

Kısa ve Uzun Yarı Ömürlü İki Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlacın Etkinlik ve Güvenilirlik Yönünden Karşılaştırılması: Bir Randomize Plasebo Kontrollü Çift Kör Çalışma

Dr. M. Nafiz Akman*, Dr. Yüksel Ersoy*, Dr. Murat Arı*, Dr. Özlem Baysal*

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, kronik eklem hastalıklarının tedavisinde en sık başvurulan preparatlardır ve osteoartrit, kullanım endikasyonlarının başında gelir. Özellikle yaşlı hastalarda ilaç seçiminde, ilacın etkinliği kadar yan etki riskinin az oluşu da önem taşır. Günümüzde, bu ilaçların plazma yarı ömürleri ile etki ve yan etkileri arasında ilişki olabileceğine dair tartışmalar mevcuttur. Kısa süreli kullanımda, gerçekten böyle bir ilişki olup olmadığını test etmek üzere departmanımızda bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir.

Piyasada mevcut en kısa yarı ömürlü (Diklofenak) ve en uzun yarı ömürlü (Tenoksikam) iki ilaç, plaseboya karşı kronik eklem hastalığı modeli olarak seçilen diz osteoartriteli 56 hasta üzerinde test edilmiştir. Tedavi öncesi ağrı şiddeti, fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerine yönelik çeşitli kriterlerle değerlendirilen hastalar, tesadüfi olarak üç gruba ayrılmış ve Tenoksikam 1x20 mg, Diklofenak 4x25 mg veya plasebo tedavilerinden biri başlanmıştır. Hastalar iki haftalık düzenli ilaç kullanımından sonra ve yine iki haftalık ilaçsız periyottan sonra tekrar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak test edilen her iki ilacın da, plaseboya göre etki yönünden üstün olduğu ve ciddi yan etkiler ortaya çıkmadığından, güvenilir olduğuna karar verilmiştir. İki ilaç karşılaştırıldığında, ikinci haftanın sonunda anlamlı fark olmadığı halde, ilacın kesilmesini takip eden ikinci haftada yapılan kontrollerde, Tenoksikam grubunda daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: SOAİİ, Diklofenak, Tenoksikam, Osteoartrit

Comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs with short and long plasma half-lives with regard to their efficacy and safety: a randomized placebo controlled double-blind study.

The nonsteroidal antiinflammatory drugs are commonly prescribed in chronic joint disease, especially in osteoarthritis. Safety of the drug as well as its efficacy has great importance in selecting between similar medications, especially in elderly. We conducted a clinical study in order to determine if there is a difference between two groups with short and long half-lives with regard to their efficacy and safety, or not.

Two drugs with shortest (Diclofenac) and longest (Tenoxicam) plasma half-lives were tested against placebo on 56 outpatients with osteoarthritis of the knee which was chosen as chronic joint disease model. Patients were randomly divided into three groups and used one of the following medications for two weeks; tenoxicam 20 mg once daily, diclofenac 25 mg 4 times a day or placebo 3 times a day. Patients were assessed before and after the two weeks of drug-free period. Both drugs were found to be safe and significantly superior to placebo on efficacy. In comparison of the two drugs, no significant difference was detected at the end of the second week. However, the results of the tenoxicam group appeared to be better than diclofenac group at the end of fourth week.

Key words: NSAIDs, Diclofenac, Tenoxicam, Osteoarthritis.

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİ), kas-iskelet sistemi hastalıklarında oldukça sık başvurulan bir ilaç grubudur ve SOAİ reçetelerinin yarısından çoğu osteoartritli hastalara yazılmaktadır(1). Osteoartritli hastalarda bu ilaçların uzun süreli kullanımının hastalığın seyri üzerine olumlu etkisi gösterilemediği gibi, zararlı olabileceği de öne sürülmektedir(2). Ancak, kısa süreli kullanımda ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir(3,4).

