

Akut Ağrılı Kas Spazmlarının Tedavisinde "Klorzoksazon" ve "Tizanidin" Etkinliğinin Karşılaştırılması (x)

Elif AKALIN, Çiğdem (MİLLİK) TÜZÜN, Sema FÜZÜN, Özlen PEKER, Ramazan KIZIL.

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada akut bel ağrısı olan 30 olguda klorzoksazon ile tizanidin'in etkinliği karşılaştırıldı. Sonuçta her iki ilacın akut ağrılı kas spazmlarının tedavisinde etkili olduğu, ancak aralarında istatistiksel anlamda bir fark olmadığı saptandı.

Anahtar sözcükler: Ağrılı kas spazmı, klorzoksazon, tizanidin

SUMMARY

The comparison of effectiveness of chlorzoxazone and tizanidine in the treatment of acute painful muscle spasms. In this study the effectiveness of chlorzoxazone and tizanidine was compared in 30 patients with acute low back pain. It was concluded that both drugs were effective in the treatment of painful muscle spasms, but there were no statistical differences between their effectiveness.

Key words: Painful muscle spasm, chlorzoxazone, tizanidine

Kas spazmı, kas liflerinin eksitabilitesindeki değişikliklere veya motor ünitelerin aşırı aktivitesine bağlanabilen, bir kasın veya kas grubunun istemsiz, uygunsuz, reversibl, dakikalardan günlere kadar uzayan kontraksiyonudur. Lokal kas spazmı büyük ölçüde koruyucu bir fenomendir ve hasara uğramış veya enflame vücut kısmını devam eden hareketin neden olabileceği ilave hasardan korumaya yöneliktir.

Kas spazmına bağlı ağrının patofizyolojik temelinde kas kontraksiyonu sonucu nosiseptörlerin stimülasyonu yatar(1). Bunlar termal, mekanik ve kimyasal stimullara duyarlı ağrı reseptörleridir(2).

Medulla spinalise ağrılı girdiler segmental spinal refleksler yoluyla motor ve sempatik aktivitede artışa neden olur. Artmış motor aktivite, kas spazmına ve bu spazmın damarlar üzerine kompresif etkisi ile ve metabolik hızdaki artış ile lokal iskemiye neden olarak, nosiseptörlerin stimülasyonu ile sonuçlanır. Artmış sempatik aktivite de periferik nosiseptörlerin duyarlılığında ileri artışa sebep olur. Böylece bir ağrı kısır döngüsü meydana gelir(1,3).

Lokomotor sistem ve sinir sisteminin çeşitli yapıları ile ilgili çok sayıda patolojik olay kas spazmına neden olabilir. Lomber spazm ve ağrı en sık olarak kötü postür ve dejeneratif

(X): Bu çalışma 27 Ekim-2 Kasım 1991 tarihlerinde Kapadokya'da yapılan XIII. Ulusal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kongresinde tebliğ edilmiştir.

değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Elbette, doğru tedaviyi seçmek için etyolojik tanı esastır. Bununla birlikte, kas spazmının neden olabileceği ileri hasarı önlemek için spazm ve ağrının tedavisi büyük önem taşır(4):

Ağrılı kas spazmlarının tedavisinde nonsteroid antiinflamatuar-analjezik ilaçlar, kas gevşeticiler, morfin benzeri analjezikler, antidepresan ve nöroleptik ilaçları içeren çok çeşitli ilaç grupları denenmektedir(5). Yukarıda sözedilen ağrı kısır döngüsünü kırmak amacıyla analjezik-antiinflamatuar ilaçlar yanısıra kas gevşeticiler de yaygın olarak kullanılmaktadır(6).

Yoğun kas spazmı ve şiddetli bel ağrısı olan hastalarda yapılan bu çalışmada, yıllardır kas gevşetici etkinliği bilinen klorzoksazon ile kısa süre önce kullanıma giren ve üstün kas gevşetici etkisi bildirilen tizanidin'in etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine akut bel ağrısı yakınması ile başvuran 30 hasta çalışmaya alındı. Bel ağrısı başlayalı 3 günden fazla olan hastalar, bilinen enflamatuar eklem hastalığı, osteoporozu, disk hernisi, renal ve hepatik yetmezliği, aktif gastrointestinal sistem yakınması, nörolojik defisiti olan kişiler, önceden lomber spinal cerrahi geçirmiş olanlar, hamileler, emzirenler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar rastgele onbeşer kişilik iki gruba ayrıldı. İki hafta süreyle bir gruba Klorzoksazon 750mg/gün + Diklofenak sodyum 100mg/gün, diğer gruba Tizanidin 6mg/gün + Diklofenak sodyum 100mg/gün dozda verildi. Başlangıçtan itibaren

