

## مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

جلد سوم، شماره دوم، بهار ۱۳۸۳

# مقایسه نتایج دو روش درمانی ایمی‌پرامین با ترکیب ایمی‌پرامین و اکسی‌بوتینین در بچه‌های ۶-۱۲ سال مبتلا به شب ادراری غیرعارضه دار

محمد جمالی<sup>۱\*</sup>، غلامرضا رفیعی<sup>۲</sup>

## خلاصه

سابقه و هدف: ایمی‌پرامین یکی از درمان‌های دارویی رایج در شب ادراری کودکان محسوب شده که به طور متوسط ۶۰-۵۰٪ مؤثر است، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ایمی‌پرامین همراه با اکسی‌بوتینین در مقایسه با تک داروی ایمی‌پرامین در درمان شب ادراری غیرعارضه دار کودکان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی است و در آن ۸۰ کودک دبستانی ۶-۱۲ ساله مبتلا به شب ادراری بدون عارضه که از میان ۲۵۰۰ کودک دبستانی شهر رفسنجان از طریق پرسشنامه غربالگری شده بودند، به صورت تصادفی به دو گروه ۴۰ نفری تقسیم شدند، یک گروه تحت درمان با ایمی‌پرامین توأم با اکسی‌بوتینین و گروه دیگر تحت درمان با ایمی‌پرامین و پلاسبو به مدت ۳ ماه قرار گرفتند. بعد از اتمام دوره درمانی و پیگیری در طول مدت درمان، موارد بهبودی و عدم بهبودی بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که میزان بهبودی با ایمی‌پرامین و پلاسبو ۶۰٪ و ایمی‌پرامین توأم با اکسی‌بوتینین ۹۵٪ بدست آمد که از نظر بالینی و آماری معنی دار بود ( $P=0.00017$ ).

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد روش درمان دو دارویی ایمی‌پرامین و اکسی‌بوتینین در شب ادراری غیرعارضه دار کودکان، روش مؤثرتری از درمان تک دارویی ایمی‌پرامین باشد هرچند پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، میزان عود شب ادراری و عوارض جانبی دارویی در هر کدام از متد فوق، مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: شب ادراری، ایمی‌پرامین، اکسی‌بوتینین

## مقدمه

در جوامع غربی، آمار شیوع شب ادراری در سنین ۷-۵ سالگی حدود ۱۵٪ بوده که در سنین ۱۰-۷ سالگی به ۱۰٪ می‌رسد و با افزایش سن کاهش یافته به طوری که در سن بالای ۱۵ سالگی به ۱٪ نزول می‌یابد و آمار مبتلایان در پسراها ۵٪ بیشتر از دخترهاست [۱۵، ۹، ۴]. در مطالعاتی که در شهرهای مختلف کشورمان از جمله رفسنجان نیز انجام شد، آمار شیوع کلی شب ادراری ۹۵/۱۲٪ گزارش شده است که در سنین پایین‌تر بیشتر و در سنین بالاتر کمتر بوده است [۲].

شب ادراری زمانی اطلاق می‌شود که کودکی بعد از تکامل راههای عصبی (که در سن ۳-۵ سالگی صورت می‌گیرد) بستر خود را در خواب بدون اختیار، دوبار در هفته یا بیشتر برای ۳ ماه متوالی خیس کند. اگر این اختلال همراه علایم بالینی یا پاراکلینیکی مثبت باشد آن را عارضه دار و چنانچه هیچ گونه علایمی نداشت، شب ادراری ساده گویند که بیش از ۸۰٪ شب ادراری‌های بچه‌ها از نوع ساده می‌باشد. طبق اطلاعات موجود

۱- ارولوژیست، استادیار دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، بخش ارولوژی بیمارستان مرادی (نویسنده مسئول)

۲- مریبی عضوهای علمی دانشکده پرستاری مامایی و پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

