

( )

:

: شب ادراری عبارت است از تخلیه غیر ارادی ادرار بعد از سن پنج سالگی که انتظار کنترل کامل ادرار وجود دارد. شیوع آن در سن ۵ سالگی ۱۵ درصد، در ۱۰ سالگی ۵ درصد و بعد از سن ۱۵ سالگی ۱ درصد می باشد که با توجه به عوارض متعدد روحی روانی، خانوادگی و اجتماعی ناشی از آن برای بیمار و خانواده او درمان شب ادراری بعد از سن پنج سالگی ضروری به نظر می رسد. هدف از این مطالعه تعیین کارایی درمان ترکیبی قطره بینی دسموپرسین و قرص اکسی بوتینین خوراکی در بیماران مبتلا به شب ادراری اولیه که مقاوم به درمانهای منفرد مرسوم می باشند است.

\*

\*\*

\*\*\*

\* متخصص کلیه و مجاری ادراری،

استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم

پزشکی یاسوج، دانشکده پزشکی، گروه

اورولوژی

\*\* کارشناس ارشد آمار حیاتی، مربی و

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی

یاسوج، دانشکده پزشکی، گروه آمار

\*\*\* پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی

یاسوج، دانشکده پزشکی

: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد است و جمعیت مورد مطالعه کلیه بیماران ۱۵-۵ ساله مبتلا به شب ادراری بود که جهت درمان به کلینیک اورولوژی در سال ۱۳۸۱ مراجعه می کردند. روش نمونه گیری از نوع آسان بود. در مجموع ۷۰ بیمار واجد شرایط مطالعه تحت درمان قرار گرفتند. ابتدا از کلیه بیماران شرح حال و معاینه فیزیکی گرفته شد و آزمایشهای پایه سرم و ادرار به خصوص کامل ادرار و کشت و در صورت لزوم سونوگرافی برای رد عفونت ادراری و علل ارگانیکی به عمل آمد. سپس بیماران به طور تصادفی با یکی از داروهای مرسوم مانند ایمپ پرامین خوراکی تحت درمان قرار می گرفتند و در صورت عدم ایجاد پاسخ مناسب بعد از سه هفته با اخذ رضایت درمان ترکیبی با قطره بینی دسموپرسین به میزان ۲۰-۱۰ میکروگرم بر حسب وزن و قرص اکسی بوتینین به میزان ۵-۲/۵ میلی گرم در هنگام شب شروع شد و دو هفته و یک ماه بعد ویزیت به عمل آمد و در صورت ایجاد پاسخ مناسب، درمان به مدت ۶-۴ ماه ادامه می یافت و سپس به طور تدریجی دارو قطع و به مدت یک ماه از نظر میزان عود بررسی می شد و کلیه نتایج در پرسشنامه ثبت می گردید. از نرم افزار SPSS و آزمون مجذور کای برای تحلیل داده ها استفاده شد.

: ۶۰ درصد بیماران پاسخ کامل، ۳۴/۳ درصد پاسخ نسبی و ۵/۷ درصد به درمان پاسخ ندادند. عوارض جانبی خفیف بدون نیاز به قطع دارو در دو بیمار یعنی ۵/۷ درصد مشاهده گردید. از نظر میزان عود ۴۴/۳ درصد یک ماه بعد از قطع درمان دچار عود کامل یا نسبی شدند و در ۵۳/۷ درصد بهبود کامل ایجاد شد (عود مشاهده نشد).

: ترکیب دارویی قطره بینی دسموپرسین و قرص اکسی بوتینین خوراکی به علت کاهش همزمان برون ده ادراری و کنترل بهتر انقباضات غیر مهاره متانه موفقیت بالایی داشته (در مجموع ۹۴/۳ درصد) و با توجه به عوارض کم (۵/۷ درصد) و عود قابل قبول (۴۴/۳ درصد) می توان به عنوان یک رژیم درمانی مناسب از آن استفاده کرد.

