

## Topikal Non-Steroidil Antiinflatuvar İlaçların (NSAİİ) Osteoartritik (OA) El Ağrısına Etkisi\*

Merih YURTKURAN\*\*

### ÖZET

*Bu randomize kontrollü çalışma topikal NSAİİ ların el OA'da ağrı, tutukluk, kavrama gücünde azalma gibi semptomların düzelmesinde etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.*

*72 hasta çalışmaya alındı. 22 hasta Diclofenac Na-gel (1.16 % Diclofenac diethylammonium) ile günde iki kez, 17 hasta Naproxen-gel (100 mg/g), 17 hasta Etofenamat-gel (50 mg/g), 15 hasta placebo krem ile tedavi edildi.*

*Sonuç olarak topikal NSAİİ ile OA semptomlarında düzelme olduğu ancak bu istatistiksel anlamlı düzelmenin plasebo uygulamasına göre anlamlı olmadığı görüldü.*

### SUMMARY

#### The Effect of Topical Application of Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) on The Osteoarthritic (OA) Hand Pain

*This randomized, controlled study was undertaken to evaluate the efficacy and safety of treatment with topical NSAIDs for 3 week in relieving symptoms such as pain, stiffness and grip strength of OA hand.*

\* V. Congreso de Rheumatologie De Los Paises Mediterraneos-Madrid, 15-17 November tarihinde tebliğ edilmiştir.

\*\* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilim Dalı Öğretim Üyesi

A total of 72 out-patients entered into the study. 22 patients (mean age 50.5  $\pm$  11.2) were treated with Diclofenac Na-gel (1.16 % Diclofenac diethylammonium) twice daily, 18 patients (mean age 64.5  $\pm$  18.4) with Naproxen-gel (100 mg/g), 17 patients (mean age 54.5  $\pm$  8.6) with Etofenamat-gel (50 mg/g), 15 patients (mean age 64.5  $\pm$  11.6) with placebo cream (without any active substance). None of the patients dropped out.

In conclusion, some topical NSAIDs (Diclofenac Na, Naproxen, Etofenamat) may have improved the symptoms of OA. But this improvement was not superior to placebo cream statistically significantly in a short period of time.

## GİRİŞ

El osteoartriti (OA) sıklıkla kadınlarda görülür. Etyolojide herediter faktörlerin rolü büyüktür. Hastalığın semptomları ağrı, tutukluk ve fonksiyon kaybıdır<sup>1,2</sup>. Günümüzde, analjezi OA tedavisinin temel amacıdır. Ciddi bir artrit hastalığı olmamakla beraber hastalar fazla miktarda ağrı giderici ilaçlar kullanmak zorunda kalırlar. Bu nedenle hastalar için yeni ağrı tedavilerine gereksinim bulunmaktadır<sup>3</sup>.

NSAII basit analjeziklerden daha fazla olarak semptomatik düzelme sağlarlar<sup>4</sup>.

Son zamanlarda, topikal uygulama geniş olarak kullanılmaktadır.

Bazı yazarlar topikal uygulamanın en az sistemik NSAII kadar etkili olduğunu, ayrıca yan etkilerinin daha az olduğunu ileri sürmektedirler<sup>5</sup>.

Ayrıntılı çalışmalarda ise eklemleri ve eklemleri çevreleyen derinin fizyolojik olarak birbiriyle çok yakın olan ilgili olması nedeni ile deriden absorbe edilen ilaçların altındaki eklemleri etkileyebildiği bildirilmektedir<sup>6</sup>.

Cerinic M experimental çalışmasında bazı topikal absorbe edilen ilaçların Romatoid artritli hastalarda direkt sinoviyal hücrelerde bulunduğunu göstermiştir<sup>7</sup>.

Fakat günümüzde topikal NSAII ne kadarının absorbe edildiği ve eklemlerde antiinflamatuar etkinin olup olmadığı tam bilinmemektedir.

Çalışmamızda 1- Topikal antiinflamatuar ilaçların etkili olup olmadığını 2- Plasebo tedaviye karşın üstün olup olmadığını araştırmak amacıyla yapıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ellerinde ağrı ve tutukluk yakınması olan 67 kadın ve 5 erkek hasta çalışmaya alındı. Yaşları 28-72 (ortalama 45  $\pm$  11.6) arasında ve semptomların süresi 1-25 yıl (ortalama 13  $\pm$  8.9) idi (Tablo: I).

