

AKUT AĞRILI SPİNAL KAS SPAZMLARINDA FENİRAMİDOL VE TİYOKOLŞİKOSİDİN GÜVENLİK VE ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTI- RILMASI - AÇIK BİR ÇALIŞMA

*Halil KOYUNCU, *M. Gül ERDEN, *Neval BOZOK, *Seçil YALĞIN, *Haluk AKSOY

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana
Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalar toplumun %60 ila 80'inin tüm yaşamları boyunca akut bel ağrısı yaşayacağını (1, 2, 3 ve 4), ağrılı servikal ve dorsal kas spazmlarının sık görüldüğünü göstermektedir.

Kas spazmı, akut spinal rahatsızlığın, hasta tarafından hissedilen ağrıyı artıran karakteristik bir fiziksel bulgusudur ve ağrı-spazm-ağrı şeklinde bir kısır döngü yaratabilir. Ağrıya yaygın kas spazmının eşlik ettiği akut spinal rahatsızlıklarda, kas gevşetici ilaçların tedavide yeri olmalıdır. Kas spazmı ağrı meydana getirir ve bu spazm giderildiğinde oluşturduğu sekunder ağrı da geriler. Bazı çalışmalarda, kas gevşeticilerin akut kas spazmlarında plaseboya göre daha etkin oldukları bildirilmiştir (6). Ayrıca farklı kas gevşetici tiplerinin bel ağrısında eşit derecede etkinlik gösterdiği yönünde güçlü kanıtlar vardır (6).

Feniramidol (PN), gerek deneysel, gerekse klinik olarak minimum yan etki göstererek hem analjezik, hem de miyorelaksan özel-

likler gösteren bir ilaçtır [2-(β -hidroksi-fenetilamino) piridin hidroklorür]. Feniramidol farmakolojik olarak ilk kez 1960'ta tanımlanmıştır ve o zamandan bu yana kullanılmaktadır. Bu ilaç oral ve parenteral yollardan uygulanır (7).

Tiokolşikosit (TCC), doğal bir glikozit olan kolşikositteki metoksi grubu yerine bir tiometil grubunun gelmesiyle elde edilen bir kas gevşeticidir. Hayvan modellerinde izlendiği üzere analjezik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bu ilaç 1959'da ortaya çıkmıştır. Etkinliği farklı klinik çalışmalarda klinik olarak ortaya konmuştur (8, 9). Bu çalışma akut spinal kas spazmlarında 10 gün boyunca intramusküler olarak günde iki kez tiokolşikosit (4 mg/2 ml) ve günde bir kez feniramidol (800 mg/gün) enjeksiyonlarının etkinlik ve güvenliğini karşılaştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Dirim 2006; 81 (4): 279-285

Yazışma Adresi: Halil KOYUNCU

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, İstanbul

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışma, prospektif, randomize ve açık bir çalışmadır. Akut spinal kas spazmı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Ocak 2006 ile Mart 2006 arasında bir fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezinde yürütüldü. Tüm katılımcıların yazılı onayları alındı.

Akut spinal kas spazmı olup tüm kriterlere uyan erkek ve kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yer alma kriterleri şunlardı: (1) 18-65 yaş aralığında olma, (2) 72 saatten az süren orta şiddette ya da ağır spinal kas spazmı ile birlikte görsel analog skalada (VAS) 50 mm ya da üstünde akut ağrılı spinal kas spazmının varlığı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: (1) Hastanın çalışma protokolüne uymasına engel olacak herhangi bir mental ya da psikiyatrik bozukluğun varlığı, (2) Serum kreatinin düzeyi >150 mmol/l ya da >1.70 mg/dl ve üre >17 mmol/l ya da 48 mg/dl, (3) ağır + hafif ile orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT ve/veya AST ve/veya total bilirubin >2 x referans değerlerin üst sınırları), (4) anormal kan sayımı (hemoglobin erkeklerde ≤ 12 g/dl, kadınlarda ≤ 11 g/dl ve nötrofiller $<1500/mm^3$ ya da trombositler $<150.000/mm^3$), (5) serebrovasküler olay öyküsü ya da son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, (6) (tıbbi öykü ve fizik muayene ile kuşku duyulması üzerine) mekanik orijinli olmayan akut spinal spazm (neoplazm, enfeksiyon ya da inflamatuvar durumlar) (7) tiokolşikozit ya da feniramidole karşı bilinen ya da muhtemel aşırı duyarlılık, (8) gebelik ya da

emzirme, (9) ağır gastrointestinal bozukluk ve (10) alkol ya da madde kullanım bozukluğu öyküsü.