:

[۶،۳،۲] که هر چند این درمانها نتایج مطلوبی در بر داشته اند، ولی میزان عود آنها نسبتاً بالا بوده است. از طرفی در بیمارانی که به درمانهای مرسوم مقاوم می باشند ارائه یک درمان مناسب ضروری می باشد [۷و۶]. در این مطالعه سعی داریم کارآیی درمان ترکیبی قطره وازوپرسین نازال و قرص اکسی بوتینین خوراکی را در بیمارانی که به درمانهای منفرد پاسخ نداده اند بررسی نماییم.

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد<sup>(۱)</sup> با روش نمونه گیری از نوع آسان بوده و جمعیت مورد مطالعه بیماران ۱۵-۵ ساله ای است که در طی سال ۱۳۸۱ جهت درمان شب ادراری به کلینیک اورولوژی مراجعه نمودند. در مجموع ۷۰ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه شناخته شدند. از کلیه بیماران ابتدا شرح حال، معاینه فیزیکی با تأکید بر اختلالات دستگاه ادراری و معاینه نورولوژیک به عمل آمد. سپس آزمایشهای پایه سرم و آزمایش کامل ادرار و کشت و در صورت لزوم سونوگرافی دستگاه ادراری جهت رد علل ارگانیک صورت گرفت و سپس بیماران به طور تصادفی با یکی از داروهای مرسوم مورد استفاده در درمان شب ادراری مانند؛ ایمی پرامین، اکسی بوتینین و یا وازوپرسین تحت

تاریخچه شب ادراری<sup>(۱)</sup> از زمانی که تاریخ نوشته شده است وجود داشته و اولین مورد آن در پاپیروس ابرس<sup>(۲)</sup> در ۱۵۵۰ سال قبل از میلاد گزارش شده است [۱]. شب ادراری عبارت است از ادرار کردن نابجا در سنی که انتظار می رود فرد باید کنترل ادرار داشته باشد [۲]. کنترل ادرار قبل از سن ۱/۵ سالگی نادر است، ولی بعد از آن تا ۴/۵ سالگی هر سال ۲۰ درصد کودکان کنترل ادرار خود را به دست می آورند به طوری که در سن ۵ سالگی ۱۵ درصد، در ۱۰ سالگی ۵ درصد و بالای ۱۵ سالگی یا در نوجوانان یک درصد مبتلا به شب ادراری هستند [۳].

اغلب موارد شب ادراری از نوع اولیه<sup>(۳)</sup> می باشد، ولی در صورت وجود علایم همراه، تکرار شب ادراری بعد از ۶ ماه از کنترل ادرار و وجود تکرار روزانه باید علل ثانویه به خصوص عفونت ادراری و یا ناهنجاری های دستگاه ادراری را رد کرد [۳،۲و۱]. از نظر اتیولوژی عوامل متعددی مانند؛ اختلالات خواب، استرسهای روحی، اختلالات ژنتیک، حجم ناکافی مثانه، انقباضات غیر مهاری دترسور<sup>(۴)</sup> و علل ارگانیک مانند؛ عفونت ادرار، رفلکس<sup>(۵)</sup> و یا ناهنجاری های دستگاه ادراری را در ایجاد آن دخیل می دانند [۳و۴]. با توجه به عوارض نامطلوب روحی روانی، اجتماعی و خانوادگی ناشی از شب ادراری برای بیماران و والدین آنها لزوم درمان آن بعد از پنج سالگی بدیهی به نظر می رسد. در این رابطه درمانهای متعددی از جمله رفتار درمانی با استفاده از زنگ شب ادراری، دارو درمانی با استفاده از قرص ایمی پرامین<sup>(۶)</sup>، اکسی بوتینین<sup>(۷)</sup> و قطره دسموپرسین<sup>(۸)</sup> به صورت منفرد یا ترکیب با هم استفاده شده است

- 1-Enuresis
- 2-Ebres
- 3-Primary
- 4-Detresor
- 5-Reflux
- 6-Imipramin
- 7-Oxybutinin
- 8-Desmopresin
- 9- Before & After

