

اثرات درمانی دسموپرسین خوراکی در مردان با تکرر ادرار شبانه و بزرگی خوش خیم پروستات

تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۷/۴

خلاصه

مقدمه

تکرر ادرار شبانه که به طور شایع با پیری دیده می شود می تواند به دلایل مختلف باشد که از علل بسیار شایع آن بزرگی خوش خیم پروستات و کاهش تولید (یا رهایی) وازوپرسین شبانه، دیابت ملیتوس و افزایش مصرف مایعات و ... است. بهبود علائم انسدادی با تجویز آلفا بلوکرها و مهارکننده های آلفا ردوکتاز نزد بسیاری از بیماران علائم ادراری بهبود یافته ولی در تعدادی تکرر ادرار شبانه همچنان ادامه دارد. در این بررسی به اثر درمانی وازوپرسین خوراکی به اینگونه تکرر ادرار شبانه پرداخته می شود.

روش کار

این مطالعه توصیفی به صورت مداخله ای بر ۲۳ مرد بالغ (با متوسط سن $58 \pm 3/5$ سال) که دچار بزرگی خوش خیم پروستات و تکرر ادرار شبانه آزار دهنده بودند در بیمارستان امام رضا از سال ۱۳۸۶-۱۳۸۸ انجام شد. درمان با دسموپرسین خوراکی هنگام خواب بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل عفونت فعال ادراری، سابقه انفارکتوس میوکارد، نارسایی احتقانی قلب، آنژین و هیپوناتومی بودند. به بیماران طی یک دوره تیتراسیون دوز ۳ هفته ای، قرصهای دسموپرسین (به مقدار ۰/۱، ۰/۲ یا ۰/۴ میلی گرم) تجویز شد و بعد از یک هفته قطع دارو، دوز مؤثر دارو برای ۶-۸ هفته ادامه یافت. پاسخ مثبت بالینی به صورت کاهش مساوی یا بیش از ۵۰ درصد در حملات ادرار شبانه تعریف شد. از آزمون های آماری تی و همبستگی پیرسون برای تحلیل آماری استفاده شد.

نتایج

همه بیماران با چنین مداخله دارویی بهبود داشتند. متوسط مدت نشانه ها $3/45 \pm 0/62$ سال بود. حملات تکرر ادرار شبانه از متوسط $4 \pm 0/36$ در شب قبل درمان به $1/17 \pm 0/28$ بعد آن کاهش یافت ($P < 0/0001$). سطح سرم نیز تغییر قابل توجه داشت ($p = 0/02$)، اما هیپوناتومی رخ نداد. همچنین همراهی مثبت بین حملات و سن ($F = 0/744, p < 0/0001$) و نیز همراهی مثبت بین حملات تکرر ادرار شبانه قبل مداخله و پاسخ به درمان ($F = 618, p = 0/002$) وجود داشت.

نتیجه گیری

قرصهای خوراکی دسموپرسین داروی مؤثر و به خوبی تحمل شونده ای برای بیماران مبتلا به بزرگی خوش خیم پروستات که با تکرر ادرار شبانه آزار دهنده تظاهر می کنند می باشد و می توان آنرا همراه با سایر درمانهای طبی بکار برد. چنین درمانی در بیماران به دقت انتخاب شده مؤثر و مطمئن خواهد بود.

