

KRONİK BEL AĞRISINDA FLURBİPROFENİN ETKİNLİĞİ: PLASEBO KONTROLLÜ ÇİFT KÖR ÇALIŞMA

Zeynep Güven¹, Demet Ofluoğlu¹, Nadire Özaras¹, Önder Kayhan¹

ÖZET

Dünyada kronik bel ağrısı artan insidansı, sosyal ve medikal etkileri nedeniyle majör bir problemdir. Daha çok çalışan gençleri ve orta yaş grubundan insanları etkiler. Bu çalışmada steroid olmayan bir anti-enflamatuar ilaç olan flurbiprofenin kronik bel ağrısı üzerine etkinliğini araştırmayı amaçladık. Hastalar 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 100 mg'lık flurbiprofen tabletlerinden günde iki kez olmak üzere toplam 200 mg., ikinci gruba ise plasebo verildi. Hastalar çalışmanın başlangıcında, birinci ve dördüncü haftalarda Artrit Etki Ölçeği (AEÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Görsel Analog Skalası (GAS) ile değerlendirildi. Ayrıca ilacın etkinliği 4 dereceli bir skala ile sorgulandı. Yan etkiler ve laboratuvar değerleri dökümente edildi. Tedavi grubunda AEÖ ile ölçülen duyu durumu ile hekim ve hastanın değerlendirdiği 4 dereceli ilaç etkinliği skalası skorlarında 4. haftada istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülürken, 1. hafta skorlarında bir değişme görülmedi.

Çalışmamızda flurbiprofen kullanımının kronik bel ağrısında depresyon skorlarını etkilemediği ancak analjezik yönden semptomatik etkinliği sebebi ile fonksiyonel durumda iyileşmeye yol açtığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Flurbiprofen, kronik bel ağrısı.

SUMMARY

EFFICACY OF FLURBIPROFEN IN THE TREATMENT OF CHRONIC LOW BACK PAIN: A DOUBLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

Chronic low back pain is major challenge for all societies because of its increasing incidence, social and medical implications. This condition continues to affect a significant proportion of working population among the young and middle-age adults. Forty patients diagnosed as chronic low-back pain were enrolled in a double blind, randomized trial designed to investigate the clinical efficacy of flurbiprofen. Each group consisted of 20 patients receiving either 100 mg flurbiprofen tablets twice daily (BID) or placebo respectively. Clinical evaluation was realized by the patient on a pain visual analogue scale (VAS), four point verbal rating scale for general (both for patient and physician) well-being, Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) and Beck Depression Scale (BDS) at baseline and on weeks 1 and 4. Adverse events and laboratory assessments were documented. The affect subgroup of AIMS questionnaire and both patient's and physician's verbal rating scale scores showed statistically significant differences in favor of flurbiprofen group on week 4 but no difference on week 1.

This study shows that the use of flurbiprofen in chronic low back pain has no effect on depression scores. But due to its analgesic and symptomatic effect, it may help to restore the functional status of the chronic low back pain patients.

Key Words: Flurbiprofen, chronic low back pain.

GİRİŞ

Endüstrileşen dünyada belli başlı ağrı sebepleri içerisinde ikinci sırada yer alan bel ağrısı, bir hastalık değil bir semptomdur. Çeşitli hastalıklardan kaynaklanabilir ve başta psikolojik olmak üzere çe-

şitli faktörlerden etkilenebilir. Bel ağrısı gelişimini artıran risk faktörleri meslekle ilgili ve kişisel faktörler olarak iki gruba ayrılabilir. Meslekle ilgili olanlar içinde ağır kaldırma, çekme-itme, dönme, kayma,

