



Kronik bel ve boyun ağrılı hastada temel analjezikler

Basic analgesics in patients with chronic neck and low back pain

Mehmet Eroğlu, Sibel Eyigör

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Kronik bel ve boyun ağrıları toplumda yaygın olarak görül-
mekte, aktivite kısıtlılığı ve iş gücü kaybına yol açmaktadır.
Non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ve asetami-
nofen ise birçok ağrılı durumun tedavisinde ilk seçenek ola-
rak kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçların kronik boyun ve bel
ağrılarında etkinliği ve güvenilirlikleri net değildir. Bu ilaçların
etki mekanizmaları da halen tam olarak aydınlatılmamıştır.
Bu derlemede; parasetamol ve NSAİ ilaçların etki mekaniz-
malarını, kronik boyun ve bel ağrısı tedavisindeki yerleri ve yan
etki profillerindeki güncellemeler incelenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: ağrı; parasetamol; non-steroidal anti-
inflamatuvar; bel; boyun

Chronic neck and low back pain are common in the society,
leading to activity limitation and labor loss. Non-steroidal
anti-inflammatory (NSAI) drugs and acetaminophen are
used as the first option in the treatment of many pain-
ful conditions. However, the efficacy and safety of these
drugs in chronic neck and low back pain is not clear. The
mechanisms of action of these drugs are still unclear. In
this article, the mechanisms of action of NSAI drugs and
paracetamol, their usage at chronic neck and low back
pain treatment, and the side effect profiles are reviewed.

Key words: pain; paracetamol; non-steroidal anti-inflammatory;
low back; neck

Kronik boyun ve bel ağrıları, toplumda önem-
li ölçüde engellilik ve iş gücü kaybına neden
olan, aynı zamanda ciddi ekonomik kayıpla-
ra yol açan durumlardır.^[1] Bu ağrıların yönetiminde
egzersiz, davranışsal terapi, alternatif tıp ve cerrahi
müdahale gibi yöntemler uygulansa da, farmakolojik
tedaviler en sık önerilen ve kullanılan yöntemlerdir.^[2]
Non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, opioid-
ler ve kas gevşeticiler, boyun ve bel ağrılarında en çok
reçete edilen ilaçlardır. Ancak, kronik boyun ve bel
ağrılarında kas gevşetici ajanların herhangi bir etkin-
liği gösterilememiştir. Bu nedenle, kronik bel boyun
ağrılarında kullanılan temel ajanlar, NSAİ ilaçlar ola-
rak görülmektedir.^[3] Opioid ve adjuvan ilaçlar ise bu
derlemenin dışında tutulmuştur.

