

Fibromiyalji Tanılı Kadın Hastaların Amitriptilin ve Venlafaksin'in Etkileri Yönünden Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

Hüseyin Güleç¹, Erhan Çapkın², Kemal Sayar³, İsmail Ak⁴

ÖZET:

Fibromiyalji tanılı kadın hastaların amitriptilin ve venlafaksin'in etkileri yönünden tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanılı kadın hastaların amitriptilin ve venlafaksin'in etkileri yönünden tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi ve yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmanın incelenmesidir.

Yöntem: Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine yapılan ardışık poliklinik başvurularından çalışmaya katılmayı kabul eden 56 FMS'li kadın hastayla yapıldı. Randomizasyon yöntemi ile her biri 28 kişiden oluşan amitriptilin (25-75 mg/gün) ve venlafaksin (75 mg/gün) kullanan iki grup oluşturuldu. Hastalara, çalışmanın başında ve sekizinci haftanın sonunda, Görsel Eşdeğerlik Ölçeği (GEÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Fibromiyalji Etkilenme Anketi (FEA) verildi. Etkinlik açısından FEA puan değişimi, yan etki güvenilirliği açısından ilaç bırakma oranları dikkate alındı.

Bulgular: Hem amitriptilin kullanan, hem de venlafaksin kullanan grupta GEÖ, BAÖ, BDÖ ve FEA puanlarında sekizinci haftanın sonunda, başlangıca göre istatistiksel yönden anlamlı düzeyde azalma olduğu saptandı. Amitriptilin kullanan hastalarda tedaviyi bırakma oranının venlafaksin kullananlara göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görüldü.

Sonuç: Hem amitriptilin hem de venlafaksin FMS tedavisinde etkin bulunmuşlardır. İki ilaç arasında etkinlik açısından fark bulunmazken, venlafaksin yan etki açısından daha iyi tolere edildiği görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Fibromiyalji, amitriptilin, venlafaksin, etkinlik, yan etki

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:68-73

ABSTRACT:

The evaluation of the effectiveness of amitriptyline versus venlafaxine in female patients diagnosed with fibromyalgia syndrome

Objectives: The aim of this study is to investigate the effectiveness of amitriptyline versus venlafaxine before and after treatment in female patients diagnosed with Fibromyalgia Syndrome (FMS). We also examined drop out due to adverse events.

Methods: The study was carried out with 56 FMS patients who applied to Physical Therapy and Rehabilitation outpatient clinics of Karadeniz Technical University Medical School. All consecutive patients gave written informed consent. The subjects had been randomized into amitriptyline (25-75 mg/day) and venlafaxine (75 mg/day) groups with 28 patients each. Visual Analog Scale (VAS), Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) were completed at the start and at the eighth week of the study. FIQ scores changes were used to determine the efficacy. Adverse event tolerability was based on dropout rates.

Results: Both amitriptyline and venlafaxine were associated with significantly improves scores on the VAS, BAI, BDI and FIQ at the end of study. Treatment with amitriptyline was associated with significantly more drop out than treatment with venlafaxine.

Conclusion: Both amitriptyline and venlafaxine found were to be effective treatments for FMS. While no efficacy differences were found, safety profile favored venlafaxine.

Key words: Fibromyalgia, amitriptyline, venlafaxine, efficacy, adverse event

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:68-73

GİRİŞ

Melzack (1), Wall ile 1965'de geliştirdikleri kapı modelinden sonra, ağrının iletimi ve inhibisyonundaki dinamik süreçlerle ilgili olan nöromatriks adını verdiği santral bir model önermiştir. Bu modelde bireysel ağrı algısı ve davranışının altında, talamus, korteks ve limbik sistemi içine alan nöral şebekelerin varlığını öne sürmüştür. Fibromiyalji Sendromu

(FMS)'nin tedavisinden elde edilen deneyimler, nedeni bilinmeyen kronik ağrının daha iyi anlaşılması için farklı modellere ihtiyaç olduğunu desteklemektedir. FMS'de asıl semptom ağrıdır. Amerikan Romatizma Birliği (ACR), FMS'nin işlemsel tanı ölçütünü ağrının tüm vücutta yaygın ve kronik nitelikte olması olarak belirtmiştir (2). Hastaların %100'ünde semptom olarak da yaygın ağrı bildirilmektedir (3). Kronik ağrının nosiseptif özellikte olmadığından, anal-

¹SB. İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, ³Psikiyatri AD, Trabzon K.T.Ü. Tıp Fakültesi, ⁴SB. İstanbul Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Hüseyin Güleç, SB Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 34736 Kadıköy İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-535-818-1348

Elektronik posta adresi / E-mail address: huseyningulec@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 11 Şubat 2007 / February 11, 2007

jeziklere iyi cevap vermediği ve tedavisinde antidepresanların tercih edildiği bilinmektedir (4).

