

## مقایسه تأثیر دیلتیازم و نیترو گلیسرین موضعی بر درمان فیشر آنال مزمن

نویسندگان: دکتر فرزانه گلغام<sup>۱\*</sup>، دکتر پریسا گلغام<sup>۲</sup>، دکتر علیرضا خلج<sup>۱</sup> و دکتر سیدسعید سیدمر تاض<sup>۱</sup>

۱. استادیار گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

۲. استادیار گروه بیهوشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

Email: fgolfam@yahoo.com

\* نویسنده مسئول:

### چکیده

سابقه: فیشر مزمن آنال، یک بیماری است که به دلیل افزایش تون اسفنکتر ایجاد می‌شود و با درد زیاد همراه است. در مورد کاستن تونیسیت اسفنکتر داخلی، روش‌های جراحی و یا استفاده از داروهای مطرح است. میزان تأثیر درمان‌های مختلف دارویی در مطالعات متعدد مورد بررسی قرار گرفته است.

هدف: این مطالعه به مقایسه تأثیر نیتروگلیسرین ۰/۲ درصد با دیلتیازم موضعی ۲ درصد که تاکنون بررسی‌های محدودتری در این زمینه صورت گرفته می‌پردازد.

روش بررسی: در این مطالعه آینده نگر دو سوکور، ۱۰۴ بیمار با فیشر آنال مزمن انتخاب شده، به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی معین برای دریافت دیلتیازم و نیتروگلیسرین تقسیم شدند. داروها به‌صورت موضعی در ناحیه پری آنال به مدت ۸ هفته استفاده شدند. متغیرهای میزان تأثیر داروها در ترمیم زخم و رفع درد و نیز میزان عود و نیاز به درمان مکمل و عوارض مورد بررسی قرار گرفت. در هر دو گروه، بیوست بیماران با دستور فیبر غذایی و پسیلیوم کنترل شد. وضعیت بیماران پس از ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته و سپس ظرف یکسال مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ترمیم زخم در بیماران گروه دیلتیازم در طی ۸ هفته در ۴۶ بیمار (۸۸ درصد) و در گروه نیتروگلیسرین در ۳۰ بیمار (۵۷ درصد) مشاهده گردید ( $p < 0/04$ ). عوارض، شامل سردرد در بیماران گروه نیتروگلیسرین در ۲۰ نفر (۳۸ درصد) و در گروه دیلتیازم در ۳ نفر (۵/۷ درصد) ( $p < 0/04$ )، برافروختگی در ۲ بیمار گروه نیتروگلیسرین (۳/۸ درصد) و در گروه دیلتیازم در هیچ بیماری دیده نشد ( $p < 0/1$ ). میزان عود پس از یکسال در هر دو گروه مشابه بود.

نتیجه‌گیری و بحث: از آنجا که دیلتیازم موضعی در درمان فیشر آنال مزمن کارآمدتر از نیتروگلیسرین موضعی و عوارض آن به‌طور معنادار کمتر از آن است، می‌توان دیلتیازم موضعی را به‌عنوان دارویی ارجح بر نیتروگلیسرین پیشنهاد کرد.

واژه‌های کلیدی: فیشر آنال، اسفنکتر تومی دارویی، دیلتیازم موضعی، نیتروگلیسرین موضعی

دوماهنامه علمی - پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال پانزدهم - شماره ۷۱

آبان ۱۳۸۶

وصول: ۸۵/۲/۴

پذیرش: ۸۵/۹/۲۷

## مقدمه

عبور مدفوع سفت و یا اسهال طولانی منجر به پارگی در ناحیه آنودرم زیر خط دندان‌های شده و این پارگی منجر به اسپاسم اسفنکتر داخلی شده و افزایش اسپاسم اسفنکتر منجر به افزایش پارگی و نیز کاهش خونرسانی به آنودرم بخصوص در خط وسط پشت می‌گردد؛ نهایتاً سیکل معیوب اسپاسم و کاهش خونرسانی منجر به تشکیل فیشر آنال مزمن خواهد شد [۱].

فیشر آنال حاد یعنی هنگامی که بیمار هنوز وارد سیکل معیوب نشده باشد در بسیاری از مواقع خود به‌خود بهبود می‌یابد و درمان آن رفع یبوست و تسکین درد است. ولی در مورد فیشر آنال مزمن اقدامات کاستن تون اسفنکتر داخلی نیز باید به درمان‌های فوق افزوده شود [۲].

