

مقایسه ایمی پرامین و دسموپرسین در درمان شب ادراری کودکان

دکتر غلامعلی فتاحی بیات*، دکتر سوسن معرفتی§

چکیده

شب ادراری یکی از مشکلات روانی اجتماعی مهم برای کودکان و والدین محسوب می‌شود. شب ادراری در ۲۰٪ از کودکان در سن ۵ سال دیده می‌شود. از آنجا که علت واحدی برای ایجاد اختلال شناخته نشده است، لذا روشهای درمانی متعددی برای اصلاح آن بکار رفته است. هیچکدام از روشها بطور قطع سبب بهبود بیماری نمی‌گردد. درمانها به دو گروه درمان غیر دارویی و دارویی تقسیم می‌شوند. درمان دارویی شامل ایمی پرامین و دسموپرسین بوده که هر کدام موفقیت نسبی دارند. هدف از این مطالعه مقایسه دسموپرسین با ایمی پرامین در درمان شب ادراری کودکان بوده است. روش مطالعه تجربی و در سطح کارآزمایی بالینی است. در این مطالعه ۹۸ کودک مبتلا به شب ادراری در گروه سنی ۱۵-۵ ساله در دو گروه درمانی با ایمی پرامین ۴۹ مورد و دسموپرسین نیز ۴۹ مورد به مدت ۵ ماه تحت درمان قرار گرفتند. ۳۶ نفر از کودکان تحت درمان با ایمی پرامین بعد از یک ماه کاملاً خشک بودند (۷۳٪). از این تعداد در ماه دوم پیگیری ۲۰ نفر مجدد دچار عود شدند. ۳۱ نفر از کودکان تحت درمان با دسموپرسین بعد از یک ماه کاملاً خشک بودند (۶۳٪) و بعد از سه ماه از قطع درمان ۱۷ نفر مجدد دچار شب ادراری شدند. نتایج بدست آمده تفاوت معنی داری را بین دسموپرسین و ایمی پرامین در درمان بی‌اختیاری کودکان نشان نمی‌دهد. با توجه به شیوع عوارض بالاتر در کودکان تحت درمان با ایمی پرامین بنظر می‌رسد که مصرف دسموپرسین ارجح است.

کل واژگان: شب ادراری، کودکان، ایمی پرامین، دسموپرسین

نکته

ایجاد شده بین خود و والدین رنج می‌برد. ادرار کردن غیر ارادی شبانه در کودکان ۵ ساله که انتظار می‌رود دیگر در این سن کنترل ادرار داشته باشند را تحت عنوان شب ادراری در نظر می‌گیرند. این اختلال به دو فرم اولیه و ثانویه می‌باشد. در فرم اولیه کودک هیچگاه شبها خشک نبوده و در فرم‌های ثانویه کودک حداقل ۶ تا ۱۲ ماه شبها خشک بوده است (۲۰۱).

یکی از مشکلات شایع که عده کثیری از کودکان در سراسر دنیا از آن رنج می‌برند مشکل شب ادراری است. مشکل خیس کردن رختخواب وضع بسیار دشواری را هم برای کودک و هم برای والدین بوجود می‌آورد. والدین از وجود ملحفه آلوده هر روزه کودک و این احساس که او قادر به کنترل ادرار خود است ولی تنبل تر از آن است که این کار را بکند، دچار ناکامی می‌شوند. کودک نیز به نوبه خود از گرفتاری و ناراحتی ناشی از لباس‌های آغشته به ادرار و هم چنین احساس بیمارگونه

§ عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک

شب ادراری در ۹۰-۷۵ درصد موارد اولیه و ۲۵-۱۰ درصد موارد ثانویه است. ۲۵٪ از کودکانی که شب ادراری دارند در طول روز نیز مشکل بی‌اختیاری دارند (۱).