Osteoartrit sıklığı ve şiddeti yaşlanmayla birlikte arttığı ve günlük yaşam aktivitelerini etkiler hale geldiği için, bu ilaçlar daha çok yaşlı hastalara reçete edilmektedir. İstenmeyen yan etkiler yönünden riskli olan ileri yaş grubunda(5,6,7) hangi SOAİ'nin daha etkin ve güvenilir olduğu, pekçok klinisyenin cevap aradığı bir sorundur. Bugüne dek yapılan çok sayıda çalışmadan, geniş kesimlerce kabul görmüş bir sonuç çıkmamıştır. Son yıllarda, özellikle bu ilaçların plasma yarı ömürlerinin, etkinlik ve güvenilirlik üzerine etkisi olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Türkiye'de kullanımda olan en kısa (Diklofenak, 1.1 ± 0.2 saat) ve en uzun (Tenoksikam, 60 ± 11 saat) plasma yarı ömürlü iki SOAİ'nin, kronik diz osteoartriti olup akut bir alevlenme ile polikliniğimize başvuran 50 yaş üzeri hastalarda kısa süreli kullanımda etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Kasım-1993 ile Eylül-1994 arasında, polikliniğimize günlük yaşam aktivitelerini güçleştiren diz ağrısı ortaya çıkması veya mevcut

hafif ağrıların şiddetlenmesi nedeniyle başvuran ve ARA klinik ve radyolojik kriterlerine göre(8) diz osteoartriti tanısı konan 60 hasta üzerinde yapıldı. Son bir ay içinde herhangi bir SOAİ kullanmış olan hastalar dahil edilmedi. Hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildikten ve rızaları alındıktan sonra bir seri laboratuvar ve klinik incelemeye tabi tutuldu. Laboratuvar incelemeleri standart iki yönlü diz eklemi grafisi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızından (ESH) ibaretti. ESH'sı $40 \text{ mm}/1. \text{ saat}$ 'in üzerinde olan veya diğer kan tahlillerinde bozukluk tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik incelemeler ise; arteriyel kan basıncı ölçümü, cilt incelemesi, karaciğer palpasyonu, epigastrik hassasiyet ve pretibial ödem aranmasından ibaretti. Daha sonra hastanın ağrı şiddeti ve fonksiyonel durumuyla ilgili incelemelere geçildi. Bunlar; Index of severity for osteoarthritis of the knee (ISK) skorlaması (Tablo I)(9), 50 metre yürüme ve bir kat (12 basamak) merdiveni iniş-çıkış sürelerinin tespiti idi.

Tüm incelemeler aynı hekim tarafından yapılarak hazırlanan standart formlara kaydedildi. İncelemeleri tamamlanan hastalar ilaçlarını almak üzere diğer bir hekime yollandı ve ne hastaya ne de incelemeleri yapan hekime hangi ilacın verildiği söylenmedi. Tenoksikam 1×20 mg, Diklofenak 4×25 mg veya plasebo'dan herhangi biri hastalara rastgele olarak bir torba içinde iki haftalık doz şeklinde verildi. Hastalar oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirildi ve bunlar olursa bize başvurması tenbihlendi. İki hafta sonraki ilk kontrolde tüm laboratuvar ve klinik incelemeler tekrarlandı. Ek olarak hastaya ilaç kullanmadan önceki durumuna göre nasıl olduğu soruldu. Alınan cevaba göre +3 ile -3 arasında puan verildi (Tablo II). Daha sonra kullandığı ilaçlar kesilerek her hastaya belirli sayıda 500 mg

Tablo I. Index Of Severity For Osteoarthritis Of The Knee (ISK)

Sorular:	Puanlar:
1. Ağrı veya rahatsızlık	
A. Gece yatarken	
a) Sadece hareket edince veya belli pozisyonlarda	1
b) Hareketsizken	2
B. Sabah kalkınca tutukluluk veya ağrının süresi	
a) 15 dakikadan az	1
b) 15 dakıjadan fazla	2
C. 30 dakika ayakta kalmak ağrıyı artırıyor	1
D. Yürüyünce ağrı	
a) Belli bir mesafe yürüyünce oluyor	1
b) Hemen başlıyor	2
E. Otururken elleri kullanmadan ayağa kalkınca	1
2. Maksimum yürüyüş mesafesi	
A. Bir km.'den fazla fakat sınırsız değil	1
B. Bir km. civarında (yaklaşık 15 dakika)	2
C. 500-900 m. arası	3
D. 300-500 m. arası	4
E. 100-300 m. arası	5
F. 100 m.'den az	6
G. Tek baston veya koltuk değneği ile yürüyorsa	+1
H. Çift baston veya koltuk değneği ile yürüyorsa	+2
3. Günlük yaşam aktiviteleri (0 ile 2 puan arasında değerlendirilecek)*	
A. Standart bir kat merdiveni çıkabiliyor musunuz?	
B. Standart bir kat merdiveni inebiliyor musunuz?	
C. Çömelebiliyor musunuz?	
D. Düzgün olmayan bir zeminde yürüyebiliyor musunuz?	
* 0- Hareketi kolayca yapabiliyor	
1- Hareketi güçlükle yapabiliyor	
2- Hareketi yapamıyor	
0,5- 0 ile 1 arasında ise	
1,5- 1 ile 2 arasında ise	