کاستن تون اسفنکتر از دو طریق جراحی و دارویی صورت می‌گیرد. انتخاب روش مناسب درمان برای به‌دست آوردن بهترین نتیجه و با کم‌ترین احتمال عارضه و عود از مسائل بحث‌برانگیز این بیماری است. هر چند که مطالعات زیادی بر کارآمدی برتر اسفنکتر تومی جراحی تأکید دارند [۳، ۴ و ۵]، اما این روش امروزه به دلیل تهاجمی بودن و تحمیل عوارض جراحی و ریسک بی‌اختیاری و احیاناً نیاز به بستری در خط دوم درمان قرار داده شده است [۶ و ۷].

در اسفنکترتومی مدیکال از داروهای شل‌کننده عضلات صاف استفاده می‌شود. از متداول‌ترین این داروها ترکیبات آزادکننده (nitric oxide modulating agent) NO می‌باشند. داروهای دیگر، شامل فرم‌های خوراکی و موضعی بلوکرهای کانال کلسیم، مانند نیفدیپین (Nifedipine)، لیگنوکائین (Lignocaine)، لاکسیدپین (Lacidipine) و دپلتیازم، نیز سم بوتولیسیم و ترکیبات کورتونی است. در مطالعات معدود، تأثیر ال‌آرژینین (L-Arginin) خوراکی و موضعی، بتاناکول، گونیوتوکسین (Gonyautoxin) و ترکیب لیگنوکائین و مینوکسیدیل (Lignocaine & minoxidil) در کاهش تون اسفنکتر گزارش شده است.

از بین درمان‌های دارویی فیشر آنال مزمن، مطالعات زیادی در مقایسه این داروها با یکدیگر صورت گرفته است. این مطالعه به مقایسه تأثیر دپلتیازم و گلیسرین تری‌نیترات که در مورد آن مطالعات اندکی صورت گرفته می‌پردازد [۸، ۹ و ۱۰].

## بیماران و روش‌ها

در این مطالعه ۱۰۴ بیمار با مشخصات یک فیشر مزمن آنال (بستر فیشر مزمن همراه با Sentinel pile, Skin tag) انتخاب شدند. ۶۴ نفر از این بیماران زن و بقیه مرد بودند. متوسط سن بیماران ۳۱ سال (۵۰-۲۰ سال) بود. بیماران همگی از درد شاکمی بوده، در معاینه اسفنکترهیپرتون داشتند. هیچ یک از موارد فیشرحاد، فیشرهای آنتییک همراه با بیماری‌های التهابی روده، کانسر و یا عفونتهای ناحیه آنال و یا موارد عود پس از درمان جراحی جزء جمعیت مورد مطالعه نبودند.

بیماران به‌طور دو سوکور و به‌طور را ندوم به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه اول پماد دپلتیازم ۲ درصد هر ۸ ساعت به مدت ۸ هفته و به اندازه ۲ سانتیمترمربع و در گروه دوم از پماد نیتروگلیسرین ۰/۲ درصد به همان میزان تجویز شد. وضعیت بیماران از لحاظ پاسخ به درمان و عوارض در مدت ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته پس از شروع داروها بررسی شده و سپس موارد بهبود یافته پس از ۱۲ ماه مجدداً پیگیری شدند.

پاسخ به درمان بر اساس کاهش درد و میزان خونریزی و خارش و معاینه زخم از لحاظ میزان ترمیم در نظر گرفته شد. ارزیابی کاهش درد توسط visual analogue scale از شماره ۱ تا ۱۰ و کاهش خونریزی و خارش به‌صورت دسته‌بندی (Categorical) یعنی شدید، متوسط، خفیف و بدون خونریزی و بدون خارش قبل از شروع پماد و سپس هر دو هفته پس از شروع درمان انجام شد و از عوارض قابل پیش‌بینی شامل سر درد، برافروختگی، ایجاد خارش و تحریک پوست هر یک سؤال به‌عمل آمد. تمامی بیماران بهبود یافته با قطع درمان‌های موضعی ۸ هفته‌ای و با کنترل یبوست

فیشر آنال مؤثرترین روش کاهش تون اسفنکتر است و کمترین احتمال عود در این روش گزارش شده است [۱۱]؛ اما به دلیل ایجاد درجاتی از بی اختیاری که در برخی مطالعات تا ۳۰ درصد ذکر شده [۱۲] و نیز کارآمدی درمان‌های مدیکال تا حد ۷۰ درصد موارد [۱۳]، این روش در صورت مقاومت به درمان‌های دارویی پیشنهاد می‌شود.