hastalara hergün aynı saatte dolduracağı; istirahat ağrısı, gece ağrısı, hareketle ağrı, belde tutukluk parametrelerini içeren bir form ve değerlendirmelerde kullanılmak üzere Visuel Analog Skala (VAS) verildi. Başlangıçta ve tedavinin birinci ve ikinci haftası sonunda yapılan kontrollerde bel hareketlerinde ağrı ve lomber paravertebral spazm araştırıldı. Bunlar:

0- Yok

1- Hafif

2- Orta

3- Şiddetli olmak üzere dört derece üzerinden değerlendirildi.

Başlangıçta ve 2. hafta sonunda kan tablosu, sedimentasyon, rutin idrar ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. Yan etki olarak özellikle uyku hali, yorgunluk, başdönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, gastrik yakınmalar, cilt döküntüleri belirtilerek bunların oluşması halinde hastadan günün gününe forma kaydetmesi istendi.

Her iki grup tüm parametrelerde başlangıçta Mann-Whitney U testine göre homojen idi. İlaç gruplarının 1. ve 2. haftalardaki etkinliği Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve iki grup etkinliği arasındaki istatistiksel fark Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Her iki ilaç ilk haftada istirahat ağrısı, gece ağrısı ve belde tutukluk dışındaki parametreler üzerine, ikinci haftada ise tüm parametreler üzerine etkin bulundu. Ancak Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan değerlendirmede etkinlikleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo I ve II).

Tablo I. Klorzoksazon ve Tizanidin'in 1. ve 2. hafta sonundaki etkinliklerinin Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirilmesi

İlaçlar		SUBJEKTİF KRİTERLER			OBJEKTİF KRİTERLER		
		İstirahat Ağrısı	Gece Ağrısı	Hareketle Ağrı	Belde Tutukluk	Bel hareketlerinde Ağrı	Lomber Paravertebral Spazm
Klorzoksazon	1. Hft.	T=30 p > 0.05	T=32 p > 0.05	T=10 *p < 0.05	T=32 p > 0.05	T=18 *p < 0.05	T=15 *p < 0.05
	2. Hft.	T = 21 *p < 0.05	T = 23 *p < 0.05	T = 10 *p < 0.05	T = 17 *p < 0.05	T = 18 *p < 0.05	T = 2 *p < 0.05
Tizanidin	1. Hft.	T=32 p > 0.05	T=34 p > 0.05	T=21 *p < 0.05	T=40 p > 0.05	T=24 *p < 0.05	T=20 *p < 0.05
	2. Hft.	T=20 *p < 0.05	T=24 *p < 0.05	T=10 *p < 0.05	T=29 *p < 0.05	T=8 *p < 0.05	T=2 *p < 0.05

Tablo II. Klorzoksazon ile Tizanidin etkinliğinin 1. ve 2. hafta sonunda Man-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Hafta	İstirahat Ağrısı	Gece Ağrısı	Hareketle Ağrı	Belde Tutukluk	Bel hareketlerinde Ağrı	Lomber Paravertebral Spazm
1. hafta	U=130 p > 0.05	U=140 p > 0.05	U=143 p > 0.05	U=134 p > 0.05	U=122 p > 0.05	U=122 p > 0.05
2. hafta	U=120 p > 0.05	U=135 p > 0.05	U=150 p > 0.05	U=146 p > 0.05	U=128 p > 0.05	U=132 p > 0.05

Tablo III. Her iki grupta oluşan yan etkiler

Yan etkiler	Klorzoksazon n = 15	Tizanidin n = 15
Uyku hali	-	5(%33,3)
Ağız kuruluğu	-	5(%33,3)
Baş dönmesi	-	1(%6,6)
Dispeptik yakınmalar	3(%20)	-

Çalışmaya dahil olan hastaların hiçbirinde kan tablosu, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri ve rutin idrar tetkiklerinde patolojik değişime rastlanmadı. Hiçbir hastada yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddette değildi (Tablo III).