آلارم، ضمن بیدار کردن مکرر طفل و والدین از خواب، باعث ضربه عصبی روحی برای آن‌ها می‌باشد، لذا درمان دارویی برای والدین و طفل ساده‌تر خواهد بود [۳]. چنانچه بتوان یک روش درمان دارویی با راندمان بهبودی بیشتر از درمان‌های دارویی رایج را ارائه داد، کمک شایانی به درمان و پیشگیری مسائل روانی کودک خواهد شد.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور، تعداد ۲۵۰۰ کودک دبستانی سنین ۶-۱۲ سال به روش خوش‌های تصادفی از بین مدارس مختلف شهر رفسنجان انتخاب شده که با دادن پرسشنامه، حدود ۱۲۰ مورد شب ادراری بدست آمد و به درمانگاه ارولوژی ارجاع داده شدند. در درمانگاه هر مورد تحت معاینه کامل بالینی و گاه موارد مشکوک، بررسی پاراکلینیکی قرار گرفتند و موارد عارضه‌دار و بیمارانی که قادر به همکاری نبودند از مطالعه حذف شدند. در کل ۸۰ مورد شب ادراری غیرعارضه‌دار با این طرح همکاری داشتند که به صورت تصادفی ساده (قرعه‌کشی) به دو گروه ۴۰ نفری تقسیم گردیدند یک گروه تحت‌درمان با ایمی‌پرامین (۰/۸-۱/۶mg/kg) و اکسی‌بوتینین (۰/۲-۰/۳mg/kg) و یک گروه تحت درمان با ایمی‌پرامین و پلاسبو قرار گرفتند. آدرس و تلفن هر کدام یادداشت و به والدین آن‌ها توصیه شد دارو را مطابق دستور به مدت ۳ ماه ادامه دهند [۹] و چنانچه مشکلاتی از قبیل ناسازگاری دارویی داشتند مراجعه یا تماس حاصل نمایند. در طول مطالعه سعی شد با پیگیری‌های منظم، از مصرف داروهای تجویز شده و همچنین از عدم درمان‌های مخدوش کننده دیگر، اطمینان حاصل گردد. دو هفته بعد از اتمام دوره درمانی با دادن پرسشنامه دیگری، موارد بهبودی و عدم بهبودی استخراج گردید مواردی که به طور کلی خشک مانده بودند یا این که دفعات خیس کردن آن‌ها به کمتر از دو بار در هفته کاهش یافته بود به عنوان بهبودی و مواردی که دو بار یا بیشتر در هفته، شب ادراری داشتند به عنوان عدم بهبودی تلقی گردید [۳].

داده‌ها بعد از جمع‌آوری، از طریق نرم‌افزار کامپیوتوری EPI و آزمون آماری مجدور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

اگر چه شب ادراری ساده بدون درمان با افزایش سن خود به خود نیز بهبودی پیدا کرده و فقط ۱٪ باقی خواهد ماند، اما مشکلات بهداشتی برای خانواده ایجاد نموده و از طرفی هزینه‌های روانی، اجتماعی، عاطفی بزرگی را به کودک تحمیل کرده و باعث گوشگیری، بدلخیزی و افسردگی کودک می‌شود لذا جدا از درخواست والدین، به لحاظ مسائل اعتماد به نفس و مسایل روانی کودک ترجیح داده می‌شود که درمان مناسب و به موقع صورت گیرد [۲،۵]. در مطالعه‌ای که برای درمان شب ادراری در فرانسه در سال ۲۰۰۰ انجام شده بعد از بررسی روش‌های متعدد درمانی توسط متخصصین مختلف، اکثریت آن‌ها با ضرورت انجام مناسب‌ترین درمان برای بچه‌های مبتلا به شب ادراری موافق بوده و عقیده داشتند که در دروس و برنامه‌های آموزش پزشکی می‌بایست توجه خاصی به اختلالات عملی دفع و کنترل آن‌ها مبذول گردد همچنین در نظرخواهی از مادرانی که به واسطه شب ادراری کودکان خود به مراکز درمانی مراجعه کرده بودند ۴۸٪ آنان معتقد بودند که پزشکان، توجه و دقت کافی را در تعیین انتخاب شیوه مؤثر درمانی به خرج نمی‌دهند و نیاز به یک وفاق ملی جهت تعیین مؤثرترین متدهای درمانی در شب ادراری را مطرح کرده بودند [۱۱].

برای درمان شب ادراری، روش‌های مختلفی تاکنون بیان شده که عمده‌تاً استفاده از تشک آلام را تا ۸۰٪ و استفاده از داروها (که معمول‌ترین آن ایمی‌پرامین است) را تا ۵۰٪ و درمان با آنتی‌کولینرژیک‌ها (که سرdestه آن‌ها پروبانتین و اکسی‌بوتینین است) را بین ۱۵ تا ۴۰ درصد مؤثر دانسته‌اند. درمان‌های دیگری مثل دسموپرسین برای شب ادراری‌هایی که علت آن پلی‌اوری باشد پیشنهاد نموده‌اند [۱۵]. داروهای دیگری مثل افرین و پسودوافدرین از طریق تأثیر روی تونوس اسفنکتر نیز مؤثر می‌باشند [۴].

