

## بررسی اثرات تیزانیدین خوراکی بر روی درد پس از جراحی آنورکتال

محمدعلی روپانی (MD)<sup>۱</sup>، ابراهیم علیجانپور (MD)<sup>۱</sup>، نادیا بنی هاشم (MD)<sup>۱\*</sup>، حکیمه آل رضا (MD)<sup>۱</sup>، علیرضا علیپور (MD)<sup>۲</sup>،  
زیبا شیرخانی (MA)<sup>۲</sup>، سیده صدیقه سلیمانان (BSc)<sup>۲</sup>

۱- گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۱/۴/۱۷، اصلاح: ۹۱/۶/۸، پذیرش: ۹۱/۱۰/۱۷

### خلاصه

**سابقه و هدف:** آگونیست رسپتورهای آلفا مانند کلونیدین و تیزانیدین، خواص ضد درد و آرام بخشی دارند که میتوانند به عنوان پیش دارو در بیهوشی عمومی و اسپینال مفید باشند. تیزانیدین مشتق کلونیدین می باشد و اثراتی مشابه آن دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات تیزانیدین خوراکی در پیشگیری از درد پس از اعمال جراحی آنورکتال در بیماران تحت بیهوشی اسپینال انجام شد.

**مواد و روشها:** این کارآزمایی بالینی دو سو کور بر روی ۶۰ بیمار مرد کاندید عمل جراحی آنورکتال تحت بیهوشی اسپینال انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تیزانیدین تقسیم شدند. ۶۰ دقیقه قبل از ورود بیماران به اتاق عمل به گروه کنترل پلاسبو و به گروه تیزانیدین ۴ میلی گرم تیزانیدین خوراکی داده شد. همه بیماران با ۵۰ میلی گرم لیدوکائین تحت بیهوشی اسپینال قرار گرفتند. شروع درد و میزان مصرف مپریدین در ۲۴ ساعت بعد از عمل و عوارض جانبی ثبت و بررسی گردید. (IRCT: ۲۰۱۲۱۰۳۱۵۳۸۱۸۳)

**یافته ها:** میانگین سن در دو گروه برابر بود. طول زمان بی دردی در گروه تیزانیدین  $332/50 \pm 9/62$  دقیقه و گروه کنترل  $144/19 \pm 5/16$  دقیقه بود که در گروه تیزانیدین نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی بیشتر بود ( $P < 0/001$ ). میزان مپریدین مصرفی در ۲۴ ساعت پس از بیهوشی اسپینال در گروه کنترل  $42/17 \pm 2/62$  میلی گرم و در گروه تیزانیدین  $26/67 \pm 15/99$  میلی گرم بود که این تفاوت نیز از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P = 0/002$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز تیزانیدین خوراکی قبل از جراحی آنورکتال شدت درد پس از عمل جراحی را بدون افزایش عوارض جانبی بهبود می بخشد.

**واژه های کلیدی:** تیزانیدین، درد، جراحی آنورکتال، بیهوشی اسپینال.

### مقدمه

عمومی و اسپینال مفید باشند (۲و۳). این دارو باعث بهبود ثبات همودینامیک و سیستم سمپاتوآدرنال در طی بیهوشی و بعد از جراحی می شود و نیاز به هوشبرهای تبخیری، مخدرها و بنزودیازپین ها را کاهش می دهند (۴). آگونیست رسپتورهای آلفا با واسطه تحریک گیرنده های پره سیناپتیک از آزادسازی اسید آمینه آسپارتیک و اسید گلوتامیک پیشگیری می کند و ممکن است در کاهش درد بعد از عمل و نیاز به مسکن ها از طریق مهار حساسیت زانی (Central Sensitization) مفید باشد (۷-۵). بیشتر مطالعاتی که در مورد آگونیست رسپتورهای آلفا صورت گرفته است مربوط به کلونیدین می باشد. لذا در این مطالعه اثرات تیزانیدین خوراکی در پیشگیری از درد پس از اعمال جراحی آنورکتال در بیماران تحت بیهوشی اسپینال مورد بررسی قرار گرفت.

