

مقایسه نتایج دو روش درمانی ایمی پرامین با ترکیب ایمی پرامین و اکسی بوتینین در بچه‌های ۱۲-۶ سال مبتلا به شب ادراری غیر عارضه دار

محمد جمالی^{۱*}، غلامرضا رفیعی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: ایمی پرامین 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 ایمی پرامین همراه با اکسی بوتینین در مقایسه باتک داروی ایمی پرامین در درمان شب ادراری غیر عارضه دار کودکان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی است و در آن ۸۰ کودک دبستانی ۱۲-۶ 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 ایمی پرامین توأم با اکسی بوتینین و گروه دیگر تحت درمان با ایمی پرامین 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 ایمی پرامین و پلاسبو ۶۰٪ و ایمی پرامین توأم با اکسی بوتینین ۹۵٪ بدست آمد که از نظر بالینی و آماری معنی دار بود ($P=0/00017$).

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد روش درمان دو دارویی ایمی پرامین و اکسی بوتینین در شب ادراری غیر عارضه دار کودکان، روش مؤثرتری از درمان تک دارویی ایمی پرامین باشد هر چند 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، ایمی پرامین، اکسی بوتینین

مقدمه

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 علائم بالینی یا پاراکلینیکی مثبت باشد آن را عارضه دار و چنانچه هیچ گونه علائمی نداشت، شب ادراری ساده گویند که بیش از ۸۰٪ شب ادراری‌های بچه‌ها از نوع ساده می‌باشد. طبق اطلاعات موجود

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 پسرها ۵۰٪ بیشتر از دخترهاست [۴،۹،۱۵]. در مطالعاتی که در شهرهای مختلف کشورمان از جمله رفسنجان نیز انجام شد، آمار شیوع کلی شب ادراری ۱۲/۹۵٪ گزارش شده است که در سنین پایین‌تر بیشتر و در سنین بالاتر کمتر بوده است [۱].

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

۲- مربی عضو هیأت 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 ارولوزی 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 ایمپرامین (۱/۶mg/kg) و اکسی‌بوتینین (۰/۳-۰/۲) و یک گروه تحت درمان با ایمپرامین 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 کامپیوتری EPI و آزمون آماری مجذور 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 گوشه‌گیری، بدخلقی 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 [۵، ۲]. 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 مبتلاء 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 ودقت کافی را در تعیین انتخاب شیوه مؤثر درمانی به خرج نمی‌دهند و نیاز به یک وفاق ملی جهت تعیین مؤثرترین متد درمانی در شب ادراری را مطرح کرده بودند [۱۱].

برای درمان شب ادراری، روش‌های مختلفی تاکنون بیان شده که عمدتاً استفاده از تشک آلارم را تا ۸۰٪ و استفاده از داروها (که معمول‌ترین آن ایمپرامین است) را تا ۵۰٪ و درمان با آنتی‌کولینرژیک‌ها (که سردسته 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 افدرین و پسودوافدرین از طریق تأثیر روی تونوس اسفنکتر نیز مؤثر می‌باشند [۴].

با توجه به فیزیولوژی مثانه و مکانیسم اثر ایمپرامین و اکسی‌بوتینین که هر دو ظرفیت عملی مثانه^۱ 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 دو دارو بتوان روش درمانی مؤثرتری را ارائه نمود. از آنجا که درمان با تشک

1 -Functional capacity

نتایج

اکثریت نمونه‌ها از جنس مذکر (۹۵٪) و شغل اغلب والدین از طبقه کارمند (۴۶/۲٪) 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 شب‌ادراری مؤثرند لذا از پرداختن به ارتباط هر کدام از این متغیرها با نتایج درمان، چشم‌پوشی گردید.

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٪ بهبودی و ۴۰٪ عدم بهبودی حاصل شد اما در گروه آزمون درمان با ایمی‌پرامین توام با اکسی‌بوتینین ۹۵٪ موارد بهبودی و ۵٪ عدم بهبودی داشتند که این اختلاف بین دو گروه از نظر آماری مجذور کای معنی‌دار بود ($P=0/00017$).