شیوع شب ادراری در کودکان ۵ سال ۲۰-۱۵ درصد می‌باشد (۳ و ۱). سالانه حدود ۱۵٪ در کودکان بطور خودبخود بهبود یافته و شیوع در بالغین کمتر از ۱ درصد است. از نظر جنسی بیماری در پسرها شایع‌تر است. در برخی مراجع در پسرها شیوع سه برابر دخترها گزارش شده است (۳). ۶۰٪ از کودکان دچار شب ادراری، پسر هستند (۱). فرم‌های ثانویه اکثراً در سنین ۵ تا ۸ سال و در اواخر مدرسه دیده می‌شود و اکثراً یک علت محیطی مثل شرایط استرس‌زا نظیر انتقال به خانه جدید، تولد فرزند، مرگ اعضاء فامیل در آن دخیل می‌باشند. معمولاً شب ادراری ثانویه گذرابوده و در مقایسه با فرم اولیه پیش‌آگهی بهتری دارد. شب ادراری اولیه بیماری چند عاملی بوده و عوامل متعددی از جمله تأخیر در تکامل مکانیسم‌های کورتیکال مغزی که کنترل ارادی ادرار کردن را بعهده دارند در آن مؤثر است. ژنهای مربوط به بیماری روی کروموزوم ۱۲ و ۱۳۹ قرار گرفته‌اند (۴). سابقه فامیلی در اغلب کودکان دچار شب ادراری مثبت است. اگر یکی از والدین مبتلا باشد خطر ابتلا کودک ۴۴٪ و در صورت ابتلا هر دو والد احتمال ابتلا کودک به ۷۷٪ می‌رسد (۱).

در ارزیابی کودکان دچار شب ادراری ابتدا باید تاریخچه دقیق از بیمار گرفته شود بخصوص باید به میزان مایعات دریافتی هنگام شب دقت کرد. کودکان دچار دیابت شیرین و یا بی‌مزه و کودکان دچار بیماری مزمن کلیوی دچار افزایش اجباری حجم ادرار و بطور جبرانی پرنوشی می‌شوند. توجه به وضعیت دفع مدفوع و وجود یبوست و بی‌اختیاری دفع مدفوع لازم است. در رابطه با خرخر شبانه و حالت خفگی باید پرسیده شود (دیده شده که آپنه خواب ناشی از هیپرتروفی آدنوئید ممکن است در ایجاد شب ادراری دخیل باشد). معاینه

بیمار شامل معاینه نورولوژیک و بررسی اختلالات ستون فقرات لومبوساکرال، بررسی رفلکس‌های محیطی و حسی پیرینه و مشاهده جریان ادرار می‌تواند کمک‌کننده باشد. آزمایش ساده ادرار و کشت ادرار جهت بررسی وزن مخصوص، اسمولاریتی، گلوکوزوری و عفونت ادراری لازم است. در صورتیکه معاینه فیزیکی آزمایش و کشت ادرار طبیعی باشد نیاز به بررسی بیشتر نیست (۱). در کمتر از ۱٪ از کودکان دچار شب ادراری اولیه علت ارگانیک یافت می‌شود (۳).

درمان فعال در کودکان زیر ۶ سال لازم نمی‌باشد از بین درمانهای غیر دارویی روش شرطی سازی با استفاده از دستگاه هشدار دهنده میزان موفقیت ۶۰-۳۰٪ دارد. این روش مؤثرترین، ارزانترین و بی‌خطرترین روش درمان در کودکان بزرگتر است (۵ و ۱).

درمان دارویی اغلب علامتی بوده و سبب بهبود قطعی نمی‌شود. یکی از داروهای مورد استفاده دسموپرسین استات است که انالوگ سنتتیک ADH^(۱) بوده و سبب کاهش تولید ادرار می‌شود. امروزه فرم دارو به شکل خوراکی در دسترس است در گذشته بصورت محلول نازال در دسترس بوده است (۵ و ۱). دارو در کودکان دچار بیماری سیستمیک و یا اسهال و استفراغ توصیه نمی‌شود. هیپوناترمی و گاهی تشنج از عوارض نادر دارو است. مدت درمان باید ۳ تا ۶ ماه باشد و بعد از آن دارو باید بطور تدریجی قطع شود. دارو در ۶۰-۴۰ درصد کودکان مؤثر بوده است (۶). دسموپرسین را دارویی بی‌خطر و جایگزین روش هشدار دهنده توصیه کرده‌اند که مزیت آن پاسخ سریع و سادگی تجویز آن است (۵). در شروع دوز دارو ۲۰ میکروگرم بصورت نازال هنگام خواب توصیه شده که در صورت عدم پاسخ درمان، دوز دارو را به ۴۰μg می‌رسانند. قطع درمان بصورت تدریجی هر ۳۰ روز ۱۰