Amitriptilin kronik ağrıda etkinliği kabul edilmiş, yaygın olarak reçete edilen trisiklik bir antidepresandır (5). FMS'de orta derece ile belirgin seviyede etkin olduğu gösterilmiştir (6). FMS'nin yanı sıra baş ağrısı, bel ağrısı, post-herpetik nevralji, romatoid artrit ve diyabetik nöropati gibi farklı ağrılı hastalık gruplarında da etkili olduğu gösterilmiştir (7-11). Analjezik mekanizması tam aydınlatılamamış olup, serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)'nden daha etkili olduğu ve bu etkisinin antidepresan etkisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (12,13). Ashina ve arkadaşları (14) post-sinaptik serotonin düzeyi temsil etmede kabul görmüş trombosit serotonin düzeylerinin, amitriptilin kullanan hastalarda bir SSRI olan sitalopram kullananlara göre düşük olmasına rağmen, amitriptilinin ağrıyı daha fazla azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda, sitalopramın etkisinin plasebodan üstün olmadığı da gösterilmiştir. Bu yönüyle trisiklik antidepresanların ağrı üzerindeki etkinliğinin önemli bir kısmından serotoninin sorumlu tutulması gerektiği önermesinin çürütüldüğünü iddia etmişlerdir (14). Amitriptilin analjezik etkisini noradrenalin geri alım inhibisyonu, NMDA reseptör antagonizması, muskarinik reseptör ve iyon kanalı blokajı gibi mekanizmalar yoluyla sağlayabilir (14).

Bu çalışmadaki amacımız, FMS'de amitriptilin ve venlafaksin etkinliğini ve yan etki güvenilirliğini araştırmaktır. Amitriptilinin FMS tedavisindeki bugüne kadar kanıtlanmış etkinliği üzerinden, yukarıda bahsedilen diğer mekanizmaların bu etkinliğe nasıl katkı sağladığını araştırmak için, FMS gibi kronik ağrıda etkili olduğu gösterilmiş -hem serotonin hem de noradrenerjik etkinliği seçici- bir ilaç olan venlafaksinle (15-17) karşılaştırılmasının önemli bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz. Bulgularımız, amitriptilinde bulunan diğer mekanizmaların FMS tedavisindeki etkinliğe katkısını destekleyebilir, bu yönüyle de gelecek araştırmalara ışık tutabilmesinin yanı sıra hastalığın etiolojisinin aydınlatılmasında da yarar sağlayabilir.

YÖNTEM

Bu araştırma olgu serisi tedavi izlem çalışmasıdır. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi (KTÜ-TF) Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm

hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma, Nisan 2004-Temmuz 2004 tarihleri arasında FMS tanısıyla KTÜ-TF Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) Polikliniği'ne ardışık başvuran 56 kadınla yürütüldü. Kalp hastalığı ve glokom varlığı, görüşme yapmayı ya da ölçekleri doldurmayı engelleyecek düzeyde bedensel hastalığın ya da bilişsel yetersizliğin varlığı, halen psikiyatrik bir hastalık nedeniyle antidepresan, anksiyolitik, antipsikotik ve ağrı kesici bir tedavi alıyor olması dışlama ölçütleri olarak belirlendi.