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul

uzun süre vibrasyona maruz kalma gibi faktörler bulunurken, kişisel risk faktörleri içerisinde yaş, antropometrik faktörler, postural durumlar, sigara ve psikolojik faktörler sayılabilir (1,2). İnsidansı kadın ve erkeklerde eşit olarak bildirilmiş olmakla birlikte, oran 60 yaşından sonra osteoporoz etkisiyle kadınlar lehine artış göstermektedir. (1) Bel ağrısı tüm dünyada çalışan popülasyon arasında iş kaybına en sık neden olan disfonksiyonların başında gelmektedir (1,3). ABD’de her yıl 25 milyon kişi bel ağrısı sebebiyle 1 veya daha fazla gün işine gidememektedir. Yurdumuzda bel ağrısının neden olduğu iş gücü kaybının ve bu durumun yol açtığı ekonomik kaybın boyutları kesin olarak bilinmemekle birlikte, mekanik kaynaklı kronik bel ağrılarının oldukça yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olduğu aşikardır. Günümüzde mekanik kaynaklı kronik bel ağrılarının tedavisi yaklaşımları farklılıklar göstermektedir. Bel ağrılarında tedavinin amacı iyileşiminin doğal seyrini hızlandırarak, etkilenen anatomik yapıların rahatlamasını sağlamak, ağrı üzerine etkili faktörleri ortadan kaldırmak ve hastayı en üst fonksiyonel düzeye ulaştırmaktadır.

Hastanın en belli başlı yakınması olan ağrının düzenlenmesi serebral korteksten başlamak üzere, beyin sapı, medulla spinalis ve periferik düzeyde gerçekleşmektedir. Egzersizler, bel bölgesine uygulanan manipülasyonlar ve fizik tedavi ajanları daha çok beyin sapı ve medulla spinalis düzeyinde etkili olurken, bel ağrılarında en çok kullanılan ilaçlar olan prostaglandin sentez inhibitörü steroid olmayan anti-enflamatuarların etkisi periferik düzeyde ortaya çıkmaktadır. Flurbiprofen fenilalkanoik asit alt grubuna ait steroid olmayan anti-inflamatuar (SOAEİ) bir ilaç olup oldukça potent bir analjezik etkiye sahiptir. Doruk serum düzeyine oral alımı takiben 1-2 saat içinde ulaşmakta, eliminasyon yarı ömrü ise 6 saat kadar sürmektedir. İlacın diğer SOAEİ lar gibi başlıca yan etkisi gastrointestinal sis-

tem üzerine olup, değişik çalışmalarda %5 ve 15 arasında değişen oranlar verilmektedir. İlacın maksimum günlük kullanım dozu 300 mg. olarak verilmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı kronik bel ağrılı olgularda flurbiprofenin plaseboya oranla ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve psikolojik durum üzerine olan etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı “Bel Ağrısı Polikliniği”ne başvuran ve yapılan fizik muayene ve tetkikler sonucu kronik bel ağrısı tanısı konmuş 40 hastada randomize çift kör plasebo kontrollü olarak gerçekleştirildi. Flurbiprofenin analjezik etkisinin yanı sıra fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve psikolojik durum üzerine olan etkisi gözlenerek, kronik bel ağrısı tedavisi sırasındaki yeri araştırıldı.

İlacın etkinliği tüm kontrollerde 1’den 4’e kadar derecelendirilerek hekim ve hasta tarafından ayrı ayrı değerlendirildi (1: değişiklik yok, 2: daha kötü, 3: daha iyi, 4: mükemmel). Ağrı ölçümünde ise 10 cm’lik “Görsel Analog Skala”dan (GAS) yararlanıldı. Tüm kontrollerde yan etki sorgulaması yapıldı.

Çalışmaya 20-65 yaş arası cinsiyet farkı gözetilmeksizin 6 ay ve daha uzun süreli bel ağrısı öyküsü bulunan hastalar alındı. Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar ise çalışma dışı bırakıldı:

1. Gastrointestinal kanama, peptik ülser, kanama diatezi, böbrek-karaciğer-kalp yetmezliği bulunanlar
2. Flurbiprofene ve diğer steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara karşı allerjik reaksiyon, astım, ürtiker öyküsü olanlar.
3. Kök basısına yol açan ekstrüde veya sekestre disk hernisi olan, bacak ağrısı ve alt ekstremitelerde nörolojik defisiti bulunan hastalar.
4. Lomber bölgede selim veya habis tümörü bulunanlar.