کلمات کلیدی: دسموپرسین، بزرگی خوش خیم پروستات، تکرر ادرار شبانه

۱ رحیم تقوی*
۲ ملیحه کشوری

۱- استاد اورولوژی، بیمارستان امام رضا (ع)، مشهد، ایران

۲- استادیار اورولوژی، بیمارستان امام رضا (ع) مشهد، ایران

*مشهد - بیمارستان امام رضا (ع) - بخش اورولوژی

تلفن: ۸۰۲۲۵۷۰ - ۵۱۱ - ۹۸+

فاکس: ۸۵۹۱۰۵۷ - ۵۱۱ - ۹۸+

email: taghavir@mums.ac.ir

مقدمه

تکرار ادرار شبانه^۱ شکایتی است که در آن بیمار دو بار و یا بیشتر جهت ادرار کردن بیدار می شود (۱). به صورت دقیقتر بیش از دو بار بیدار شدن برای ادرار کردن در فردی که ۱۰ ساعت می خوابد و یا بیش از یکبار برای فردی که ۴ ساعت می خوابد تکرار ادرار شبانه محسوب می شود (۲). تکرار ادرار شبانه سه علت عمده دارد که شامل، افزایش تولید ادرار، اختلالات مرتبط با خواب، اختلال عملکرد سیستم ادراری تحتانی می باشد. این سه علت را می توان از طریق گرفتن شرح حال دقیق و نسبت میزان و زمان ادرار روزانه مشخص کرد (۲). اختلال عملکرد سیستم ادراری تحتانی جزء علل مهم تکرار ادرار شبانه در افراد با سن بالا بوده و از این میان می توان به ذکر علل انسدادی شامل هیپرتروفی خوش خیم پروستات، کانسر پروستات، تنگی مجرای ادراری و علل مثانه ای شامل مثانه نوروژنیک و یا اختلال در عضله دتروسور پرداخت (۲).

بروز تکرار ادرار شبانه با افزایش سن بالا رفته و از ۳۰-۶۰ درصد در افراد با سن متوسط ۴۹ سال به ۶۰ تا ۹۰ درصد در جمعیت ۶۰ تا ۸۰ ساله می رسد. میزان تکرار ادرار شبانه می تواند اثرات عمیقی بر بیمار بویژه بر کیفیت زندگی و الگوی خواب و حتی افزایش میزان مرگ و میر داشته باشد. شیوع تکرار ادرار شبانه در افراد مسن بالاست و همراهی آن با بزرگی خوش خیم پروستات و بی اختیاری شبانه نیز بالا می باشد.

برای کاهش میزان تکرار ادرار شبانه می توان هدف را بر رفع انسداد خروجی مثانه، کاهش حساسیت مثانه باداورهای آنتی کولینرژیک، درمان اختلال خواب با داروهای هیپونیتیک و یا کاهش حجم ادرار شبانه با آنتی دیورتیک ها متمرکز کرد. دسموپرسین را میتوان به عنوان یک درمان کمکی در بیمارانی که دارای بزرگی خوش خیم پروستات بوده و به این دلیل دارای تکرار ادرار شبانه هستند به کار برد (۳).

روش کار

در این مطالعه توصیفی مداخله ای بیماران دچار BPH مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) از سال ۱۳۸۶ لغایت ۱۳۸۸ که تحت درمان های طبی برای BPH نیز بوده اند و سایر علائم

ادراری تحتانی بهبود یافته انتخاب شدند. در صورت عفونت ادراری فعال، نارسایی احتقانی قلب، سابقه انفارکتوس میوکارد، آژین قلبی و هیپوناترمی (که با معاینه و در صورت لزوم بررسیهای آزمایشگاهی مشخص می شوند) بیمار از مطالعه خارج می شد. سپس میزان سدیم سرم و وزن بیمار تعیین شده، ادرار روزانه شامل نمودار تکرار-حجم تهیه شده، بیمارانی که تعداد دفعات ادرار شبانگاهی آن ها بیشتر از دو بار و آزار دهنده بود مورد مطالعه قرار گرفتند. نهایتاً ۲۳ بیمار وارد مطالعه شدند و درمان با دسموپرسین خوراکی آغاز گردید تذکرات لازم از نظر علائم کاهش سدیم سرم شامل تهوع، استفراغ، کاهش اشتها، افزایش وزن، سردرد، بی قراری، احساس خستگی شدید، گیجی، ضعف عضلانی، اسپاسم، توهم، تشنج و اسهال به بیمار داده شد تا در صورت بروز هر یک از این علائم جهت بررسی فوری سدیم خون مراجعه کنند. یک هفته بعد از شروع درمان مقدار سدیم سرم اندازه گیری شد. نهایتاً سدیم سرم در انتهای درمان نیز تعیین شد.