Bu kriterlere ek olarak, çalışmaya girişten önceki 3 gün içinde herhangi bir steroid ajanla, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçla (NSAID) ya da kas gevşeticiyle tedavi görmüş olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Kas gevşetici, merkezi ya da periferik kas gevşetici etki gösteren herhangi bir ilaç olarak tanımlanmıştır. Opioid analjeziklere izin verilmemiştir.

Hastalar, iyileşme sağlanıncaya kadar ya da en fazla 10 gün boyunca her gün, günde bir kez 800 mg feniramidol (1. grup) ya da günde iki kez 4 mg tiyokolşikosit (2. grup) enjeksiyonu uygulanmak üzere gruplara randomize olarak dağıtıldılar. İlk değerlendirmeden sonra, biyolojik çalışma dışı bırakılma kriterleri dışındaki tüm kriterlere uyan hastalar aynı gün içinde laboratuvara gönderildiler. Tiyokolşikosit enjeksiyonları 08.00 ve 20.00'de uygulandı. Feniramidol enjeksiyonları 20.00'de bir kez uygulandı. Çalışma dışı bırakılma kriterlerinde sayılan ilaçların (steroidler, NSAID grubu ilaçlar, kas gevşeticiler) dışında kullanılmakta olan tüm ilaçlara izin verildi. Çalışma süresi boyunca iki ziyaret yapıldı: Başlangıçta (hastanın hastaneye geliş sırasında) ve 10. günde VAS kullanılarak yapılan istirahat halindeki ağrı şiddeti değerlendirilmesi (0=yok, 10 cm=maksimum yoğunlukta ağrı) primer etkinlik kriteri olarak tanımlandı. İstirahatte ağrı 1. günde ilaçların uygulanmasından önce ve 10. gün ilaçlar uygulandıktan sonra değerlendirildi.

Sekonder sonuç ölçütleri paravertebral kas spazmı saptanması ve araştırıcı tarafından yapılan genel değerlendirme idi. Paravertebral kas spazmı araştırıcı tarafından palpasyonla başlangıçta ve 10. günde değerlendirildi. Her iki değerlendirme semikantitatif skalalar kullanılarak ifade edildi. Palpasyonla spazm skorlaması, 1=spazm yok; 2=ağrısız hafif spazm; 3=orta derecede spazm ve 4=ağrılı şiddetli spazm şeklindeydi.

Hastaların fonksiyonel durumu standart sorguyla (1=normal; 2=hafif kısıtlanmış; 3=orta derecede kısıtlanmış; 4=ileri derecede kısıtlanmış) değerlendirildi.

Genel klinik etkinlik beş kategoride değerlendirildi (1=mükemmel; 2=iyi; 3=orta; 4=kötü; 5=etkinlik yok).

Klinik güvenlik, kendiliğinden bildirilen yan etkilere göre değerlendirildi. Yan etkilerin değerlendirilmesinde, bunların sayısı, tipi, latensi, süresi ve ağırlık derecesi (hafif, orta, ağır) göz önüne alındı.

Örneklem boyutu Windows için SPSS 11.5 programı kullanılarak hesaplandı. İki vizitten ve VAS ölçümlerinden elde edilen veriler, kas spazm yoğunluğu, standart fonksiyonel durum, genel klinik etkinlik ve yan etkiler analiz edildi. Başlıca kriter olarak seçilmiş olan istirahatte ağrı için VAS, kantitatif bir kriter olarak analiz edildi. Yaş, cinsiyet, meslek ve eğitim düzeyi ile yakınmaların süresi, yakınmaların lokalizasyonu, ağrı skoru, kas spazm yoğunluğu ve vücut kitle indeksi tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Sıklıklarının ortalama değerleri ve standart sapmaları kontrol edil-

di. Başlangıç ve 10. gün değerleri eşlenmiş örnek testleriyle karşılaştırıldı. Grupların karşılaştırılması bağımsız örnekler t-testi ile yapıldı.

BULGULAR

Toplam 27 hasta, feniramidol (1. grup, 15 hasta) ya da tiyokolşikost (2. grup, 12 hasta) aldı. Yaş ortalaması feniramidol grubunda 45,8±13,09 ve TCC grubunda 47,91±9,81 idi (Tablo 1). Tablo 1'de görüldüğü gibi, gruplardaki cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi ve ağrı lokalizasyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu veriler homojendi.

