

NONOPIOİD ANALJEZİK İLAÇLAR

Derya GÜNER¹
Damla YÜRÜK²
Osman Nuri AYDIN³

ÖZET

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerindeki temel mekanizma, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu ile prostaglandin biyosentezinin inhibe edilmesidir. Asetilsalisilik asit diğer NSAİİ'lerden farklı olarak COX enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Asetaminofenin analjezik etkisinin lipooksijenaz ve siklooksijenaz üretimini baskılama, inen ağrı yollarını inhibe eden endojen opioid salınımını artırma ve endokannabinoid sistem üzerinden olduğu düşünülmektedir.

Opioid kullanımını gerektirmeyen veya opioid kullanım çekincesi olan hafif ve orta şiddette kanser ağrılı hastalarda, birinci basamakta asetaminofen ve diğer NSAİİ'ler tercih edilmektedir. Kanser ağrısında farklı NSAİİ'lerin etkinliği ve yan etkileri açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Kanser ağrısında önerilen basamak tedavisinin üçüncü aşamasında opioidlere NSAİİ'lerin eklenmesinin faydalı olduğu belirtilmektedir. NSAİİ'lerin belirli kanser türleri üzerine olumlu pek çok etkileri olduğu bildirilmektedir. Antikanser etkinliğinden yararlanmak için NSAİİ kullanma eğilimi olsa da pek çok sistemik yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı uygun değildir.

NSAİİ'lerin artan dozları ile birlikte yan etkilerinin de arttığı akılda tutularak, en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Kombinasyon tedavileri yerine tek ilaç tercih edilmelidir.

¹ Uzm. Dr., SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Algoloji BD., guner.derya@yahoo.com

² Uzm. Dr., SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Algoloji BD., damlayuruk@hotmail.com

³ Prof. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji BD., onaydin1@gmail.com

lılığı arttırıcı, invazyon ve metastazı azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir (62-64).

İnflamasyon kansere yatkınlık sağlıyorsa inflamatuvar molekülleri (COX-2, NF-Kb, VEGF) hedef alan tedaviler kanserin önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabilir (65). NSAİİ'lerin kanser önleyici etkisi çoğunlukla eikosanoid yolağı üzerine olan etkileri ile gerçekleşmektedir (66). COX-2 izoformunun keşfinden sonra, çok çeşitli kanserli dokuda ekspresyonunun yüksek olduğu ve birçok hücre işlevini kontrol ettiği anlaşıldığından selektif COX-2 inhibitörleri daha kapsamlı bir şekilde incelenmişlerdir (67). Ayrıca COX-2'den bağımsız yolların NSAİİ'lerin kanserden koruyucu etkisine katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Ailesel adenomatöz polipozisli (FAP) hastalarda kullanılan NSAİİ'ler, bağırsak adenomlarının boyutunu, sayısını ve kolorektal adenomların oluşumunu rektal mukozadaki PG seviyelerini etkileyerek azaltmakta ve FAP tedavisinde farmakolojik bir yardımcı olarak kullanılmaktadır (68-70). Düzenli NSAİİ'lerin kullanımının hem kolon hem de mide kanseri riskini azalttığı, kolon ve skuamöz hücreli karsinomda apoptozu indüklediği ve pankreas tümörlerinin büyümesini engellediği gösterilmiştir (71). NSAİİ'lerin aktivitesi gastrointestinal kanserlerle sınırlı değildir. Diklofenak ve meloksikamın glioblastoma multiforme hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmektedir (72). Epidemiyolojik çalışmalarda NSAİİ'lerin kullanımı ile over kanseri insidansı arasında ters bir ilişki bulunmuştur (73).

Birçok deneysel, epidemiyolojik ve klinik çalışmanın bulguları, NSAİİ'nin (özellikle selektif COX-2 inhibitörlerinin) umut verici anti-kanser ajanlar olduğunu göstermektedir. Ancak bu etkilerin altında yatan kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Selektif COX-2 inhibitörlerinin kronik kullanımı ile ilişkili artan kardiyovasküler risk nedeniyle COX sisteminin kanser tedavisinde bir araç olarak nasıl kullanılabileceğini tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

SONUÇ

NSAİİ'ler hafif ve orta dereceli kanser ağrısının giderilmesinde etkilidir. Farklı NSAİİ'lerin etkinliği ve yan etkileri açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Zayıf opioidler ve NSAİİ'lerin kombinasyonunun, tek başına NSAİİ'lerin etkinliğinden farklı olmadığı bildirilmektedir. NSAİİ'lerin güçlü opioidler ile birlikte uygulanmasının opioid doz koruyucu etkisi mevcuttur ancak bu kombinasyonun opioid yan etkilerini azalttığına dair net veri yoktur (74). Kanser ağrısı için DSÖ tarafından belirlenen basamak tedavisinde üçüncü basamakta opioid yanına bir NSAİİ eklenmesinin faydalı olduğu belirtilmektedir (75).