با توجه به فیزیولوژی مثانه و مکانیسم اثر ایمی‌پرامین و اکسی‌بوتینین که هر دو ظرفیت عملی مثانه<sup>۱</sup> را بالا می‌برند [۱۵]، و از سوی دیگر چون کاهش ظرفیت عملی مثانه، عمده‌ترین علت شب ادراری را تشکیل می‌دهد [۵،۱۵]، این تصور را ایجاد کرده که شاید با تجویز توام این دارو بتوان روش درمانی مؤثرتری را ارایه نمود. از آنجا که درمان با تشک

۱ -Functional capacity

## نتایج

نتایج حاصل از درمان در دو گروه آزمون و شاهد در جدول شماره ۱ به معرض نمایش گذاشته شده و داده‌ها حاکی است که در گروه درمان با ایمی‌پرامین و پلاسبو (شاهد) به میزان ۶۰٪ ببهبودی و ۴۰٪ عدم ببهبودی حاصل شد اما در گروه آزمون درمان با ایمی‌پرامین توان با اکسی‌بوتینین ۹۵٪ موارد ببهبودی و ۵٪ عدم ببهبودی داشتند که این اختلاف بین دو گروه از نظر آماری مجدور کای معنی‌دار بود.  
 $P=0.00017$

اکثریت نمونه‌ها از جنس مذکور (۹۵٪) و شغل اغلب والدین از طبقه کارمند (۴۶٪) و از نظر وضعیت اقتصادی اکثراً در حد متوسط به پایین (۷۲٪) بودند با توجه به این که سن، جنس، وضعیت اقتصادی اجتماعی تأثیری روی درمان دارویی ندارد و تنها در تعیین شیوع شب ادراری مؤثرند لذا از پرداختن به ارتباط هر کدام از این متغیرها با نتایج درمان، چشم پوشی گردید.

جدول ۱: مقایسه توزیع فراوانی موارد ببهبودی بعد از درمان در واحد‌های مورد مطالعه بر حسب نوع دارویی مصرفی و ببهبودی:

کل		ایمی‌پرامین و پلاسبو		اکسی‌بوتینین و ایمی‌پرامین		دارویی مصرفی	
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	وضعیت ببهبودی	
۲۲/۵	۱۸	۴۰	۱۶	۵	۲	عدم ببهبودی	
۷۷/۵	۶۲	۶۰	۲۴	۹۵	۳۸	بهبودی	
۱۰۰	۸۰	۱۰۰	۴۰	۱۰۰	۴۰	جمع	

$$P=0.00017$$

$$X^2=14/05$$

روی ۷۷ طفل مبتلا به شب ادراری بدون عارضه در آنکارا انجام شد، نتایج حاصل روش درمان ترکیبی از نظر بالینی چشم‌گیر اما از نظر آماری معنی‌دار نبود [۱۳]. این در حالی است که پژوهش‌های زیادی برای تعیین میزان تأثیر هر کدام از تک داروهای فوق انجام شده است. میلر و همکاران در مقاله خود با مرور بر مطالعات متعددی که با هدف تأثیر ایمی‌پرامین بر درمان شب ادراری کودکان انجام شده، میزان ببهبودی حاصله را بین ۴۵ تا ۶۰ درصد گزارش کرده‌اند [۱۲]. لوورنیک<sup>۲</sup> و دیگران در مطالعه بر روی ۲۵ پسر و ۵ دختر مبتلا به شب ادراری اولیه که یک گروه فقط تحت درمان با اکسی‌بوتینین و گروه دیگر تحت درمان با پلاسبو بودند به این نتیجه رسیدند که ۳۸٪ نمونه‌ها به دارو پاسخ داده و اختلاف معنی‌داری در نتایج درمان دو گروه حاصل شده [۶] اما در پژوهش دیگری بر روی ۳۶ کودک آنورزی تحت درمان با اکسی‌بوتینین مشخص شد که فقط کودکان مبتلا به ناکفايتی در ذخیره‌سازی مثانه، به ۱۵ میلی‌گرم دارو در ۲۴ ساعت پاسخ داده بودند اما در بقیه نمونه‌ها، پاسخ مناسبی دریافت نشده بود [۱۰]. در توجیه

## بحث

در این مطالعه اکثریت کودکان شب ادراری غربال شده، از جنس مذکور وضعیت اقتصادی خانواده آن‌ها در حد متوسط و یا ضعیف بود میلر<sup>۱</sup> و همکاران با تخمین وجود پنج تا هفت میلیون کودک مبتلا به شب ادراری در ایالات متحده، تأیید می‌کنند که اکثریت آن‌ها پسر بوده و شیوع این ابتلا در گروه‌های با وضعیت اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی ضعیف، بیشتر دیده می‌شود [۱۲].