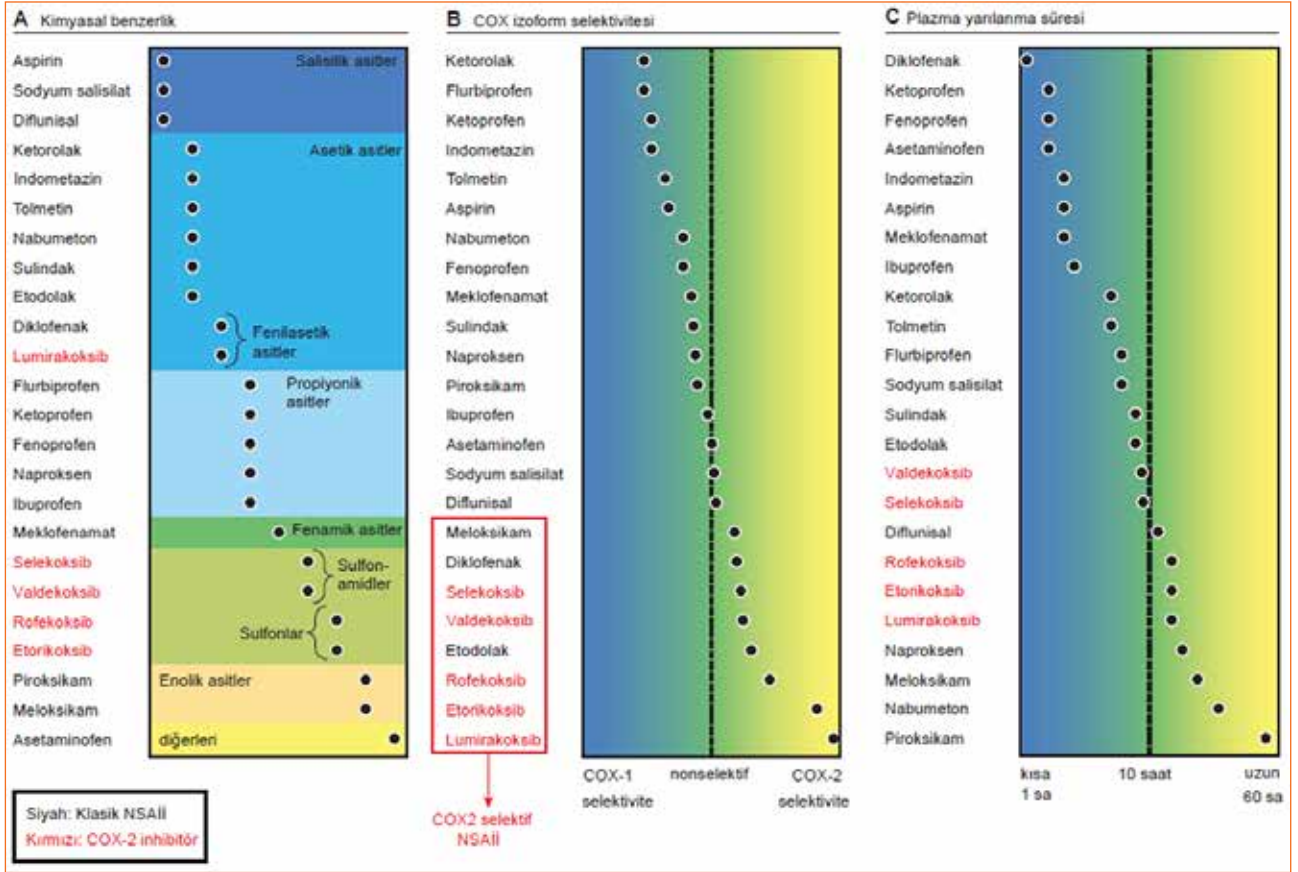
NON-STERÖİD ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

NSAİ ilaçlar, akut ağrılar, cerrahi sonrası ağrılar ve
romatizmal hastalıklar, osteoartrit, kronik bel bo-
yun ağrıları gibi birçok klinik tablonun yönetiminde

tedavinin temel taşıdır.^[4] Etkili bir analjezi sağlama-
sı, geniş spektrumu, görece ucuz ve erişilmelerinin
kolay olması gibi nedenlerle toplumda çok yaygın
olarak kullanılır. Altmış beş yaş üstü popülasyonun
%70'inin haftada en az bir, %35'inin ise en az yedi
doz NSAİ ilaç kullandığı belirtilmektedir.^[5] NSAİ ilaç-
lar çoğunlukla analjezik, antipiretik, anti-inflamatu-
var etkilere sahiptir.^[6] Bu grup ilaçların bazılarının
analjezik etkileri, bazılarının anti-inflamatuvar etki-
leri ön planda iken, bir kısmında iki etki de dengeli
olarak görülür.^[7]

SINIFLANDIRMA

NSAİ ilaçlar, kimyasal yapılarına, siklooksijenaz-
COX enzimleri ile olan ilişkilerine ve plazma yarılanma
sürelerine göre farklı sınıflamalara tabidir (Şekil 1).^[8]
Aspirin, COX enzimini geri dönüşümsüz inhibe etme-
si, asetaminofen ise in vivo anti-inflamatuvar etkiden
yoksunluğu nedeniyle, bazı kaynaklarda klasik sınıflan-
dirmaların dışında tutulur.



Şekil 1. NSAİ ilaçların farklı sınıflamaları.

Etki Mekanizması

İnflamasyonda, COX ve lipooksijenaz enzimatik yolları etkindir. COX enziminin NSAİ ilaçlar ile inhibisyonu yoluyla, prostoglandin sentezi inhibe edilir. İnflamasyonun önlenmesinde, klasik NSAİ ilaçların temel etkisi COX inhibisyonudur.^[9]