**Tablo: I - Hastaların Özellikleri**

- 1- n: 72
- 2- Sex:  
Kadın 67  
Erkek 5
- 3- Yaş 28-72 (45  $\bar{+}$  11.6)
- 4- Semptomların süresi: 1-25 yıl (13  $\bar{+}$  8.9)
- 5- Radyolojik el bulguları:

	Hafif	Şiddetli
a) Osteofit:	44	28
b) Eklem aralığında daralma:	46	(-)
c) Subkondral Sklerozis:	62	10
d) Subkondral kist:	52	(-)

Çalışmaya alınan hastaların özellikleri:

- 1- Tümü Heberden's veya Bouchard's nodullu idi.
- 2- El parmak ve bilek hareketleri ağrılı idi.
- 3- Hiçbiri fizik-tedavi veya ilaç tedavisi almıyordu.
- 4- Radyolojik bulgular Douglas, K'nın yeni sınıflamasına göre yapılmıştı<sup>8,9</sup>.
- 5- Sistemik bir hastalıkları bulunmamaktaydı. (Romatoid Artrit v.s)

I. gruptaki 22 hasta ellerine günde iki kez 1.6 % Diclofenac diethylammonium uygulandı. Uygulama hafif, ritmik hareketlerle yapıldı. Hastalar ilacın emilimi için yarım saat bekledikten sonra ellerini yıkadılar.

II. gruptaki 18 hasta Naproxen gel,

III. gruptaki 17 hasta Etofenamate,

IV. gruptaki 15 hasta plasebo krem kullandı. (Aktiv madde içermeyen)

Çalışma parametreleri:

I- Ağrı: Görüp işaretleme skalası (visual analoque scale) ağrı şiddetini değerlendirmede kullanıldı. Bu skala 10 cm lik çizgi üzerinde 0 (ağrı yok) 10

(dayanılabilecek şiddetteki ağrı) arası işaretlenerek kullanıldı<sup>10</sup>.

II- Tutukluk süresi: Sabah tutukluğu dakika olarak saptandı.

III- Kavrama gücü (Grip): mmHg olarak saptandı. Kavrama gücü hafifçe şişirilmiş içi hava dolu barometrede 0-300 arasındaki değerlerde saptandı. 2. ve 3. kavrama sırasında barometre okunarak ortalama değer alındı<sup>11,12</sup>.

Tedavi sırasında hastalar ek fizik-tedavi veya NSAII-oral, analjezik kullanmadılar.

Değerlendirmeler tedaviden önce ve üç haftalık tedavi bitiminde yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde student's t test ve chi-square (ki-kare) testi kullanıldı.

## BULGULAR

Yan etki: Tedavi sırasında hastalarda yan etki gözlenmedi.

Grupların tanımlanması:

Dört gruptaki hastalar yaş, sex ve ağrı süresi olarak benzerdiler (Tablo: II).

**Tablo: II - Gruplardaki Hastaların Özellikleri**

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Sex	21 K 1 E	16 K 2 E	15 K 2 E	15 K
Yaş (Median)	50	56	59	59
Değişim	35-72	45-72	39-70	55-74
Ağrı (Median)	3	7	7	4
Süre değişim	1-20	1-20	1-15	1-20

Üç haftalık tedavi süresi bitiminde ağrı, tutukluk ve kavrama gücünde anlamlı düzelleme saptandı (Tablo: III).

Hastaların semptomlarının yüzde düzelmeleri (percentage change) benzerdi (Tablo: III). Semptomlardaki düzelleme arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ( $\chi^2 = 0.39$ , N.S).

