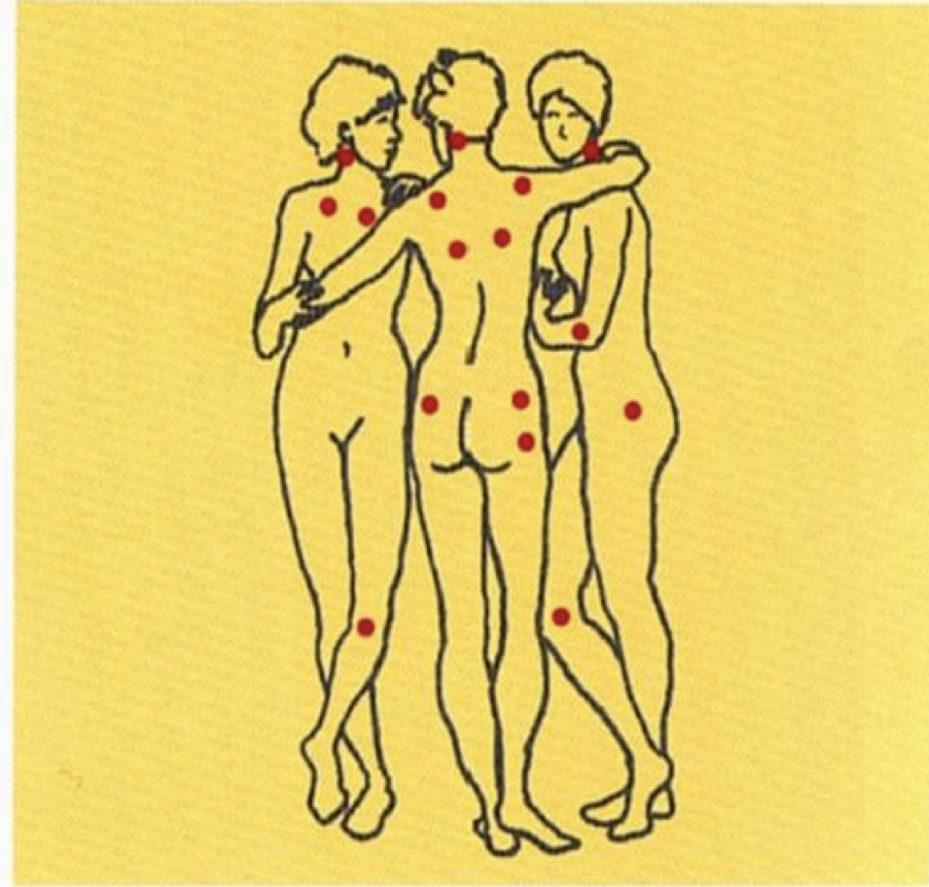


Fibromiyalji'de Farmakolojik Tedavi

*Prof. Dr. Reyhan Çeliker
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı*

İçerik

- FM tedavisinde öneriler
 - APS ve EULAR
- Yeni ilaçlar
 - Duloxetine
 - Milnacipran
 - Pregabalin
- Diğer ilaçlar
- Karşılaştırmalı analizler



American Pain Society (2005)

- Trisiklik antidepresanlar
- Analjezik
- Adale gevşeticiler
- Benzodiazepinler
- NSAIDler
- Hipnotikler
- Kortikosteroidler
- Opiatlar



• *Burckhardt CS, et al. Clinical Practice Guideline No: 4, 2005*

EULAR Önerileri (2008)

- Parasetamol, Tramadol
- Antidepresanlar
 - Amitriptiline
 - Fluoxetine
 - Duloxetine, Milnacipran
 - Moclobemid, Pirlindole
- Tropisetron
- Pramipexole
- Pregabalin