از نظر میزان عوارض تنها ۲ نفر یعنی ۵/۷ درصد بیماران دچار عارضه خفیف سرگیجه و خشکی دهان شدند که نیازی به قطع درمان نداشت. سرانجام ۴۴/۳ درصد از بیماران یک ماه بعد از قطع درمان ترکیبی دچار عود شب ادراری به صورت کامل و یا نسبی (برگشت شب ادراری به میزان کمتر از ۵۰ درصد قبل) شدند (عود کامل ۵/۵ درصد و عود نسبی ۳۹/۸ درصد).

از نظر سابقه فامیلی ۳۸/۶ درصد بیماران سابقه فامیلی مثبت داشتند و ۶۱/۴ درصد سابقه ای نداشتند. همچنین از نظر نوع داروی استفاده شده منفرد قبل از شروع درمان ترکیبی ۶۲/۹ درصد سابقه درمان با ایمی پرامین، ۱۲/۸ درصد سابقه درمان با اکسی بوتینین و ۲۴/۳ درصد سابقه درمان با وازوپرسین داشتند.

از نظر جنسیت ۵۰ درصد بیماران که به درمان پاسخ کامل دادند مذکر و ۵۰ درصد مؤنث بودند و از بیمارانی که پاسخ ندادند ۶۲/۹ درصد مذکر و بقیه مؤنث بودند که اختلاف معنی داری با هم نداشت.

از نظر میزان عود و ارتباط آن با سن ۴۶/۸ درصد بیماران زیر ۱۰ سال و ۳۹/۲ درصد بالای ۱۰ سال داشتند که ارتباط معنی داری نداشت.

همچنین ۴۲/۹ درصد بیمارانی که به درمان پاسخ کامل دادند سابقه مثبت فامیلی داشتند و افرادی

درمان قرار گرفتند و در صورتی که بعد از سه هفته پاسخی مشاهده نمی شد با توجیه والدین و بیمار و همچنین اخذ رضایت، درمان ترکیبی با قطره دسموپرسین نازال به میزان ۲۰-۱۰ میکروگرم و قرص اکسی بوتینین خوراکی به میزان ۵-۲ میلی گرم در شب شروع می شد. سپس جهت بررسی میزان پاسخ و عوارض ۲ هفته، یک ماه بعد و سپس به طور ماهانه تا ۶ ماه بیماران ویزیت می شدند و نتایج حاصل شده همراه با مشخصات دموگرافیک، زمینه فامیلی شب ادراری و سابقه عفونت ادراری در پرسشنامه ثبت می شد. از نرم افزار SPSS<sup>(۱)</sup> و آزمون مجذور کای<sup>(۲)</sup> برای تحلیل داده ها استفاده شد.

بیماران به دو گروه سنی ۱۰-۵ سال و ۱۱-۱۵ سال تقسیم شدند ۶۷/۱۰ درصد بیماران در گروه سنی اول و ۳۲/۹ درصد در گروه سنی دوم قرار گرفتند.

۶۲/۹ درصد از بیماران مذکر و ۳۷/۱ درصد مؤنث بودند. بر حسب پاسخ به درمان ترکیبی ۶۰ درصد پاسخ کامل (قطع کامل شب ادراری بیشتر از ۵۰ درصد)، ۳۴/۳ درصد پاسخ نسبی و ۵/۷ درصد به درمان پاسخ ندادند (جدول ۱).