**Tablo: III - Tüm Gruplarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Sonuçların Karşılaştırılması**

<b>DICLOFENAC Na</b>				
	Tedavi Öncesi (TÖ)	Tedavi Sonrası (TS)	Anlamlılık	P.C +
Ağrı	6.7 ± 2	2.7 ± 1.3	***	60 ± 15.7
Tutukluluk	28.2 ± 3.1	10.7 ± 3.2	***	73.1 ± 19.5
Sol	61.3 ± 35.1	71.1 ± 7.2	***	25.7 ± 20.1
Kavrama Gücü				
Sağ	60.4 ± 22.3	70.5 ± 23.6	***	29.9 ± 15.8
<b>NAPROXEN</b>				
	(TÖ)	(TS)	Anlamlılık	P.C
Ağrı	6.6 ± 1.7	2.6 ± 1.4	***	64.4 ± 26.6
Tutukluluk	9.2 ± 6.7	4.6 ± 1.1	***	50.7 ± 24.2
Sol	65.9 ± 35.1	74.4 ± 7.2	***	42.2 ± 28.1
Kavrama Gücü				
Sağ	66.3 ± 29.5	75.7 ± 8.2	***	30.2 ± 26.7
<b>ETOFENAMAT</b>				
	(TÖ)	(TS)	Anlamlılık	P.C
Ağrı	6.9 ± 1.6	1.8 ± 1.7	***	76.1 ± 20.1
Tutukluluk	20 ± 3.8	2.8 ± 2.2	***	65.7 ± 29.1
Sol	64.4 ± 9.2	74.9 ± 10	***	42.8 ± 26
Kavrama Gücü				
Sağ	60.5 ± 5	74.6 ± 9.7	***	32.6 ± 24.2
<b>PLACEBO</b>				
	(TÖ)	(TS)	Anlamlılık	P.C
Ağrı	7.3 ± 1.8	2.7 ± 1.6	***	60.3 ± 17.6
Tutukluluk	35 ± 8.2	19.2 ± 7.0	*	66.1 ± 25.4
Sol	50.3 ± 53	61.1 ± 4.2	***	39.1 ± 17.6
Kavrama Gücü				
Sağ	49.9 ± 4.5	62.8 ± 3.4	**	42.8 ± 26

$$+ \text{ P.C (Yüzde Değişim) } = \frac{\text{Tedavi öncesi değer} - \text{Tedavi sonrası değer}}{\text{Tedavi öncesi değer}} \times 100 \text{ (13)}$$

(mean SD)

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\* p < 0.001

## TARTIŞMA

Son yıllarda topikal uygulama tartışılmaktadır<sup>7,14</sup>.

James ve ark. NSAII kas ve eklem civarından emildiklerini iddia etmektedirler. Dahası lokal doku konsantrasyonlarının oral alınımdan daha fazla olabileceğini eklemektedirler<sup>15</sup>.

Bir diğer çalışmada, sinovektomize yapılmış ellerde topikal kremlerin penetre olabildiği belirtilmiştir<sup>5</sup>. Ek olarak Cerinic ve arkadaları sinoviyal hücrelerde bazı topikal ilaçların bulunabileceğini göstermişlerdir<sup>6</sup>.

Tedavi edilen alan, tedavi süresi, deri bloğu tedavinin etkinliği değiştirebilmektedir.

Çalışmamızda tedavi alanı dar, tedavi süresi (kontakt) uzun<sup>10</sup> ve deri bloğu ince idi.

Kontakt süresi uzun olduğunda plazma konsantrasyonu daha uzun olabilmektedir. Bu nedenle topikal ilaç uygulaması yaptığımız hasta gruplarındaki hastaların semptomları düzelmiş olabilir (Tablo: 3-I-II-III). Hastalar aktif kremi 10 dakika süresince, günde iki kez ve üç haftalık sürede uyguladı. Bu uygulama sinir uçlarına stimulan etki yapabilir. Nociceptive sinir uçlarının topikal tedavinin yayılması sırasında uyarılması neuropeptidlerin ve endorfinlerin salınmasına yol açabilir. Böylece stimülasyonun oluşturduğu analjezik görüldü. (Stimulated produced analgesia)<sup>16</sup>. Derinin bu yolla uyarılması ağrının azalmasına yol açabilir ve alttaki eklemlerde ve kaslardaki ağrı ve tutukluk azalabilir. Ek olarak kan akımı artabilir, vazodilatasyon görülür, ağrı ve inflammasyon giderilebilir<sup>6</sup>.

Ağrı ve tutukluğu azalan hastalar daha iyi kavrama gücüne sahip olurlar. Böylece her iki eldeki kavrama gücü istatistiksel anlamlı olarak artabilir (Tablo: III).

Belki tüm bu olumlu etkiler topical ilaçların antiinflamatuvar etkisinden ötürü görülebilir. Ancak günümüzde bu ilaçların ne kadarının deri yoluyla emildiği açık olarak bilinmektedir. Ayrıca placebo krem kullanan hastalarda da belirgin anlamlı düzelme görülmüştür (Tablo: 3, IV).