Yakın zamana kadar, siklooksijenazın yapısal ve indüklenebilir (COX-1 ve COX-2) olarak iki formu olduğu kabul edilmekteydi. Ancak yeni çalışmalarda, bir COX-3 izoformundan da söz edilmektedir. COX-1; damar endoteli, trombositler, mide mukozası, ve böbrek tübülleri gibi birçok hücrede homeostazda önemli yeri olan izoenzimdir. Fizyolojik durumlarda, COX-1 aktif durumdadır ve fizyolojik cevapları düzenleyen prostoglandinlerin üretiminde görev alır. İndüklenebilir siklooksijenaz COX-2 ise fizyolojik koşullarda dokularda bulunmaz; ancak, inflamasyon varlığında dokularda indüklenir ve inflamasyona yanıt olarak üretilir. COX-2, inflamasyon, ağrı ve ateş yanıtını sağlayan prostoglandinlerin üretiminde görev alır. NSAİ ilaçlar, etki ve yan etkilerini bu enzimleri inhibe ederek gösterir. NSAİ

ilaçların çoğu, hem COX-1 hem de COX-2'yi farklı oranlarda inhibe eder. Bu yüzden, hem istenen hem de istenmeyen etkiler farklı düzeylerde görülür. Özellikle COX-1 inhibisyonu ile, gastrik epitelyal hücrelerden sitoprotektif prostoglandinler salınamamakta ve klasik NSAİ ilaçlara ait gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri açığa çıkmaktadır. COX-2 seçkif NSAİ ilaçlar, COX-2 enzimini COX-1'e göre yüksek oranda inhibe etmekte, yine doz arttıkça COX-1 inhibisyonu da artmaktadır. Bu nedenle, COX-1 inhibisyonu ilişkili yan etkilerden kaçınmak amacıyla, COX-2 spesifik NSAİ ilaçlar geliştirilmiştir.^[10] Bu grubun üretilmesindeki amaç, GİS, renal ve endotel fonksiyonlarını etkilemeden analjezik etki sağlamak olmuştur. Ancak, yapılan çalışmalarda kardiyak yan etkiler saptanmış ve bu gruptan bazı ilaçlar (rofekoksib, valdekoksisib) piyasadan çekilmiştir.^[6,8] COX-3 izoenziminin bulunması ve sonrasında fare beyni ve insan dokularında varlığının gösterilmesi ile, zayıf COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapan bazı NSAİ ilaçların ve özellikle asetaminofenin etki mekanizmasında bu enzimin inhibisyonun önemli bir yer tutabileceği öne sürülmüştür. Asetaminofen ve

NSAİ ilaçların santral sinir sistemi (SSS)'ne geçerek burada COX-3 inhibisyonu yaptıkları ve bu sayede santral analjezik ve antipiretik etki gösterdikleri düşünülmüştür.^[11] Ancak, COX-3 izoenziminin COX-1'in bir varyantı olduğu ve NSAİ ilaçlar ve asteminofenin analjezik etkinliğinde temel rolü oluşturmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^[12] Bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSORPSİYON, DAĞILIM, ELİMİNASYON

Çoğu NSAİ ilaç, oral alımı takiben hızla emilir ve 2–3 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Gıdalarla birlikte alındıklarında emilimleri gecikebilir ve fenoprofen, sulindak gibi bazılarının sistemik yarılanımı azalabilir. Diklofenak, nabumeton gibi bazı bileşikler ise ilk geçişte veya presistemik eliminasyona uğrar.

Çoğu NSAİ ilaç, plazma proteinlere yüksek oranda bağlanır (%95–99). Bu yüzden, plazma protein konsantrasyonunun değiştiği durumlar ya da NSAİ ilaçlarla aynı protein bölgelerine affinite gösteren diğer ilaçlar, plazma serbest NSAİ ilaç düzeyini arttırarak toksik etkilere yol açabilir. Çoğu NSAİ ilaç vücutta geniş bir dağılım gösterir; SSS'ye santral bir analjezi gösterecek düzeyde geçer. Selekoksisib ise, lipofilik özelliği sayesinde, SSS'ye kolayca taşınır.

NSAİ ilaçların plazma yarılanma ömürleri ($t_{1/2}$) ise oldukça değişkenlik gösterir. Örneğin, ibuprofen ve diklofenak için $t_{1/2}$ 1–4 saat iken piroksikam için bu süre yaklaşık 50 saattir. Hepatik biyotransformasyon ve renal itrah, çoğu NSAİ ilacın temel eliminasyon yoludur.^[8]