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

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

$$P=0/00017$$

$$X^2=14/05$$

بحث

در این مطالعه اکثریت کودکان شب‌ادراری غربال شده، از جنس مذکر وضعیت اقتصادی خانواده آن‌ها در حد متوسط و یا ضعیف بود میلر^۱ و همکاران با تخمین وجود پنج تا هفت میلیون کودک مبتلا به شب‌ادراری 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 شب‌ادراری ساده کودکان، درمانی مؤثرتر از تک داروی ایمی‌پرامین است در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای مشابه در توکیو بر روی ۲۲ کودک مبتلا به شب‌ادراری انجام شد که نتایج آن با مطالعه ما همخوانی دارد و در آن مطالعه، تأثیر بالینی ایمی‌پرامین توام با اکسی‌بوتینین به طور معنی‌داری مؤثرتر گزارش گردید لذا پژوهشگران، روش درمان دو دارویی را برای درمان شب‌ادراری کودکان ارجح‌تر دانستند [۷]. در مطالعه مشابه دیگری که در سال ۲۰۰۰ بر

روی ۷۷ طفل مبتلا به شب‌ادراری بدون عارضه در آنکارا انجام شد، نتایج حاصل روش درمان ترکیبی از نظر بالینی چشم‌گیر اما از نظر آماری معنی‌دار نبود [۱۳]. این درحالی 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 شب‌ادراری کودکان انجام شده، میزان بهبودی حاصله را بین ۴۵ تا ۶۰ درصد گزارش کرده‌اند [۱۲]. لوورنیک^۲ و دیگران در مطالعه بر روی ۲۵ پسر و ۵ دختر مبتلا به شب‌ادراری 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 دوگروه حاصل شده [۶] اما در پژوهش دیگری بر روی ۳۶ کودک آنورزی تحت درمان با اکسی‌بوتینین مشخص شد که فقط کودکان مبتلا به ناکفایتی 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

خسته‌کننده می‌دانند [۱۴] همچنین در مطالعه ای گزارش شد که ۱۷/۳ درصد کودکان آنورزی تحت درمان با ایمی‌پرامین دچار عوارض جانبی این دارو شده بودند هرچند 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 [۱۵].

پژوهشگران با عنایت به نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کنند که تحقیقات آتی در جمعیت بیشتری از کودکان مبتلا به شب‌ادراری ساده و در مدت زمان طولانی‌تری انجام شود و ضمن کنترل دقیق و منظم عوارض جانبی روش‌های درمانی و همچنین میزان عود شب‌ادراری؛ بتوان مناسب‌ترین، مؤثرترین و کم‌خطرترین متد درمانی شب‌ادراری 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 نوشته‌های کاتزونگ^۱ 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 غیرعادی به داروها می‌دهند که پاسخ ایدیوسنکراتیک^۲ نامیده می‌شود این پاسخ‌ها معمولاً به علت تفاوت ژنتیک در متابولیسم دارو یا به علت مکانیسم‌های ایمنولوژیک از جمله واکنش‌های آلرژیک ایجاد می‌شوند. وی چهار مکانیسم عمده 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) تفاوت‌های موجود در غلظت یک لیگاند آندوژن برای گیرنده ج) تغییرات تعداد یا عملکرد گیرنده د) تغییر در اجزایی از پاسخ که بعد از گیرنده واقع شده‌اند [۱۸].

نکته مهمی که در انتخاب درمان شب‌ادراری 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 تری‌سیکلک‌ها از جمله ایمی‌پرامین، بعد از توقف دارو دچار عود شده بودند و بنابراین محققین پیشنهاد کردند که در انتخاب درمان شب‌ادراری علاوه بر راحت بودن شیوه درمان و میزان بهبودی، باید به نتایج قطع دارو و احتمال عود شب‌ادراری هم توجه نمود [۱۵] مثلاً از کاربرد تشک آلارم 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، رشیدی‌رنجیر م: تعیین شیوع شب‌ادراری و برخی علل آن در کودکان دبستانی ۷-۱۲ سال شهر رفسنجان. پایان‌نامه دکترای پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، ۱۳۸۰.
- [۲] کبیری م، آبدار ز: بررسی میزان فراوانی شب‌ادراری در کودکان دبستانی شهر اصفهان. مجله اورولوژی ایران، شماره ۵ و ۶. بهار و تابستان ۱۳۷۴، صفحات: ۶۹-۷۵.
- [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, Arikan N, Dincl C: Effectiveness of Oxybutinin Hydrochloride in the Treatment of Enuresis Nocturna: A Clinical and Urodynamic Study. *Scand J Urol 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 Imipraïne with Oxyhutynin 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^{1*}, GH. Rafiee MSc²

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