• *Carville SF, et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 536-41*

FDA onaylı ilaçlar

- 2007'de Pregabalin
- 2008'de Duloxetine
- 2009'da Milnacipran

2010: En çok kullanılan ilaç grupları

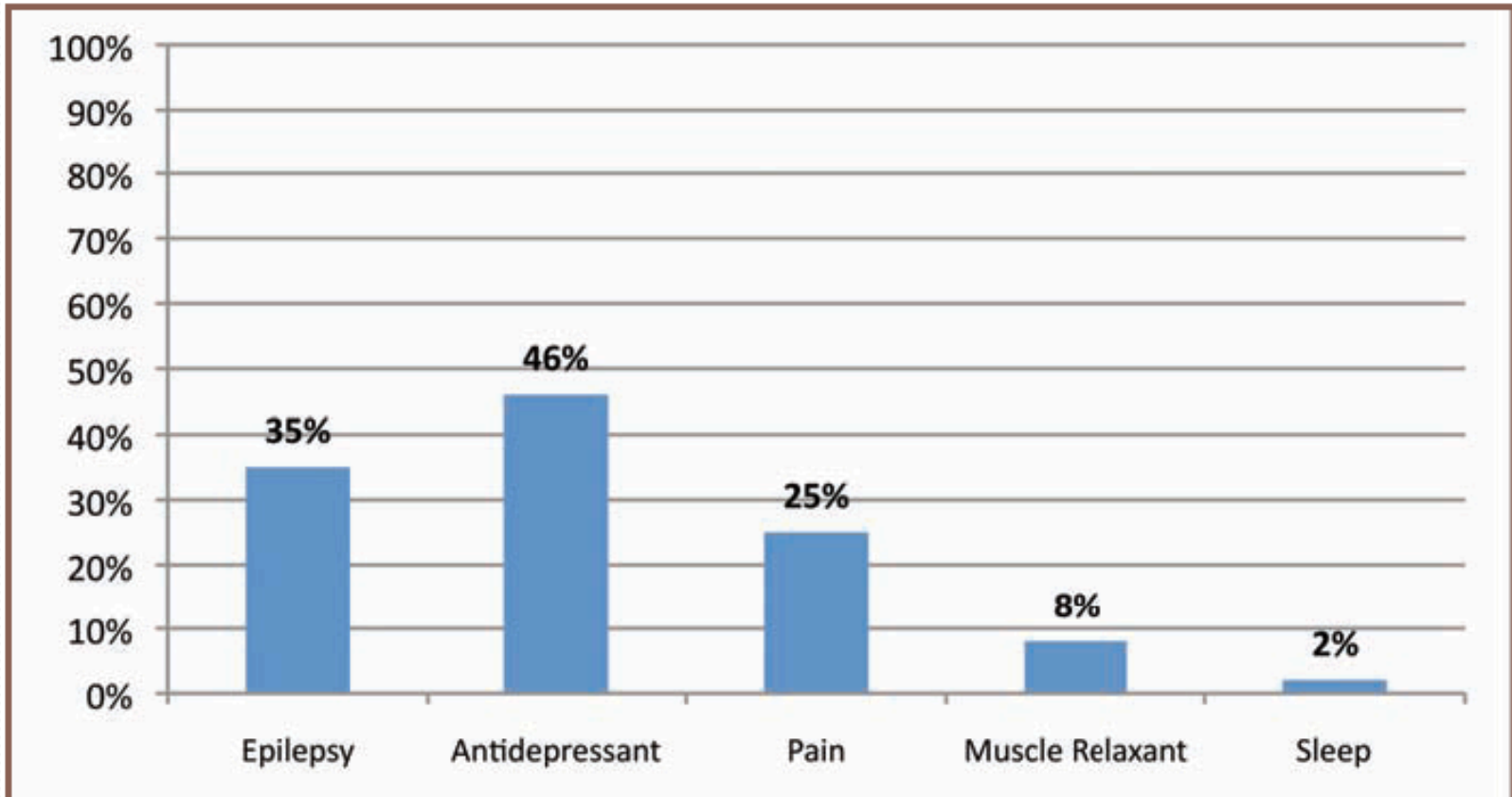


FIGURE 2. Classes prescribed to treat fibromyalgia

SOURCE: SDI Health PDDA, Diagnosis 729140, February 2009 to January 2010

%82 tek ilaç kullanıyor

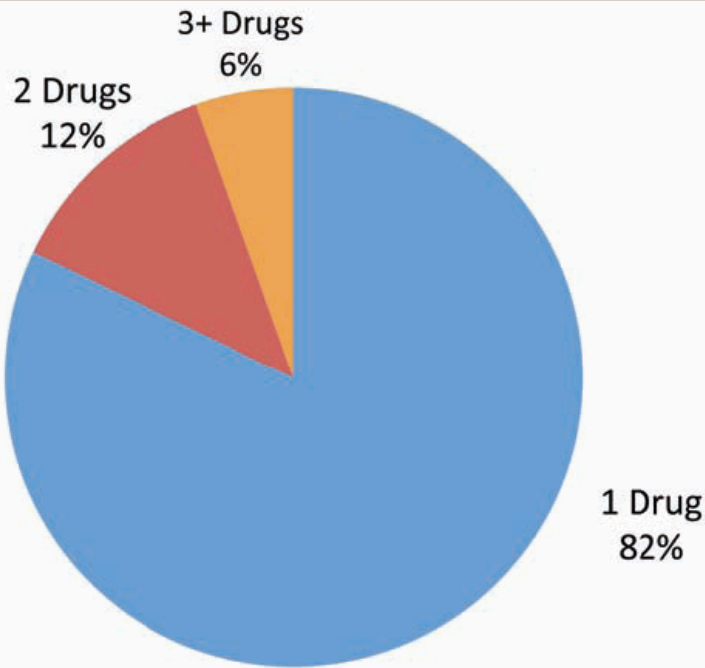


FIGURE 1. Number of products used to treat fibromyalgia
SOURCE: SDI Health PDDA, Diagnosis 729140, February 2009 to January 2010