Analjezik Etkileri

Önceleri, NSAİ ilaçların periferik nosiseptif cevapları modüle ederek analjezi sağladığı düşünülürdü. Ancak, çalışmalar santral ve periferik şeklinde iki tür etkinin olduğunu göstermiştir.^[13] Periferik etkilerini; siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolları sonucu üretilen prostoglandin ve lökotrienlerin inhibisyonu ile sağlar.^[14] Santral olarak ise; spinal yollarda P maddesi ve N-metil-D-aspartik asit (NMDA), oluşturduğu hiperalejiyi inhibe eder. Santral COX enzimleri tarafından üretilen prostoglandinlerin, ağrının santral iletim mekanizmalarında da rol aldığı, eksitatuvar bir nörotransmitter olan glutamat oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. NSAİ ilaçlar, santral sinir sisteminde opioid ilişkili noradrenerjik yollarda prostoglandin sentez inhibisyonu yapar. Yine, opioid/NSAİ ilaç kombinasyonlarının allodiniyi inhibe etmede sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir.^[15] Ayrıca, diklofenakin analjezik etkisinin naloksan ile antagonize edilebildiği

ve opioid bağımlılarında diklofenakinin yoksunluk belirtilerini azalttığı gösterilmiştir. Bu bilgiler, NSAİ ilaçların santral opioid mekanizmaları aracılığıyla da etki gösterdiğini düşündürmüştür.^[16] Hayvan modellerinde, hipotalamus, ve periaquaduktal gri cevherde NSAİ ilaçların etki bölgelerinin varlığı gösterilmiştir. Yine, NSAİ ilaçların NO (nitrik oksit) ve serotonin yolları üzerinde etkili olduğu da gösterilmiştir.^[17]

YAN ETKİLERİ

Gastrointestinal Sistem

NSAİ ilaçlar, gastrointestinal sistemin hemen her yerinde toksik etkiler gösterebilir. Ancak en sık, mide ve duodenum ülserleri ile buna bağlı olarak gelişen kanama, perforasyon gibi komplikasyonlar görülür.^[18] NSAİ ilaçlara bağlı gelişen gastrik lezyonlar asemptomatik de olabilir. NSAİ ilaçlarla üç ay tedavi alanlarda, yeni gelişen duodenal ve mide ülseri sıklığının %4–15, gastrik ülser sıklığının ise %10–40 arasında olduğu, endoskopik çalışmalarla saptanmıştır.^[19] Bir sistematik derlemede ise NSAİ ilaç alan hastalarda H.pylori pozitif olanların ülser sıklığı, negatif olanların 17,5 katı bulunmuştur.^[20] Maastricht III konsensüsünde; H.pylori eradikasyonu, kronik NSAİ ilaç kullanan hastalarda önemli olsa da, tedaviye proton pompa inhibitörü eklenmesinin H.pylori eradikasyonundan üstün olduğu belirtilmiştir.^[21]

Karaciğer

NSAİ ilaç kullanımına bağlı olarak, karaciğer enzimlerinde hafif yükselme görülebilir. Karaciğer hasarı oldukça nadirdir. Karaciğer enzim düzeyinde normalin üç katından fazla artış olması durumunda ilaç alımı kesilmelidir. Yapılan araştırmalarda, fenilbutazon, diklofenak ve sulindak ile karaciğer toksisitesi daha sık saptanırken, ibuprofen ve ketoprofenle görece daha az bildirilmiştir.^[22] Bir derleme de ise, selekoksisib karaciğer yan etkileri plasebo, ibuprofen ve naproksene benzer ve diklofenaktan daha az bulunmuştur.^[23]

Böbrekler

NSAİ ilaçların böbrekler üzerine oldukça önemli yan etkileri mevcuttur. Akut interstisyel nefrit, renal hipoperfüzyon ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği görülebilir. Özellikle renal perfüzyonun az olduğu durumlarda, akut böbrek yetmezliği riskini oldukça arttırır. Bu nedenle, kalp yetmezliği, hipovolemi ve siroz gibi durumlarda kullanımlarından kaçınılmalıdır.^[5] Kronik kullanımlarda ise, kronik tübulointerstisyel nefrit, analjezik nefropatisi ve buna bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.^[24,25] Analjezik nefropatisi gelişen hastalarda tüm NSAİ ilaçlar bırakılmalıdır.