میزان دارو از ۰/۱ میلی گرم روزانه که شبها تجویز می شد شروع گردید و در صورت مقاومت به دارو هفته ای ۰/۱ میلی گرم افزایش یافت تا به حداکثر ۰/۴ میلی گرم دوز رسید. لذا در ۴ بیمار از دوز ۰/۱ میلی گرم، در ۱۳ بیمار از دوز ۰/۲ میلی گرم در ۴ بیمار از دوز ۰/۳ میلی گرم و در ۲ بیمار از دوز ۰/۴ میلی گرم استفاده شد. بنابراین کل دوره ارزیابی ۱۰-۱۲ هفته بود ولی در صورت عدم ایجاد عوارض جانبی دارو و تحمل بیمار استعمال دارو ادامه داده می شد. در پایان دوره درمان مجدداً سطح سرمی سدیم و نمودار تکرار-حجم با ثبت تعداد دفعات ادرار کردن و اندازه گیری حجم آن با بشر مدرج تعیین شد. پاسخ بالینی مثبت به صورت کاهش بیشتر از ۵۰ درصد در تعداد دفعات ادرار کردن شبانه تعریف شد. در نهایت برای تعیین نتایج درمان از آزمونهای آماری مناسب شامل آزمون تی زوجی و آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد.

نتایج

میانگین سنی افراد تحت درمان $58 \pm 3/5$ سال و میانگین مدت نشانه ها قبل از شروع درمان دسموپرسین خوراکی $3/45 \pm 0/62$ سال می باشد. در کل افراد تحت مطالعه ۳ بیمار دچار حالت

¹ Nocturia

اول اینکه بین سن بیماران و تعداد ادرار کردن شبانه قبل از مداخله دارویی ارتباط آماری قابل توجه می باشد ($p < 0/0001$) و ($r = 0/744$) (نمودار ۱ و جدول ۳).

جدول ۳- همراهی سن با دفعات تکرر ادرار شبانه

	سن بیمار	دفعات تکرر ادرار شبانه
	۱	۰/۷۴۴
سن بیمار	Pearson Correlation Sig.(2-tailed)	۰/۰۰۰
	N	۲۳
دفعات تکرر ادرار شبانه	Pearson Correlation Sig.(2-tailed)	۰/۷۴۴
	N	۲۳

۲- بین تعداد دفعات ادرار کردن قبل از مداخله و میزان کاهش در میزان تکرر ادرار شبانه حین درمان، ارتباط آماری قابل توجه وجود دارد. به این موضوع بدین مفهوم است که هر چه تعداد دفعات ادرار کردن شبانه قبل از درمان بیشتر بوده میزان بیشتری از کاهش آن بعد از درمان وجود داشته است ($p = 0/002$).

به این معنا که در بیماران با تعداد دفعات و حجم ادرار کردن بیشتر، درمان مذکور موثر تر بود.

جدول ۴- میزان تغییر دفعات تکرر ادرار شبانه با میزان تکرر ادرار شبانه قبل از درمان

	میزان تغییر دفعات تکرر ادرار شبانه	دفعات تکرر ادرار شبانه قبل درمان
	۱	۰/۶۱۸
میزان تغییر دفعات تکرر ادرار شبانه	Pearson Correlation Sig.(2-tailed)	۰/۰۰۲
	N	۲۳
دفعات تکرر ادرار شبانه قبل درمان	Pearson Correlation Sig.(2-tailed)	۰/۶۱۸
	N	۲۳

بحث

دسموپرسین (DDAVP) یک آنالوگ سنتتیک وازوپرسین می باشد که دارای اثرات بارز آنتی دیورتیک بوده و از لحاظ کاربردی فاقد فعالیت وازوپرسور^۱ می باشد. مطالعات نشان

تھوع و کاهش اشتھای مختصر شدند که نیاز به قطع درمان نبود. بنابراین در هیچکدام از بیماران عارضه شدید که منجر به قطع نمودن دارو شود ایجاد نگردید (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات بیماران مورد مطالعه از نظر سن، مدت

علائم، نوع علائم بالینی و آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان

انحراف معیار	خطای معیار میانگین	میانگین	حداکثر	حداقل	تعداد
۴/۱۰	۱/۷۵	۵۸	۶۵	۵۱	۲۳ (سن بیماران (سال)
۱/۳۹	۰/۳۱	۳/۴۵	۷	۲	۲۳ (مدت نشانه ها (سال)
۰/۹	۰/۱۸	۴	۶	۳	۲۳ (دفعات ادرار کردن قبل از مداخله)
۰/۷۱	۰/۱۴	۱/۱۷	۲	۰	۲۳ (دفعات ادرار کردن بعد از مداخله)
۳/۱۱	۰/۶۵	۱۳۸/۱۶	۱۴۸	۱۳۵	۲۳ (سدیم سرم قبل از مداخله (mmol/L)
۳	۰/۶۳	۱۳۸/۰۴	۱۴۹	۱۳۵	۲۳ (سدیم سرم بعد از مداخله (mmol/L)

پاسخ بالینی مثبت در ۱۰۰٪ بیماران مشاهده شد. تعداد دفعات ادرار کردن شبانه قبل از مداخله $4 \pm 0/36$ و بعد از اتمام مداخله $2/34 \pm 0/29$ بود که تفاوت مشاهده شده در میانگین دفعات ادرار کردن شبانه قبل و بعد از مداخله از لحاظ آماری معنی دار بود ($p < 0/0001$). (جدول ۲)

جدول ۲- تغییرات علائم بالینی و آزمایشگاهی بعد از درمان

	میانگین	Paried Ttest	df	Sig (2-tailed)
تغییر دفعات ادرار کردن شبانه با درمان	۲/۸۲	۲۰/۸۴	۲۲	۰/۰۰۰
تغییر سطح سدیم سرم بادرمان	۰/۸۶	۲/۵۱	۲۲	۰/۰۲

حجم ادرار شبانگاهی بعد از مطالعه نسبت به قبل آن کاهش قابل توجهی داشت که از نظر آماری قابل ملاحظه بود ($p < 0/0001$) هیچکدام از بیماران دچار هیپوناترمی بعد از مداخله یا حین آن نشدند ولی تغییرات میانگین سطح سرمی سدیم قبل از مداخله ($138/9 \pm 1/30$ میلی مول/مول) و بعد از اتمام مداخله ($138 \pm 1/24$ میلی مول/مول) از لحاظ آماری معنی دار است ($p = 0/02$) (جدول ۲). براساس نمودار حجم - تکرر، حجم ادرار تخلیه شده در شب کاهش یافت. حجم ادرار روزانه در هیچکدام از بیماران تفاوت قابل ملاحظه ای با قبل از درمان نداشت. در ضمن از مطالعه این بیماران نتایج دیگری به دست آمد:

¹ Vasopressor

تکرر ادرار شبانه مقاوم در مردان پیری که مبتلا به BPH بوده و فاقد پر ادراری شبانه می باشد مؤثر بوده و دارای حداقل عوارض می باشد (۸). نشان داده شده که دسموپرسین اینترنازال یک درمان مؤثر در بیماران مبتلا به BPH می باشد. اما در مطالعات متعدد دیگر در بیماران تحت مطالعه هیپوناترمی ایجاد شد (۹).

در یک مطالعه که بر ۷۲ بیمار مبتلا به BPH صورت گرفت، نشان داده شد که بیماران حساس به تغییر در سطح سدیم سرم از لحاظ فارموکولوژیک به دسموپرسین پاسخ داده و دسموپرسین بر دیورز ۲۴ ساعته آنها تأثیر بارزی داشت و این به این معناست که تأثیر این دارو فقط محدود به شب نمی باشد. لذا در این مطالعه نتیجه گیری شد که دسموپرسین در بیماران پیر مبتلا به BPH و تکرر ادرار شبانه مؤثر می باشد که باید قبل و بعد از شروع درمان سدیم سرم را اندازه گیری نمود (۱۰). همچنین درمان با دسموپرسین در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد مثانه (مثل PUT) باعث بهبودی میزان پلی اوری می شود (۱۱). دسموپرسین درمانی مؤثر در بالغینی می باشد که از تکرر ادرار شبانه شکایت دارند (۱۲). نشان داده شد که دسموپرسین به تنهایی یا همراه با سایر داروها در درمان تکرر ادرار شبانه در بیمارانی غیر از BPH که دارای بیماریهای دیگر مانند ام اس نیز می باشند مؤثر می باشد. تنها عارضه نسبت داده شده به دسموپرسین در بیماران مبتلا به ام اس هیپوناترمی می باشد که به ندرت در بیماران با مدت استفاده طولانی مشاهده شده است (۱۳).