TARTIŞMA

Ağrılı kas spazmlarının tedavisinde ağrı-spazm-ağrı kısır döngüsünü kırmak amacıyla tedaviye kas gevşetici ilaçların eklenmesi yaygın bir uygulamadır(6). Santral etkili kas gevşeticilerin nöromusküler kavşakta etkileri olmayıp, periferik refleks arkları üzerindeki ve supraspinal inici arayollardaki sinapsları etkilemek suretiyle gevşeme yaparlar(7).

Klorzoksazon 1958 yılından beri ağrılı kas spazmları ve spastisite tedavisinde kullanılan santral etkili bir kas gevşeticidir(8,9). Primer olarak beyin subkortikal alanları ve spinal kord düzeyinde etki göstererek, kas spazmından sorumlu refleks arklarını inhibe ettiği iddia edilmiştir (10).

Tizanidin ise son yıllarda kullanıma giren santral etkili bir kas gevşeticidir(7). Alfa-2 agonisti özellikleriyle spinal ara nöronlardan eksitator substansların salınımını inhibe ederek kas gevşetici etki gösterdiği ve nöroseptif aktiviteyi inhibe ettiği bildirilmiş, diğer santral etkili kas gevşeticilerden üstün olduğu belirtilmiştir(11).

Berry ve Hutchinson akut bel ağrısında günde 4mg tizanidin vererek yaptıkları iki çalışmada tizanidin kullanan hastaların daha az analjezik kullanımına gereksinim gösterdiklerini ve bu hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları bağlı

gastrointestinal yakınmaların daha az olduğunu, bu durumun tizanidin'in antiinflamatuvar ilaçlara karşı gastrik mukozayı koruyucu etkilerini bildiren hayvan deneylerini desteklediğini belirtmişlerdir(12,13).

Erdoğan, Önel ve arkadaşları da ağrılı kas spazmlarında günde 6-8mg tizanidin vererek ilacın etkin olduğunu saptamışlar, böyle durumlarda tizanidin'in analjeziklere ihtiyaç duyulmadan tek başına da kullanılabileceğini bildirmişlerdir(14,15).

Hennies, servikal ve lomber omurga ile ilgili akut kas spazmunda 12mg/gün dozda tizanidin'in etkinliğini 15mg/gün dozdaki diazepam ile karşılaştırmış tizanidin'in daha güçlü ve hızlı etki gösteren bir kas gevşetici ajan olduğunu savunmuştur(16).

Bragstad ve Blikra da dejeneratif lomber disk hastalığına bağlı paravertebral kas spazmının tedavisinde günde 6mg tizanidin ile 1500mg klorzoksazonun etkinliğini karşılaştırarak tedavinin ilk günlerinde, tizanidin'in kas spazmı ve ağrı üzerine, klorzoksazonun da hareket kısıtlılığı üzerine daha etkin olduğunu, sonuç değerlendirmesinde aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptamışlar, ancak tizanidinin kas spazmı ve ağrı üzerine daha çabuk etki göstermesi nedeniyle daha üstün olduğunu savunmuşlardır(17).

Gerek klorzoksazon gerekse tizanidin'in ağrılı kas spazmlarındaki etkinlikleri klinik deneylerle ispatlanmış olmakla birlikte etkinlik ve toleranslarını karşılaştıran çalışmaların azlığı nedeniyle, sık olarak karşılaştığımız, kas spazmının eşlik ettiği akut bel ağrılarında iki ilacın etkinlik ve toleransını karşılaştırmak gerektiğini duyduk.

Çalışmamızda her iki ilaç da kullanımın daha ilk haftasında başlayan ve ikinci haftada daha da belirgin olan bir etkinliğe sahipti. Ancak etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İki ilacın da çeşitli yan etkileri bildirilmiştir. Klorzoksazonun yan etkileri arasında uyku hali, baş dönmesi, baş ağrısı, irritabilite, bulantı, kusma, karın ağrısı, diare veya konstipasyon, gastrointestinal kanama, cilt döküntüleri, anafaktik reaksiyonlar, anemi, granulositopeni ve hepatotoksik reaksiyonlar sayılabilir(7,10,18). Ancak ilacın özellikle kısa süreli kullanımının genellikle güvenilir olduğu bildirilmiştir(18). Tizanidin'in yan etkileri arasında ise uyku hali, yorgunluk, depresyon, baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kas ağrıları ve güçsüzlüğü, tremor, gastrointestinal bozukluklar, hipotansiyon, bradikardi, cilt döküntüleri ve ödem sayılabilir(6,10). Serum transaminazları da geçici olarak yükselebilir(7).