Plasebo uyguladığımız hasta grubunu kontrol grubu olarak kabul ettik. OA daki kontrol grubunun seçimindeki zorluk çeşitli araştırmalarla vurgulanmaktadır. Çünkü OA lu hastalar hekime başvurduktan temel faktör ağrı olmaktadır<sup>18</sup>. Bu nedenle hiç uygulama yapmayacağımız bir grup ele almayı yeğlemedik. Ayrıca benzer zorlukların basit analjezik kullanma sonucunda da olacağı vurgulanmaktadır<sup>19</sup>.

Çalışmanın sonucunda topikal NSAII uygulaması ile plasebo tedavi uygulaması arasında anlamlı bir fark bulamadık ( $x^2 = 0.39$ , N.S.).

Bu konuda topikal ilaçların ağrı ile birlikte diğer semptomlar üzerine etkisini hangi neurovasculer mekanizmalar ile açıklanabileceği konusunda ayrıntılı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. ROUFF, G.E.: The pain of osteoarthritis. *Am J Med* 1986, 80:94-104.
2. ALTMAN, R.D.: Osteoarthritis: Pathogenesis, differential diagnosis, treatment. *Ortho Rev*, 1984, 13:256-262.
3. ALTMAN, R.D.: Osteoarthritis, *Postgrad Med* 1986, 80:150-169.
4. BRANDT, K.D.: Management of osteoarthritis. In: *Textbook of Rheumatology* Ed. Kelley W. Second Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, pp. 1448-1452.
5. RIESS, W.: Assesment of topical NSAID therapy In: *Percutaneous Anti-rheumatic Therapy-A Reappraisal*, ed. Brune, K., Hans Huber, Toronto, Lewiston, Bern, Stutgard, 1988, pp. 34-41.
6. LEVINE, J.D., CODERR, T.J. and BASHAUM, A.: The peripheral nervous system and the inflammatory process. In: *Proceeding of the V the World Congress on pain*, Eds: Dubner et all Elsevier, Holland, 1988, pp. 33-43.
7. CERINIC, M., MARABINI, S., JANTSH, S., GAGNOI, M., PARTSH, G.: Effects of capsacain on the metabolism of rheumatoid arthritis synoviocytes in vitro, *Ann Rheum Dis* 1990; 49:598-602.
8. DOUGLAS, K., FREDRICK, W., SCOTT, W., HOCHBERG, M., TOBIN: New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand. *Arth Rheum* 1989; 32:1584-1591.
9. ALTMAN, R., ASCH, D., BLOCH, G. and all: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. *Arth & Rheum* 1986; 29:1039-1049.
10. HUSKISSON, E.C.: Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2:1127-1131.
11. RHIND, V.M., BIRD, H.A., WRIGHT, W.: A comparison of clinical assessments of disease activity in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 39 (1980), 135-137.
12. BEVERLY, M.C., RIDER, T.A., EVANS, M.J., SMITH, R.: Local bone mineral response to brief exercise that stresses the skeleton. *BMJ* 1989; 229:233-235.
13. HOLROYD, K.A., PENZIEN, D.: Pharmacological versus non-pharma-

- cological prophylaxis of recurrent migraine headache: a metaanalytic review of clinical trials. *Pain* 1990; 42:1-13.
14. JAMES, M., MARTY, J. WEPIERR, J.: Percutaneous absorption of dexamethasone-3 H in rats and mice: comparative study with oral administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1976; 2:69-72.
  15. MARTY, J., GUY, R., MAIBACH, H.: Percutaneous penetration as a method of delivery to muscle and other tissue. In: *Percutaneous Absorption-Mechanism, Methodology, Drug Delivery* Eds. R.L. Bkoough and H.A. Maibach. Marcel Dekker Inc., New York and Basle, 1985; pp. 469-487.
  16. MASHAUM, A., FIELDS, H.L.: Endogenous pain Control Systems: Brainstem Spinal Partways and Endorphin Circuitry. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7:309-342.
  17. MELZACK, R. and WAL, P.D.: Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965; 150:971-979.
  18. RASHARD, S., HEMINGWAY, A., REWELL, P., LOW, F., WALKER, F.: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989; 1:519-522.
  19. DOYLE, D.V., DIEPPE, P.A., SCOTT, J., HUSCISSEON, E.C.: An articular index for the assesmente of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:75-78.

Merih YURTKURAN

U.Ü. Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehab. Bilim Dalı

BURSA