:

میزان پاسخ	فراوانی	تعداد	درصد
پاسخ کامل	۴۲	۶۰	
پاسخ نسبی	۲۴	۳۴/۳	
عدم پاسخ	۴	۵/۷	
جمع	۷۰	۱۰۰	

1-Statistical Package for Social Science  
2- Chi – Square Test

که پاسخ ندادند نیز ۵ درصد سابقه مثبت داشتند که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

در کلیه مطالعات شیوع شب ادراری با افزایش سن کاهش می یابد. در این مطالعه نیز شب ادراری در گروه سنی ۱۵-۱۱ سال نسبت به گروه سنی ۱۰-۵ سال از بیماران مورد مطالعه کمتر بود (۲۲/۹ درصد در مقایسه با ۶۷/۱ درصد) که با مطالعات قبلی مبنی بر کاهش شب ادراری با افزایش سن (۱۵ درصد در ۵ سالگی، ۵ درصد در ۱۰ سالگی و ۱ درصد در ۱۵ سالگی) همخوانی دارد. در واقع علت اصلی آن بهبود رفلکسهای کنترل اعصاب مثانه و افزایش حجم ادرار می باشد [۸ و ۲۰].

همچنین در این مطالعه شیوع شب ادراری در افراد مذکر بیشتر از افراد مؤنث بود (۶۲/۹ درصد در مقایسه با ۳۷/۱ درصد) که با مطالعات قبلی تطابق داشته است و در واقع علت آن شاید کنترل زودرس دختران قبل از پسران و وجود استرسهای روحی و پرخاشگری بیشتر در پسران باشد [۴ و ۳].

همچنین در این مطالعه ۲۷ نفر از بیماران یعنی ۳۸/۶ درصد سابقه فامیلی شب ادراری داشتند. در اغلب مطالعات قبلی زمینه فامیلی قوی در سابقه بیماران وجود دارد و در واقع سابقه فامیلی در ۷۷-۴۰ درصد بیماران دیده می شود که ناشی از دخالت فاکتورهای ارثی در ایجاد شب ادراری می باشد و در واقع شب ادراری یک بیماری ارثی است که نفوذ متغیر دارد و از فاکتورهای محیطی و ژنتیکی تأثیر پذیر است [۳ و ۲۰].

از نظر میزان پاسخ در این مطالعه ۶۰ درصد بیماران پاسخ کامل، ۳/۴ درصد پاسخ نسبی و تنها ۵/۷ درصد به درمان ترکیبی مورد مطالعه پاسخ ندادند. در مطالعات متعدد اثر درمانهای مختلف منفرد و ترکیبی بررسی شده بسته به نوع داروی ترکیبی مورد استفاده کارآیی متفاوتی داشته است. در مطالعه ای که در ایتالیا به وسیله دی گرازیو و همکاران<sup>(۱)</sup> انجام شد کارآیی ترکیب دارویی اکسی بوتینین خوراکی و دسمو پرسین نازال در ۸۹ کودک مبتلا به شب ادراری مطالعه شد. در این مطالعه تعداد موارد خیس کردن در شب از ۲۳/۴ بار در ماه به ۲/۹ بار کاهش یافت و ۹۳/۲ درصد در مجموع به درمان جواب دادند که با این مطالعه همخوانی کامل دارد و به نظر محققین عامل عمده آن کاهش برون ده ادرار به وسیله دسموپرسین و کاهش انقباضات غیر مهاری مثانه به وسیله اکسی بوتینین می باشد [۸].

همچنین در یک مطالعه در کشور سوئد که در سال ۱۹۹۹ انجام شد کارآیی و عوارض دسموپرسین در درمان شب ادراری تک علامتی بررسی شد که از ۳۹۹ بیمار ۱۲-۶ ساله مورد مطالعه ۶۱ درصد بیشتر از ۵۰ درصد بهبود داشته اند و ۷۷ نفر کنترل کامل ادرار به دست آوردند که ۸۳ درصد پاسخها طی شش ماه اول شروع شده بود. از نظر عوارض نیز دارو به خوبی تحمل شد و عوارض مشاهده نشد [۹].