1- Anti Diuretic Hormone

بهبود قطعی داشتند (۱۱). در مطالعه‌ای دیگر در مقایسه اثر ایمی پرامین با پلاسبو نتایج نشان داد که میزان متوسط خشک بودن با پلاسبو ۲۷/۸٪ به ۷۳٪ با ایمی پرامین به مقدار ۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم می‌رسد (۱۲).

مواد و روش کار

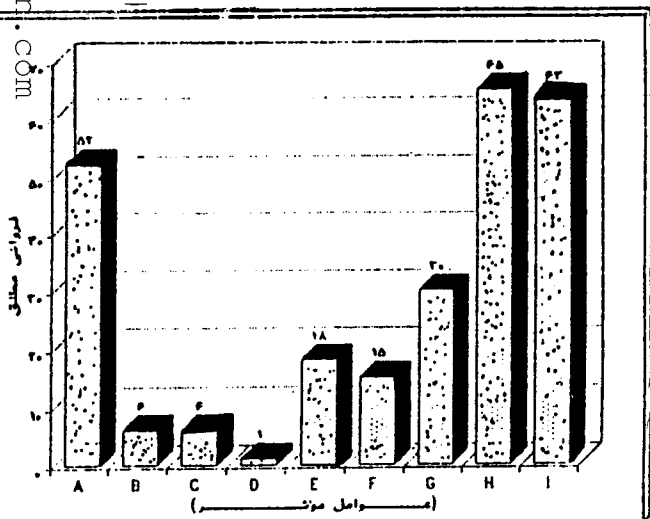
مطالعه فوق به صورت تجربی و در سطح کارآزمایی بالینی انجام شده است. ۱۰۲ کودک با بی‌اختیاری ادراری مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی اطفال از تاریخ دی ماه سال ۱۳۷۷ تا تاریخ آبان ماه ۷۸ بمدت ۸ ماه مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه افراد در گروه سنی ۵-۱۵ سال قرار داشتند. ابتدا با مصاحبه رو در رو اطلاعات لازم ثبت و معاینه کافی انجام گردید، از کلیه بیماران آزمایش کامل ادرار و کشت ادرار بعمل آمد. از این تعداد ۴۹ نفر به صورت غیرانتخابی تحت درمان با ایمی پرامین قرار گرفتند. در کودکان زیر ۸ سال با ۲۵ میلی گرم و کودکان بالای ۸ سال، ۵۰ میلی گرم هنگام رفتن به رختخواب درمان شروع شد. بعد از ۲ هفته کودکان مجدد مراجعه کرده در صورت پاسخ مثبت دوز دارو نصف شده و درمان برای ۲ هفته دیگر ادامه یافت. کل درمان بمدت یک ماه طول می‌کشید. بعد از ۲ الی ۳ ماه مجدد بیماران ویزیت شده تا عود بیماری مشخص شود. در گروه دوم نیز ۴۹ مورد با اسپری بینی دسموپرسین ۲۰-۱۵ میکروگرم هنگام رفتن به رختخواب بمدت دو هفته تحت درمان قرار گرفتند در صورت عدم پاسخ درمان دوز دارو به دو برابر افزایش می‌یافت. مجدداً کودکان در پایان یک ماه سپس در ماه دوم و سوم بعد از تکمیل درمان ارزیابی می‌شدند.

