dozu 50-75 mg'dır, 3-4 doza bölünerek verilir.

Piroksikam: Naproksen kadar etkilidir. Etki süresinin uzun olması günde 1 kez uygulanabilmesini sağlar. Yan etkileri özellikle yaşlılarda ibuprofenden daha fazladır. Günlük dozu 10-40 mg'dır.

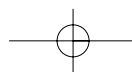
İbuprofen: Analjezik ve antipiretik özellikleri daha fazladır. En az yan etkili ajanlardan biridir. Aspirinle hemen hemen eşit güçtedir. Özellikle çocuklarda ağrı ve ateş için sıklıkla kullanılmaktadır. Günlük dozu 1200-2400 mg'dır, 3-4 doza bölünerek verilir.

Flurbiprofen: Etkisi naproksenden biraz daha fazla, gastrointestinal yan etkileri ise ibuprofenden biraz daha fazladır. Günlük dozu 150-300 mg'dır, 3-4 doza bölünerek verilir.

İndometazin: Antienflamatuar etkisi, analjezik etkisinden daha fazladır. Furosemid, tiazid diüretikler, beta blokerler, ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Gastrointestinal yan etkilerinin yanı sıra uzun süre kullanımda %25 oranda frontal baş ağrısı görülür. Ayrıca vertigo, sersemlik hissi ve mental konfüzyon gibi santral sinir sistemi yan etkileri de görülebilir. Günlük dozu 50-200 mg'dır, 2 ya da 3 doza bölünerek verilir.

KAYNAKÇA:

1. Hasçelik Z.: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar. STED Ocak 2001. <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0101/index.html>
2. Kayaalp S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. baskı, Hacettepe-TAŞ, Ankara 2002
3. Yentür E.A.: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar.-I. Ağrı- Bülten 2006/1
4. Erdine S.: Ağrı sendromları ve tedavisi. 2. baskı, Gizben matbaacılık, İstanbul, 2003
5. Carabaza A, Cabré F, Rotlan E. et al.: Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Pharmacol



- 1996; 36:505-12
6. Evans A.M: Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(3):237-56.
 7. Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaefferbeke T, et al: Where are peripheral analgesics acting? *Ann Rheum Dis.* 1993 Jan;52(1):1-4.
 8. Birrell G.J, McQueen D.S, Iggo A. et al: PGI₂-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett.* 1991 Mar 11;124(1):5-8.
 9. Steiner AA, Li S, Llanos- Q J et al: Differential inhibition by nimesulide of the early and late phases of intravenous- and intracerebroventricular-LPS-induced fever in guinea pigs. *Neuroimmunomodulation.* 2001;9(5):263-75.
 10. Katz JA: Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. In: Raj PP. ed. *Practical Management of Pain.*, St Louis, Missouri, 2000, p 477-88
 11. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci. Res.* 2001 Dec;41(4):299-332.
 12. Furst DE, Manning DC. Future directions in pain management. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Nov-Dec;19(6 Suppl 25):S71-6.
 13. Yentür E.A.: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar.-II. *Ağrı- Bülten* 2006/2
 14. Loeser J (ed): *Bonica's Management of Pain*, 3th edition Mosby Publishers, St. Louis, MO, 2000
 15. Gökyar İ: Bel ağrısında tanı ve tedavi. *Clinic Medicine*, Nisan 2007 s:25-35