

Fibromiyalji ve aynı zamanda konstipasyon baskın irritable barsak sendromu olan olgularda tegaserodun ağrı semptomu üzerine etkisi

The effect of tegaserod on the symptom of pain in patients with fibromyalgia and constipation-dominant irritable bowel syndrome

İlkay Çakır, Yüksel Seçkin, Özlem Yöner, Fatih Kılıçlı

Endokrinoloji Bilim Dalı (Dr. İ. Çakır), Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri; Gastroenteroloji Bilim Dalı (Dr. Y. Seçkin), İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya; Gastroenteroloji Bilim Dalı (Doç. Dr. Ö. Yöner) ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Dr. F. Kılıçlı), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas

Özet

Amaç. Bu çalışmanın amacı bir 5HT4 agonisti olan tegaserodun fibromiyalji sendromlu hastalardaki ağrı üzerine etkisini incelemektir. **Yöntem.** Mart-Eylül 2005 arası hastanemize başvuran ve kabızlık baskın irritable barsak sendromu ile beraberinde fibromiyalji tanısı alan 28 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar alarm semptomları açısından sorgulandı ve organik hastalığı dışlamak için gerekli tetkikleri yapıldı. Hastalara tegaserod 6 mg tablet sabah akşam yemekten 30 dk önce şeklinde tedavi başlandı. Hastalar tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda kontrole çağrıldılar. Ağrı şiddetinin belirlenmesi için visual analog skala (VAS) kullanıldı. **Bulgular.** Hastaların tedavinin 1. ve 2. ayı sonundaki VAS değerleri tedavi öncesine göre düşüş göstermiştir. Değerler karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). **Sonuç.** IBS ve fibromiyalji ortak etyopatogeneze sahip hastalıklardır; ancak tegaserodun piyasadan kaldırılmış olması bu konuda daha geniş çaplı çalışma yapılmasını kısıtlamaktadır.

Anahtar kelimeler: İritable barsak sendromu, fibromiyalji, tegaserod

Abstract

Aim. The aim of this study is to investigate the effect of tegaserod which is a the 5HT4 agonist on the symptom of pain in patients with fibromyalgia syndrome. **Methods.** Twenty-eight female patients who applied to our hospital between March and September 2005 and were diagnosed as constipation-dominant irritable bowel syndrome with fibromyalgia were included in the study. The patients were asked about alarm symptoms and the necessary tests were done to exclude any organic disease. The patients received tegaserod 6 mg tablet 30 min before breakfast and dinner and they were called to their control visits after one and two months of therapy. Visual analog scale (VAS) was used to determine the intensity of pain. **Result.** The VAS values of the patients after the first and second months decreased significantly ($p<0.05$) **Conclusion:** IBS and fibromyalgia are diseases that share the common ethiopathogenesis; but, there is a limitation in planning studies with larger number of patients in this subject as tegaserod has been taken out from the market.

Keywords: Irritable bowel syndrome, fibromyalgia, tegaserod

Geliş tarihi/Received: 17 Mart 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 21 Mayıs 2009

İletişim adresi:

Dr. Özlem Yöner, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. Eposta: ozlemyoner@gmail.com

Giriş

Fibromyalji sendromu (FMS), sık görülen kronik genellikle orta yaş kadınları etkileyen bir yaygın ağrı sendromudur [1]. Genetik olarak yatkın bireylerde bazı biyolojik tetikleyiciler veya stresörlerin açığa çıkması ile oluştuğu öne sürülmüştür [2, 3]. İrritabl barsak sendromu (İBS) ile FMS'nin birlikte görülme sıklığı %32-65 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir [4, 5]. İBS, fibromyaljili kadın hastalarda %40 sıklıkta görülmektedir [6]. Tegaserod, serotonin 5-HT₄ reseptöründe selektif parsiyel agonist olarak etki eden bir ajandır [7]. Kabızlık-baskın İBS (İBS-K)'de barsak fonksiyonlarını iyileştirir [8]. Karında rahatsızlık ve şişkinlik hissini, dışkı sıklık ve yoğunluğunu düzeltir [9].

