

RENAL KOLİK TEDAVİSİNDE PİROKSİKAM HIZLI ÇÖZÜNEN DİLALTI TABLET FORMUNUN, İNTRAMUSKÜLER PİROKSİKAM İLE ÇİFT KÖR, RANDOMİZE, PLASEBO KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI
DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF PIROXICAM FDDF AND INTRAMUSCULAR PIROXICAM IN THE TREATMENT OF RENAL COLIC: A COMPERATIVE STUDY

Bülent ALTAY, Kaya HORASANLI, Muammer KENDİRCİ, Orhan TANRIVERDİ, Uğur BOYLU, Cengiz MİROĞLU

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: In this trial, we aimed to asses the therapeutic effect of sublingual piroxicam fast-dissolving dosage form (FDDF) on acute renal colic as an alternative therapy to the parenteral options, compared with the intramuscular (IM) injection form of the same agent in a randomized, double-blind placebo controlled clinical trial.

Materials and Methods: Eighty patients of acute renal colic were randomly assigned into two groups; group 1 received 40 mg piroxicam FDDF sublingual tablets and IM injection of 2 ml isotonic NaCl, and group 2 received an IM injection of 40 mg piroxicam and two sublingual tablets of placebo. For each patient just before and 30 minutes after the administration of the study drugs, pain intensity was evaluated by using Numeric Rating Scale (NRS) and Renal Colic Symptom Score (RCSS). After 30 minutes, the success of treatment was defined as a decrease at least 50% in NRS and RCSS. Additionally each patient was asked for the pain relapse within the 24 hours of medication. Chi-square and t-tests were used for statistical analysis.

Results: The rate of overall efficacy of the treatment was 90%. Five patients (12.8%) in the piroxicam FDDF tablet group and 3 patients (7.3%) in the piroxicam IM group required rescue treatment (p=0.328). Pain relapse was seen on 7 patients (17.9%) in the tablet group and 9 patients (22%) in IM injection group within the 24 hours of medication (p=0.434). No significant difference was found in decreasing vital signs, NRS and RCSS for each group (p>0.05). No side effects were reported with use of either treatment.

Conclusion: Piroxicam FDDF tablet is as effective as IM injection form of the same agent in the treatment of acute renal colic. Fast-dissolving dosage form is a good alternative to the parenteral form because of its earlier onset of action and ease of self administration which increases the patient compliance.

Key Words: Renal Colic, Piroxicam

ÖZET

Bu çalışmada renal kolik tedavisinde parenteral tedavi seçeneklerine bir alternatif olan piroksikam hızlı çözünür dozaj formu dilaltı tabletin tedavi edici etkinliğinin, aynı etken maddenin intramusküler (IM) formu ile olan karşılaştırılması, çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik bir çalışma ile değerlendirilmesini amaçladık.

Renal kolik nedeniyle başvuran 80 hasta iki gruba randomize edildi. Grup 1'deki hastalara 40 mg piroksikam dilaltı tablet ve 2 ml izotonik NaCl IM enjeksiyon, grup 2'deki hastalara ise 40 mg piroksikam IM enjeksiyon ve iki dilaltı plasebo tablet uygulandı. Her hasta için çalışılan ilaçların uygulanmasından hemen önce ve 30'uncu dakikadaki ağrı şiddeti Sayısal Derecelendirme Skoru (SDS) ve Renal Kolik Semptom Skoru (RKSS) ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve 30'uncu dakikadaki vital bulgular kaydedildi. Otuz dakika sonunda SDS ve RKSS'de %50 ve üzerinde bir azalma olması tedavide başarı kriteri olarak kabul edildi. Ayrıca her hasta, uygulama sonrasındaki 24 saat içinde ağrının tekrarı açısından sorgulandı. İstatistiksel analiz için ki-kare ve t-test yöntemleri kullanıldı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam başarı %90 olarak belirlendi. Piroksikam tablet alan 5 hasta (%12.8) ve piroksikam IM enjeksiyon yapılan 3 hastada (%7.3) ek tedavi gereksinimi oldu (p=0.328). İlk 24 saat içinde tablet alan grupta 7 hastada (%17.9), IM enjeksiyon grubunda ise 9 hastada (%22) ağrının tekrarladığı saptandı (p=0.434). Her iki grup için vital bulgular, SDS ve RKSS'deki düşüş yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Her iki tedavi grubu içinde hiç yan etki izlenmedi.