Değerlendirme: Yukarıdaki her soruya alınacak cevaba göre puanlar toplanır ve ISK skoru bulunur.

paracetamol içeren tabletler verildi. Bunları ihtiyaç hissettiğinde kullanması ve kalanları ikinci kontrolde geri getirmesi söylendi. Dördüncü haftada yapılan son kontrolde klinik incelemelerle hastanın genel değerlendirmesi tekrarlandı ve kullanılan analjezik sayısı tespit edildi. Veriler toplandıktan sonra; tek yönlü varyans analizi, iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi ve iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi yöntemleri kullanılarak istatistiksel incelemeler yapıldı.

Tablo II. Hastanın genel değerlendirmesi.

+3= Çok daha iyi
+2= Daha iyi
+1= Biraz daha iyi
0= Aynı
-1= Biraz daha kötü
-2= Daha kötü
-3= Çok daha kötü

BULGULAR

Yaşları 51 ile 78 arasında değişen, 16'sı erkek 44'ü kadın toplam 60 hastanın 56'sı çalışmayı tamamlamış, 4'ü ise kontrollere gelmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve tedavi öncesi ISK skorları yönünden gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Elde edilen verilerin dökümü Tablo III'de, tedavi öncesine göre grup içi ve gruplar arası farkların önemlilik testlerinin sonuçları ise Tablo IV'de gösterilmiştir.

Hastaların hiçbirinde laboratuvar bulgularda dikkat çekici bir değişim olmamıştır. Üçü tenoksikam, dördü diklofenak grubunda olmak üzere toplam 7 hastada, antiasitlere cevap veren ve ilacı kesmeye gerek duyulmayan dispeptik yakınmalar görülmüş, bunun dışında yan etki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Çeşitli SOAİ'ler arasında en önemli farmakokinetik farklılık, plasma eliminasyon yarı ömürlerinde ortaya çıkmakta ve buna göre SOAİ'ler; kısa, orta ve uzun yarı ömürlü olmak üzere sınıflanmaktadır. Bir SOAİ'nin kısa yada uzun yarı ömürlü oluşunun çeşitli avantaj ve dezavantajları getirdiği öne sürülür. Uzun yarı ömrün en önemli avantajlarından biri, kullanım kolaylığıdır. Sık sık ilaç alınması gerekliliği hem hastayı rahatsız eder hem de unutma olasılığını artırır. Bu yüzden kısa yarı ömürlü preparatların yavaş salınan formları geliştirilmiştir ancak bunların ne derece düzenli bir plasma konsantrasyonu sağladığı şüphelidir(10). Ayrıca SOAİ'lerin sinovial kompartmana transferi relatif olarak yavaş olduğundan(1) kısa yarı ömrün bir dezavantaj olduğu düşünülebilir. Ancak, sinovial sıvıda ilaç konsantrasyonunun yarı ömürden bağımsız olduğu, sadece albumin

konsantrasyonu ile ilgili olduğu da iddia edilmektedir(11). Uzun yarı ömrün en önemli sakıncasının, özellikle yaşın ilerlemesiyle eliminasyon kinetiği değişeceğinden birikim ve yan etki riskinin artması olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan çok sayıda klinik çalışmadan, en uzun yarı ömre sahip Oksikam grubu ilaçlarda yan etki riskinin fazla olmadığı sonucu çıkmıştır(12-14).