نتایج

در این مطالعه ۱۰۲ کودک با مشکل شب ادراری بررسی شده و همه مربوط به گروه سنی ۵-۱۵ سال بودند. ۴ مورد دچار شب ادراری عارضه دار (یعنی

میکروگرم توصیه می‌شود. کفایت درمان به طول مدت درمان بستگی دارد. بیشترین درصد موفقیت در درمانهای حداقل ۶ ماهه بوده است (۷). در بررسی دیگر روی ۲۳ کودک (۱۵ پسر، ۸ دختر) ۵-۱۶ ساله مبتلا به شب ادراری بمدت ۳ تا ۶ ماه تحت درمان با ۳۰-۱۵ میکروگرم دسموپرسین قرار گرفتند ۱۱ مورد بهبود قطعی، ۶ مورد بهبود نسبی، ۴ مورد پاسخی به درمان نداشتند. بعد از تکمیل درمان و قطع دارو ۱۹٪ خشک باقی می‌مانند (۸).

داروی مصرفی دیگر ایمی پرامین از ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای با اثرات آنتی‌کولینرژیک خفیف و آلفا آدرنرژیک جزئی می‌باشد هم چنین دارو الگوی خواب را تغییر می‌دهد. دوز درمانی مناسب ۰.۵-۱۵ $\mu\text{g}/\text{kg}$ می‌باشد (۷ و ۱). سطح پلاسمائی مناسب تنها در ۳۰٪ از بیماران ایجاد می‌شود برای رسیدن به سطح سرمی مناسب باید دوز دارو را ۳ تا ۵ برابر کرد که در اینصورت خطر مسمومیت افزایش می‌یابد (۷). می‌توان بعد از شروع دارو در صورتیکه کودک تا ۱ ماه خشک باشد دارو را بتدریج در عرض ۲ تا ۴ هفته قطع کرد (۲). میزان موفقیت ۷۰-۵۰٪ و میزان عود ۳۰٪ است (۳ و ۱). دوز دارو در کودکان ۸-۶ سال ۲۵ میلی گرم، ۹-۱۲ سال ۵۰ میلی گرم و بالای ۱۲ سال ۷۵ میلی گرم توصیه می‌شود (۱). مکانیسم اثر دارو بطور دقیق مشخص نشده است ولی بنظر می‌رسد ایمی پرامین سبب افزایش بازجذب آب از کلیه‌ها و کاهش حجم ادرار می‌شود (۹). در مطالعاتی که روی ۸۰ کودک مبتلا به شب ادراری ۵ تا ۱۳ ساله صورت گرفت، ۲۵ کودک تحت درمان با ایمی پرامین بمدت ۸ هفته، ۲۶ کودک تحت درمان Mainserin (ضد افسردگی بدون اثرات آنتی‌کولینرژیک) و ۲۹ مورد با پلاسبو تحت درمان قرار گرفتند. ۷۲٪ از کودکان با درمان ایمی پرامین بهبودی قطعی داشتند اثرات ایمی پرامین ناشی از فعالیت ضد افسردگی آن نمی‌باشد (۱۰). در مطالعه دیگری بعد از دوره ۳ ماهه درمان با ایمی پرامین ۴۵/۶٪