همچنین در مطالعه ای دیگر در شهر رم (۱۹۹۹)، ۱۱۴ کودک به طور راندوم تحت درمان ترکیب اکسی بوتینین و وازوپرسین یا اکسی بوتینین

1-Degrazia et al

با توجه به کلیه مطالعات مذکور و مطالعه حاضر، درمان ترکیبی اکسی بوتینین خوراکی و دسموپرسین داخل بینی در درمان شب ادراری اولیه مقاوم به درمانهای منفرد یا به عنوان یک پروتکل درمانی اولیه به علت اثر مضاعف آنها در کاهش برون ده ادراری، کاهش انقباضات غیر مهاری مثانه و افزایش حجم مثانه با موفقیت نسبتاً بالا همراه بوده و میزان عود آن نیز در حد قابل قبول است و عوارض جانبی خاصی نیز ندارد. همچنین میزان پاسخ، عود و عوارض ارتباطی با سن، جنس و زمینه فامیلی و سابقه قبلی درمان با داروهای دیگر ندارد. بنابراین پیشنهاد می شود ضمن انجام مطالعات دیگر با تعداد نمونه های بیشتر جهت اثبات نتایج این مطالعه از رژیم درمانی فوق در بیماران مقاوم به درمانهای منفرد استفاده شود.

از همکاری صمیمانه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج کوه با پشتیبانی مالی امکان انجام این طرح تحقیقاتی را فراهم نمودند کمال تشکر و قدردانی را می نمایم .

به تنهایی قرار گرفتند [۱۰]. در مجموع موفقیت درمان ترکیبی در ایجاد پاسخ کامل یا نسبی ۷۹ درصد و موفقیت اکسی بوتینین تنها ۴۵ درصد بود که هر چند این مطالعه در بیماران مقاوم به درمانهای منفرد انجام نشده بود، ولی نتایج آن با نتایج مطالعه ما همخوانی نسبی دارد .

در مطالعه ای دیگر که به صورت بین المللی در چند مرکز به وسیله اسناجدیروا و همکاران<sup>(۱)</sup> در سال (۱۹۹۹) انجام شد اثر درمان طولانی مدت دسموپرسین در درمان شب ادراری اولیه بررسی شد [۱۱]. میزان پاسخ به درمان بعد از سه ماه ۸۷/۲ درصد، بعد از یکسال ۷۲/۷ و بعد از سه سال ۶۷/۱ درصد بود. در این مطالعه بین جنس، سن، سابقه فامیلی شب ادراری و طول دوره درمان رابطه معنی داری پیدا نشد.

همچنین میزان عود ۲۹/۶ و عدم پاسخ ۵/۶ درصد بود و در ۵/۴ درصد افراد عوارض خفیف ایجاد شد. در این مطالعه نیز هر چند فقط اثر دسموپرسین به تنهایی بررسی شده است، ولی میزان موفقیت عود و عوارض آن مشابه مطالعه ما می باشد. در مطالعه دیگر اثر درمان ترکیبی داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای مانند؛ ایمی پرامین و اکسی بوتینین در ۲۲ کودک ۶-۱۲ ساله که به درمانهای منفرد مقاوم بودند، ولی تحت درمان با زنگ شب ادراری قرار نگرفته بودند بررسی شد که در ۹۰/۹ درصد میانگین خیس کردن از ۶/۱ بار در هفته به ۱/۷ بار کاهش داشت و طی سه ماه پیگیری ۶۰ درصد عود داشتند [۱۲] که هر چند موفقیت آن با میزان موفقیت مطالعه حاضر مشابه است ولی میزان عود پس از قطع درمان بالاتر است. در مجموع

1-Snajderova et al

# Efficacy of Desmopressin (Nasal Spray) and Oxybutinin Combination Therapy in the Treatment of Patients with Primary Nocturnal Enuresis that were Resistant to Single Drug Therapy

Mehrabi Sisakht SA<sup>\*</sup>,  
Ghaffarian Shirazi HR<sup>\*\*</sup>,  
Bagherineia SA<sup>\*\*\*</sup>.