Pulmoner Yan Etkiler ve Anafilaksi

Astım nöbetleri, bronkospazm anaflaktik şok, anjiyoödem görülebilir.^[26]

Cilt

Akut ürtiker, kronik ürtiker alevlenmesi, eritema nodozum, ilaç bağlı döküntüler ve Stevens-Johnson sendromu gibi etkiler gelişebilir.^[27]

Santral Sinir Sistemi

Psikoz ve kognitif bozukluk, aseptik menenjit gelişimine neden olabilir. Özellikle indometazin ile; tinnitus, işitme kaybı, vertigo, baş ağrısı, konfüzyon, uyku bozukluğu gibi yan etkiler oluşabilir.^[28]

Kardiyovasküler Sistem

NSAİ ilaçlara bağlı olarak, kan basıncında yükselme ve mevcut kalp yetmezliğinde kötüleşme görülebilir. Aspirinin, geri dönüşümsüz COX inhibisyonu yoluyla kanama zamanını uzattığı ve kardiyovasküler olay insidansını azalttığı bilinmektedir. Ancak, düşük dozda dahi olsa, GIS'te kanama riski oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak, çoğu NSAİ ilaç bu kardiyoprotektif etkiden yoksundur. Hatta, düşük doz aspirin ile ibuprofen kombinasyonunda dahi aspirinin kardiyoprotektif etkisi kaybolmaktadır. Bu durumun istisnası ise kardiyak açıdan nötr kabul edilen naproksendir.^[8] Epidemiyolojik çalışmalarda, naproksenin miyokard infarktüsünde %10 kadar azalma sağladığı bildirilse de, aspirinin yerine kardiyoprotektif amaçla kullanılamaz. Kalp yetmezliği açısından ise naproksen; COX-2 inhibitörleri ve ibuprofenden az olsa da diklofenakla yakın düzeyde riskli bulunmuştur.^[29]

Spesifik COX-2 inhibitörleri olan selekoksib, valdekoksisib ve rofekoksible yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, miyokard enfarktüs ve trombotik olay gelişim riskinde artış gözlenmiş ve valdekoksisib ile rofekoksib piyasadan çekilmiştir. Yine, klasik NSAİ ilaçlardan diklofenak, nimesulid, meloksikam gibi COX-2 selektivitesi fazla olan bileşiklerin de kardiyovasküler riskleri olduğu gösterilmiştir. Özellikle doz bağımlı olarak, tüm NSAİ ilaçların kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü riskini arttırdığı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak, ABD ve AB'deki düzenleyici kuruluşlar, tüm NSAİ ilaçların kalp krizi ve inme riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir.^[5,30] Bu nedenle, akut miyokard infarktüsünde, instabil anjina pektoris ve kalp yetmezliği durumlarında, NSAİ tedavisinden kaçınılmalıdır.^[31,32] Kalp yetmezliği dışında kardiyovasküler açıdan ise, kullanımın zorunlu olduğu hallerde en güvenilir ajan naproksen olarak görülmektedir.

PARA-AMİNOFENOL TÜREVLERİ (ASETAMİNOFEN)

Asetaminofen (parasetamol; N-asetil-p-aminofenol) fenasetinin aktif metabolitidir. Yüz yıldan fazla bir süredir analjezik ve anti-piretik olarak kullanılmaktadır. Asetaminofen, ağrılı uyarana karşı eşik değerini yükselterek farklı ağrı etiyojilerinde analjezik etkinlik sağlar. Narkotik ve narkotik olmayan diğer analjeziklerle, barbitüratlarla, kafein, kas gevşeticiler ve uyku ilaçlarıyla çeşitli dozlarda kombinasyonları mevcuttur. Analjezik ve anti-piretik olarak diğer NSAİ ilaçlara güçlü bir alternatifken, anti-inflamatuvar etkinliği bunlara kıyasla oldukça düşüktür. Bu nedenle, kronik inflamatuvar durumlarda kullanımı kısıtlıdır. Asetaminofen iyi tolere edilir ve GIS yan etki insidansı düşüktür. Ancak, akut yüksek doz alımları ciddi karaciğer hasarına neden olabilir. Günlük 2 g'ın altındaki dozların kronik kullanımı, genellikle karaciğer disfonksiyonuna neden olmasa da, özellikle ABD'de asetaminofen-narkotik ilaç kombinasyonlarının aşırı kullanımı karaciğer toksisitesine olan farkındalığı arttırmıştır.