در یک مطالعه که در چین صورت گرفت نشان داده شد که دسموپرسین یک داروی سالم و مؤثر در درمان تکرر ادرار شبانه شدید در بیماران مسن تر از ۶۵ سال می باشد (۱۴).

در مطالعه دیگر در آمریکا نیز نشان داده شد که دسموپرسین اینترنازال یک درمان مؤثر و مفید در پر ادراری شبانه در بیماران مبتلا به BPH می باشد و در این بیماران هیپوناترمی بندرت اتفاق می افتد (۱۵). لذا در صورتی که بیمار مبتلا به BPH مناسب برای جراحی نباشد یا تمایلی به جراحی نداشته باشد می توان از دسموپرسین در همراهی با α بلوکرها جهت بهبود علائم آزار دهنده تکرر ادرار شبانه استفاده کرد (۱۶).

داده اند که یکی از عواملی که در کودکان و حتی در بالغین منجر به به شب ادراری^۱ می شود. عدم افزایش طبیعی شبانه در وازوپرسین پلاسما می باشد که باعث تولید بالای شبانه ادرار می شود، به دنبال کاهش تولید شبانه ادرار، تکرر ادرار شبانه و شب ادراری بهبود می یابد (۴).

مطالعات زیادی نشان داده اند که تجویز اینترنازال دسموپرسین در درمان شب ادراری در کودکان مؤثر می باشد، دوز مورد استفاده در اکثر مطالعات ۲۰ میکرو گرم به صورت اینترنازال^۲ در زمان خواب می باشد. این دارو اگر به صورت خوراکی هم مصرف شود بازهم مؤثر می باشد (Biovaility) آن در مصرف خوراکی^۱ درصد می باشد اما در صورت مصرف اینترنازال^۲ تا ۱۰ درصد می باشد. اثرات مثبت دسموپرسین بر تکرر ادرار شبانه بالغین نیز اثبات شده است. تکرر ادرار شبانه متناوب و شب ادراری به دلیل مثانه تحریک آمیز^۳ حتی در صورتی که درمان با داروهای آنتی اسپاسمودیک مؤثر نبوده باشد. اغلب به دسموپرسین اینترنازال پاسخ می دهند. در بیماران مبتلا به ام اس هم دسموپرسین باعث کاهش و تکرر ادرار شبانه متناوب می شود. دسموپرسین خوراکی هم در درمان تکرر ادرار شبانه مؤثر می باشد. به دنبال مصرف دسموپرسین اگر چه عوارض ناشایع است اما ریسک احتباس آب و هیپوناترمی در بیمار وجود دارد. لذا در بیماران مسن پیشنهاد می شود که غلظت سدیم سرم قبل از شروع درمان و بعد از چند روز از شروع درمان اندازه گیری شود (۵).

می توان دسموپرسین را در بیماران مبتلا به BPH در صورتی که تکرر ادرار شبانه در آنها آزار دهنده بوده و بیمار کاندید عمل جراحی می باشد نیز بکار برد (۶، ۷).