- Duloxetine %21
- Pregabalin %20
- Milnacipran %10

Antidepresan ilaçlar

Trisiklik antidepresanlar

TCA

- Non-REM alfa-delta uyku bozukluğu ve
- Santral serotonin nörotransmisyon bozukluğunun gösterilmesi ile TCA araştırmaları başlamıştır.
- **Amitriptilin** ve **siklobenzaprin** en sık çalışılanlar.
- Serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörüdür.
- Sedasyon, konstipasyon ve kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle toleransı zordur.

Amitriptilin (AMT)

- Metaanalizler kısa süreli çalışmalarda **25-50 mg** AMT ile ağrı, uyku ve genel iyilikte düzelme göstermiştir.
 - *Arnold LM, et al. Psychosomatics 2000; 41: 104-13.*
- 24 haftalık uzun süreli bir çalışmada plasebo ile farkın kaybolduğu gözlenmiştir.
 - *Carette S, et al. Arthritis Rheum 1994; 37: 32-40.*
- İndirekt karşılaştırmada AMT ağrı, uyku, yorgunluk ve yaşam kalitesinde SNRI lar kadar etkin bulunmuş ancak metodolojik olarak AMT çalışmaları çok yetersiz
 - *Hauser W, et al. Rheumatology 2010; November 14, Online*

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri SSRI

SSRI

- En çok çalışanlar:
 - Fluoxetine,
 - Citalopram,
 - Paroxetin
- Toleransı daha iyi.
- Ağrı üzerine etkisi TCA ve SNRI'lardan daha düşük.
- Duygu durum ve yorgunluk üzerine etkili.

• *Arnold LM, et al. Psychosomatics 2000; 41: 104-13*

Serotonin-norepinefrin reuptake inhibitörleri SNRI

SNRI

- TCA'lar ile karşılaştırıldığında
 - Nöroreseptör selektivitesi yüksektir.
 - Daha potenttir.
 - Daha iyi tolere edilir.
- Bu grubun ilk üyesi: **Venlafaxine**
- Yeni SNRI'lar: **Duloxetine** ve **Milnacipran**
- **Duloxetin ile serotonin (5:1)**
- **Milnacipran ile norepinefrin (3:1)**
gerialım inhibisyonu daha fazladır.

Venlafaxine

- Nöropatik ağrı,
 - Migren proflaksisi ve
 - Gerilim tipi baş ağrısında kullanılır.
-
- FM üzerine etkisi konusunda çelişkili raporlar var.
 - 75 mg (düşük doz) plaseboda farklı bulunmamış.
 - 150 mg (yüksek doz) ile etki artıyor.
-
- *Sayar K, et al. Ann Pharmacother 2003; 37: 1561-5.*

Duloxetine (DLX)

Arnold LM, et al. Pain 2005; 119:5-15

- Onay aşamasında dikkate alınan 2 önemli çalışmadan biri
- **DLX 60 mg** ve **120 mg/gün**, plasebo ile karşılaştırılmış.
- 354 hasta **12 hafta** izlenmiş.

Ağrıda azalma	%30	%50
60 mg	%54	%41
120 mg	%55	%41
plasebo	%33	%23

Arnold LM. Pain 2005; 119:5-15

- **DLX** ile FIQ ve genel değerlendirmede düzelme var,
- Major depresyonu olanlarda iyileşme benzer,
- Regresyon analizleri ile ilacın ağrı üzerine etkisinin depresyon üzerinden değil, direkt olduğu belirlenmiş.
- En sık yan etki bulantı, genellikle hafiftir.
- Tedaviye devam edildięinde azalır.
- Kilo artışı bildirilmemiştir.