Çalışmanın başlangıcı ve sonunda iki grubun ağrı skoru, kas spazm skoru, fonksiyonel durum ve genel etkinlik sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Ağrı dışında gruplar arasında bu parametreler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Ağrı skoru iki grup arasında önemli derecede farklılık gösterdi ($p<0.05$) (1. grubun ortalama değeri: 3.00, 2. grubun ortalama değeri: 4.08). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Klinik etkinlik ortalama değeri 1. grupta (ortalama değer: 2.13) 2. gruba (ortalama değer: 2.83) göre daha yüksekti. Her iki grupta da lokal ya da sistemik yan etki görülmedi. Araştırmacı tarafından palpasyonla değerlendirilen paravertebral kas spazmı her iki grupta da 10 gün sonunda anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$). Hastaların hiçbirisi, herhangi bir yan etki nedeniyle çalışmadan ayrılmadı. İki gruptaki fonksiyonel durum ve genel etkinlik benzer düzeydeydi ($p<0.05$).

KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER	Feniramidol (1. Grup)				Tiokolşikozit (2. Grup)			
	Ortalama	Std Sapma	%	n	Ortalama	Std Sapma	%	n
Cinsiyet								
kadın			53,3	8			75	9
erkek			46,7	7			25	3
Meslek								
Ev çalışanı			26,7	4			16,7	2
Emekli			20,0	3			16,7	2
Memur			46,7	7			66,7	8
Diğer			6,7	1				
BMI (kg/m ²)	25,13	2,57			27,37	5,67		
Ağrı süresi (hafta)	6,06	4,30			8,58	4,18		
Ağrı lokalizasyonu								
Bel			33,3	5			16,7	2
Bel-bacak			6,7	1			16,7	2
Boyun			20,0	3			33,3	3
Boyun-kol			40,0	6			25,0	3
Sırt			-	-			8,3	1
Yaş (yıl)	45,80	13,09		15	47,91	9,81	12	
Eğitim								
İlkokul			6,7	1			8,3	1
Ortaokul			33,3	5			16,7	2
Yüksekokul			26,7	4			58,3	7
Üniversite			33,3	5			16,7	2

Tablo 1. İki gruptaki hastaların demografik özellikleri ve başlangıç özellikleri

TARTIŞMA

Kas spazmı akut spinal rahatsızlıkların karakteristik bir fiziksel bulgusudur. Bu durum ağrıyı ve ağrı da kas spazmını artırabilir. Böylelikle tehlikeli bir ağrı-spazm-ağrı döngüsü ortaya çıkar. Akut spinal problemlerde ağrılı kas spazmı kas gevşetici ilaçlarla tedavi edilebilir. Açık etiketli, randomize, tek merkezli ve karşılaştırmalı olan çalışmamızda, akut

ağrılı spinal kas spazmlarında feniramidol ve tiokolşikozidin etkinliğini değerlendirdik. Çalışmanın sonuçlarına göre hem PN, hem de TCC ağrılı kas spazmlarının tedavisinde etkili ve güvenliydi. Her ikisi de analjezik ve kas gevşetici ilaçlardı. Analjezikler, NSAI grubu ilaçlar ve kas gevşeticiler akut spinal rahatsızlıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hastalarda kas spazmı sık görülür. Farklı kas

Parametreler	G1 başlangıç		G1, 10. gün		p değeri	G2 başlangıç		G2, 10. gün		p değeri
	ortalama	ss	ortalama	ss		ortalama	ss	ortalama	ss	
Ağrı	6,33	1,44	3,00	1,36	<0,05	5,91	0,99	4,08	0,99	<0,05
Spazm	3,13	0,35	1,93	0,79	<0,05	3,00	0,42	1,66	0,77	<0,05
Fonksiyonel durum	1,93	1,62	1,13	0,51	<0,05	1,25	0,62	1,00	0,00	<0,05
Etkinlik			2,13	0,83	<0,05			2,83	0,71	<0,05

Tablo 2. İki grubun sorgulanmasında istirahatte ağrı için VAS, kas spazmı yoğunluğu, fonksiyonel durum, genel klinik etkinlik yönünden başlangıç değerleri ve 10 gün sonraki sonuçlar (ss: Standart sapma, G1: 1. grup, G2: 2. grup, p<0,05: anlamlı).