Bu çalışmanın amacı; klinikte birlikteliklerine çok sık rastlanan etyopatogenezleri tam olarak aydınlatılmamış bu iki hastalıktan, İBS için yararlılığı açık olarak gösterilmiş ve tedavisinde onay almış olan tegaserodun, FMS'lu hastalarda ağrı üzerine etkisinin olup olmadığını incelemektir. Tegaserodun satışı 2007 yılında durdurulmuştur. Bu karar, Novartis (Basel, Switzerland)'in Zelmec ile ilgili yaptığı klinik çalışmalarındaki 18.000'den fazla hastaya ait verinin analizini yapması ve FDA (USA)'ya bildirmesini takiben alınmıştır. Bu klinik çalışmalarda, Zelmec tedavisi gören hastaların %0,1'inde (11.614 hasta içerisinde 13 hasta) kardiyovasküler olay saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamız ilacın toplatılmasından 2 yıl önce tamamlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığından 01.03.2005 tarih ve ¾ nolu yazı ile izin alınmıştır.

Bu çalışma Mart 2005 ile Eylül 2005 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniklerinde yapılmıştır. Olgular kliniklere başvuran İBS-K ve fibromyalji semptomları olan kadın hastalar arasından seçildi. Çalışmaya alınan hastalara çalışma öncesinde bilgi verildi ve katılımları için onay alındı.

Çalışmaya 18 yaş üzeri ve 55 yaş altı kadın hastalar alındı. Ek herhangi bir hastalığı veya kullandığı herhangi bir ilaç olanlar, gebe ve emziren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Amerikan Gastroenteroloji Birliğinin belirttiği, alarm özellikleri veya kırmızı işaretleri bulunanlar ileri tetkikler için yönlendirildi, çalışmaya alınmadı.

İBS-K tanısı, çalışmamızın başlangıç tarihinde tanı için önerilmiş en son kriterler olan Roma II kriterleri kullanılarak konuldu. İBS-K tanısı alan hastalarda 1990 ACR kriterlerine uygun olarak FMS arandı. FMS'nin eşlik ettiği İBS-K tanısı konan 28 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 37-42 yıl (ortalama 37,8±4,9) arasında değişiyordu.

Çalışmaya alınan tüm hastalar öykü ve fizik muayene ile değerlendirildi ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Hassas nokta tayini dijital palpasyon ile yapıldı. Alarm semptomları açısından sorgulandı ve organik bir hastalığı dışlamak için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, gaytada gizli kan taraması, ayakta direkt batın grafisi, idrar tetkiki çalışıldı. Ağrı şiddetinin belirlenmesi için Visual analog skala (VAS) kullanıldı.

Hastalara tegaserod 6 mg tablet sabah akşam yemekten 30 dk önce şeklinde tedavi başlandı. Hastalar tedavinin 1. ve 2. aylarının sonunda kontrole çağrıldılar. VAS skalası kullanılarak ağrının şiddeti değerlendirildi. VAS'ta 10 cm'lik ağrı çizgisi kullanıldı: 0 değeri ağrı yok, 10 değeri ise en şiddetli ağrı olarak değerlendirildi.

Bulgular

İlaca bağlı yan etki dolayısı ile çalışma dışı bırakılan hasta olmadı, iki olgu kontrollere gelmedi. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

VAS değerleri

FMS artı İBS-K hastalarının tedavinin 1. ve 2. ayı sonundaki VAS değerleri tedavi öncesine göre düşüş göstermiştir. Değerler karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). VAS değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında birinci ile ikinci; birinci ile üçüncü ve ikinci ile üçüncü arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalarının tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları sonrasındaki VAS değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. ayı	Tedavinin 2. ayı	İstatistiksel analiz
VAS puanı	7,5 ± 1,2	6,8 ± 1,6	6,6 ± 1,4	F=10,47 P=0,000 p<0,05

VAS, visual analog skala.

Tartışma

Sağlık hizmetlerinde hastalığın, hastalığa karşı alınan önlemlerin, tedavilerin hastalar ya da aileleri üzerindeki etkisini en uygun şekilde anlamak veya ölçmek çok önem taşımaktadır. Pek çok kronik hastalıkta yaşam kalitesinin artması uygun bir hedef ve değerlendirilebilir bir sonuç olarak gözükmektedir [10].

Gür ve ark. [11] yaptığı bir çalışmada 98 FMS hastası ile 48 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmış ve yaşam kalitesi ölçeği olarak, "Nottingham Health Profile, Health Assesment Questionnaire ve Fibromyalgia Impact Questionnaire" ölçekleri kullanılmıştır. Sonuçta ağrı, depresyon ve yaşam kalitesi ölçekleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Burckhardt ve ark. [12] yaptığı bir çalışmada FMS hastalarında yaşam kalitesinin düşük olduğu belirtilmiştir. Bernard ve ark. [13] da benzer sonuçlar bildirmişlerdir.