Russell IJ. Pain 2008; 136: 432-44

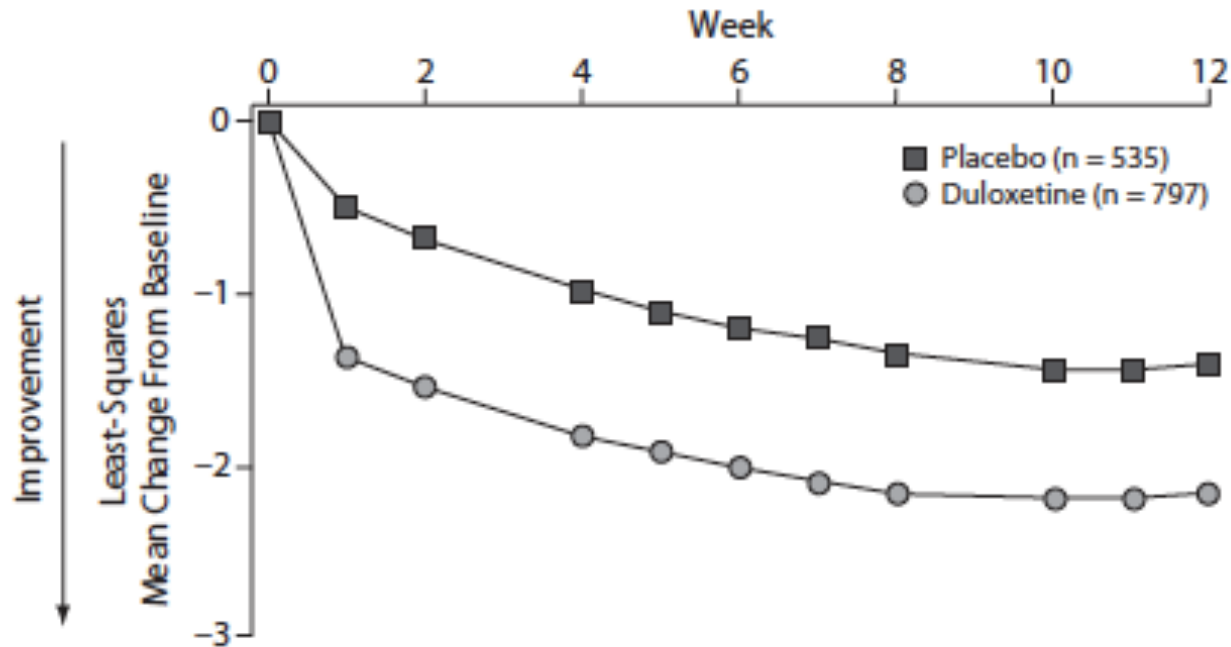
- 520 hasta 6 ay izlenmiş.
- **DLX 60 mg, 120 mg/gün, plasebo** kontrollü çalışma.
- Ağrıda %50 azalma %33, plasebo ile %20
- Genel değerlendirme ve FIQ de düzelme var,
- Uyku üzerine etkisi yok,
- 60 mg ve 120 mg/gün dozları ile etki benzer.
- **FDA 60 mg/gün dozunu onaylamıştır.**

Arnold LM. J Clin Psychiat 2009; 11: 237-44

- **DLX ile 4 RKÇ'nin verileri** analiz edilmiş (Pooled)
- Toplam **1332 hasta**
- 797 tedavi grubu, 535 plasebo grubu
- **60 ve 120 mg DLX** ile 12 haftada ağrı, global değerlendirme, FIQ, depresyon skalası, dizabilite skalası ve SF-36'da düzelme saptanmış.

Ağrı skorunda değişim:

1. haftada başlıyor, 12 hafta devam ediyor



^a Data pooled from 4 clinical trials.

^b All $P < .001$ vs placebo.

Abbreviation: BPI = Brief Pain Inventory.

Ernest HS. Clin Rheumatol 2009; 28: 1035-44

- 5 klinik çalışmanın verilerine göre:
- **DLX ile en sık yan etkiler erken ve geçici olanlar,**
 - Baş ağrısı %20.0
 - Ağız kuruluğu %18.2
 - Uykusuzluk %14.5
 - Yorgunluk %13.5
 - Konstipasyon %14.5
 - Diare %11.6
 - Sersemlik %11.0

Ernest HS. Clin Rheumatol 2009; 28: 1035-44

- **DLX ile 1 yıllık izlemde yan etkiler**

- Ciddi yan etki plasebo ile benzer
- KVS yan etki riski yok
- Kalp hızında artış %0.6,
- QT intervalinde artış %0.4
- Vücut ağırlığında %10 üzerinde artış %8, azalma %4.9
- ALT'de yükselme %0.6
- **1 yılda 4 hastada (%1.1) intihar ilişkili davranış**

DLX ile tedaviyi bırakma

- 3-6 aylık çalışmalarda: %41.4
- Yan etki nedeniyle: %19.5
- Etkisizlik nedeniyle: %7.0
- Yan etki nedeniyle depresyonda tedaviyi bırakma: %10
- FM'de yan etki ve tedaviyi bırakma daha fazla

• *Ernest HS, et al. Clin Rheumatol 2009; 28: 1035-44*



Milnacipran

Milnacipran (MLN)

- Avrupa'da depresyonda 1997'den beri kullanılmakta.
- FM tedavisinde 2009'da FDA onayı aldı.
- Analjezik etkisi vardır.
- Norepinefrin inhibisyon etkisi serotoninden fazla (3:1)
- SSRI'lardan daha etkili.
- TCA'lar ile oluşan yan etkiler görülmez.
- Onay aşamasında dikkate alınan 2 önemli çalışma var.