Hastalar önce FTR uzmanınca ACR ölçütlerine göre FMS yönünden değerlendirildikten sonra hastalığa ilişkin bir bilgi formuyla birlikte psikiyatri kliniğine gönderildi. Hastalara, Görsel Eşdeğerlik Ölçeği (GEÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Fibromiyalji Etkilenme Anketi (FEA) ve demografik bilgi toplama formu verildi. Çalışmaya alınan hastalar, ilaç yan etkileri konusunda ayrıntılı bilgilendirildi. Hastaların ilaç kullanımları esnasında tedaviyi sürdüremediğini düşündüğü anda tedaviyi kesmeleri ve çalışmayı sürdüren sağlık merkezine/kişilere başvurmaları istendi. Belirlenen süre içinde çalışma ölçütlerini karşılayan tüm kadın hastalar çalışmaya davet edildi. Davet edilen kadınların tamamı çalışmaya katılmayı kabul etti (n=56). Randomizasyon için çalışma konusunda kör başka bir psikiyatrist tarafından ilaç tedavisine uygunluk kararı verildikten sonra; sıralı olarak başvuran hastaların birine 25 mg/g amitriptilin (2. hafta 50 mg/gün'e çıkılması, 3-8. hafta arasında ise 75 mg/gün'e ulaşılması hedeflenmekteydi), diğerine ise 75 mg/g venlafaksin uygulamasına başlandı. Her iki grubun yirmi sekiz kişiden oluşması sağlandı. Hastalar 2 haftada bir yan etki açısından değerlendirildi. İlaç başlangıç dozunu tolere edemeyen hastalara daha düşük dozlar verildi (amitriptilin için 10 mg/gün, venlafaksin için 37.5 mg/gün). Belirtilen sürelerde doz arttırılmasına gidilirken yan etki görüldüğünde doz arttırılmadı, aynı dozla devam edildi. Tedavi sonlanımı olarak kabul edilen 8. haftanın sonunda hastalar tekrar GEÖ, BAÖ, BDÖ ve FEA ile değerlendirildi.

Ölçme araçları

Görsel/Vizüel Eşdeğerlik Ölçeği (18), 10 cm uzunluğunda yatay bir hatır. İki ucu farklı olarak isimlendirilmiştir (0 = ağrı yok, 10 = en şiddetli ağrı). Hastadan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine kar-

şılık gelen bir noktayı işaretlemesi istenir. İşaret konulan nokta ile hattın en düşük ucu (0 = ağrı yok) arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülmekte ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddetini göstermektedir.

Beck Anksiyete Ölçeği (19,20), bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Kişiden her madde için "Hiç", "Hafif derecede", "Orta derecede" ve "Ciddi derecede" seçeneklerinden birini işaretlemesi istenir. Puan aralığı 0-63'tür. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir.

Beck Depresyon Ölçeği (21,22), depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. 21 belirti kategorisini içeren kendini değerlendirme ölçeğidir. Bireyden her bir kategorideki dört seçenekten kendisine en uygun olanı işaretlemesi istenir.

Fibromiyalji Etkilenme Anketi (23,24), fibromiyalji tanılı kişilerde hastalığın şiddetini, yetiyetimini ve değişik parametrelerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan ve 10 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. İlk madde fiziksel işlevselliği sorgulayan, her biri 0-3 arası puanlanan Likert tipi 10 sorudan oluşmuştur. İkinci ve üçüncü maddelerde "hastalıktan etkilenme" ve "işe gidememe" tespiti için gün işaretlemesi istenir. Elde edilen puan 10'a uyarlanır. Kalan yedi soru iş sorumluluğu, ağrı, yorgunluk, sabah sertliği, katılık, depresyon ve anksiyeteyi sorgulayan maddeleri, görsel eşdeğerlik ölçeğinde uygun yeri işaretlemesi esasına dayanır. Puan aralığı 0-100'dür.

Sosyodemografik bilgileri almak için çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak araştırmacılar ta-

rafından hazırlanan bir form kullanıldı. Etkinlik ölçütü olarak FEA puan azalması, yan etki güvenilirliği ölçütü olarak ilaç bırakma oranları dikkate alındı.

İstatistiksel değerlendirmeler

Tedavinin başlangıcından bitimine kadar değişkenlerin karşılaştırmalarında tekrarlayan ölçümler için Wilcoxon testi uygulandı. Gruplar karşılaştırılırken sayının 30'un altında olması nedeniyle, kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi; sürekli değişkenler için ise Mann Whitney-U testi uygulandı. Gruplar arasında, çalışma sonlandırıldığı andaki ulaşılan değerlerin başlangıç değerlerine göre farklılıkların karşılaştırmasında yine Mann Whitney-U testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar 23-66 yaş grubunda olup, yaş ortalaması 43.6 ± 10.5 'di. Yaş ortalamasının tedaviyi bitirenlerde ortalama 43.1 ± 10.4 iken, terk edenlerde ise 44.0 ± 10.8 olduğu görüldü. Hastaların eğitim süre ortalamaları yıl olarak 5.3 ± 2.4 yıldır. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve psikometrik değerleri Tablo 1'de gösterildi. Sosyodemografik özellikler yönünden iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Başlangıçta değerlendirmeye alınan toplam 56 hasta arasından 37 hasta (%66) izlemde kalarak, çalışmayı bitirebildi. Amitriptilin kullanan hastaların 13'ü, venlafaksin kullananların ise 6'sı tedaviyi yan etkiler nedeniyle sürdürmek istemedi. Amitriptilin kullanan 2 hasta 75 mg/gün ile tedaviyi sonlandırırken, geri kalan 13 hastanın 50 mg/günü aşan dozları tolere edemedikleri gö-