Piroksikam dilaltı tablet renal kolik tedavisinde parenteral form kadar etkilidir. Dilaltı hızlı çözünür dozaj form tablet hasta uyumunu artıran kolay uygulanabilirliği ve erken etki başlangıcı ile parenteral tedavilere iyi bir alternatif teşkil etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal kolik, Piroksikam

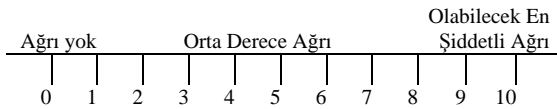
Dergiye Geliş Tarihi: 10.07.2003

Yayına Kabul Tarihi: 06.10.2003

GİRİŞ

Renal kolik, tanı ve tedavisi sıklıkla acil serviste gerçekleştirilen, bilinen en şiddetli ağrı formlarından biridir. Bir insanın yaşamı boyunca renal kolik ile karşılaşma sıklığı %1-10 olarak bildirilmektedir¹. Renal kolik patofizyolojisinde; artmış renal kan akımı sonucu oluşan intraluminal basınç artışı, buna yanıt olarak artan üreter düz kas kontraksiyonu ve ayrıca histamin, bradikinin gibi ağrı reseptörlerinin artmış duyarlılığı, oluşan ağrının nedeni olarak gösterilmektedir². Tüm bu olaylardan lokal olarak artmış eikozanoid sentezi sorumlu tutulmaktadır³. Non-steroid antienflamatuvar (NSAİ) ajanların akut unilaterale obstrüksiyona uğramış üreterde intraluminal basıncı ve üreteral kontraktileteyi azalttığı gösterilmiştir^{2,4}. Renal kolikte NSAİ ajan kullanımının etkinliği pek çok çalışma ile dökümanite edilmiştir^{5,10}. Piroksikam, indometazin benzeri analjezik etkileri olan, uzun yarılanma ömürlü bir NSAİ'dir⁶. En son geliştirilen hızlı çözünen dilaltı tablet formunun etkin plazma seviyelerine 15-30 dakikada ulaştığı saptanmıştır⁷. İlacın bu formu için; romatizmal, cerrahi sonrası ağrı, migren ve dismenore gibi durumlardaki analjezik etkisi randomize çift-kör karşılaştırmalı çalışmalar ile ortaya konulmuştur⁹⁻¹².

Bu çalışmada, renal kolik tedavisinde parenteral uygulamalara bir alternatif olabilecek piroksikam hızlı çözünür dozaj form dilaltı tablet etkinliğini, aynı etken maddenin intramusküler (IM) formu ile karşılaştırmalı olan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma ile araştırmayı amaçladık.



Şekil 1. Sayısal derecelendirme skoru (SDS)-Numeric Rating Scale (NRS)

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Flank Ağrı	0	1	2	3
KVAH*	0	1	2	3
Psiko-Motor Ajitasyon	0	1	2	3
Bulantı	0	1	2	3

Tablo 1. Akut Renal Kolik Semptom Skoru (RKSS) (*Kosta-vertebral açı hassasiyeti)