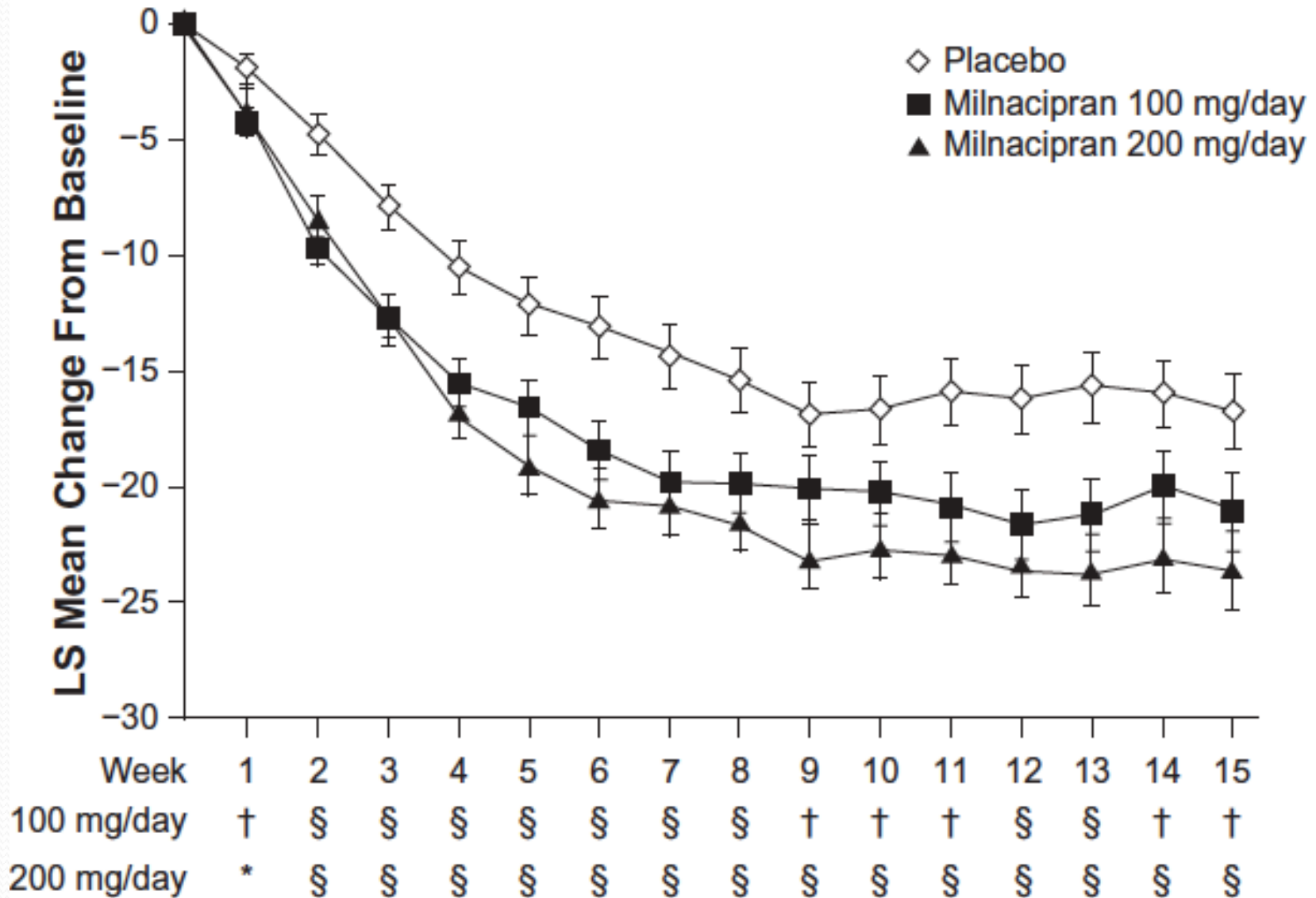
Mease PJ. J Rheumatol 2009; 36:398-409

- 888 hasta ile 6 ay izlem, plasebo kontrollü
- MLN 100 mg ve 200 mg/gün dozlarda kullanılmış.
- 15 haftada ağrıda %30 üzerinde azalma, global değerlendirme ve SF-36'da iyileşme: %33
- Sadece ağrıda azalma: %45
- Yorgunluk üzerine etkili
- En sık yan etki: Bulantı ve baş ağrısı
- Tedavi etkisi 1 yıl sonunda devam ediyor.