gevşetici tiplerinin bel ağrısında eşit derecede etkinlik gösterdiği yönünde güçlü kanıtlar vardır. Genel olarak bu ajanların bir analjezik/antiinflamatuvar ilaçla birlikte ya da tek başlarına özellikle akut semptomlarda etkili olduğu bulunmuştur (10). Lipetz ve Mlanga akut bel ağrılı hastalarda kas gevşeticilerin ek yararlarını göstermişlerdir (10). Diğer yandan, van Tulder'in akut bel ağrısı ile ilgili çalışmalarında NSAİ grubu ilaçlar ve narkotik analjezikler ya da kas gevşeticiler arasında herhangi bir fark görülmemiştir (11). Tüzün ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bel ağrısıyla birlikte kas spazm tedavisinin 3. gününde ağrı azalmıştır (12). Bu çalışmadakilere benzer sonuçlar Marcel ve ark. tarafından bildirilmiştir (8). Tiyokolşikosit öncelikle bir kas gevşeticidir ve analjezik etkileri de vardır (9).

Genel klinik uygulamada kas gevşeticiler ile ilgili başlıca ve en sık rastlanan sorun sedasyondur. Tiyokolşikositin sedatif etkisi olmadığı bildirilmiştir (13). Tüzün ve ark. tarafından yapılan çalışmada, tiyokolşikosit grubundaki hastaların hiçbirinde sedasyon görülmemiştir. Yaptıkları ran-

domize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanarak, 5 gün boyunca günde iki kez verilen 4 mg tiyokolşikositin kas spazmının eşlik ettiği akut bel ağrılı hastalarda etkin ve güvenli bir tedavi oluşturduğu sonucuna varmışlardır (12).

Akut kas-iskelet sistemi bozukluğu olan hastalardan oluşan çift kör bir çalışmada, parenteral formda feniramidol kullanılmıştır. Sieglar'ın çalışmasında feniramidole yanıt olarak hareketlerde artış, ağrı ve spazmda azalma plaseboya göre yüksek derecede anlamlı bir farklılık göstermiştir. Feniramidol etkili olmuştur. Yan etkiler (baş dönmesi, kan basıncında düşme vb.) hafifti, kısa süreliydi ve geçiciydi (14).

Feniramidol aynı zamanda kas gevşetici etkinliği de olan orta derecede güçlü narkotik olmayan bir analjeziktir. Bu ilacın endikasyonları lumbosakral zorlanma, servikal zorlanma ve disk hernileridir. Lamptier intravenöz feniramidol kullanımının etkin olduğunu ve önemli bir yan etkisi bulunmadığını göstermiştir. Yan etkiler hafif bulantıdan ibaretti (15).

Renta'nın çalışmasında feniramidolün intra-

venöz ve intramüsküler kullanımı karşılaştırılmıştır. Ağrı şiddeti ve kas spazm yoğunluğu anlamlı azalma göstermiştir. Bulantı ve geçici sersemlik feniramidolün yan etkileriydi (16).

Omurganın mekanik rahatsızlıklarında ilk bulgu ağrıdır. Daha sonra kas spazmı gelişir. Feniramidol nöronlar arası bir blokaj etkisinin sonucu olan kas gevşemesini oluşturur. Bu ilaç ayrıca fleksör ve ekstensör refleksleri de baskılar. Bazen santral etkiler de gösterir (örn. sedasyon) (17).

Igloe akut ve kronik kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında feniramidolün intramüsküler formunu kronik bozukluklara göre daha etkin olarak kullanmıştır. İlacın yan etkisi olarak geçici sersemlik görülmüştür. Bu çalışmadaki terapötik etkinlik %94 oranında orta derece ile mükemmel arasında olmuştur (18).

Feniramidol ve TCC analjezik ve kas gevşetici ilaçlardır. Oral ve parenteral formlarda kullanılırlar. Karşılaştırmalı çalışmaları henüz mevcut değildir. Biz bunları açık etiketli ve randomize bir çalışmada karşılaştırdık. Ağrı yoğunluğu ve kas spazmı şiddeti anlamlı ölçüde azaldı. Hastaların fonksiyonel durumları her ikisiyle de düzeldi. Sistemik ve lokal yan etkileri görülmedi. Genel değerlendirme istatistik olarak anlamlıydı. İki ilaç arasında istatistiksel anlam taşıyan farklılık yoktu, ancak TCC günde iki kez kullanılırken PN günde bir kez uygulanmaktadır.