5. Sistemik veya lomber bölgede lokalize enfeksiyonu olanlar

6. Omurgada kırık öyküsü olanlar

7. Kas-iskelet sistemi tutulumu ile seyreden ciddi metabolik hastalığı bulunanlar

8. Konnektif doku ve enflamatuar romatizmal hastalığı bulunanlar

9. Hamilelik veya laktasyon dönemindeki kadın hastalar.

İstatistiksel değerlendirme Windows altında SPSS programı ile Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Grupların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri

	Tedavi Grubu (n=20)	Plasebo Grubu (n=20)
Yaş (yıl)		
ortalama±ss	47,13±17,48	46±13,03
Cinsiyet		
Kadın	11	12
Erkek	9	8
Ağrı Süresi (ay)		
ortalama±ss	9,5±9,6	6,9±5,4
GAS	6,3±2,1	7,1±1,3
AEÖ		
Duygu-durum	3,79±1,55	4,53±2,05
Fiziksel Durum	2,67±1,31	3,16±1,44
Sosyal Etkileşim	3,09±2,4	4,07±1,57
BDÖ	§14,6±13	16,5±7,5

Flurbiprofen alan grupta AEÖ ile ölçülen duygu-durum alt grubunda 1. ve 4 haftanın sonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p<0.05$). AEÖ'nin fiziksel durum alt grubunda her iki grubun başlangıç ve dördüncü hafta sonunda elde edilen skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmekle birlikte ($p<0.05$), iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Sosyal etkileşim alt grubunun skorlarında her iki grupta başlangıç durumu ile kıyaslandığında çalışmanın sonunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

İlaç etkinliğinin hem hekim hem de hasta tarafından değerlendirilmesinde her iki grupta ilk haftanın sonunda anlamlı bir değişiklik olmazken, 4. haftanın sonunda plasebo grubu değerleri ve başlangıç skorları ile karşılaştırıldığında flurbiprofen grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$).

Her iki grupta başlangıç ve birinci hafta ile karşılaştırıldığında GAS skorlarında 4. haftanın sonunda anlamlı bir azalma ($p<0.05$) olduğu gözlenmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Beck Depresyon Ölçeği skorları çalışma öncesi ilaç ve plasebo grubunda sırasıyla 14,6±13 ve 16,5±7,5 bulundu. Bu verilerde dördüncü haftanın sonunda her iki grupta da anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo II).

Beck Depresyon Ölçeği Skorunun 17'nin altında olduğu durumlar normal kabul edilmekle birlikte bizim çalışmamızda elde edilen değerler eşik altı sınırında depresyon varlığına işaret eder.

Flurbiprofen alan grupta ilk haftanın sonunda daha belirgin olmak üzere 4 hastada midede yanma, ağrı, ekşime ve bulantı tarzında gastrointestinal yakınmalar gözlemlendi ve bu hastalara ikinci haftadan itibaren proton pompa inhibitörü (omeprazol 20 mg 1X1) verildi. Bu hastalardan bir tanesi gastrik intolerans nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Tablo II: Sonuçlar

	Grup I (n=20)		Grup II (n=20)	
	1. hafta	4. hafta	1. hafta	4. hafta
GAS	4,3±2,2	4±1,9	6,6±1,3	6,5±1,5
AEÖ				
Duygu-durum	3,1±1,3	2,9±1,46*	4,5±2	4,85±2
Fiziksel durum	2,3±1,2	1,8±1,08	2,8±1,4	1,81±1,4
Sosyal Etkileşim	2,91±1,3	2,83±1,12	3,5±1,9	3,16±2,0
BDÖ				
İlaç Etkisi				
Değişiklik yok				
Daha kötü	%33,3	%33,3*	%70,2	%77,8
Daha iyi	%17,8	%11,1*	%10	%10
Mükemmel	%28,9	%33,3*	%18,8	%12,2
	%20	%11,1*	%0	%0

*p<0.05

Plasebo grubunda da birinci haftanın sonunda 2 hastada benzer biçimde gastrointestinal yakınmalar gözlemlendi. Bu yakınmalar 1 hastada 2 gün içerisinde kendiliğinden geriledi, diğer hastaya flurbiprofen grubunda olduğu gibi proton pompa inhibitörü ilave edildi.