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی ایمی‌پرامین و اکسی‌بوتینین در شب ادراری ساده کودکان، درمانی مؤثرتر از تک داروی ایمی‌پرامین است در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای مشابه در توکیو بر روی ۲۲ کودک مبتلا به شب ادراری انجام شد که نتایج آن با مطالعه ما همخوانی دارد و در آن مطالعه، تأثیر بالینی ایمی‌پرامین توان با اکسی‌بوتینین به طور معنی‌داری مؤثرتر گزارش گردید لذا پژوهشگران، روش درمان دو دارویی را برای درمان شب ادراری کودکان ارجح‌تر دانستند [۷]. در مطالعه مشابه دیگری که در سال ۲۰۰۰ بر

خسته‌کننده می‌دانند [۴] همچنین در مطالعه ای گزارش شد که ۱۷/۳ درصد کودکان آنورزی تحت درمان با ایمی‌پرامین دچار عوارض جانبی این دارو شده بودند هر چند که مرگ یا عوارض تهدید کننده زندگی در بین آنان دیده نشد. تداوم مصرف و یا بی‌احتیاطی در دوز این دارو می‌تواند به عوارض جانبی و حتی مسمومیت دارویی منجر شود که بروز اضطراب، بیقراری، تغییر خلق، خشکی دهان، تهوع و اختلالات خواب از عوارض جانبی شایع و تشنج و آریتمی قلبی از عوارض نادر ایمی‌پرامین محسوب می‌شود [۵].

پژوهشگران با عنایت به نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کنند که تحقیقات آتی در جمعیت بیشتری از کودکان مبتلا به شب ادراری ساده و در مدت زمان طولانی‌تری انجام شود و ضمن کنترل دقیق و منظم عوارض جانبی روش‌های درمانی و همچنین میزان عود شب ادراری؛ بتوان مناسب‌ترین، مؤثرترین و کم خطرترین متد درمانی شب ادراری را به عنوان یک روش استاندارد به جامعه پزشکی معرفی نمود.

### تشکر و قدردانی

در پایان از همکاری خانم‌ها دکتر سیما کوشاراد و دکتر فرزانه جدیدی و همچنین از آقایان صیادی و دکتر محمودی (اعضای هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان) که در اجرای این پژوهش همکاری نموده‌اند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. علاوه بر این از همکاری مرکز کامپیوتر دانشکده پزشکی قدردانی به عمل می‌آید.

علت اختلاف بین نتایج مطالعات دارویی در افراد و نقاط مختلف جهان، می‌توان به نوشتۀ‌های کاتزونگ<sup>۱</sup> استناد نمود که اعتقاد دارد: افراد مختلف ممکن است در میزان پاسخی که به یک دارو می‌دهند تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای داشته باشند به علاوه پاسخ یک فرد به یک دارو نیز ممکن است در زمان‌های مختلف، تفاوت داشته باشد گاهی بعضی از افراد، پاسخ‌های عیرعادی به داروها می‌دهند که پاسخ ایدئوسنکراتیک<sup>۲</sup> نامیده می‌شود این پاسخ‌ها معمولاً به علت تفاوت ژنتیک در متabolism دارو یا به علت مکانیسم‌های اینمولوژیک از جمله واکنش‌های آلرژیک ایجاد می‌شوند. وی چهار مکانیسم عمدۀ که ممکن است در تفاوت پاسخ افراد در زمان‌های مختلف، دخیل باشند را بدین صورت نام می‌برد:

- (الف) تغییر در غلظت دارویی که به گیرنده می‌رسد (ب)
- (ج) تفاوت‌های موجود در غلظت یک لیگاند آندوزن برای گیرنده
- (د) تغییرات تعداد یا عملکرد گیرنده
- (ه) تغییر در اجزایی از پاسخ که بعد از گیرنده واقع شده‌اند [۸].

نکته مهمی که در انتخاب درمان شب ادراری باید توجه بیشتری داشت میزان شیوع عود بعد از درمان و عوارض جانبی دارویی در هر متد است که در یک پژوهش انجام شده، اکثر کودکان تحت درمان با انواع تری‌سیکلیک‌ها از جمله ایمی‌پرامین، بعد از توقف دارو دچار عود شده بودند و بنابراین محققین پیشنهاد کردند که در انتخاب درمان شب ادراری علاوه بر راحت بودن شیوه درمان و میزان بهبودی، باید به نتایج قطع دارو و احتمال عود شب ادراری هم توجه نمود [۵] مثلاً از کاربرد تشك آلام بیشترین نتیجه بهبودی با حداقل احتمال عود نام برده شده اما اکثر خانواده‌ها با این روش درمانی مشکل دارند و آن را پرهزینه و برای خود و کودک،