Bizim amacımız, kısa süreli kullanımda plaseboya karşı etki ve yan etki yönünden tenoksikam ve diklofenak'ı test etmek idi. İstatistiksel değerlendirmeler hemen hemen tüm parametrelerde, her iki ilaç grubunun da plasebo'ya üstün olduğunu göstermiştir. Hastalarda kayda değer yan etki olmamış, dispeptik yakınmaları olan 7 hasta antiasit ilavesiyle ilaca devam etmişlerdir. Dolayısıyla her iki ilacın da, kısa süreli kullanımda etkili ve güvenilir olduğu söylenebilir. Tenoksikam ve

Tablo III. Verilerin Dökümü.

		ISK			50 m Y.S. (sn)			1 KAT M. (sn)			AS (adet)	G.E.D.		YE	YAŞ
		TÖ	2h	4h	TÖ	2h	4h	TÖ	2h	4h	4h	2h	4h		
PL	Ort	12.96	11.88	11.99	42.22	41.64	42.11	21.63	20.91	20.97	35.33	+0.61	+0.22	—	63.39
	SD	3.38	3.13	3.49	15.02	14.11	17.62	9.09	9.55	8.42	12.18	1.14	1.21		
TN	Ort	13.08	8.82	9.03	43.95	38.63	39.21	21.89	18.74	19.11	24.74	+1.53	+1.11	3	62.89
	SD	3.05	3.45	3.66	14.92	12.83	13.09	9.70	8.15	9.29	9.97	0.77	0.88		
DL	Ort	13.26	9.98	10.48	44.61	40.89	41.32	21.94	18.81	19.64	28.18	+1.33	+0.44	4	64.1
	SD	3.16	2.92	3.49	15.49	15.29	17.70	8.97	8.83	9.43	12.72	1.08	0.78		

Kısaltmalar: TÖ: Tedavi öncesi, 2h: İkinci hafta, 4h: Dördüncü hafta, 50 m Y.S.: 50 metre yürüme süresi, 1 KAT M.: Bir kat merdiven iniş-çıkış süresi (sn), AS: Toplam kullandığı analjezik sayısı (adet), G.E.D.: Hastanın genel etkinlik değerlendirmesi, YE: Yan etki, PL: Plasebo, TN: Tenoksikam, DL: Diklofenak.

Tablo IV. Grup İçi ve Gruplar Arası Farkların Önemlilik Testleri.

	ISK		YÜRÜME		MERDİVEN		AN.S. (adet)	G.E.D.	
	2h	4h	2h	4h	2h	4h	4h	2h	4h
PL	t=1.99 p<0.05	t=2.05 p<0.05	t=0.91 p>0.05	t=0.42 p>0.05	t=0.83 p>0.05	t=0.49 p>0.05			
TN	t=6.88 p<0.001	t=5.93 p<0.001	t=3.94 p<0.001	t=3.52 p<0.002	t=2.91 p<0.02	t=2.86 p<0.02			
DL	t=4.88 p<0.001	t=3.94 p<0.001	t=2.64 p<0.02	t=1.92 p<0.05	t=2.32 p<0.02	t=2.08 p<0.05			
PL-TN	t=3.87 p<0.01	t=3.70 p<0.01	t=3.68 p<0.01	t=2.66 p<0.02	t=2.44 p<0.02	t=2.23 p<0.05	t=3.52 p<0.01	t=2.82 p<0.01	t=2.66 p<0.02
PL-DL	t=2.52 p<0.02	t=2.13 p<0.05	t=3.13 p<0.01	t=1.96 p<0.05	t=2.51 p<0.02	t=2.16 p<0.05	t=2.01 p<0.05	t=1.94 p<0.05	t=0.68 p>0.05
TN-DL	t=1.08 p>0.05	t=2.08 p<0.05	t=0.84 p>0.05	t=2.02 p<0.05	t=0.19 p>0.05	t=0.62 p>0.05	t=0.90 p>0.05	t=0.61 p>0.05	t=2.43 p<0.05

Kısaltmalar: PL-TN: Plasebo-Tenoksikam, PL-DL: Plasebo-Diklofenak, TN-DL: Tenoksikam-Diklofenak, AN.S.: Toplam kullandığı analjezik sayısı (adet), G.E.D.: Hastanın genel etkinlik değerlendirmesi.