اعمال جراحی اندام تحتانی و پری آنال می تواند تحت بیهوشی عمومی و اسپینال انجام شود. بیحسی اسپینال به دلیل شروع اثر سریع، بی حسی کافی و هزینه های پایین یک روش ارجح بیهوشی در این اعمال جراحی می باشد. طول کوتاه بلوک حسی و بی دردی ناکافی پس از عمل از اشکالات اصلی این روش بیهوشی می باشد. در سالهای اخیر برای بهبود کیفیت بی دردی و افزایش طول بلوک حسی، داروها و ترکیبات متفاوتی به صورت خوراکی، داخل وریدی و اینتراتکال استفاده می شود. کنترل مناسب درد پس از عمل سبب بهبود ریکاوری، بازگشت سریع تر فعالیت روزانه، ترخیص سریع تر بیماران و کاهش هزینه های بیماران می شود (۱). آگونیست رسپتورهای آلفا مانند کلونیدین و تیزانیدین، خواص ضد درد و آرام بخشی دارند که میتوانند به عنوان پیش دارو در بیهوشی

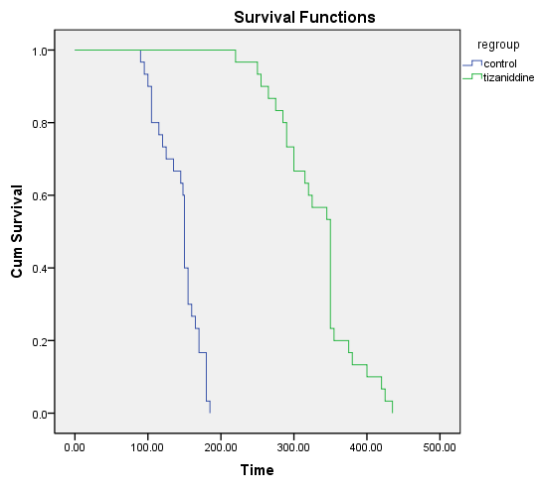
## مواد و روشها

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه و با شماره ثبت کارآزمایی بالینی (IRCT: ۲۰۱۲۱۰۳۱۵۳۸۱N۳) بر روی ۶۰ بیمار مرد ۱۸ تا ۶۰ سال کاندیدای اعمال جراحی آنورکتال (هموروئید، فیستول آنال) که به لحاظ جسمانی در کلاس یک و دو انجمن بیهوشی آمریکا (ASA Class I و II) قرار داشتند، انجام گردید. بیماران با سابقه اعتیاد، مصرف الکل، درمان با داروهای ضد فشار خون، بتا بلوکر، دیگوکسین و طول عمل جراحی بیش از ۲ ساعت از مطالعه خارج شدند.

پس از توضیح کامل در مورد نحوه اجرای طرح و اخذ رضایت‌نامه کتبی، بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند و حدود یک ساعت قبل از جراحی، توسط پرستار بخش، به بیماران گروه تیزانیدین، ۴ میلی‌گرم تیزانیدین و به گروه کنترل قرص پلاسبو داده شد. بیماران پس از ورود به اتاق عمل در وضعیت دراز کشیده به پشت قرار گرفته و پایش استاندارد شامل اندازه‌گیری فشار خون، ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی صورت گرفت و ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین تزریق شد. سپس بیهوشی اسپینال در وضعیت نشسته و با هدف بیحسی زین اسبی (Saddle) با ۵۰mg لیدوکائین ۵٪ انجام شد و پس از ۳ دقیقه، بیمار در وضعیت مناسب قرار گرفته و عمل جراحی شروع شد. فشار خون، ضربان قلب و ساجوریشن شریانی بیماران در طول جراحی تحت پایش قرار گرفت. افت فشار خون سیستمیک به میزان بیشتر از ۳۰ درصد پایه یا ضربان قلب کمتر از ۵۰ در دقیقه، با آفدرین یا آتروپین درمان شد. پس از عمل جراحی بیماران در ساعات ۱ و ۲ و ۳ و ۶ و ۱۲ و ۲۴ از لحاظ همودینامیک، لرز و درد بعد از جراحی تحت پایش قرار گرفتند. تمام متغیرهای تحت مانیتورینگ، در پرسشنامه‌هایی که به همین منظور تهیه شد، ثبت گردید. میزان شدت درد، بر اساس معیار بصری سنجش درد یا Visual Analogue Scale (صفر بدون درد و ۱۰ شدیدترین دردی که فرد تجربه کرده است) بررسی و به بیمارانی که VAS بیشتر از ۳ داشتند ۲۵ میلی‌گرم مپردین وریدی تزریق شد. طول زمان بیدردی از زمان تزریق اینترتاکال تا تزریق مپردین در نظر گرفته شد. بعلاوه میزان مپردین مصرفی در طی ۲۴ ساعت پس از جراحی در دو گروه اندازه‌گیری و با هم مقایسه شد. در این مطالعه برای بررسی تغییرات فشار خون و ضربان قلب در طول ۲۴ ساعت از معیار Repeated Measurement Test استفاده شد و جهت بررسی سایر داده‌های کمی از آزمون T-test و Kaplan-Meier استفاده شد. برای داده‌های کیفی از آزمون Exact Fisher استفاده شد و  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