Tablo 1: Hastaların başlangıç özellikleri

Değişkenler	Amitriptilin kullanan	Venlafaksin kullanan	χ^2/z^*	p
Demografik veriler				
Yaş ortalaması*	43.6 ± 9.5	44.3 ± 10.3	-0.164	0.870
Medeni Durum Evli (%)	26 (92.9)	21 (75)	3.310	AD
Hastalık Süresi (yıl)	5.7 ± 4.5	5.9 ± 6.4	-0.067	0.947
Psikometrik veriler				
Ağrılı Nokta Sayısı*	12.2 ± 0.9	12.0 ± 1.4	-1.273	0.203
GEÖ*	5.9 ± 1.9	5.9 ± 2.0	-0.115	0.909
BAÖ*	27.3 ± 14.5	28.4 ± 16.2	-0.239	0.811
BDÖ*	20.1 ± 10.5	19.3 ± 11.1	-0.673	0.501
FEA*	56.4 ± 14.1	55.2 ± 13.0	-0.438	0.661

GEÖ: Görsel Eşdeğerlik Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, FEA: Fibromiyalji Etkilenme Anketi, AD: Anlamlı Değil, χ^2 : ki kare testi (Fisher'in kesin testi), z: Mann Whitney U testi.

Tablo 2: Grupların başlangıç ve tedavi sonlanım puan değişimleri

Amitriptilin alan grup (s=15)	Başlangıç (ort.±SS)	Sonlanım (ort.±SS)	Z	p
GEÖ	5.9±1.9	3.9±2.0	-4.629	0.001
BAÖ	27.3±14.5	17.3±11.7	-4.734	0.001
BDÖ	20.1±10.5	13.1±9.8	-4.628	0.001
FEA	56.4±14.1	43.4±12.6	-4.781	0.001
Venlafaksin alan grup(s=22)				
GEÖ	5.9±2.0	3.7±1.9	-5.360	0.001
BAÖ	28.4±16.2	15.9±9.0	-5.707	0.001
BDÖ	19.3±11.1	11.5±10.7	-5.421	0.001
FEA	55.2±13.0	41.4±13.6	-5.737	0.001

GEÖ: Görsel Eşdeğerlik Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, FEA: Fibromiyalji Etkilenme Anketi, ort.±SS: ortalama ± standart sapma, Z: Wilcoxon testi.

Tablo 3: Grupların puan değişimlerine göre karşılaştırması*

Değişkenler	Amitriptilin alan grup (s=15)	Venlafaksin alan grup (s=22)	p
GEÖ	2.0±0.9	2.2±0.6	AD
BAÖ	10.0±4.7	12.5±5.8	AD
BDÖ	7.0±3.3	7.8±4.8	AD
FEA	13.0±4.9	13.8±3.7	AD

GEÖ: Görsel Eşdeğerlik Ölçeği, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, FEA: Fibromiyalji Etkilenme Anketi, AD: Anlamlı Değişim, * Mann-Whitney U Testi.

rüldü (48.21±6.56 mg/gün). Başlangıçta 3 hasta 25 mg/gün dozuna karşı uyumsuzluk gösterince, 10 mg/gün dozuyla başladı ve bu 3 hastanın da tedaviyi sonlandırdığı görüldü. Tedaviye terk etme ilk 2. haftanın sonrasındaki kontrolde gerçekleşti. Yan etki olarak amitriptilin kullanan hastalarda en sık, ağız kuruluğu (15/28), kabızlık (8/28), uyku hali (9/28), iştah azalması/artması (5/28), idrar retansiyonu (3/28), bulantı (karın ağrısı ve/veya baygınlık hissi ile birlikte) (11/28) görüldürken, venlafaksin kullananlarda ağız kuruluğu (4/28), uyku hali (11/28), karın ağrısı ve/veya baygınlık hissi ile birlikte bulantı (9/28), irritabilite (5/28), iştah değişikliği (6/28), baş ağrısı (5/28), titreme (2/28), terleme (1/28) görüldü. Çalışmayı tamamlayan grup değerlendirildiğinde, 8 haftalık antidepresan kullanımının sonunda GEÖ, BAÖ, BDÖ ve FEA puanlarında başlangıca göre istatistiksel yönden anlamlı düzeyde azalma olduğu saptandı (Tablo 2). Ayrıca bu azalmadaki sayısal büyüklüğün karşılaştırmalarında, gruplar arası bir farklılık rastlanılmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Amitriptilin FMS tedavisindeki etkinliğinin serotonin geri alımının yanı sıra, noradrenalin geri alımını