SONUÇ

Bu prospektif, randomize, açık çalışmanın sonuçlarına göre, 10 gün boyunca günde

iki kez 4 mg dozda uygulanan tiyokolşikosit ya da günde tek doz uygulanan 800 mg feniramidolün, kas spazmının eşlik ettiği akut ağrılı spinal rahatsızlığı olan hastalarda etkin ve güvenli bir tedavi oluşturduğu sonucuna varıyoruz. Feniramidol günde bir kez uygulandığından, kullanımı hastalar için tiyokolşikosite göre daha avantajlı ve rahattır. TCC ile kıyaslandığında PN grubunda ağrı yoğunluğu ortalama değeri daha düşüktü ve etkinlik skoru ortalama değeri daha yüksekti. Bu nedenlerle, feniramidol tercih edilebilir. Ancak daha çok sayıda hasta ile benzer, uzun süreli çalışmaların yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. *Torstensen TA, Ljunggren AE, Meen HD, Odland E, Mowinckel P, Geijerstam S. Efficiency and costs of medical exercise therapy, conventional physiotherapy and self exercise in patients with chronic low back pain: a pragmatic, randomized, single-blinded, controlled trial with 1 year follow-up. Spine 23 (1998), 2616-2624.*
2. *Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation and treatment of low back pain. Curr Opin Rheumatol 13 (2001), 128-134.*
3. *Frank JW, Brooker AS, DeMaio SE et al. Disability resulting from occupational low back pain: part II. What do we know about secondary prevention? A review of the scientific evidence on prevention after disability begins. Spine 21 (1996), 2018-2027.*
4. *Frank JW, Kerr MS, Brooker AS et al. Disability resulting from occupational low back pain: part I. What do we really know*

- about primary prevention? A review of the scientific evidence on prevention before disability begins. *Spine* 21 (1996), 2008-2017.
5. Frymoyer JW, Durett CL. The economics of spinal disorders. In: (2nd ed.) Frymoyer JW, Editor. *The adult spine: principles and practice*, Lippincott-Raven, Philadelphia (1997), 143-150.
6. Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common intertions. *Spine* 22 (1997), 2128-2156.
7. O'Dell TB, Wilson LR, Napoli MD, White HD, MIRSKY JH. Pharmacology of a series of new 2 substituted pyridine derivates with emphasis on their analgesics and interneuronal blocking properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 128: 65-74, 1960.
8. Marcel C, Rezvani Y, Revel M. Evaluation du thiocolchicoside en monotherapie dans le lumbago douloureux: Resultats d'une etude randomisee contre placebo. *Presse Med* 19 (1990), 1133-1136.
9. Pietrogrande V, Cherubino P, Peretti G, Manzini E, Letzia G. Studio policentrico, randomizzato, doppio cieco: MuscoRil capsule e faile vs. Placebo in patologie ortopedico-traumatologiche. *Ort Traum Oggi* 12 (1992), 132-137.
10. Lipertz JS, Mlanga GA. Oral medications in the treatment of acute low back pain. *Occup Med: State Art Rev.* 13 (1998), 151-166.
11. Van Tulder MV, Scholton RJPM, Koost WB, Deyo RA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Spine* 2 (2000), 2501-2513.
12. Tüzün F, Ünalın H, Öner N et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain; *Joint Bone Spine*, Volume 70, Issue 5, September 2003, 356-361.
13. Patat A, Klein MJ, Surjus A, Renault M, Rezvani Y, Granier J. Effects of acute and repeated doses of two muscles relaxants chlormezasone and thiocolchicoside, on vigilance and psychomotor performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 6 (1991), 285-292.
14. Siegler PE, Fabiai J. Double-blind comparison of phenyramidol and placebo in acute musculoskeletal pain syndromes, *Current Therapeutic Research* Vol. 9, No:1, January, 1967.
15. Lamphier T, Goldberg R. Low Back Pain and Allied Disorders Treated with Phenyramidol, *Connecticut Medicine* September 1962, Issue, Vol. XXVI, No:9, 541.
16. Rentz LE. An Adjuvant manipulative therapy: phenyramidol injectable, *Journal A.O.A.*, Vol. 62, Nov 1962.
17. O'Dell TB. Pharmacology of phenyramidol (in 511) with emphasis of analgesic and muscle-relaxant effects, *Annals New York Academy of Sciences*.
18. Igloe MC. The use of injectable phenyramidol in musculoskeletal disorders, *industrial medicine and surgery* 32: 6, 242-247, June 1963.