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 ۱۲-۶ سال مبتلا به شب ادراری غیرعارضه دار

محمد جمالی[1*]، غلامرضا رفیعی[2]

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 باتک 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 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 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 پلاسبو۶۰٪ و ایمی‌پرامین توأم با اکسی‌بوتینین ۹۵٪ بدست آمد که از نظر بالینی و آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۰۱۷).

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

واژه‌های کلیدی: شب ادراری، ایمی‌پرامین، اکسی بوتینین

مقدمه

شب ادراری زمانی اطلاق می‌شود که کودکی بعد از تکامل راه‌های عصبی (که در سن ۵-۳ 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 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 ۱۵سالگی به ۱٪ نزول می‌یابد و آمار مبتلایان در پسرها۵۰٪ بیشتر از دخترهاست [۴،۹،۱۵]. درمطالعاتی 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 (نویسندهٔ مسئول)
۲- مربی عضوهیأت علمی دانشکده پرستاری مامایی وپیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.2.8.1]

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 [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 مبتلاء به شب ادراری موافق بوده و عقیده داشتند که در دروس و برنامه‌های آموزش پزشکی می‌بایست توجه خاصی به اختلالات عملی دفع وکنترل 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 درتعیین 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 ایمی‌پرامین است) را تا ۵۰٪ و درمان با آنتی‌کولینرژیک‌ها (که سردسته آن‌ها پروبانتین و اکسی‌بوتینین است) را بین ۱۵ تا۴۰ 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 ایمی‌پرامین و اکسی‌بوتینین که هر دو ظرفیت عملی مثانه[1] 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 ارایه نمود. از آنجا که درمان با تشک 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 ۱۲-۶ 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. درکل 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 کامپیوتری EPI و آزمون آماری مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

1 -Functional capacity

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.2.8.1]

نتایج

اکثریت نمونه‌ها ازجنس 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 شب ادراری مؤثرند لذا از پرداختن به ارتباط هر کدام از این متغیرها با نتایج درمان، چشم پوشی 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=۰/۰۰۰۱۷).

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

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

P= ۰/۰۰۰۱۷ ***X^2= ۱۴/۰۵***

بحث

در این مطالعه اکثریت کودکان شب ادراری غربال شده، از جنس مذکر وضعیت اقتصادی خانواده آن‌ها در حد متوسط و یا ضعیف بود میلر[1] 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 توام 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 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 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 شب ادراری کودکان انجام شده، میزان بهبودی حاصله را بین ۴۵ تا۶۰ درصد گزارش کرده‌اند [۱۲]. لوورنیک[2] و دیگران درمطالعه برروی 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 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

1 -Miller

2 –Lovering

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.2.8.1]

علت اختلاف بین نتایج مطالعات دارویی در افراد و نقاط مختلف جهان، می‌توان به نوشته‌های کاتزونگ[1] 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[2] نامیده می‌شود این پاسخ‌ها معمولاً به علت تفاوت ژنتیک درمتابولیسم دارو یا به علت مکانیسم‌های ایمنولوژیک ازجمله 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 درغلظت 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 [۸].

نکته مهمی که در انتخاب درمان شب ادراری باید توجه بیشتری داشت میزان شیوع عود بعد ازدرمان وعوارض جانبی دارویی در هر متد است که دریک پژوهش انجام شده، اکثر کودکان تحت درمان با انواع تری‌سیکلیک‌ها ازجمله ایمی‌پرامین، بعد ازتوقف 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 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 وکودک، خسته‌کننده می‌دانند [۱۴] همچنین درمطالعه ای گزارش شد که ۱۷/۳درصد 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، تغییرخلق، 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 ودر مدت زمان طولانی‌تری انجام شود و ضمن کنترل دقیق و منظم عوارض جانبی روش‌های درمانی و هم‌چنین میزان عود شب ادراری؛ بتوان مناسب‌ترین، مؤثرترین وکم 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.

1 -Katzung
2 -Idiosyncratic

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.2.8.1]

منابع

[۱] عابدین‌زاده م، مسعودپور ن، آدیش س، رشیدی‌رنجبر م: تعیین شیوع شب ادراری و برخی علل آن در کودکان دبستانی ۱۲-۷ سال شهر رفسنجان. پایان نامه دکترای پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، ۱۳۸۰.

[۲] کبیری م، آبدار ر: بررسی میزان فراوانی شب ادراری در کودکان دبستانی شهراصفهان. 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, Arikan N, Dinel C: Effectiveness of Oxybutinin Hidrochloride 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 Imipraine 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.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.2.8.1]

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** MSc[2]

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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1383.3.2.8.1]