همچنین درمان مدیکال اسفنکترتومی به‌عنوان روشی انتخابی در درمان فیشری که در زمینه بیماری‌های التهابی روده و یا مواردی که کنترا اندیکاسیون جراحی مطرح است، معرفی می‌شود [۴]. داروی بسیار مطرحی که تاکنون مطالعات فراوانی در مورد آن صورت گرفته، ترکیبات نیترات می‌باشند که از محدودیت‌های شناخته شده آن عارضه سردرد است. در مواردی نیز برافروختگی شدید و افت فشار خون گزارش شده است. وجود موارد فوق استفاده از سایر داورهای شل‌کننده اسفنکتری که عارضه کم‌تر و یا تأثیر بیش‌تر داشته باشد را مورد توجه قرار داده است.

چنانچه از مطالعه حاضر بر می‌آید، استفاده موضعی دپلتیازم با توجه به سهل‌الوصول بودن و عوارض کم‌تر می‌تواند به‌عنوان روشی ارجح پیشنهاد شود. در مطالعه مشابهی نیز فیشرهای مقاوم به درمان با GTN تحت درمان با دپلتیازم قرار داده شده و نتایج حاصل رضایتبخش بوده است [۱۳ و ۱۴]. خارش که در برخی مطالعات از عوارض دپلتیازم محسوب می‌شود [۱۴] در مطالعه حاضر تأیید نگردید.

البته جهت بررسی دقیق میزان تأثیر داروها بر فونکسیون اسفنکتر در مطالعات متعددی از روش‌های مانومتری [۱۵] و فلومتری لیزر داپلر (Laser Doppler) [۱۶] استفاده شده است. در این مطالعات به‌طور دقیق میزان متوسط فشار اسفنکتر در حال استراحت (Mean Resting pressure) و نیز متوسط فشار در هنگام انقباض ارادی (Mean Squeeze pressure) را قبل و بعد از تجویز دارو اندازه‌گیری شده و میزان افزایش جریان

یک‌سال پس از شروع درمان مجدداً از لحاظ عود مورد بررسی واقع شدند. وجود بستر فیشر دردناک همراه با اسفنکتر هیپرتون عود در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری در مورد اطلاعات توصیفی (Descriptive) از طریق Student's t-Test و متغیرهای عددی (nominal) از طریق Fisher's exact Test یا کای اسکوئر (Chi-squared) به انجام رسید.

## نتایج

پاسخ به درمان از جنبه‌های ترمیم زخم در معاینه، کاهش درد، کاهش خونریزی و خارش کاملاً منطبق بر هم مشاهده گردید. در بیماران گروه دپلتیازم در ۲ و ۴ هفته اول در (۴/۷ درصد) و ۴ و (۲۷/۷ درصد) ۱۵ بیمار در گروه نیتروگلیسرین در (۷/۴ درصد) و ۴ و (۱۸/۵ درصد) ۱۰ بیمار پاسخ به درمان وجود داشت که از لحاظ آماری معنادار نبود ( $p < 0/1$ ). سپس در طی ۸ هفته اول پاسخ به درمان در ۴۶ بیمار (۸۸ درصد) گروه دپلتیازم و در گروه نیتروگلیسرین در ۳۰ بیمار (۵۷ درصد) مشاهده شد ( $p < 0/04$ ). در پیگیری به‌عمل آمده پس از یک‌سال عود در گروه دپلتیازم در ۱۲ بیمار (۲۶/۸ درصد) و در گروه نیتروگلیسرین در ۶ بیمار (۲۰ درصد) مشاهده شد که از لحاظ آماری اختلاف معناداری نداشت ( $p < 0/1$ ). سردرد در گروه نیتروگلیسرین در ۲۰ نفر (۳۸ درصد) در گروه دپلتیازم در ۳ بیمار (۵/۷ درصد) عارض شد ( $p < 0/01$ ). برافروختگی (Flushing) در دو بیمار گروه نیتروگلیسرین (۳/۸ درصد) ایجاد شد. خارش ناشی از مصرف دارو در بیمارانی که خارش نداشتند و یا تشدید خارش در هیچ بیماری مشاهده نگردید. دو عارضه اخیر هر یک با  $p < 0/1$  از لحاظ آماری معنادار نبودند. بی‌اختیاری از نوع گاز یا مدفوع در هیچ بیماری مشاهده نشد.