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim 2001 ve Mayıs 2002 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine renal kolik ile başvuran her iki cinsten 18-65 yaş arası, 80 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 2 gruba randomize edilerek, çift kör, kontrollü bir çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar anamnez, fizik muayene, idrar analizi, ultrasonografi ve direk üriner sistem grafisi ile değerlendirildi. Son 24 saat içinde analjezik kullanan; NSAİ ilaç alerjisi, oral mukozal lezyonları, aktif kusması olan; antikoagulan tedavi alan, peptik ulkus-gastrointestinal kanama anamnezi veren, tek böbrekli yada çift taraflı obstrüksiyonu olan, serum kreatinin değeri 2 mg/dl'nin üzerinde olan, gebe ve emziren hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar iki gruba randomize edildi. Grup 1'deki hastalara 20 mg'lık 2 piroksikam dilaltı tablet (Felden Flash®, Pfizer) ve 2 ml izotonik NaCl IM enjeksiyon, grup 2'deki hastalara ise 40 mg piroksikam IM enjeksiyon (Felden amp®, Pfizer) ve iki dilaltı plasebo tablet uygulandı. Değerlendirme periyodu boyunca hastalara ek hiç bir medikasyon uygulanmadı. Tedavi hemşire tarafından ve klinisyenin olmadığı bir ortamda, numaralandırılmış kapalı zarflardan rasgele seçilerek uygulandı. Tüm hastaların tanısı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi aynı klinisyen tarafından yapıldı (B.A.). Çalışılan ilaçların uygulanmasından hemen önce ve 30'uncu dakikada ağrı şiddeti her hasta için sayısal derecelendirme skoru (SDS) (Şekil 1) ve kendi oluşturduğumuz Renal Kolik Semptom Skoru (RKSS) (Tablo 1) ile değerlendirildi. Sayısal derecelendirme skorunda 10 eşit parçaya bölünmüş 10 cm'lik bir çizgi hastaya gösterilmektedir. Ağrının hiç olmadığı durum 0, olabilecek en şiddetli ağrı ise 10 olarak derecelendirilmektedir. Buna göre hasta o andaki ağrısına bir skor vermektedir. RKSS'de ise hastadaki flank ağrının, kosta-vertebral açı hassasiyetinin, psikomotor ajitasyonun ve bulantının şiddeti klinisyen tarafından değerlendirildi. Her parametre için, yok ise 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3 puan verildi ve toplam puan hastanın semptom skoru olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve 30'uncu dakikadaki vital bulgular (tansiyon arteriyel, dakika kalp tepe atım ve solunum hızları) kaydedildi. Otuz dakika sonunda SDS ve RKSS'nin her ikisi için, skorda %50 ve üzerinde oluşacak düşüş tedavide başarı kriteri olarak kabul edildi. Tedavi başarısızlığı

halinde hastalara ek tedavi olarak 50 mg *pethidine* IM olarak uygulandı. Her hasta, uygulama sonrası 24 saatlik dönemdeki ağrı tekrarı ve yan etkiler açısından sorgulandı. İstatistiksel analiz için ki-kare ve t-test yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR

Randomizasyon sonunda grup 1'deki 39 hastanın (24 erkek ve 15 kadın) ortalama yaşları sırasıyla 39.2 ve 42.2, grup 2'deki 41 hastanın (25 erkek ve 16 kadın) ortalama yaşları ise sırası ile 42.6 ve 38.3 olarak bulundu. Her iki grupta da tedavi öncesi ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp tepe atım ve solunum sayıları, SDS ve RKSS değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası bulgular karşılaştırıldığında, grup 2'deki hastalarda SDS, RKSS ve tüm vital bulgularda saptanan düşüşlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Ancak grup 1'deki hastalarda diyastolik kan basıncında oluşan düşüş anlamlı bulunmazken ($p=0.202$), diğer parametrelerdeki düşüşün grup 2'deki hastalar ile benzer olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tedavi sonrası 30'uncu dakikada toplam 72 hastada (%90) yeterli ağrı giderimi sağlanırken, piroksikam tablet alan 5 hastada (%12.8) ve IM piroksikam enjeksiyon uygulanan 3 hastada (%7.3) ek tedavi gereksinimi oldu. İki grup arasında tedavi başarısızlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.328$). Piroksikam tablet alan gruptaki 7 hastada (%17.9) ve IM piroksikam uygulanan gruptaki 9 hastada (%22) ağrının ilk 24 saat içerisinde tekrarladığı belirlendi. Aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.434$). Her iki grup için vital bulgular, SDS ve RKSS'deki düşüş yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p<0.05$) (Tablo 2). Her iki tedavi grubu içerisinde hiç bir yan etkiye rastlanmadı.