TARTIŞMA

Bel ağrısı tüm toplumlarda bireylerin %50-80'i-nin yaşamlarının herhangi bir döneminde en az bir kez karşılaştıkları bir yakınmadır. Büyük oranda mekanik nedenlerden kaynaklanan bel ağrısının yaklaşık %90'ı bir aydan kısa sürede iyileşmekte ancak %5-7 kadarı üç aydan fazla sürerek kronik bel ağrısına dönüşmektedir (1,3,5).

Altta yatan etyolojik faktör ne olursa olsun diğer vücut bölgelerinde olduğu gibi, bel bölgesinde hissedilen akut ağrı o bölgedeki yapılarda doku yıkımına yanıt olarak ortaya çıkan koruyucu bir semptomdur. Bu nedenle patolojik süreç devam ettiği sürece ağrı da devam eder ve nosiseptif uyarının şiddeti azaldıkça ağrı semptomu da hafifler ve ortadan kaybolur. Akut ağrı duyumuna yol açan belli başlı fizyopatolojik süreçlerin başında doku zedelenmesi sonucu oluşan akut enflamasyon gelmektedir. Akut

enflamasyonun başlaması ve sürdürülmesinden sorumlu pek çok sitokin ve mediatör tanımlanmış olup, bunların başında prostoglandinler gelmektedir. Analjezik ve anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (SOAEİ) akut bel ağrısı tedavisinde günümüzde en yaygın kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktadır (6,7,8).

Bu ilaçlardan pek çoğunun akut ağrının değişik formlarında etkinliği gösterilmiştir. 2- arilpropionik asit grubundan bir SOAEİ olan flurbiprofen potent analjezik etkisi nedeniyle başlıca akut ağrı modelleri olan postoperatif ağrı, diş ağrısı ve yumuşak doku travması sonrası ortaya çıkan ağrının kısa sürede hafifletilmesinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (9,10,11,12,13).

Durban ve ark. bir diğer şiddetli ve akut ağrı nedeni olan renal kolikte intramüsküler 150 mg flurbiprofenin, dipironhiyosin kombinasyonundan daha çabuk analjezik etki gösterdiği ve bu etkinin genel olarak iyi ve mükemmel olarak değerlendirildiğini bildirmişlerdir (14).

Primer dismenorede çift kör plasebo kontrollü yapılmış bir diğer çalışmada ise günde iki kez 100 mg flurbiprofenin gerek ağrının azaltılmasında gerekse yaşam kalitesinin artırılması ve işgücü kay-

bının önlenmesinde günde iki kez 500 mg naproksen sodyum kadar etkili olduğu gösterilmiştir (15).

Romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi enflamatuvar romatizmal hastalıklarda da flurbiprofen diğer standart SOAEİ'ler kadar etkin bulunmuştur (16,17,18,19,20,21,22,23).

Üç aydan fazla devam eden kronik bel ağrısında patolojik süreçler ve ağrı arasındaki ilişki azalarak, psikolojik, davranışsal, sosyal, kültürel ve çevresel faktörler ağrının şiddet ve süresine etkili olur. Kronik bel ağrısına çoğu kez uyku bozukluğu, yorgunluk, iştahsızlık, libido azalması, irritabilite, depresyon gibi vejetatif ve psikolojik semptomlar da eşlik eder (24). Bu nedenle akut ağrı tedavisinden farklı olarak kronik ağrıda analjeziklere ek olarak antidepresanlar, antikonvülzan ilaçlar ile yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik rehabilitatif yaklaşımlar ve psikolojik destek gerekmektedir (25).

Flurbiprofenin akut ağrıda etkinliği pek çok çalışma ile gösterilmiş olmakla birlikte kronik ağrıda kullanımı ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Wilson kronik ağrıda flurbiprofenin belirgin analjezik etkisi olduğunu bildirmiş, ancak kronik ağrılı olgularda çoğunlukla eşlik eden psikiyatrik semptomlar olan anksiyete ve depresyonun giderilmesinde yararlanan alprazolamın bu analjezik etkiyi artırmadığını ifade etmiştir (26). Başlıca semptomu kronik ağrı olan osteoartritte flurbiprofenin etkinliği ve tolerabilitesinin araştırıldığı pek çok farklı çalışmada ise, ilacın bu dejeneratif süreçte diğer klasik SOAEİ'ler kadar semptomatik etkili olduğu gösterilmiştir (27,28,29).