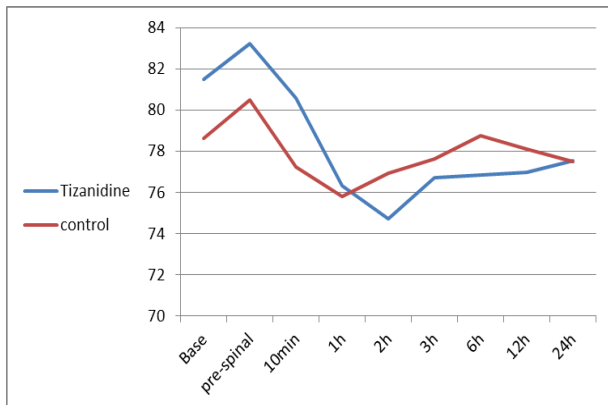
## یافته‌ها

میانگین سنی گروه شاهد  $30/90 \pm 7/73$  سال و میانگین سنی گروه تیزانیدین  $31/63 \pm 10/76$  سال بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. میانگین شروع درد در گروه تیزانیدین  $332/50 \pm 9/62$  دقیقه و در گروه کنترل  $144/19 \pm 5/16$  دقیقه بود ( $p < 0.001$ ) (نمودار ۱). میزان مصرف مپردین وریدی در گروه کنترل،  $42/17 \pm 20/62$  میلی‌گرم و در گروه تیزانیدین  $26/67 \pm 15/99$  میلی‌گرم بود ( $p = 0.02$ ) که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود.



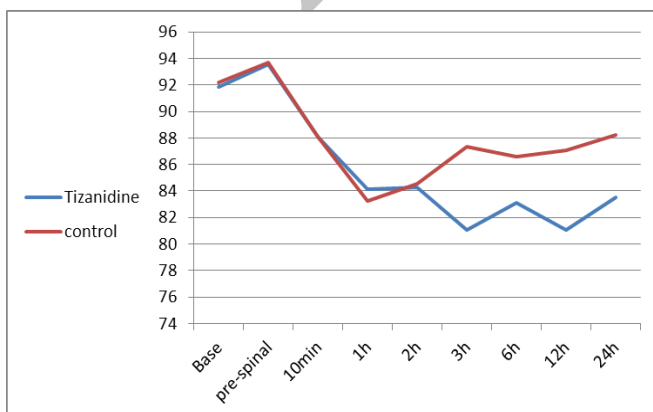
### نمودار ۱. منحنی شروع درد در دو گروه تیزانیدین و کنترل

تغییرات ضربان قلب در دو گروه مورد مطالعه در طی ۲۴ ساعت پس از بیهوشی اسپینال معنی دار بود ( $p < 0.001$ ) (نمودار ۲).