ile sınırlı olup olmadığı, etkilediği bilinen diğer mekanizmaların tedavideki etkinliği nasıl etkilediği kesin olarak bilinmemektedir. Bu ilacın etkinliğinin, her iki nörotransmitterin geri alınımına spesifik bir ilaç olan venlafaksin ile karşılaştırılması, diğer mekanizmaların rolü hakkında bize ışık tutabilir ve dolaylı olarak, kronik ağrının anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Çalışmamızda amitriptilin ve venlafaksin FMS tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. İki ilacın etkinliği arasında fark görünmezken, venlafaksin yan etki açısından hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği anlaşılmıştır.

Fibromiyalji Sendromu tedavisinde antidepresan kullanımı oldukça yaygındır (6,25). Antidepresan etkinliğin özellikle uyku, yorgunluk ve ağrı hissini azalttığı ancak ağrılı nokta sayısını anlamlı bir biçimde azaltmadığı bulunmuştur (25). Daha önceki çalışmalarda, FMS tedavisinde amitriptilin (26-29) ve venlafaksin (30,31) etkinliğinin orta derecede olduğu gösterilmiştir. Bu etkinliğin yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda SSRI'dan daha üstün bulunması, FMS'de serotonin ve noradrenalin içeren ikili etkinliğin tedavideki önemini göstermektedir. FMS'nin patofizyolojisinde serotonin ve noradrenalin birlikte rol oynuyor olabilirler. Yakın çalışmalar bu iki nörotransmitterin dorsal kök nöronla-

rındaki geri-düzenlemeyi sağlamak için salındıkları ve bozulmuş amplifikasyonu inhibe ettiklerini desteklemektedir (32). Melzack ve Wall 1965'de duyuşsal uyarıların ilk giriş (gate) yaptığı seviyede -dorsal kök hassasiyetinde ileri-düzenleme (up-regulation) yaparak- tekrarlayan uyarılar sonucunda miyelinsiz C liflerinde oluşan aktivasyon için wind-up (dönemeç) tanımını kullanmışlardır. Bu uyarıların afferenti olan somatosensoryal korteks ve limbik sistemdeki artmış aktivasyon, fMRI ile çalışmalarda da açıkça gösterilmiştir. Biyokimyasal seviyede wind-up, glutamat ve substance P (P maddesi) nörotransmitterlerinin uyardığı NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerinin aktivasyonuna bağımlıdır. Bu reseptörün blokajının FMS tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi de, bu ikili etkinin farklılığına delil olabilir (32).

Çalışmamız daha önceki bulgularla uyumlu olarak ikili etki gösterdiği bilinen her iki ilacın, FMS tedavisinde etkin olduğunu desteklemektedir. Tedavi dozunun her iki ilaç için düşük dozlarda olması, ilaç etkinliğinin antidepresan etkiden bağımsız olduğunu gösteren çalışmalarla (12,13) uyumludur. Arnold ve arkadaşlarının (6) meta-analizinde amitriptilin dozlarının antidepresan etkinlik beklenen 75 mg/gün'den düşük olması, daha önceki çalışmaların kısıtlılığı olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda, daha önceki çalışmalardaki amitriptilin dozlarından (25-50 mg/gün), antidepresan etkinin görülmesi için, daha yüksek dozlara (75 mg/gün) çıkılmaya çalışılmıştır. Bunun aynı zamanda karşılaştırmadaki bir kısıtlılığı engelleyebilecek; amitriptilini, venlafaksinle elde edebileceğimiz benzer antidepresan etkinliğe de ulaştırabileceği düşünülmüştür. Daha önceki çalışmalara benzer esnek doz uygulamasına rağmen, hastaların