Etki Mekanizması

Analjezik ve anti-piretik etkinliği aspirine benzer olmasına karşın, anti-inflamatuvar etkinliği düşüktür. Benzer özellikler göstermesine karşın anti-inflamatuvar etkisinin diğer COX inhibitörlerinden zayıf olması, farklı etki mekanizmalarına sahip olduğunu düşündürmüştür.^[33,34] İn vitro ortamda ise, sağlıklı gönüllülerin kanında 1000 mg dozun %50 COX 1 ve 2 inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Yine, COX inhibitörlerinin analjezi sağlamadığı, bazı modellerde etkili olduğu gösterilmiştir. Olası etki mekanizmaları olarak; COX inhibisyonu, P maddesi, endojen opioid sistemi, serotonin ve NO yolağı üstüne etkisi, kannabinoid reseptörlerine etkisi sayılabilir.^[35-37] Asetaminofenin periferde zayıf, santralde ise güçlü prostoglandin inhibisyonu yaptığı belirtilmiştir.^[38] Buna neden olarak, periferik inflamasyon alanında bolca bulunan peroksit iyonların varlığında asetaminofenin COX inhibisyonu etkisinin düşük olması gösterilmiştir.^[39] Beyinde ise peroksit yoğunluğu daha azdır. Bir diğer görüş ise, asetaminofenin santral sinir sistemine daha kolay geçtiği ve beyinde COX-3 inhibisyonuyla anti-piretik ve analjezik etki sağladığıdır.^[40] Buna karşın, COX-3 inhibisyonun asetaminofen etki yolağında bir rolü olmadığına dair de pek çok kanıt sunulmuş olup, hangi COX varyantının asıl etkili olduğu veya bahsedilen diğer yolların (serotonin vb.) ne derece katkıda bulunduğu henüz netlik kazanmamıştır.^[41]

Absorpsiyon, Dağılım ve Eliminasyon

Asetaminofenin oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 30-60

dk içinde ulaşır ve yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Vücut sıvılarında dağılımı görece eşittir. Diğer NSAİ ilaçlara göre plazma proteinlere daha az bağlanır. Glukronik asit (%60), sülfürik asit (%35) ve sistein (%3) hepatik konjugasyona uğrayarak, terapötik dozlarda tamamına yakını bir gün içinde idrarla atılır.^[8]

Terapötik Kullanımı

Asetaminofen, birçok ağrılı durumda ilk tercih ilaçtır. Yine, diğer NSAİ ilaçların kontrendike olduğu peptik ülser vb. durumlarda tercih edilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA) 2009 yılında yayımladığı önerilerinde, 4 g/gün olan maksimum dozun ciddi karaciğer hasarı ve ölüme yol açabildiğini belirterek, günlük maksimum dozunun 3000 mg'a, tek seferde alınan maksimum dozunun ise 1000 mg'dan 650 mg'a düşürülmesini tavsiye etmiştir. Yine, tablet, kapsül ve süspansiyonların içeriğinin 325 mg'a düşürülmesi önerilmiştir. Alkolizm, kötü beslenme, genetik risk faktörleri ve ilaç etkileşimleri gibi risk faktörlerini varlığında, hepatotoksisitenin terapötik dozlarda dahi gelişebildiği bildirilmiştir. Bu öneriler ve güncel rehberlere dayanarak, 2011 yılında ABD'deki üretici firma tarafından gönüllü olarak, Tylenol isimli asetaminofen preparatlarının maksimum dozu 3000 mg, preparat içerikleri 325 ve 500 mg olarak yeniden düzenlenmiştir.

Yan Etkiler

Terapötik dozlarda, kardiyovasküler, pulmoner sistem, trombositler ve koagülasyon üzerinde etkisi yoktur. Epidemiyolojik çalışmalarda, GİS yan etkilerinin diğer NSAİ ilaçlara göre daha az görüldüğü belirtilmiştir. Nötropeni, pansitopeni, hemolitik anemi, böbrek hasarı gibi etkiler de bildirilmiştir. Karaciğer hasarı ise doz ilişkilidir. Klasik bilgi olarak, 7,5 g üstündeki akut toksikasyonların karaciğer hasarına yol açtığı söylenece, 4 g'ın altındaki dozlarda dahi bu etki görülebilmektedir. En ciddi akut yan etki, fatal karaciğer nekrozudur. Renal tübül nekroz ve hipoglisemik koma da görülebilir. Glukoronat ve sülfat konjugasyon yolları doyunluğa eriştikçe, daha fazla miktarda asetaminofen, Cytochrome P (CYP) aracılı N hidroksilasyona uğrayarak N-Acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) metabolitini oluşturur. NAPQI, normalde hızla glutatyonla konjuge edilerek metabolize edilir. Yüksek doz asetaminofen alımında ise, karaciğer glutatyon rezervi hızla tükenir. Reaktif NAPQI metaboliti karaciğerin yapısına ve enzimatik sistemine hasar verir. Yine glutatyonun tükenmesi ile, karaciğer oksidatif streslere ve apoptoza açık hale gelir. CYP enzim sistemini indükleyen (alkolizm vb.) veya glutatyon düzeyini azaltan (malnütrisyon vb.) durumlar karaciğer hasarına duyarlılığı artırır.^[8] Karaciğer hasarında semptomlar ilk iki gün

inde ortaya çıkar. Subkostal ağrı, anoreksi ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Renal yetmezlik görülebilir. Enzim düzeyleri 72-96 saatte pik yapar. Ensefalopati ve koagülopati, kötü prognoz göstergesidir. Asetaminofen toksisitesinde, aktif kömür, N-asetil sistein ve agresif destek tedavileri yer alır. N-asetil sistein, NAPQI metabolitini detoksifiye eder.^[42]