Clauw DJ. Clin Ther 2009; 30: 1988-2004

- **1196 hasta** ile **3 aylık** izlem, plasebo kontrollü
- **MLN 100 mg ve 200 mg/gün** dozlarda kullanılmış.
- Ağrı, global değerlendirme, SF-36 ve yorgunlukta iyileşme saptanmış.
- **Uyku üzerine etkisi yok.**
- Hafıza/dikkat gibi kognitif fonksiyonlarda düzelme var
- Etkinlik 1 yıla kadar devam ediyor.
- **FDA 2x50 ve 2x100 mg/gün dozlarında onaylamıştır.**

Ağrıda azalma 1. haftada başlıyor, maks. 9. haftada



Tolerabilite

- 2 çalışmada toplam **1557 hasta MLN** kullanmış.
- Bırakma oranı
 - 100 mg ile %23
 - 200 mg ile %26
- En sık erken yan etki **bulantı**,
- İlacın yemekle alınması ve doz azaltılması ile düzeliyor
- 2. sıklıktaki yan etki **baş ağrısı**: %18.6 ve %17.2

Yan etkiler

- Periferde artan norepinefrine bağlı olarak;
- Konstipasyon, ateş basması, terleme, kusma, taşikardi, ağız kuruluğu ve hipertansiyon plasebonun 2 katı
- **Kan basıncında artış ortalama 3.1 mmHg**
- **Nabızda artış ortalama 7-8**
- Kilo artışı görülmez
- Vücut ağırlığının %5 üzerinde azalma
- Genitoüriner yan etki: %2

Takip

- MLN başlamadan **kan basıncı ve nabız** bakılmalı ve periodik olarak kontrol edilmeli.
- Yüksek ise MLN başlamadan önce tedavi edilmeli.
- Başlangıçta depresyon bulgularının olması tedaviyi etkilemez

Antiepileptik ilaçlar

Gabapentin

Arnold LM. Arthritis Rheum 2006; 54: S827

- **150 hastada** yapılan RKÇ
- **1200-2400 mg Gabapentin** kullanılmış
- **12 hafta** izlenmiş
- Ağrı, fonksiyon ve uykuda düzelme bildirilmiş.
- Depresyon skalasında değişiklik olmamış.
- Sedasyon, başdönmesi sık

Pregabalin

Pregabalin

- **FM’de FDA onayı olan ilk ilaçtır (2007)**
- Lipofilik bir GABA analogudur.
- “Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının” alfa 2 delta alt ünitesine bağlandıktan sonra depolarizasyonla indüklenmiş Ca girişini ve glutamat, noradrenalin ve substans P gibi eksitatuvar nörotransmitterlerin salınımını azaltır.
- FM’de ilk çalışma 2005’de yayınlanmıştır.

Crofford L. Arthritis Rheum 2005; 52: 1264-73

- 529 hasta, 8 hafta izlenmiş.
- PGB 150, 300 ve 450 mg doz ve plasebo verilmiş.
- 300 ve 450 mg dozlarda ağrı, hastanın genel değerlendirmesi, uyku bozukluğu, yorgunluk ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme sağladığı belirlenmiş.
- VAS'da %50 üzerinde azalma 450 mg ile %29
- VAS'da %30 üzerinde azalma 450 mg ile %48
- Daha düşük dozlar plasebodan farklı bulunmamış.