bu dozu tolere edemediği gözlenmiştir. Dwight ve arkadaşları (26) 15 hasta ile yürüttükleri açık çalışmalarda, ortalama doz 167 ± 76 mg/gün (37.5-300) venlafaksin, pozitif cevap olarak kabul edilebilecek -ağrı puanlarının yarısından fazla oranlarda düşmenin- düzelmeyi sağladığı ve yaşam boyu psikiyatrik bozukluk (özellikle depresyon ve anksiyete bozukluğu) varlığının, tedaviye cevabın önemli bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir. Sayar ve arkadaşları (27), yine 15 hasta ile yürüttükleri açık çalışmada ise sabit 75 mg/gün dozunda venlafaksin ile elde edilen tedavideki anlamlı düzelmenin -başlangıç dozuna göre sonlandırma puan ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğü- depresyon ve anksiyeteden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Tedaviyi terk etmenin ilk kontrollerde görülmesi, tedaviye uyumun arttırıldığı zaman (daha düşük dozlarda titrasyon gibi) etkinliğin de artabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın plasebo kontrollü ve körlenmiş olması, bir kısıtlılıktır. Bu yüzden plasebo cevap oranı belirlenmemektedir. Uygulanan ölçeklerin kendi bildirim tarzında olması klinisyenden kaynaklanabilecek yanlılığı azaltabilecektir.

Amitriptilinden alınan cevap venlafaksinden alınan cevaptan fazla bulunmamıştır. Amitriptilinin karıştığı diğer mekanizmaların kronik ağrı tedavisinde dikkat çekici bir etkide bulunmadığını, bu yüzden amitriptilinden alınan cevabın serotonin ve noradrenalin ikilisinden gelişen etkiyle örtüştüğünü düşündürmektedir. Yüksek tedaviyi terk etme oranı ve doz arttırılmasındaki hasta uyumunda gözlenen zorluk nedeniyle, diğer etki mekanizmalarının daha çok istenmeyen "yan" etkileri açıkladığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

1. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain 1999; Suppl 6: S 121-126
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990; 33:160-172
3. Bennet RM. The fibromyalgia syndrome, myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. Kelley WN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB (Ed): Textbook of Rheumatology (4. Ed) WB. Saunders Company, Philadelphia 1993; 471-479
4. Maizels M, McCarberg B. Antidepressant and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Am Fam Physician 2005; 71:483-490
5. Richeimer S, Bajwa Z, Kahraman S, Ransil B, Warfield C. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. Clin J Pain 1997; 13:324-329
6. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. Psychosomatics 2000; 41: 104-113
7. Bendtsen L. Amitriptyline in the treatment of primary headaches. Expert Rev Neurotherapeutics 2003; 3:165-173
8. Solerino S, Browning R, Jackson J. The effect of antidepressant treatment of chronic back pain: a meta-analysis. Arch Intern Med 2002; 162:19-24

9. Watson C, Evans R, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32:671-673
10. Frank R, Kashani J, Parker J, Beck N, Brownlee-Duffeck M, Elliot T, Haut A, Atwood C, Smith E, Kay D. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15:1632-1638
11. Max M, Culnane M, Schafer S, Gracely R, Walther D, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37:589-596
12. Tura B, Tura S. The analgesic effect of tricyclic antidepressant. *Brain Res* 1990; 518:19-22
13. Ardid D, Marthy H, Fialip J, Privat A, Eschaliere A, Lavarenne J. Comparative effects of different uptake inhibitors antidepressant in two pain tests in mice. *Fundam Clin Pharmacol* 1992; 6:75-82
14. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain* 2004; 108:108-114
15. Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Curr Pharm Des* 2005;11:2945-2960
16. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005;10:732-747
17. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Disci R. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:407-416
18. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17:45-56
19. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56:893-897
20. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother* 1998; 12:163-172
21. Beck AT, Waed CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571
22. Hisli N. Beck Depresyon Ölçeği'nin bir Türk örnekleminde geçerlik ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1988; 6:118-122
23. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18:728-733
24. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int* 2000; 20:9-12
25. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santore J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressant: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15:659-666
26. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1371-1377
27. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37:32-40
28. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1211-1217
29. Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1852-1859
30. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39:14-17
31. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1561-1565
32. Bennett RM. Sensory dysfunction in fibromyalgia and related network disorders- Implication for therapy. Contemporary issues in the neuropsychopharmacology of fibromyalgia. 25th CINP Congress, 9-13 July 2006, Chicago. Symposium Workbook.s.12