NSAİ İLAÇLARIN KULLANIM İLKELERİ

- Tedaviye mümkün olan en düşük dozla başlanıp hasta yanıtı izlenmelidir. Ancak, NSAİ ilaçların doz-yanıt eğrisinde tavan etki görülür. Yani, analjezik etkinlik bir noktadan sonra artış göstermezken, yan etkiler artmaya devam eder.
- Birden fazla NSAİ ilacın kombine kullanımı, ek yarar sağlamazken toksisiteleri artırır. Ancak, NSAİ ilaçlar ile asetaminofen kombinasyonunun sinerjistik analjezik etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Özellikle bu iki ilacın düşük dozlarda kombine edilmesiyle, yan etki insidansında da azalma gözlenebilir.^[7]
- Opioid ilaçların, NSAİ ilaçlar veya asetaminofen ile kombinasyonunda da, hem nöropatik hem de inflamatuvar ağrı tedavisinde sinerjistik etkiler sağlandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, bu kombinasyonlar sayesinde düşük doz ilaç kullanımı sağlanarak yan etki insidansında azalma elde edilebilir.^[43]
- NSAİ ilaçlara yanıt kişiden kişiye değişebilir. Bir NSAİ ilaçtan yarar sağlanmadığında diğer bir NSAİ ilaç denenebilir.
- Uzun süreli kullanımlarda hasta, aralıklara kan üre azotu, kreatinin, karaciğer enzimleri, gaitada gizli kan ile takip edilmelidir.
- Hastalar mutlaka kardiyovasküler hastalık, kanama bozuklukları, böbrek hastalıkları, astım, alerji öyküsü, kullanılan diğer ilaçlar açısından dikkatle sorgulanmalıdır.
- Gebelerde (asetaminofen dışında) kullanımından kaçınılmalıdır.^[7,44]

NSAİ İLAÇLARIN KRONİK BOYUN VE BEL AĞRISINDA ETKİNLİĞİ

Kronik bel ağrısında NSAİ ilaçların etkinliğinin değerlendirildiği güncel Cochrane derlemesinde; NSAİ ilaçlar plasebodan daha etkili bulunmuş, 56 günlük (IQR: 13-91) takip sonucunda 100 puanlık görsel analog skalada ortalama 7 puanlık iyileşme saptanmıştır. Ancak, kanıt düzeyi düşük kalitede bulunmuştur. Engelliliği azaltmada da, benzer şekilde, NSAİ ilaçlar plasebodan üstün saptamıştır. Yan etki

profili açısından plasebo ile anlamlı fark saptanmasa da, küçük örneklem büyüklükleri ve kısa takip süreleri nedeniyle, yan etkilerin gerçekte olduğundan az görüldüğü yorumu yapılmıştır. NSAİ ilaçların uzun dönem güvenilirlikleri hakkında kesin kaniya varılmadığı belirtilmiştir. Hem klasik NSAİ ilaçlar arasında hem de klasik NSAİ ilaçlar ile COX2 selektif ilaçların karşılaştırmasında, herhangi bir etkinlik farkı saptanmamıştır. Derlemeye dahil edilen bir çalışmada ise, asetaminofen ile diflunisal arasında analjezik etkinlik açısından fark bulunmamıştır.^[45] Kronik bel boyun ağrılarının, her zaman nonspesifik karakterde olmayıp nöropatik ağrı komponentinin de eşlik edebildiği bilinmektedir. Nöropatik ağrıda oral NSAİ ilaçların etkinliğinin değerlendirildiği son Cochrane derleminde; nöropatik komponentin olduğu kronik bel ağrısında, oral NSAİ ilaçların ağrıyı azaltmada hiç bir anlamlı etkisi olmadığı belirtilmiştir.^[46]