1 -Katzung  
2 -Idiosyncratic

## منابع

- [۱] عابدین‌زاده م، مسعودپور ن، آدیش س، رشیدی‌رنجبر م: تعیین شیوع شب ادراری و برخی علل آن در کودکان دبستانی ۷-۱۲ سال شهر رفسنجان. پایان نامه دکترای پزشکی، دانشکده پزشکی علوم پزشکی رفسنجان، ۱۳۸۰.
- [۲] کبیری م، آبدار ر: بررسی میزان فراوانی شب ادراری در کودکان دبستانی شهر اصفهان. مجله اورولوژی ایران، شماره ۵ و ۶. بهار و تابستان ۱۳۷۴، صفحات: ۷۵-۶۹.

- [3] Beharman R, Klhegen R, Jenson H: Textbook of pediatrics. 16th ed, WB. Saunders Co, 2002; PP: 72-73.
- [4] Emil A, Tanagho WM: Smith's General Urology. 15th ed, Appleton & Lange xsimon & schuster Co, 1998; pp: 646-9.
- [5] Glazener C, Evans J, Peto R: Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2003; 3: 2117.
- [6] Lovering JS, Tallett SE, McKendry JB: Oxybutinin Efficacy in Treatment of Primary Enuresis. *Pediatrics*, 1988; 82(1): 104-6.
- [7] Kaneko k, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro R: Combined Pharmacotherapy for Nocturnal Enuresis. *Pediatr Nephrol*, 2001; 16(8): 662-4.
- [8] Katzung BG: Basic&Clinical Pharmacology. 6 th ed, Appleton&lange, 1995; PP: 29-30.
- [9] Kelalis PP, King LR, Belman AB: Clinical Pediatric Urology, WB. Saunders Co. 2001; PP: 378.
- [10] Kosar A, Arıkan N, Dinel C: Effectiveness of Oxybutinin Hydrochloride in the Treatment of Enuresis Nocturna: A Clinical and Urodynamic Study. *Scand J Ural Nephrol*, 1999; 33(2):115-8.
- [11] Lottmann HB: Treatment of Nocturnal Enuresis in France. *Press Med*, 2000; 29(18): 987-90.
- [12] Miller K, Atkin B, Moody ML: Drug Therapy for Nocturnal Enuresis. Current treatment recommendations. *Drugs*, 1992; 44(1): 47-56.
- [13] Tahmaz L, Kibar Y, Yildirim I, Ceylan S, Dayanc M: Combination therapy of Imipramine with Oxybutynin in Children with Enuresis Nocturna. *Urol Int*, 2000; 65(3): 35-9.
- [14] Thiedke CC: Nocturnal Enuresis. *Am Fam Physician*, 2003; 67(7): 1499-1506.
- [15] Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ: Campbell's Urology, 8th ed, WB. Saunders Co, 2002; pp: 2273-92.

# Comparison of the Results of Two Therapeutic Methods: Imipramine with Combination of Imipramine and Oxybutynin in Uncomplicated Nocturnal Enuresis in 6-12 Year Old Children

M. Jamali MD<sup>1\*</sup>, GH. Rafiee MSc<sup>2</sup>

1-Assistant Professor of Urology, Dept. of Urology, Moradi Hospital, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

2- Academic Member, Faculty of Nursing &Midwifery, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

**Background:** Imipramine is one of the common drugs therapies in enuretic children which is effective 50-60% on average. The main purpose of this research was to investigate the therapeutic effect of the combination of imipramine and oxybutynin compared to imipramine alone in uncomplicated nocturnal enuretic children.

**Materials and Methods:** This clinical trial study was carried out on 80 primary school children (6-12 years old) with uncomplicated enuresis that were selected among 2500 school children with screening by questionnaire. The children were randomly divided into two groups (40 in each group). One group was treated with Imipramine in combination with Oxybutynin and the other group was treated with Imipramine and placebo for a period of 3 months. After the treatment period, the treated and untreated children were determined.

**Results:** The frequency of cured with Imipramine and Oxybutynin therapy was 95%, and with Imipramine and placebo was 60%; therefore there was a significant difference between the two therapeutic methods, clinically and statistically ( $P=0.00017$ ).

**Conclusion:** The Result of this study showed that Imipramine and Oxybutynin treatment was more effective than Imipramine alone, although we recommend further studies to determine the rate of relapses and side effects of the above methods.

**Key words:** Enuresis, Imipramine, Oxybutynin

\*Corresponding author, Tel: (0391) 5230080

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(2), 113-118