Hastalarımızdan klorzoksazon kullanan grupta dispeptik yakınmalar, tizanidin kullanan grupta uyku hali, ağız kuruluğu ve baş dönmesi dışında yan etki izlenmedi. Bunlar tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddette değildi. Tedavi sonrasında hastaların hiçbirinde laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Hastalarımızda yan etkilerin sınırlı olması, gerek klorzoksazon gerekse tizanidin'i kısa süreli uygulamamıza ve özellikle tizanidin'i spastisite tedavisinde olduğu gibi yüksek dozlarda kullanmamamıza bağlanabilir.

Sonuç olarak her iki ilacın da ağrılı kas spazmlarının tedavisinde etkin ve kullanımının güvenilir olduğu, aralarında etkinlik ve tolerans yönünden anlamlı bir fark olmadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Emre M. Symptomatology of muscle spasms. In: Emre M, Mathies H, ed. Muscle Spasms and Pain. U.S.A: The Parthenon Publishing Group. 1988; 27-31.
2. Mills KR, Newham DJ, Edwards R.H.T. Muscle pain. In: Wall PD, Melzack R. ed. Textbook of Pain, Second edition, Edinburgh Churchill Livingstone. 1989; 420-432.
3. Cousins M: Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R. Ed. Textbook of Pain, Second edition, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989; 284-305.
4. Quintanilha A.J.R. Secondary causes of painful muscle spasms in the example of lumbar spine. In: Emre M, Mathies H, ed. Muscle Spasms and Pain, U.S.A: The Parthenon Publishing Group 1988; 47-52.
5. Felder M. Medical treatment of muscle spasms and pain. In: Emre M, Mathies H, ed. Muscle Spasms and Pain. U.S.A: The Parthenon Publishing Group 1988; 89-95.
6. Malsch U. The role of muscle relaxants in the treatment of painful muscle spasms. In: Emre M, Mathies H, ed. Muscle Spasms and Pain. U.S.A: The Parthenon Publishing Group 1988; 97-100.
7. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Beşinci baskı, Ankara: Feryal matbaacılık 1990; 2: 1732-1738.
8. Mayle FC, Sullivan PD, Auth TL. Chlorzoxazone (Paraflex) in the treatment of spasticity. Medical Annals of the District of Columbia 1959; 28-9: 499-502.
9. Olinger SD, Carrier RD, Dejong RN. Clinical experience with chlorzoxazone (Paraflex) in neurologic disorders. University of Michigan Medical Bulletin 1958; 24: 259-264.
10. Reynolds J.E.F. Muscle Relaxants in The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth edition, London: The Pharmaceutical Press 1989; 1228-1233.
11. Coward D.M, Emre M. Myotonolytic and antinociceptive properties of Sinalud in animals and man. In: Emre M, Mathies H, ed. Muscle Spasms and Pain, U.S.A: The Parthenon Publishing Group 1988; 101-109.

12. Berry H, Hutchinson DR. A Multicentre Placebo-controlled Study in General Practice to Evaluate the Efficacy and Safety of Tizanidine in Acute Low-back Pain. *The Journal of International Medical Research* 1988; 16: 75-82.
13. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and Ibuprofen in Acute Low-back Pain: Results of a Double-blind Multicentre Study in General Practice. *The Journal of International Medical Research* 1988; 10: 83-91.
14. Erdoğan C, Şenendem N. Ağrılı kas spazmının tedavisinde tizanidin. *Fizik Tedavi Rehabilitasyon Dergisi* 1990; 14: 9-11.
15. Önel D, Koyuncu H, Karamehmetoğlu Ş. Sırt, boyun ve omuz bölgelerinde ağrılı kas spazmlarında tizanidin'in etkinlik, toleransının değerlendirilmesi. *Fizik Tedavi Rehabilitasyon Dergisi* 1991; 15: 89-94.
16. Hennes OL. A New Skeletal Muscle Relaxant (DS 103-282) Compared to Diazepam in the Treatment of Muscle Spasm of Local Origin. *The Journal of International Medical Research* 1981; 9: 62-68.
17. Bragstad A, Blikra G. Evaluation of a new skeletal muscle relaxant in the treatment of low back pain (A comparison of DS 103-282 with Chlorzoxazone). *Current Therapeutic Research* 1979; 26: 39-43.
18. Powers BJ, Cattau FL, Zimmerman HAJ. Chlorzoxazone Hepatotoxic Reactions. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1183-1186.