Sonuç olarak; asetaminofen ve NSAİ ilaçlar, kronik boyun ve bel ağrılarının tedavisinde kısa süreli ve ilk basamak olarak kullanılabilir. Ancak, özellikle ağrının nöropatik komponentinin olduğu durumlarda etkisiz olmaları, uzun dönem güvenilirliklerinin az olması ve yan etki profilleri nedeniyle, bu alanda kullanım alanı kısıtlı kalmaktadır. Opioid ilaçlar ile düşük dozlarda kombinasyonları ise, sinerjistik etki göstermeleri ve yan etkilerden kaçınmak adına, alternatif olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein S, Ostelo R, Verhagen A, Koes B, van Tulder MW. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2011;20(1):40-50. [Crossref](#)
- Vogt MT, Kwok CK, Cope DK, Osial TA, Culyba M, Starz TW. Analgesic usage for low back pain: impact on health care costs and service use. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(9):1075-81.
- Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(3):206-19. [Crossref](#)
- McCarberg B, Gibofsky A. Need to develop new nonsteroidal anti-inflammatory drug formulations. *Clin Ther* 2012;34(9):1954-63. [Crossref](#)
- Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care* 2013;19(14 Suppl):s267-72.
- Yentür EA. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar. I. Ağrı Bülteni 2006;1.
- Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006;121(1):22-8.
- Grosser T, Smyth EM, FitzGerald GA. Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw Hill Medical; 2012. p.959-1004.
- Melli M, Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar. In: Kayaalp SO. editör. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 11. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş 2005; p.837-70.
- Katz JA. COX-2 inhibition: what we learned –a controversial update on safety data. *Pain Med* 2013;14 Suppl 1:S29-34. [Crossref](#)
- Ayoub SS, Colville-Nash PR, Willoughby DA, Botting RM. The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;538(1-3):57-65.
- Graham GG, Robins S-A, Bryant KJ, Scott KF. Inhibition of prostaglandin synthesis in intact cells by paracetamol (acetaminophen). *InflammoPharmacology* 2001;9(1):131-42. [Crossref](#)
- Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaeferbeke T, Dehais J. Where are peripheral analgesics acting? *Ann Rheum Dis* 1993;52(1):1.
- Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A, Coleman RA, Grubb BD. PGI2-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett* 1991;124(1):5-8.
- Steiner AA, Li S, Llanos-Q J, Blatteis C. Differential inhibition by nimesulide of the early and late phases of intravenous- and intracerebroventricular-LPS-induced fever in guinea pigs. *Neuroimmunomodulation* 2002;9(5):263-75.
- 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;41(4):299-332.
- Furst DE, Manning DC. Future directions in pain management. *Clin Exp Rheumatol* 2000;19(6 Suppl 25):S71-6.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330(18):1287-94. [Crossref](#)
- Griffin MR1, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114(4):257-63.
- Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):130-42.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakili N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
- Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K, Patel M, McClain CJ. Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2009;13(2):277-94. [Crossref](#)
- Soni P, Shell B, Cawkwell G, Li C, Ma H. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25(8):1841-51. [Crossref](#)
- Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003;325(6):349-62.
- Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995;15:214-27.
- Goodwin SD, Glenny RW. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Associated Pulmonary Infiltrates With Eosinophilia: Review of the Literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction Reports. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1521-4.

27. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS, SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30(10):2234-40.
28. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med* 1991;151(7):1309-13.
29. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* (London, England) 2013;382(9894):769-79. [Crossref](#)
30. FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 2002;89(6A):26D-32D.
31. Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004;44(2):140-5.
32. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):1968-78.
33. Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1994;103:1-44.
34. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol* 2004;56(5):605-10.
35. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005;12(1):46-55.
36. Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur J Pharmacol* 2004;503(1-3):209-10.
37. Pickering G, Esteve V, Lorient MA, Eschaliere A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(1):47-51.
38. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(10):7130-5.
39. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(1):9-19.
40. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(21):13926-31.
41. İlkaya F, Yılmaz MZ, Karakuş O. Parasetamol ve Siklooksijenaz Enzim İnhibisyonu. *J Exp Clin Med* 2013;30:9-14.
42. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 2008;359(3):285-92. [Crossref](#)
43. Shinozaki T, Yamada T, Nonaka T, Yamamoto T. Acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs interact with morphine and tramadol analgesia for the treatment of neuropathic pain in rats. *J Anesth* 2015;29(3):386-95. [Crossref](#)
44. Katz JA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. In: Raj PP, editor. *Practical Management of Pain*, 3rd ed. St Louis; 2000. p.477-88.
45. Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *The Cochrane Library*; 2016.
46. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD010902. [Crossref](#)