### نمودار ۲. مشخصات تغییرات ضربان قلب در دو گروه مورد مطالعه در طی ۲۴ ساعت پس از انجام بیهوشی اسپینال

میانگین فشار خون شریانی در دو گروه مورد مطالعه در طی ۲۴ ساعت پس از بیهوشی اسپینال، اختلاف معنی داری را نشان داده است ( $p < 0.001$ ) (نمودار ۳).



### نمودار ۳. مشخصات تغییرات فشار متوسط شریانی در دو گروه مورد مطالعه در طی ۲۴ ساعت پس از انجام بیهوشی اسپینال

علت غالب درد اسپاسم عضله بود این دارو موثر تر است (۱۰). درد باعث ورود پیامهای عصبی به طناب نخاعی و آزاد شدن اسید اسپارتات و اسید گلوتامات و نوروپپتیدها از رشته های نازک آوران C شده و با تحریک رسپتورهای NMDA منجر به افزایش تحریک پذیری در نرونهای شاخ خلفی نخاع می شود (۱۱-۱۳). تیزانیدین با واسطه تحریک گیرنده های  $\alpha_2$  پره سیناپتیک آزاد شدن اسپارت اسید و گلوتامیک اسید یا ماده P را مهار می کند بنابراین تیزانیدین ممکن است در کاهش درد بعد از عمل و نیاز به مسکن مفید باشد. مطالعات نشان داده اند که طناب نخاعی محل اصلی آگونیست های  $\alpha_2$  آدرنورسپتور می باشد و اخیراً پیشنهاد شده است که اثرات بی دردی  $\alpha_2$  آگونیست ها مربوط به ریلیز استیل کولین در طناب نخاعی می باشد (۱۸-۱۴).

در این مطالعه تغییرات ضربان قلب و فشار خون در دو گروه در طی ۲۴ ساعت اول بعد از جراحی قابل توجه بود که این تغییرات می تواند مربوط به اثرات مستقیم دارو یا درد بیماران باشد. عارضه جانبی دیگری در بیماران گروه تیزانیدین گزارش نشد. در مطالعه Nouroazi و همکاران نیز عوارض جانبی در گروه تیزانیدین تفاوتی با گروه کنترل نداشت (۲). Omote و همکارانش تغییرات قابل توجهی را در فشار خون سیستولیک و ضربان قلب متعاقب پره مدیکاسیون با تیزانیدین در بیماران تحت بیهوشی اسپینال با تتراکاین گزارش نکردند (۴). Fryda-kaurimsky که در مطالعه خود تیزانیدین و دیازپام را جهت کنترل اسپاسم عضلات پاراورتبرال بکار برده بود عارضه جانبی قابل توجهی گزارش نکرد (۲۰). نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ۴ میلی گرم قرص تیزانیدین، یک ساعت قبل از انجام بیهوشی اسپینال سبب بهبود کیفیت بی دردی و کاهش میریدین مصرفی در ۲۴ ساعت اول پس از جراحی آنورکتال می شود، بدون آن که عوارض جانبی را افزایش دهد.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به خاطر حمایت علمی و مالی از این تحقیق و نیز همکاری پرسنل محترم اتاق عمل بیمارستان شهید بهشتی که در انجام این مطالعه همکاری داشته اند، تقدیر و تشکر می گردد.

هیچ یک از بیماران دو گروه دچار برادیکاردی و افت فشار خون قابل توجه نشدند. یک مورد لرز و دو مورد تهوع و استفراغ در گروه کنترل گزارش شد که از لحاظ آماری معنی دار نبود.

### بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ۴ میلی گرم قرص تیزانیدین، یک ساعت قبل از انجام بیهوشی اسپینال، می تواند باعث بهبود کیفیت بی دردی پس از جراحی شود. در مطالعاتی که Nourouzi و همکاران بر روی ۶۰ بیمار (۳۰ مورد شاهد و ۳۰ مورد کنترل) تحت بیهوشی عمومی انجام دادند تجویز ۴ میلی گرم تیزانیدین خوراکی قبل از عمل جراحی اندام تحتانی، باعث کاهش درد و نیاز به مخدر بعد از عمل، جراحی شد (۲). در یک مطالعه دیگر که بر روی ۶۳ بیمار تحت عمل جراحی ژنیکولوژی تحت بیهوشی اسپینال انجام شد تیزانیدین خوراکی قبل از عمل طول بلوک حسی را به طور قابل توجهی افزایش داد و زمان شروع درد و نیاز به مسکن را به تاخیر انداخت (۴). Takenaka و همکاران گزارش کردند ۴ میلی گرم تیزانیدین ۹۰ دقیقه قبل از بیهوشی اثرات آرامبخشی و خواب آوری قابل توجهی دارد و میزان نیاز به میدازولام جهت هوشبری را کاهش میدهد (۸). Emre و همکاران زمان شروع اثرات بی دردی، آرامبخشی و عوارض جانبی تیزانیدین را با حداکثر غلظت پلاسمایی آن، منطبق دانسته اند (۶). در یک مطالعه که سه دوز ۴، ۸ و ۱۲ میلی گرم تیزانیدین را با ۱۵۰ میکروگرم کلونیدین مقایسه نمودند عوارض کلونیدین نسبت به تیزانیدین خوراکی بیشتر بود آنها پیشنهاد نمودند که داروی تیزانیدین می تواند جایگزین کلونیدین قبل از عمل جراحی باشد (۴). در یک مطالعه چهار میلی گرم تیزانیدین خوراکی، MAC سووفلوران را در بزرگسالان به طور قابل توجهی کاهش داده و فاقد عوارض جانبی بود آنها معتقدند که تیزانیدین یک داروی بی خطر است و می تواند قبل از شروع بیهوشی استفاده شود (۷). Siddique و همکارانش، در مطالعه ای بر روی ۵۳۰۰ بیمار، اعلام کردند که تیزانیدین خوراکی دارویی بسیار موثر و انتخابی در درمان اسپاسم دردناک عضلانی می باشد (۹). Pareek و همکارانش نیز دریافته اند که اضافه کردن تیزانیدین به آسکلوفناک، در درمان کمردرد، بخصوص در بیماران که دردهای شبانه و هنگام استراحت داشتند بسیار مفید است. و زمانی که

## Effect of Oral Tizanidine on Postoperative Pain after Perianal Surgery

M.A. Rupani (MD)<sup>1</sup>, E. Alijanpour (MD)<sup>1</sup>, N. Banihashem (MD)<sup>1\*</sup>, H. Alreza (MD)<sup>1</sup>,  
A.R. Alipour (MD)<sup>2</sup>, Z. Shirkhani (MA)<sup>2</sup>, S. Solimani (BSc)<sup>2</sup>

1. Department of Anesthesiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(4); Jul 2013; pp: 7-11

Received: Jul 7<sup>th</sup> 2012, Revised: Aug 29<sup>th</sup> 2012, Accepted: Jan 6<sup>th</sup> 2013.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Alpha 2 adrenergic agonist such as tizanidine and clonidine have sedative and analgesic effects that can be effective as premedication for the general or spinal anesthesia. Tizanidine is a clonidine derivative that has the same effects. The purpose of this study was to evaluate the analgesic efficacy of oral tizanidine in preventing pain after anorectal surgery under spinal anesthesia.

**METHODS:** This double blind and clinical trial study was carried out on 60 male patients scheduled for anorectal surgery under spinal anesthesia. The patients were randomized into two groups: control group and tizanidine group. The control group received placebo and tizanidine group received 4mg of oral tizanidine as premedication 60 minutes before arrival in the operating room. The patients in the two groups received lidocaine 50 mg intrathecally. Meperidine consumption, duration of postoperative analgesia and side effects were studied in all patients. (IRCT: 201210315381N3)

**FINDINGS:** The mean age was the same in two groups. The duration of analgesia was 332.50±9.62 and 144.19±5.16 minutes in the tizanidine group and control group, respectively (p<0.001). The meperidine consumption was 26.67±15.99 and 42.17±20.62 mg in tizanidine group and control group, respectively that the difference was statistically significant (p=0.002).

**CONCLUSION:** This study showed that preoperative oral tizanidine improved the severity of postoperative analgesia without increasing the side effects.