Arasıl ve ark. kronik bel ağrılı hastalarda 3 hafta süre ile 150 mg flurbiprofenin, ağrı şiddetinde ve disabilite skorlarında önemli oranda azalma gözlemlemiş olmalarına rağmen lomber fleksibilite üzerine etkili olmadığını bulmuşlar ve flurbiprofenin

kronik ağrı üzerine plasebodan daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (30).

Çalışmamızda kronik bel ağrılı olgularda flurbiprofenin 200 mg/gün dozu 4 hafta süre ile plasebo ile karşılaştırılmış ve ilacın analjezik etkisinin yanı sıra hastanın fonksiyonel durumu alt grubunda plasebo grubu ile kıyaslandığında flurbiprofen grubu lehine istatistiksel anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Aynı derecede anlamlı fark ilaç etkinliği sorgulamasında da belirlenmiştir. Ancak Beck depresyon skalası skorları ile plasebo grubunun sırasıyla $14,6 \pm 13$ ve $16,5 \pm 7,5$ olduğu bulunmuş ve bu değerler eşik altı sınırdaki depresyon varlığının göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Flurbiprofen grubunda ağrı sorgulamasında iyileşme görülmeyle birlikte Beck depresyon skalası ve kronik ağrıda duygu durumundan büyük ölçüde etkilenen ağrı için GAS skorlarında değişiklik olmaması, kronik ağrılı hastalarda analjezik tedavinin yanı sıra psikolojik soruların da ayrıca ele alınması ve tedavi edilmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir.

Plasebo grubundaki %5'lik yan etki insidansına karşın flurbiprofen grubunda %20 oranında midede ekşime, yanma, ağrı başta olmak üzere gastrik yan etki görülmüş ve bu oran flurbiprofen ile farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda elde edilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (29,31,32).