Araştırdığımız kadarı ile literatürde tegaserodun FMS'li hastalarda tedavi etkinliği konusunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. FMS'li hastalarda diyare baskın İBS'li hastaların tedavisinde kullanılan 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin etkinliği ve güvenilirliğini araştıran birkaç çalışma mevcuttur. Färber ve arkadaşları, ACR sınıflama kriterlerine göre tanı konmuş FMS'li 418 erkek ve kadın hastayı kapsayan çok merkezli çift kör rastgele seçimli, plasebo kontrollü bir çalışmada 5-HT₃ reseptör antagonisti tropisetronun etkinliğini araştırmıştır. Ağrı değerlendirilmesi için ağrı puanı vücut diyagramı, VAS ve hassas noktaların muayenesi kullanılmıştır. Hastalar rastgele 4 gruba ayrılmış ve gruplara plasebo, 5 mg, 10 mg ve 15 mg tropisetron verilmiştir. Sonuçta 5 mg tropisetron alan grupta ağrıda anlamlı bir düşüş saptanmıştır [14].

Papadopoulos ve ark. [15] 4 hafta boyunca 10 FMS'li kadın hastaya 5 mg tropisetron vermişlerdir. Ortalama VAS puanlarında % 35'lik azalma olmuş ve bu ağrının azalması lehine değerlendirilmiştir. Haus ve ark. [16] 28 gün boyunca FM'li 30 kadın hastaya 5 mg Tropisetron vermişlerdir. Sonuçta VAS puanlarında % 59,7'ye varan anlamlı düşüşler saptamışlardır. Cevap oranı 28. günde %72,4 olarak bildirilmiştir. Tedavinin uzatılmasının etkinliği artırdığı öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada ise bir serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörü olan milnasipranın 100 mg ve 200 mg'lık dozları 27 haftalık tedavi süreci boyunca plasebo ile karşılaştırılmış ve 1. haftada 100 ve 200 mg'lık dozların benzer etki gösterdiği ancak 15 haftada plaseboya karşı 200 mg'lık dozun ağrı skalasında belirgin düzelme sağladığı saptanmıştır [17].

Bizim çalışmamızda hem İBS-K hem de FMS kriterlerini taşıyan 26 kadın hastaya günde 2 kez 6 mg 5-HT₄ reseptör agonisti tegaserod tedavisi verildi. Tedavinin birinci ve ikinci ayı sonunda VAS puanları değerlendirildi. Birinci kontrolde VAS puanlarında % 9,9 ve ikinci kontrolde ise % 11,9'lük düşüşler gözlemlendi. Bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Her iki hastalığında etyopatogenezlerinde öne sürülen hipotezler çok yönde tedavi gerekliliğini destekler niteliktedir. Daha geniş çaplı çalışmalar ile tegaserodun FMS'li hastalarda etkinliği değerlendirilmelidir.

Menfaat ilişkisi

Yazarların yazıda adı geçen ürünlerle ilişkili herhangi bir menfaat ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Bennett RM. The rational management of fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 181–199.
2. Clauw D. Fibromyalgia. In: Ruddy S, Haris E, Sledge C, editors: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001. p. 417-427.
3. Harris RE, Clauw DJ. Newer treatments for fibromyalgia syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 1331-42.
4. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, Fich A, Buskila D. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3541-6.
5. Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, Zable E. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 454-60.
6. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000; 27: 485–490.
7. Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. Tegaserod: a review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women. *Drugs* 2003; 63:1101-1120.
8. Schmitt C, Krumholz S, Tanghe J. The partial 5-HT₄ receptor partial agonist tegaserod (HTF 919) improves abdominal discomfort/pain and normalises altered bowel function in irritable bowel syndrome (IBS). *Gut* 1999; 45: A258.
9. Novick J, Miner P, Krause R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1877-1888.
10. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *BMJ* 2001; 322: 1357-60.
11. Gur A, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Ozen S. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9: 70–78.
12. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol* 1993; 20: 475-9.
13. Bernard AL, Prince A, Edsall P. Quality of life issues for in fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 42-50.
14. Färber L, Stratz T, Brückle W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia--a highly selective and competitive 5-HT₃ receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol* 2000; Suppl 113: 49-54.
15. Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT₃ serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 6-8.
16. Haus U, Varga B, Stratz T, Spath M, Müller W. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand J Rheumatol* 2000; Suppl 113: 55-8.
17. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, Palmer RH. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009; 36:398-409.