<sup>\*</sup>Assistant Professor of Urology,  
Yasouj University of Medical Sciences  
<sup>\*\*</sup>MS in Biostatistics, Yasouj  
University of Medical Sciences  
<sup>\*\*\*</sup>General Practitioner, Yasouj  
University of Medical Sciences

**KEYWORDS :**  
Enuresis,  
Desmopressin ,  
Oxybutinin,  
Combination therapy

## ABSTRACT

**Introduction & Objective:** Enuresis is defined as involuntary voiding. It is a socially disruptive and stressful condition which affects around 15% of five years old children and up to 1% of adults. Aim the aim of this study was to assess the efficacy of desmopressin (nasal spray) and oxybutinin combination therapy in treatment of patients with primary nocturnal enuresis that were resistant to single drug therapy.

**Materials & Methods :** This study is a prospective clinical trial conducted on patients aged 5-15 years old referred to urology clinic due to nocturnal enuresis. After taking history , physical examination , checking laboratory test , and ruling out the organic causes patients were treated with vasopressin or imipramin or oxybutinin at first. If no responses to this treatment was observed after 3 weeks, then the patients were treated by combination therapy ,giving desmopressin (10-20 $\mu$ g) and oxybutinin 2.5-5 mg) at bed time for 4-6 months. 70 patients were treated by combined therapy and then patients were followed up evaluated for responses, relapses and side effects of this drugs .

**Results :**The results demonstrate the efficacy of this treatment. 60 % of patients were responded completely, 34.3% partially responded and no response was found in 57% of cases. 5.7% of patients developed minor side effects with combination therapy. Finally 44.3% of patients showed partial or complete relapse of enuresis 1 month after treatment .

**Conclusion :** Based on these results , we can suggest that children with nocturnal enuresis who are resistant to single drug therapy, can be treated with this combination therapy . Reduction of urinary output and thus lowering of bladder filling by desmopressin , decreases the onset of inhibited bladder contraction and enhances the activity of oxybutinin. However due to cost and shortage of this drugs, we recommend this treatment only for patients with no response to single drug therapy , or other current therapies.

## REFERENCE

- [1] Walsh CP, Retik BA, Vaughan ED. Campbell's urology. Philadelphia: WB saunders; 2002; 2273-2280.
- [2] Richard E, Behrman, Robert M, Kliegman Hal B. Jenson Nelson Text book of pediatrics. Philadelphia; W.B Saunders 2000; 72-73, 1642-1644.
- [3] Harold I. Kaplan, Benjamin J, Sadock. Text book of psychiatric . Philadelphia; Lippincott; 2003; 2720-2724.
- [4] Tanagho A MC, Anich JW. smith's general urology. new york: MCGrahill; 2000; 36-37, 648-651.
- [5] سلطان زاده - م ح. بررسی اثر درمانی دسموپرسین و دستگاه انورزی آلارم در درمان کودکان ایرانی بیش از ۶ سال مبتلا به شب ادراری، طرح تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، ۱۳۷۰.
- [6] خدام - ر. راهنمای کاربردی داروهای ژنریک ایران. چاپ سیزدهم. تهران: انتشارات دیباج. ۱۳۸۰؛ ۵۱۵ - ۵۱۶.
- [7] Chiozza ML. pediatric med chir. An update on clinical and therapeutic aspects of nocturnal Enuresis. Pediatric nephrol 2001; 16: 662-4.
- [8] De grazia E. cimador M. oxy butinin desmopressin association in the treatment of primary nocturnal enuresis? Pediatrics 1993; 92: 420- 516.
- [9] Tullus K, Bergstrom R, Fosdal I, Winnergard I, et al. Efficacy and safety during long-term treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin. Swedish Enuresis Trial group. Acta Pediatric 1999 ; 88: 1274-8.
- [10] Caine p, Arena f, Biraghi M & others (1997) et al. nocturnal enuresis and daytime wetting : a multicentric trial with oxybutinin and desmopressin. Eur urol 1997; 31: 459-63.
- [11] Snajderova M, lehotska V, kocnarova N, et al. long term treatment with desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. Cas Lek Cesk 1999 ; 138: 429-35.
- [12] Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, Imipramin, desmopressin acetate and bed-wetting alarm system. J Urol 1995; 154: 745-8.