diklofenak grupları karşılaştırıldığında ise ikinci hafta sonundaki kontrollerde anlamlı fark ortaya çıkmaz iken, dördüncü haftadaki kontrollerde, ISK, 50 metre yürüme süresi ve hastanın genel değerlendirme skorları yönünden tenoksikamın daha üstün olduğu ortaya çıkmıştır. Bu sonuç, ilaç kesildikten sonra da tenoksikamın vücutta uzun süre kalarak etkisini devam ettirmesine veya hedef organda daha uzun süreli etki gösterebilmesine bağlanabilir. Ancak unutulmaması gerekir ki, bu iki ilaç arasında farmakodinamik olarak da bir takım farklar olduğu gösterilmiştir ve bu üstünlük bunlara da bağlı olabilir(15,16). Literatür incelendiğinde iki ilacın karşılaştırılmasında genellikle tenoksikam'ın daha üstün olduğu bulunmuştur, ancak bu çalışmalarda ilaçlar daha uzun süreli kullanılmıştır(17-20). Bizim bulgularımız, kısa süreli kullanımda da benzer sonuçların elde edildiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Brooks P.M., Day R.O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324: 1716-23.
- Rashad S, Revell P, Hemigway A, Low F, Rainsfold K, Wolker F. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989; 2: 519-22.
- Doyle DV, Dieppe PA, Scott J, et al. An articular index for assesment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 78-8.
- Parr G, Darekar B, Fletcher A, Bulpitt C.J. Joint pain and quality of life: results a a randomised trial. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 235-42.
- Hughes GR. The problems of using NSAIDs in the elderly. *Scand J Rheumatology (Suppl)* 1991; 91: 19-25.
- Hodinka L. Improving the rish-benefit ratio of NSAID therapy in the elderly. *Scand J Rheumatology (Suppl)* 1991; 91: 3-8.
- Johnson AG, Dag RO. The problems and pitfalls of NSAID therapy in elderly. *Drugs Aging* 1991; 1(2): 130-143.
- ARA Diagnostic Subcommittie for OA. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arth Rheum* 1986; 25: 1039-49.
- Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatology (Suppl)* 1987; 65: 85-89.
- Christophidis N, Rotstein A, Louis WJ. Acute and chronic pharmacokinetic studies of slow-release ketoprofen in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1986; 13: 555-61.
- Day RO, Graham GG, William KM. Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988; 2: 363-93.
- Geis S. Incidence of NSAID-induced gastropathy. *J Rheumatol* 1991; 18 (Suppl 28): 11-4.
- Quorain AA, Satti MB, Marwash S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: a comparative endoscopic and histopathological evaluation of the effects of tenoxicam and diclofenac. *J Int Med Res* 1993; 21(2): 89-97.
- Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A, Ford PM, Keom WF. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1993; 20(6): 999-1004.
- Colli S, Colombo S, Tremoli E, Strangliotto E, Nicosia S. Effects of tenoxicam on superoxide anion formation, beta-glucuronidase release and fMLP binding in human neutrophils: comparison with other NSAIDs. *Pharmacol Res* 1991; 23(4): 367-79.
- Fenner H. Comparative biochemical pharmacology of the oxicams. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 65: 97-101.
- Todd PA, Clissold SP. Tenoxicam. An update of its pharmacology and therapeutic efficacy in rheumatic disease. *Drugs* 1991; 41(4): 625-46.
- Marcolongo R, Fioravanti A. Clinical experiences with tenoxicam. Preliminary results of a multicenter study. *Recenti Prog Med* 1991; 82(4): 242-9.
- Moser U, Waldburger H, Shwarz HA, Gobelet CA. A double-blind randomised multicenter study with tenoxicam, piroxicam and diclofenac sodium retard in the treatment of ambulant patients with osteoarthritis and extra-articular rheumatism. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 80: 71-80.
- Chahade WH, Marques GC. Tenoxicam or diclofenac in the treatment of gonarthrosis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1987; 9(2): 77-80.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. M. Nafiz Akman
İ.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
44300 MALATYA

Tel: 0-422-326 16 28
Fax: (422) 324 99 63