در یک مطالعه نشان داده شد که داروهای آنتی موسکارنیک یا آنتی کولینرژیک مانند اکسی بیوتینین، تولترودین و پروپانتلین برومید در بیماران مبتلا به BPH که از تکرر ادرار شبانه رنج می برند تأثیر نداشت. اما بر عکس هر چه علائم تکرر ادرار شبانه بیمار شدید تر بود تأثیر دسموپرسین نیز بر علائم تکرر ادرار شبانه بیشتر بود، لذا در این مطالعه مشخص شد که دسموپرسین برای

¹ Nocturnal enuresis

² Intranasal

³ Bladder instability

نتیجه گیری

دسموپرسین خوراکی درمان مؤثر در بیماران BPH کمتر از ۶۵ سال که تکرر ادرار شبانه آزار دهنده ترین تظاهر آن ها است می باشد و می تواند در کنار سایر درمان های طبی BPH به کار گرفته شود. چنین درمانی سالم و مؤثر بودن خود را در بیماران به دقت انتخاب شده نشان داده است ولیکن بررسی های بالینی

بزرگتری برای تایید یافته های اولیه لازم است.

تشکر و قدر دانی

با تشکر از دانشگاه علوم پزشکی مشهد و پرسنل محترم بیمارستان امام رضا (ع) که در تهیه این مقاله با نویسندگان همکاری داشته اند.

References:

- 1- Abrams P, Drake M. Overactive bladder, Campbell's Urology. Wein:Kavoussi, Pertin Peters; 2007.p. 2079 – 2091.
- 2- Neil M. Resnick, Subbarao V. Ylla. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. Campbell's Urology .Wein: Kavoussi, Pertin, Peters; 2007.p. 2305 – 2321.
- 3- Granados Loarca EA, Garat Barredo JM, Villavicencio Marrich H.The use of desmopressin as an alternative in the treatment of nocturia in patients with bennign prostatic hyperplasia (BPH). Actas Urol Esp 1999; 23:56-59.
- 4- Schneider T, de la Rosette JJ, Michel MC. Nocturia: a non – specific but important symptm of urological diseases. Int J Urol 2009; 16:249-256.
- 5- Andersson KE, Alany. Wein .Phamacologic management of storage and emptying failure. Campbell's Urology Wein: Kavoussi, Pertin, Peters; 2007.p. 2091–2123.
- 6- Mansson W, Sundint Gullberg B. Evaluation of a synthetic vaspressin a ralogue for treatment of nocturia in benign prostatic hypertrophy. Ad ouble blind study. Scand J Urol Nephrol 1980; 14:139 –141.
- 7- Hodr , Lin WY, WU CF , Shee JJ, Huang YC, Chen CS. linical observation of the effect of antidiuretic hormone on nocturia in elderly man. BJU Int 2005; 96:1310 – 1313.
- 8- Jin MH, Moon du G.Practical management of nocturia in urology. Indian J Urol 24:289 – 94.
- 9- Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, Watanabet, Tai HL, Kumon H. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia : Preliminary results. Tech Urol 1999; 5: 191– 194.
- 10- Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin elderly patients with nocturia: short – term safely and effects on urine out put , sleep and voiding patterns. BJU Int 2003; 91:642– 646.
- 11- Naghizadeh S, Kefi A, Dogan HS, Burgu B, Akdogan B, Tekgul S. Effectiveness of oral desmopressin therapy in posterior urethral valve patients with polyuria and detection of factors effecting the therapy. Eur Urol 2005; 48:819 – 25 Pub 2005 Jan 22.
- 12- Terada N, Arakaki R, Okaday, Kitahara M, Kaneko Y, Omori K, Nishimura K. Efficacy of intranasal desmopressin in the treatment of nocturia due to noctural polyuria. Hinyokika kiyo 2005; 51:151 –154.
- 13- Valiquqlw G, Herbert J, Maede – D Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double – Blind, Crossover trial. Arch Neurol 1996; 53:1270 –1275.
- 14- Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. Urology 2002; 59:485 – 459.
- 15- Chancellor MB, Atan A, Rivas DA , Watarablet, Tai HL, Kumov H. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyper plasia and nocturia : Preliminary results. Tech Urol 1999; 5:191–194.
- 16- Mansson W, Sundin T, Gullberg B. Evaluation of a synthetic vasperessin analogue for treatment of nocturia in benign proatatic hypertrophy, A double blind study. Scandy J Urol Nephrol 1980; 14:139–141.