**KEY WORDS:** Tizanidine, Pain, Anorectal surgery, Spinal anesthesia.

\*Corresponding Author;

Address: Department of Anesthesiology, Ayatollah Roohani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: +98 111 2238301-3

E-mail: nbanihashem@yahoo.com

## References

1. Shukla D, Verma A, Agarwal A, Pandey HD, Tyagi C. Comparative study of intrathecal dexmedetomidine with intrathecal magnesium sulfate used as adjuvants to bupivacaine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27(4):495-9.
2. Nourouzi M, Douroodian MR, Nashibi M, Ahmadinejad M. Effect of oral tizanidine on postoperative pain. *J Anesthesiol Intensive Care* 2009;31(67):24-32.
3. Górska J. Effects of back pain treatment with tizanidine. *Ortop Traumatol Rehabil* 2005;7(3):306-9.
4. Omote K, Satoh O, Sonoda H, Kumeta Y, Yamaya K, Namiki A. Effects of oral alpha 2 adrenergic agonists, clonidine and tizanidine, on tetracaine spinal anesthesia. *Masui* 1995;44(6):816-23.
5. Miettinen TJ, Kanto JH, Salonen MA, Scheinin M. The sedative and sympatholytic effects of oral tizanidine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1996;82(4):817-20.
6. Emre M, Leslie GC, Muir C, Part NJ, Pokorny R, Roberts RC. Correlations between dose, plasma concentrations and antispastic action of Tizanidine (Sirdalud). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(11):1355-9.
7. Wajima Z, Yoshikawa T, Ogura A, et al. Oral tizanidine, an  $\alpha_2$ adrenoreceptor agonist, reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane in human adults. *Anesth Analg* 2002;95(2):393-6.
8. Takenaka M, Iida H, Kasamatsu M, Katoh H, Tashiro T, Dohi S. Tizanidine for preanesthetic medication. *Masui* 1996;45(8):971-5.
9. Siddique K, Mirza S, Jamil A, Sheikh RA. Role of muscle relaxant (tizanidine) in painful muscle spasm. *Nigerian Journal of Orthopaedics and Trauma* 2009;8(1). Available at: <http://www.ajol.info/index.php/njotra/article/view/44100>
10. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, Ambade R, Gupta A, Bartakke G. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J* 2009;18(12):1836-42.
11. Davies J. Effects of tizanidine, eperisone and afloqualone on feline dorsal horn neuronal responses to peripheral cutaneous noxious and innocuous stimuli. *Neuropharmacology* 1989;28(12):1357-62.
12. Davies J, Quinlan JE. Selective inhibition of responses of feline dorsal horn neurones to noxious cutaneous stimuli by tizanidine (DS103-282) and noradrenaline: involvement of alpha 2-adrenoceptors. *Neuroscience* 1985;16(3):673-82.
13. Koyuncuöglu H, Arıcıoğlu F, Uresin Y, Dizdar Y, Esin Y. Effects of tizanidine on morphine physical dependence: attenuation and intensification. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;42(4):693-8.
14. Wajima Z, Hua XY, Yaksh TL. Inhibition of spinal protein kinase C blocks substance P-mediated hyperalgesia. *Brain Res* 2000;877(2):314-21.
15. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993;78(2):277-87.
16. Bouaziz H, Hewitt C, Eisenach JC. Subarachnoid neostigmine potentiation of alpha 2-adrenergic agonist analgesia. Dexmedetomidine versus Clonidine. *Reg Anesth* 1995;20(2):121-7.
17. Klimscha W, Tong C, Eisenach JC. Intrathecal alpha 2-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep. An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology* 1997; 87(1):110-6.
18. Watkins J, FitzGerald G, Zamboulis C, Brown MJ, Dollery CT. Absence of opiate and histamine H<sub>2</sub> receptor-mediated effects of clonidine. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28(5):605-10.
19. Fryda-Kaurimsky Z, Müller-Fassbender H. Tizanidine (DS 103-282) in the treatment of acute paravertebral muscle spasm: a controlled trial comparing tizanidine and diazepam. *J Int Med Res* 1981;9(6):501-5.