Mease et al. J Rheumatol 2008; 35: 502-14

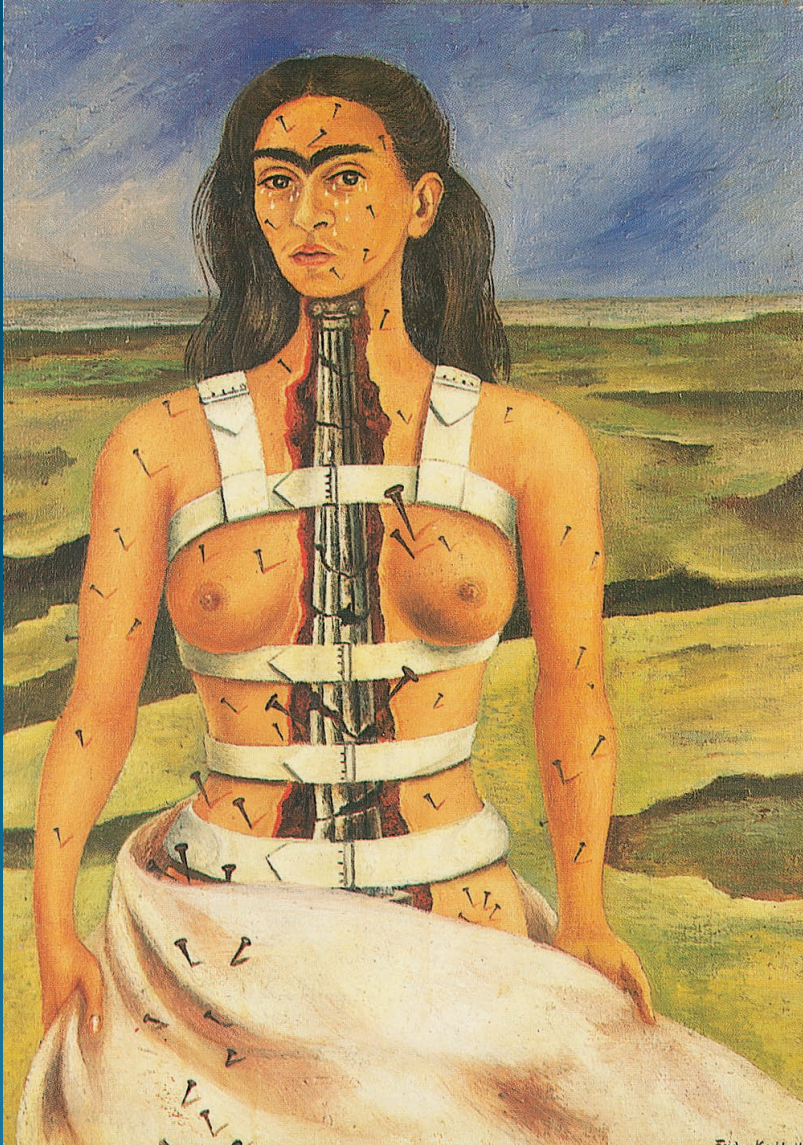
- 748 hasta, 13 hafta izlenmiş
- PGB 300, 450, 600 mg/gün ve plasebo kullanılmış
- Tüm dozlarda ağrı ve global değerlendirmede iyileşme ve uykuda belirgin düzelme saptanmış.
- Vücut ağırlığında %7 üzerinde artış: %11.8

Bırakma	300 mg	450 mg	600 mg	plasebo
%	11	19	22	33

Arnold et al. J Pain 2008; 136: 792-805

- 750 hasta, 14 hafta izlenmiş.
- PGB 300, 450, 600 mg/gün kullanılmış.
- Tüm dozlar ağrı üzerine etkili
- Tüm dozlar uyku üzerine etkili
- FIQ ve genel değerlendirme 450 ve 600 mg'da iyileşmiş
- Yan etki doza bağımlı artıyor.
- PGB ile tedaviyi bırakma FM'de %19

Pregabalin yan etkisi	150 mg	600 mg
Başdönmesi	23	38
Uyku hali	13	22
Baş ağrısı	11	10
Kilo alımı	8	14
Yorgunluk	5	8
Dengesizlik	2	9
KVS yan etki	-	-
Renal yan etki	-	-



Diğer ilaçlar

Sodium oxybate

- Sedatif hipnotiktir.
- Katapleksi ve narkolepsi tedavisinde kullanılır.
- Uyku bozukluğu nedeniyle FM'de kullanılmış.
- 88 hasta 8 hafta izlenmiş.
- Plasebo, 4.5 ve 6 mg/gün verilmiş.
- Ağrı, global değerlendirme, yorgunluk ve uykuda düzelme saptanmış.
- Bağımlılık riski fazla, bulantı ve baş dönmesi sık
- **FDA FM tedavisinde önermiyor (Ağustos 2010)**

Tramadol

- Zayıf mü reseptör agonistidir.
- Ayrıca serotonin ve norepinefrin gerilim inhibitörüdür.
- Hem ağıda azalma, hem FIQ ve SF-36 fonksiyonel ölçümlerde iyileşme sağlamıştır.
- Bağımlılık riski ve bırakma semptomları nedeniyle kullanımı sınırlı.

- Bennett RM, et al. Am J Med 2003; 114: 537-45
- Russell I, et al. J Clin Rheumatol 2000; 6:250-7

Pramipexole

- Dopamin agonistidir.
 - Kombine tedavilerde önerilir.
 - Özellikle huzursuz bacak varsa tercih edilir.
-
- Holman AJ, et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 2495-505.