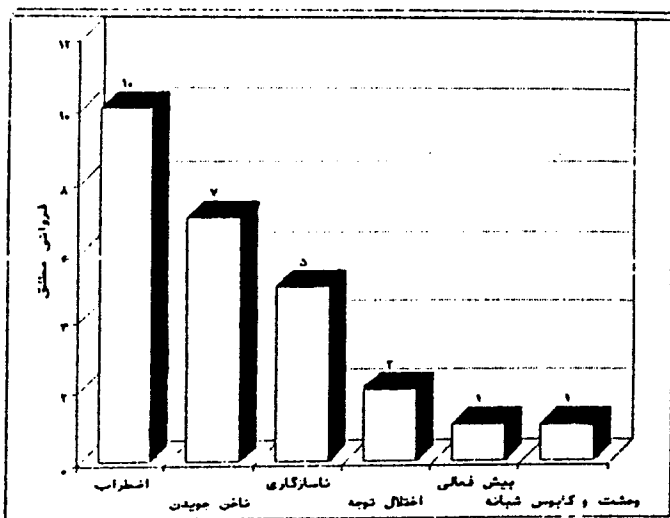


عوامل مؤثر بر بیماری	درصد
A: وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین	۵۳
B: تنبیه و سخت‌گیری والدین	۶
C: شروع زودرس تعلیم ادرار کردن	۶
D: جدایی والدین	۱
E: تولد فرزند جدید	۱۸
F: اختلاف خانوادگی	۱۵
G: فرزند اول	۳۱
H: سابقه مثبت خانوادگی	۶۶
I: تعداد فرزند بیش از ۳	۶۴

نمودار ۲- توزیع فراوانی عوامل مؤثر بر بروز بی‌اختیاری عملکردی ادراری در ۹۸ بیمار مورد مطالعه

علائمی نظیر بی‌اختیاری در طول روز، Urgency) بوده یک مورد دچار صرع، یک مورد دچار والو خلفی پیشابراه، یک مورد UTI و یک مورد دیابت بودند. که ۴ مورد از مطالعه حذف شدند.

۹۸ نفر باقیمانده در معاینات و آزمایش کشت ادرار مشکلی نداشتند. ۵۴ مورد از بیماران پسر (۵۵٪) و ۴۴ مورد دختر بودند. ۹۳٪ از بیماران دچار فرم اولیه شب ادراری و ۷٪ دچار فرم ثانویه بودند. بیشترین گروه سنی علامتدار در سنین ۵ تا ۶ سال قرار داشتند. در نمودار شماره ۱ بررسی تعدادی از عوامل مؤثر در بروز بی‌اختیاری در ۹۸ بیمار مورد مطالعه آورده شده است. نتایج درمان بعد از یک ماه و میزان عود بعد از ۳ ماه در جدول ۱ آورده شده است.



نمودار ۱- توزیع فراوانی مطلق اختلالات روانی در ۹۸ بیمار مبتلا به بی‌اختیاری عملکردی ادراری

جدول ۱- مقایسه میزان بهبودی کامل و نسبی و عود بی‌اختیاری ادرار در درمان با ایمی پرامین و دسموپرسین

مقایسه میزان بهبودی کامل و نسبی در اثر مصرف ایمی پرامین و دسموپرسین بعد از یک ماه درمان				مقایسه میزان عود بی‌اختیاری ادرار، (سه ماه بعد از ختم درمان) در ۹۸ بیمار مورد مطالعه		
نوع دارو	بهبودی کامل	بهبودی نسبی	جمع	نوع دارو	بهبودی قطعی	عود
ایمی پرامین	۳۶	۱۳	۴۹	ایمی پرامین	۱۶	۲۰
دسموپرسین	۳۱	۱۸	۴۹	دسموپرسین	۱۴	۱۷
جمع	۶۷	۳۱	۹۸	جمع	۳۰	۳۷

بحث و نتیجه‌گیری

شب ادراری مشکل نسبتاً شایعی در اطفال می‌باشد. غالب کودکان در سن ۵ سالگی قادر به کنترل ادرار در طول شبانه روز هستند. همانطور که اشاره شد روش‌های درمانی متعددی برای این کودکان وجود دارد. تحقیق فوق به مقایسه تأثیر دو داروی ایمی پرامین و دسموپرسین در درمان بی‌اختیاری ادراری می‌پردازد. در این مطالعه ۹۸ کودک مبتلا به شب ادراری بررسی شده‌اند ابتدا ارزیابی اولیه شامل معاینه و آنالیز و

References:

- 1- Behrman R.E., Kliegman R. Nelson text book of pediatrics, Philadelphia, Saunders, 2000, 16th ed., PP: 1642-43.
- 2- Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H. Nelson Essential of pediatrics, Philadelphia, Saunders., 1998. 3th ed., PP: 33-4.
- 3- Barkley C. Corrent pediatrics diagnosis & treatment, Colorado, Simon & Schuster Company, 1997, 13th ed., PP: 195-6.
- 4- Arnell H., Hjalmas K., Jagervall M., et al. The genetics of primary nocturnal enuresis, Inheritance & Suggestion of a second major gene or chromosome. J. Med. Genet, 1997, 34: 360.
- 5- Gimpel G.A., Warzak W.j. Clinical perspectives in primary nocturnal enuresis. Clinic Ped, Philadelphia, Jan., 1998, 37(11) : 23-9.
- 6- Moffatt M., Harlos, S., Kirshen A.j. Desmopressin acetate & nocturnal enuresis. pediatrics, 1993, Sep, 92(3): 420-5.
- 7- Chizza M.L. An update on clinical & therapeutic. aspects of nocturnal enuresis. Ped-Med-Chir, Sep-Oct., 1997, 19(5) :385-90.
- 8- Shu S.G., Lii Y.P., Chi C.S. The efficacy of intranasal DDAVP therapy in children with nocturnal enuresis. Chong.Hva.I.Chin. Taipei, Dec, 52(6): 368-71.
- 9- Siracusone S., Tomas P.A., et al. Effect of imipramine hydrochloride on urinary function & serum parameters in enuretic.

و دسموپرسین در درمان بی‌اختیاری ادراری می‌پردازد. در این مطالعه ۹۸ کودک مبتلا به شب‌ادراری بررسی شده‌اند ابتدا ارزیابی اولیه شامل معاینه و آنالیز و کشت ادراری در آنها انجام شده که کلیه موارد طبیعی بوده است. از این تعداد ۴۹ کودک تحت درمان یک ماه با دسموپرسین، ۴۹ مورد نیز تحت درمان ایمی پرامین قرار گرفتند. میزان بهبودی با ایمی پرامین بعد از یک ماه ۳۶ مورد بهبودی کامل (۷۳٪)، ۱۳ مورد بهبود نسبی (۲۶٪) بوده است. در مورد دسموپرسین ۳۱ مورد بهبودی کامل و ۶۳٪ بهبودی نسبی داشتند. ۲ تا ۳ ماه بعد از قطع درمان میزان عود در مورد ایمی پرامین ۵۵٪ و در مورد دسموپرسین ۵۶٪ بوده است. مابقی علی‌رغم قطع دارو خشک باقی ماندند براساس نتایج بدست آمده دسموپرسین اثری مشابه با ایمی پرامین از لحاظ میزان بهبودی و میزان عود در درمان بیماری دارد. با این حال ایمی پرامین دارای عوارض متعددی است که استفاده آنرا در کودکان مشکل می‌سازد. برخی از عوارض که در طول مدت بستری برای بیماران ایجاد شد شامل گیجی، خواب آلودگی، عوارض گوارشی، تهوع و گاهی تشدید علائم بعد از قطع دارو بود. در مقابل هیچگونه ناراحتی در مصرف دسموپرسین در بیماران مشاهده نشد. با توجه به موارد فوق به نظر می‌رسد که در بیمارانی که مشکل روانی خاصی در زمینه بیماری خود ندارند، دسموپرسین درمان مناسب‌تری نسبت به ایمی پرامین باشد و در طولانی مدت نیز قابل استفاده است.

سپاسگزاری

بدینوسیله از زحمات سرکار خانم دکتر سپیده شریفی اقدس که ما را یاری نمودند قدردانی می‌نمایم.

Zh-Nevrol-children. Prog-Urol, 1996, April, 6(2):269-73.

10- Smellie J.M., Mc Grigor VS, et al. Nocturnal enuresis: A placebo controlled trial of two antidepressant drugs, Arch-Dis-Child, 1996, jul., 1996, 75(1): 62-6.

11- Gruzma A.V. The treatment of nocturnal enuresis in children. Zh-Nevrol-

Psikhiatr-Im-S-S KORSA. KOVA., 1997, 97(8): 26-8.

12- Fritz G.k. Plasma levels & efficacy of imipramine treatment for enuresis. J-Am-Child-Adolers-Psychiatry, 1994, 90(3), :60-4.