Sonuç olarak bu çalışma kronik bel ağrısında flurbiprofenin günde iki kez 100 mg'lık terapötik dozunun plaseboya oranla belirgin analjezi sağladığı, ek olarak genel iyilik hali üzerine etkili olduğunu ve hastaların semptomlarında tek başına kullanıldığında tam bir düzelme sağlamsa dahi, fonksiyonel durumda iyileşmeye yol açtığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Sinaki M, Mokri B. Low Back Pain and Disorders of the Lomber Spine: Braddom R, Buschbacher RM, Dumitru D, Johnson EW, Matthews D, Sinaki M. Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Saunders 1996; 813-850.
2. Berker E. Bel Ağrılarında Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Türkiye FTR Dergisi, Mayıs Özel Sayısı, 1998: 8-12.
3. Weinstein SM, Herring SA. Rehabilitation of the Patient with Low back Pain: DeLisa JA, Gans BM. Rehabilitation Medicine Principles and Practice, Second Edition, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993:996-1017.
4. Jacob LS. Pharmacology, third edition, Baltimore, National Medical Series From Williams and Wilkins, 1987.
5. Klenerman L, Slade PD, Stanley IM, et al. The Prediction of chronicity in patients with an Acute Attack of Low Pack Pain in a General Practice Setting. Spine 1995; 20(4):478-84.
6. Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. Curr Opin Rheumatol 1999; 11(2): 151-7.
7. Von Feldt JM, Ehrlich GE. Pharmacologic therapies. Phys Med Rehabil Clin N Am 1998; 9(2): 473-87
8. Borenstein D: Medical therapy of low back pain. Orthop Rev 1993; 22(1): 20-5.
9. Shimura K, Oto A, Hanai Y, et al. Analgesia effect of fentanyl after tooth extraction or minor oral surgery. Clin Ther 1981, 4:12-7.
10. Dionne RA, Synder J, Hargreaves KM Analgesic efficacy of flurbiprofen in comparison with acetaminophen plus codeine, and placebo after impacted third molar removal, J Oral Maxillofac Surg 1994; 52(9): 919-24.
11. Soulier SM. The efficacy of ANSAID (flurbiprofen) as an analgesic in foot surgery, J Foot Ankle Surg 1997; 36(6):414-7; discussion 466.
12. Tanaka S, Sonoda H, Nakabayashi K, et al. Preoperative flurbiprofen provides pain relief after laparoscopic cholecystectomy. Maui 1997; 46(5): 679-83.
13. Muckle DS. Flurbiprofen for the treatment of soft tissue trauma, Am J Med 1986;24; 80(3A): 76-80.
14. Durban MJ, Extramiana Cameno J, Morena M, et al. Flurbiprofen vs dypirone combined with hyoscine: the analgesic efficacy in renal colic. Arch Esp Urol 1995; 48(9): 867-73.
15. Andercsh B, Milsom I. A double-blind cross-over study comparing with naproxen-sodium for the treatment of primary dysmenorrhea, Acta Obstet Gynecol Scand 1989; 68(6): 555-8.
16. Atkinson MH, Buchanan WW, Fitzgerald AA, et al. A comparison of flurbiprofen and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a Canadian multi-centre study, Curr Med Res Opin 1990; 12(2): 76-85.
17. Preston SJ, Arnold MH, Beller EM, et al. Variability in response to nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: evidence from controlled clinical therapeutic trial of flurbiprofen in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol 1988; 26(6): 759-64.
18. Busson M. A long-term study of flurbiprofen in rheumatological disorders: III. Other articular conditions. J Int Med Res 1986; 14(1): 13-8.
19. Skosey JL. Flurbiprofen in rheumatoid arthritis: duration of analgesic effect. Am J Med 1986; 80 (Suppl 3A): 103-4.
20. Lomen PL, Turner L, Lamborn KR, et al. Flurbiprofen in the treatment of rheumatoid arthritis: A comparison with aspirin, Am J Med 1986; 80 (Suppl 3A): 89-95.
21. Brown BL, Johnson JH, Stiger RT. Flurbiprofen versus naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. Am J Med 1986; 80 (Suppl 3A): 105-9.
22. Lomen PL, Turner L, Lamborn KR, et al. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis: A comparison with indomethacin. Am J Med 1986; 80 (Suppl 3A): 127-132.
23. Lomen PL, Turner L, Lamborn Kr, et al. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis: A comparison with phenylbutazone. Am J Med 1986; 80 (Suppl 3A): 120-126.
24. Abyholm AS, Hijortdahl P. The pain takes hold a life: Tidsskr Laegeforen 1999; 20; 119 (11): 1624-9.
25. Deyo RA. Drug therapy for back pain. Which drugs help which patients? Spine 1996; 15; 21(24): 1849- 50.
26. Wilson A. Comparison of flurbiprofen and alprazolam in the management of chronic pain syndrome, Psychiatr J Univ Ott 1990; 15(3): 144-9.
27. Siegmenth W, Noyelle RM. Night pain and morning stiffness in osteoarthritis: a crossover study of flurbiprofen and diclofenac sodium. J Int Med Res 1988; 16(3): 182-8.
28. Lomen PL, Lamborn KR, Porter GH, et al. Treatment of osteoarthritis of the knee. A comparison of flurbiprofen and aspirin. Am J Med 1986; 24; 80(3A): 97-102.
29. Busson M. A long-term study of flurbiprofen in rheumatological disorders: II. Osteoarthritis. J Int Med Res 1986; 14(1): 7-12.
30. Arasil T. Küçükdeveci A, Niyazoğlu H, ve ark. Effectiveness of Flurbiprofen in Chronic Low Back Pain II. Mediterranean Congress of Physival Medicine and Rehabilitation (Abstracts Book), 20-23 May Valencia Spain P162.
31. Atkinson MH, Buchanan WW, Fitzgerald AA, et al. A comparison of flurbiprofen and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a Canadian multi-centre study. Curr Med Res Opin 1990; 12(2): 76-85.
32. Siegmenth W, Noyelle RM. Night pain and morning stiffness in osteoarthritis: a crossover study of flurbiprofen and diclofenac sodium. J Int Med Res 1988; 16(3): 182-8.