Tropisetron

- IV kullanılan 5-HT₃ agonistidir.
 - Antiemetik etkilidir.
 - Analjezik etkisi vardır.
 - Ağrı, uyku ve yorgunlukta iyileşme görülmüştür.
-
- Spath M, et al. Scand J Rheumatol 2004; 33: 267-76

Kombine tedaviler



Kombinasyon tedavileri

- İlaçlar farklı etki mekanizmaları, etki ettikleri semptomlar ve farklı yan etkileri nedeniyle birlikte kullanılabilir.
- İlaçların tüm potansiyel yan etkilerini bilmek gerekir.
- SSRI ve SNRI lar birlikte kullanılırsa **serotonin sendromu** olabilir.
- Tek ilaçla başlanmalı, gerekirse 2. ilaç eklenmeli
- Kombinasyon tedavileri üzerinde çalışılıyor.
 - Ör/ Milnacipran + pregabalin

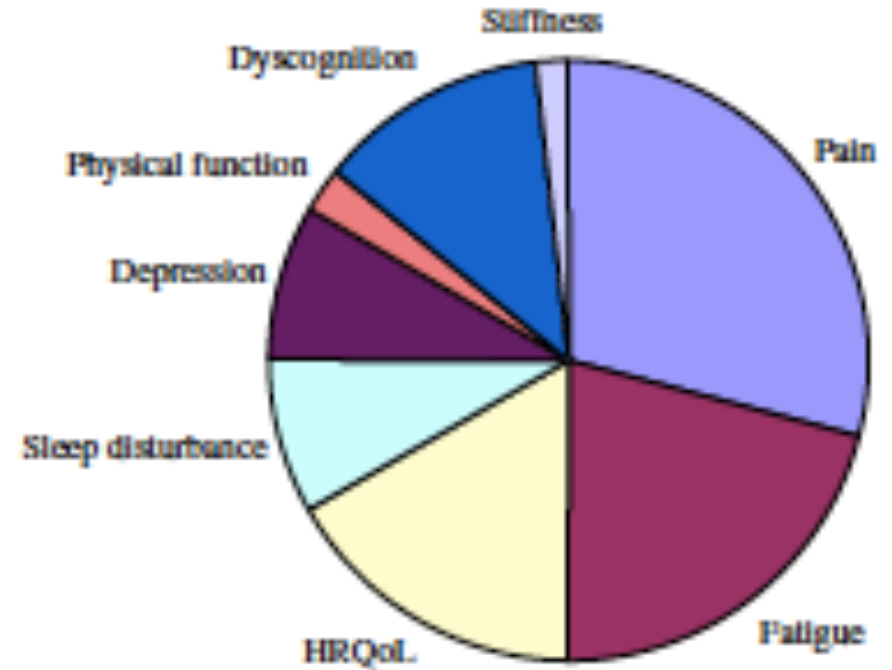
İL AÇ SEÇİMİ



İlaç seçimi

- Hastanın ön plandaki yakınmaları
- İlacın etkinliği
- Yan etki profili
- Eşlik eden hastalıklar
- Hastanın tercihi

dikkate alınmalıdır.



3 yeni ilacın karşılaştırmalı analizi

- Head to head karşılaştırmalı çalışma yok.
- Depresyon varsa DLX
- Uyku bozukluğu varsa PGB veya DLX
- Yorgunluk belirginse MLN veya PGB
- Anksiyete varsa PGB
- Dispepsi ve IBS varsa PGB

• *Hauser W. J Pain 2010; 11(6): 505-521*

3 yeni ilacın karşılaştırmalı analizi

Yan Etki:

- İştahta azalma, hiperhidrozis, insonmia: DLX ve MLN
- Kalp hızında artış: MLN
- Baş ağrısı ve bulantı: DLX ve MLN
- Diare: DLX
- Kilo alımı ve periferik ödem: PGB
- Konfüzyon, dikkat bozukluğu: PGB
- Öfori, görme bulanıklığı: PGB

• *Hauser W. J Pain 2010; 11(6): 505-521*

3 yeni ilacın karşılaştırmalı analizi

- **Bırakma sendromu**
- Her 3 ilaçla da olabilir
- **Serotonin sendromu**
- DLX ve MLN ile olabilir.
- Tramadol veya MAOI ile birlikte kullanılırsa risk artar.

- *Hauser W. J Pain 2010; 11(6): 505-521*

Sonuç

- FDA onaylı ilaçlar ile FM tedavisinde önemli gelişmeler sağlandı.
- İlaçlar tedavide tek başına yeterli değildir.
- İlaç ile birlikte aerobik egzersizler, fizik tedavi, hidroterapi, davranışsal tedavi gibi yöntemlerden yararlanmak başarıyı arttıracaktır.
- Tedavi kişiye özel planlanmalıdır.

Teşekkürler