## بحث

در درمان فیشر آنال در طی دهه اخیر تغییرات قابل توجهی صورت گرفته است. اگرچه درمان جراحی

7. Haq Z, Rahman M, Chowdhury RA, Baten MA, Khatun M. Chemical sphincterotomy--first line of treatment for chronic anal fissure.. Mymensingh Med J. 2005 Jan;14(1):88-90.
8. Bielecki K, Kolodziejczak M. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. Colorectal Dis. 2003 May;5(3):256-7.
9. DasGupta R, Franklin I, Pitt J, Dawson PM. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. Colorectal Dis. 2002 Jan;4(1):20-22.
10. Balaji NS, Ahmad M. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure (Br J Surg 2002; 89: 413-17). Br J Surg. 2002 Oct;89(10):1325.
11. Minguez M, Herreros B, Benages A. Chronic anal fissure. Curr Treat Options Gastroentrol. 2003 Jun; 6:930:257-262.
12. Jonas M, Scholefield JH. Anal fissure. Gastroenterol Clin North Am. 2001 Mar;30(1):167-81.
13. Griffin N, Acheson AG, Jonas M, Scholefield JH. The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissures that have failed glyceryl trinitrate therapy. Colorectal Dis. 2002 Nov;4(6):430-5
14. Jonas M, Speake W, Scholefield JH. Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures: a prospective study. Dis Colon Rectum. 2002 Aug;45(8):1091-5.
15. Sanches Romero A, Arroyo Sebastian A, Perez Vincente F. Open lateral internal sphincterotomy under local anesthesia as the gold standard in the treatment of chronic anal fissure. A prospective clinical and manometric study. Rev Esp Enferm Dig. 2004 Dec;96(12):856-63.
16. Gosselink MP, Darby M, Zimmerman DD, Gruss HJ. Treatment of chronic anal fissure by application of L-arginine gel: a phase II study in 15 patients. Dis Colon Rectum. 2005 Apr;48(4):832-7.
17. Bove A, Balzona A, Perrotti P, Antropoli C. Different anal pressure profiles in patients with anal fissure. Tech Coloproctol. 2004 Nov;8(3):151-6.
18. Singh M, Sharma A, Gardiner A, Duthie GS. Early results of a rotational flap to treat chronic anal fissure. Int J Colorectal Dis. 2005 Jul;20(4):339-42.

خون به دنبال کاهش فشار و نیز ظرفیت رکتوم (Rectal compliance) و حس پذیری رکتوم (Rectal Sensation) و نیز رفلکس مهاری آنورکتال (Rectoanal inhibitory reflex) مورد بررسی قرار داده شده است [۱۷]. با داشتن تمهیدات مانومتري می توان بیمارانی را که اسفنکتر هیپرتون ندارند تشخیص داده و از اسفنکترتومی معاف کرد. در چنین بیمارانی استفاده از فلپ های موضعی جایگزین مناسبی می تواند باشد [۱۸].

مطالعه حاضر بدون بررسی مانومتريک و صرفاً بر اساس کلینیک بیماران صورت گرفته است. احتمالاً حذف بیمارانی که در مانومتري از تونسیته بالایی برخوردار نیستند منجر به انتخاب مناسب تر بیماران شده و در آن صورت می توان انتظار داشت میزان تأثیر داروها در تعداد بیش تری از بیماران دیده شود.

#### منابع

1. Kelli M, Bullard and David A, Rothenberger. Schwartz's Principle of Surgery. 8<sup>th</sup> edition. 1103-1104
2. McCallion K, Gardiner KR. progress in the understanding and treatment of chronic anal fissure. Postgrad Med J. 2001 Dec; 77(914):753-8.
3. Gupta PJ. Current treatment options for fissure-in-ano. J Med Liban. 2004 Jan-Mar; 52(1):33-8.
4. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. Dis Colon Rectum. 2004 Apr;47(4):422-31.
5. Ho KS, Ho YH. Randomized clinical trial comparing oral nifedipine with lateral anal sphincterotomy and tailored sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. Br J Surg. 2005 Apr;92(4):403-8.
6. Lindsey I, Jones OM, Cunningham C, Mortensen NJ. Chronic anal fissure. Br J Surg. 2004 Mar;91(3):270-9.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.