Asetaminofenin kanser ağrısı üzerine etkisini değerlendiren çalışma sayısı nispeten daha azdır. Birçok çalışma diğer analjeziklerle kombinasyonunu değerlendirmektedir. Bu nedenle mevcut veriler tek başına asetaminofenin kanser ağrısı üzerine etkisini değerlendirmede yetersizdir. Yapılan son çalışma verilerine göre NSAİİ'lerin belirli kanser türleri üzerine antitümör etkileri olduğu bildirilmektedir (76). Bu nedenle kanser insidansını azaltmak için uzun süreli NSAİİ kullanma eğilimi olsa bile advers yan etkiler olabileceği de akılda tutulmalıdır (77).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Expert Committee. Cancer pain relief and paliative care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.
2. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. Am J Ther 2000;7(2):115-121. doi: 10.1097/00045391-200007020-00008.
3. Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. Drugs Aging 2007;24:121-131. doi: 10.2165/00002512-200724020-00004.
4. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: Focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol 2005;32:2218-2224. PMID: 16265706
5. Dreser H. Pharmacologisches uber Aspirin (Acetylsalicyl-saure). Pflugers Arch1899;76:306-318.

6. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirinlike drugs. *Nature New Biology* 1971;231:235-237. doi: 10.1038/newbio231232a0.
7. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2002;3:50-59. doi: 10.1016/s1098-3597(01)90069-9.
8. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:221-226. doi: 10.1097/01.bor.0000218940.04613.cc.
9. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. *Circulation* 2007;115:1634-1642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424.
10. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105-118. doi: 10.2147/JPR.S75160.
11. Radbruch L, Elsner F. Emerging analgesics in cancer pain management. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:151-171. doi: 10.1517/14728214.10.1.151.
12. Melli M, Kayaalp SO. (2012). Non-Steroidal Antiinflatuar ilaçlar. Kayaalp SO (Ed). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (13. Baskı, s 869-902). Pelikan Yayıncılık.
13. Ricciotti E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
14. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; 20;23(12):2840-2855. doi: 10.1200/JCO.2005.09.051.
15. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11:81-110. doi: 10.18433/j3t886.
16. Dural EAO. (2002). Farmakoloji (3.Baskı, s 264-305). Nobel Tıp Kitabevleri.
17. Long DM. (2002). Ağrı, Çağdaş Tanı ve Tedavi. Tosun AH. (çeviri, 2.baskı, s23-30). İstanbul: And Yayınevi.
18. Özalp Dural EA. (2002). Farmakoloji. Nobel Tıp Kitabevleri.
19. Carson JL, Willett LR. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An overview of the epidemiological evidence. *Drugs*1993; 46:243-248. doi: 10.2165/00003495-199300461-00063.
20. Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm* 2013;19(9 Suppl A):S3-S19. PMID: 24261788.
21. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592-1601. doi: 10.1002/art.27412.
22. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(Suppl 5):5-31. PMID: 16247187.
23. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738. doi: 10.1038/ajg.2009.115.
24. Madigan D, Sigelman DW, Mayer JW, et al: Under-reporting of cardiovascular events in the rofecoxib Alzheimer disease studies. *Am Heart J* 2012;164:186-193. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.002.
25. Wong M, Chowienczyk P, Kirkham B. Cardiovascular issues of COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Australian Family Physician* 2005; 34(11): 945-948.PMID: 16299629.
26. Brooks PM. (2000). NSAIDs. Klippel JH, Dieppe PA (Eds). *Textbook of Rheumatology* (2th ed.352-356). London: Harcourt Publisher Ltd.
27. Solomon DH. NSAIDs: Overview of adverse effects. *Up To Date* 17.2. 2009.
28. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:221-226. doi: 10.1097/01.bor.0000218940.04613.cc.
29. Simon RA. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. *Up To Date* 17.2.2009.
30. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(4):294-312. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.001.
31. Roberts LS, Marrow JD. (2001). Analgesic-Antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Limbird LE, Hardman JG (Eds). *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (10th ed. pp 687-703). USA: The McGraw-Hill Companies.
32. Kayaalp SO. (2000). Non steriodal anti inflamatuvar ilaçlar. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji (9. Baskı, Cilt 2, s 1032-1039). Ankara: Feryal Matbaacılık San ve Tic. Ltd.Şti.
33. Clappers N, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart* 2007;93:258-265. doi: 10.1136/hrt.2005.071209.
34. Ridker P, M Cushman, M Stampfer, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979. doi: 10.1056/NEJM199704033361401.
35. Nieth P.(1991). Aspirinin Terapötik Uygulamaları. Zichner R (Ed). (çeviri s 7-67). İstanbul:Bayer Türk San. Ltd. Şti.
36. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, et al: Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: A randomized controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:309-314. doi: 10.1007/s00228-010-0975-2.
37. Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:917-920. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03911.x.
38. Rodriguez RF, Castillo JM, Del Pilar Castillo M, et al. Codeine/acetaminophen and hydrocodone/acetaminophen combination tablets for the management of chronic cancer pain in adults: A 23-day, prospective, double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther* 2007;29:581-587. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.04.004.
39. Paunescu H, Coman OA, Coman L, et al: Cannabinoid system and cyclooxygenases inhibitors. *J Med Life* 2011;4:11-20.PMID: 21505570.
40. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1677-1690. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8356.

41. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al: The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer: A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012;26:305-312. doi: 10.1177/0269216311428528.
42. Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004; 15;22(16):3389-3394. doi: 10.1200/JCO.2004.09.122.
43. Sima L, Fang WX, Wu XM, et al. Efficacy of oxycodone/paracetamol for patients with bone-cancer pain: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(1):27-31. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01239.x.
44. Straube C, Derry S, Jackson KC, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD006601. doi: 10.1002/14651858.
45. Walter RB, Milano F, Brasky TM, et al. Long-term use of acetaminophen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hematologic malignancies: results from the prospective Vitamins and Lifestyle (VITAL) study. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2424-2431. doi: 10.1200/JCO.2011.34.6346.
46. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer* 2014;134(2):384-396. doi: 10.1002/ijc.28093.
47. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790-804. doi: 10.1096/fj.03-0645rev.
48. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2012;11(1):52-64. doi: 10.2174/187152312803476255.
49. Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988;28:S47-S54. doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb05977.x.
50. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2756-2765. doi: 10.1200/JCO.1994.12.12.2756.
51. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD005180. doi: 10.1002/14651858.
52. Stambaugh J. Analgesic efficacy, safety and acceptability of zomepirac sodium in comparison to morphine sulfate in the treatment of pain secondary to malignancy. *Curr Ther Res* 1982; 31:922-929.
53. Tonachella R, Curcio C, Grossi E. Diclofenac sodium in cancer pain: A double-blind with in patients comparison with pentazocine. *Curr Ther Res* 1985;37:1130-1133.
54. Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. *Curr Ther Res* 1993;53:435-439.
55. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al: The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer: A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012;26:305-312. doi: 10.1177/0269216311428528.
56. Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm* 1985; 4:53-58. PMID: 3971683.
57. Bjorkman R, Ullman A, Hedner J. Morphinesparing effect of diclofenac in cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:1-5. doi: 10.1007/BF00315271.
58. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of antiinflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: Effects on dose-escalation and a pharmaco-economic analysis. *Eur J Cancer* 2002;38:1358-1363. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00102-8.
59. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al: The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer: A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012;26:305-312. doi: 10.1177/0269216311428528.
60. Wang D, Dubois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006;55(1):115-122. doi: 10.1136/gut.2004.047100
61. de Groot DJ, de Vries EG, Groen HJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61(1):52-69. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.001.
62. Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in organ-specific metastasis. *Contrib Microbiol* 2006;13:191-199. doi: 10.1159/000092973.
63. Jana NR. NSAIDs and apoptosis. *Cell Mol Life Sci* 2008;65,1295-1301. doi: 10.1007/s00018-008-7511-x.
64. Arun B, Goss P. The role of COX-2 inhibition in breast cancer treatment and prevention. *Semin Oncol* 2004;31:22-29. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.03.042.
65. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci* 2020;9;21(7):2605. doi: 10.3390/ijms21072605.
66. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: Case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Int J Epidemiol* 2007;36:951-957. doi: 10.1093/ije/dym193.
67. Kanaoka S, Takai T, Yoshida K. Cyclooxygenase-2 and tumor biology. *Adv Clin Chem* 2007;43:59-78. PMID: 17249380.
68. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342(26):1946-1952. doi: 10.1056/NEJM200006293422603.
69. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355(9):885-895. doi: 10.1056/NEJMoa061652.
70. Grösch S, Maier TJ, Schiffmann S, et al. Cyclooxyge-

- nase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):736-747. doi: 10.1093/jnci/djj206.
71. Fecker LE, Stockfleth E, Braun FK, et al. Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac/hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP. *J Invest Dermatol* 2010;130(8):2098-2109. doi: 10.1038/jid.2010.40.
 72. Wakimoto N, Wolf I, Yin D, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress glioma via 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Cancer Res* 2008;68(17):6978-6986. doi: 10.1158/0008-5472.
 73. Wernli KJ, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Inverse association of NSAID use and ovarian cancer in relation to oral contraceptive use and parity. *Br J Cancer* 2008;98(11):1781-1783. doi: 10.1038/sj.bjc.6604392.
 74. Kongsgaard U, Kaasa S, Dale O, et al. Palliative Treatment of Cancer-Related Pain. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) 2005; 09-2005. PMID: 29320015.
 75. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2012;26(4):305-312. doi: 10.1177/0269216311428528.
 76. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2605. doi: 10.3390/ijms21072605. doi: 10.3390/ijms21072605.
 77. Lee SK, Dawson J, Lee JA, et al. Management of cancer pain: 1. Wider implications of orthodox analgesics. *Int J Gen Med* 2014;7:49-58. doi: 10.2147/IJGM.S42187.