TARTIŞMA

Renal kolik tedavisinde amaç öncelikle ağrının, daha sonra renal fonksiyonların maksimum korunmasına yönelik olarak obstrüksiyonun giderilmesi olmalıdır³. Geçmişte renal kolik tedavisindeki ilk seçenek ajanlar morfin ve *pethidin* olmasına karşın, 1970'lerin sonlarından itibaren parenteral NSAİ ilaçlar etkinliği kanıtlanmış ajanlar olarak yaygın kullanım görmeye başlamıştır^{13,14}. Labrecque ve ark.'ları yaptıkları bir meta-analiz sonucu, parenteral NSAİ ajanların renal kolikte en az primer opiatlar kadar etkin olduğunu bildirmişlerdir¹. NSAİ ilaçlar bağımlılık yapıcı etkileri, konstipasyon, solunum depresyonu, mental değişiklikler gibi yan etkilerinin olmaması ile de opiatlara üstün ilaçlar olarak kabul görmektedir².

Daha fazla invazif olması ve uygulanması için sağlık personeli gerektirmesi nedeniyle son yıllarda parenteral tedavilere alternatif arayışları gündeme gelmiştir ve analjezik ilaçların supozituar formlarının renal kolikte etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır^{15,16}. Dilaltı NSAİ ilaç kullanımının renal kolikte etkinliği ilk kez Supervia ve arkadaşlarının yaptığı, bildiğimiz tek çalışmada irdelenmiş ve piroksikam dilaltı tabletin en az IM diklofenak kadar etkin olduğu randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada ortaya konulmuştur⁵. Oksikam grubu NSAİ ajanlar anti enflamatuar, analjezik, antipiretik etkileri olan ilaçlardır ve grubun en sık kullanılan üyesi yarılanma ömrü 30-70 saat olarak bildirilen piroksikamdır¹⁷. Kekeç ve arkadaşları oksikam grubu bir ajan olan tenoksikamın IV formunun renal kolikte etkinliğini ortaya koymuştur¹⁹. Al-Waili ve arkadaşları IM piroksikamın renal kolikte etkinliğini çift kör, randomize, placebo kontrollü bir çalışma ile araştırmış ve uzun yarılanma ömrü nedeni ile piroksikamın günümüzde yaygın

	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	Dakika Kalp Hızı	Dakika Solunum Hızı	Sayısal Derecelendirme Skoru	Renal Kolik Semptom Skoru
Piroksikam dilaltı tb. Değişim (%)	6.2	7.6	7.5	25.8	59.8	63.5
Piroksikam IM. Değişim (%)	4.5	2.3	7.3	24.3	69.2	65.5
P değeri	0.27	0.05	0.92	0.69	0.07	0.69

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrasındaki vital bulgular, SDS ve RKSS'deki düşüş oranları

kullanım gören diklofenak etken maddesine göre üstün olduğunu öne sürmüştür¹⁸. Böylece piroksikam etken maddesinin renal kolikte kullanımı gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada dilaltı uygulamaya olanak sağlayan piroksikam hızlı çözünen tablet etkinliğini aynı etken maddenin parenteral (IM) formu ile karşılaştırarak inceledik ve ağrının giderilmesinde dilaltı uygulamanın parenteral yol kadar etkin olduğunu saptadık. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan SDS ve RKSS subjektif değerlendirmeler olduğu için birincisinde hastanın ifadesi, ikincisinde ise klinisyenin kararı skoru belirlemektedir. Bu nedenle her hastaya aynı ağrı skoru kullanıldı ve her hastayı aynı klinisyen değerlendirdi (B.A.). Tedavideki toplam başarı oranının önceki çalışmalarda sağlanan başarı oranları ile benzer olduğu saptandı^{5,18}. Supervia ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak piroksikam dilaltı tabletin diyastolik kan basıncında anlamlı düşüş yapmadığını gözledik. Fakat tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan diğer vital bulgularadaki düşüş oranları ve semptom skorundaki iyileşme oranlarının, ilacın her iki formu için de önceki çalışmalar ile benzer olduğu izlendi^{5,18}. Ayrıca hastalar tarafından tedaviye verilen yanıtın ölçülmesinde kullandığımız renal kolik semptom skorunun, sayısal derecelendirme skoru ile benzer sonuçlar verdiğini gözledik. Kooperasyon sağlamakta güçlük çekilen renal kolik hastalarında, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde için görsel ağrı skalalarına bir seçenek olabilir.

Piroksikam dilaltı hızlı çözünen tablet formunun hasta kompliansını artıran kolay uygulanabilirliği ve erken etki başlangıcı ile parenteral tedavilere iyi bir alternatif oluşturabileceğini düşünüyoruz. Renal kolik tedavisinde daha hızlı etki başlangıçlı, invazif olmayan, ucuz, kolay uygulanabilir ve etkin tedavi seçenekleri ileri çalışmalar ile irdelenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Labrecque M, Dostaler L, Rousselle R et al:** Efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. Arch Intern Med 154: 1381-7, 1994.
- 2- **Perlmutter A, Miller L, Trimble LA et al:** Toradol, a NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. J Urol 149: 926-30, 1993.
- 3- **Ahmed AS:** Renal colic: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Eur Urol 39: 241-9, 2001.
- 4- **Lennon GM, Bourke J, Ryan PC et al:** Pharmacological options for the treatment of acute ureteric colic. Br J Urol 71: 401-7, 1993.
- 5- **Supervia A, Pedro-Botet J, Nogue X et al:** Piroxicam fast-dissolving dosage form vs. diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: A double-blind controlled trial. Br J Urol 81: 27-30, 1998.
- 6- **Brodgen RN, Heel RC, Speight TM et al:** Piroxicam: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 28: 293-323, 1984.
- 7- **Ronca F, Palmieri L, Ronca G:** Effetto della formulazione e della via di somministrazione sulla velocità di assorbimento del piroxicam. Basi Raz Ter 24: 1-6, 1994.
- 8- **Franchin F, Capozzi M, Comessati P et al:** Piroxicam compresse sublinguali a rapida dissoluzione vs diclofenac nel trattamento delle affezioni acute dell'apparato muscolo-scheletrico. Minerva Ortop Traumatol 44: 387-94, 1993.
- 9- **Montecucco C, Caporali R, Ronchetti A et al:** FDDF (fastdissolving dosage form) piroxicam for sublingual administration in the treatment of rheumatoid arthritis. Minerva Med 85: 633-8, 1994.
- 10- **Dolci G, Ripari M, Pacifici L:** Piroxicam compresse sublinguali. Valutazione clinica. Dental Cadmos 8: 48-56, 1993.
- 11- **Nappi G, Micieli G, Tassorelli C et al:** Effectiveness of a piroxicam fast dissolving formulation sublingually administered in the symptomatic treatment of migraine without aura. Headache 33: 296-300, 1993.
- 12- **Ragni N, Ciccarelli A:** La terapia della dismenorrea primaria con piroxicam sublinguale. Minerva Ginec 45: 365-75, 1992.
- 13- **Miralles R, Cami J, Gutierrez J et al:** Diclofenac versus dipyron in acute renal colic: A double-blind controlled trial. Eur J Pharmacol 33: 527-8, 1987.
- 14- **Al-Wailli NSD:** Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. Br J Urol 77: 15-6, 1996.
- 15- **Thompson JF, Pike JM, Chmas PD et al:** Rectal diclofenac compared with pethidine injection in acute renal colic. Br J Med 299: 1140-1, 1989.
- 16- **Cordell WH, Larson TA, Lingeman JE et al:** Indomethacin suppositories versus intravenously titrated morphine for treatment of ureteral colic. Ann Emerg Med 23: 262-9, 1994.
- 17- **Oikkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ:** Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflam-

- matory agents. Clin Pharmacocinet Feb; 26(2): 107-20, 1994.
- 18- **Al-Waili NS, Saloom KY:** Intramuscular piroxicam versus intramuscular diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a double-blind study. Eur J Med Jan 26; 4(1): 23-6, 1999.
- 19- **Kekeç Z, Yılmaz U, Sözüer E:** The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. BJU Int May; 85(7): 783-5, 2000.