

اثر دسموپرسین خوراکی بر شب ادراری ناشی از بزرگی خوش خیم پروستات: نتایج کوتاه مدت و بلند مدت

دکتر ملیحه کشوری^۱، دکتر رحیم تقوی^{۲*}، دکتر بهنام شکیبی^۳

تاریخ دریافت ۸۸/۱۱/۱۵، تاریخ پذیرش ۸۹/۱/۱۸

چکیده

پیش زمینه و هدف: شب ادراری یکی از علائم شایع بزرگی خوش خیم پروستات (BPH) است. بهبود شب ادراری در بسیاری از این بیماران با تجویز α بلوکرها و مهار کننده‌های 5 α ردوکتاز دیده می‌شود ولی در تعدادی شب ادراری همچنان ادامه دارد. در این مطالعه به بررسی اثر وازوپرسین خوراکی در درمان اینگونه شب ادراری در کوتاه مدت و طولانی مدت می‌پردازیم.

مواد و روش کار: ۲۳ مرد بالغ که دچار BPH و شب ادراری آزار دهنده (≥ 2 بار ادرار کردن در شب) بودند با دسموپرسین خوراکی هنگام خواب درمان شدند. بیماران با عفونت فعال ادراری، سابقه انفارکتوس میوکارد، نارسایی احتقانی قلب، آنژین و هیپوناترمی از مطالعه خارج شدند. به بیماران طی یک دوره تیتراسیون دوز ۳ هفته‌ای، قرص‌های دسموپرسین (به مقدار ۰/۱، ۰/۲ یا ۰/۴ میلی‌گرم) تجویز شد و بعد از یک هفته قطع دارو، دوز مؤثر دارو برای یکسال ادامه یافت. پاسخ مثبت بالینی بعد از ۶ تا ۸ هفته و سپس یکسال بررسی شد.

یافته‌ها: همه بیماران با چنین مداخله دارویی بهبود داشتند. حملات شب ادراری از متوسط $0/36 \pm 4$ در شب قبل از درمان به $0/28 \pm 1/17$ بعد از آن کاهش یافت ($P < 0.0001$). در کوتاه مدت هیپوناترمی دیده نشد اما در ارزیابی در طی یکسال از شروع درمان در یک بیمار به علت هیپوناترمی دارو قطع شد.

بحث و نتیجه گیری: قرص‌های خوراکی دسموپرسین در بیماران BPH با شب ادراری آزار دهنده مؤثر بوده و می‌توان آن‌را همراه با سایر درمان‌های طبی بکار برد.

کلید واژه‌ها: دسموپرسین، بزرگی خوش خیم پروستات، شب ادراری

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و یکم، شماره سوم، ص ۲۲۷-۲۲۱، پاییز ۱۳۸۹

آدرس مکاتبه: مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش اورولوژی، تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۲۲۵۷۰

Email: taghavi@mums.ac.ir

مقدمه

شب ادراری شکایتی است که در آن بیمار دو بار و یا بیشتر جهت Voiding بیدار می‌شود (۱). به صورت دقیق‌تر بیش از دو بار بیدار شدن برای ادرار کردن در فردی که ۱۰ ساعت می‌خوابد و یا بیش از یکبار برای فردی که چهار ساعت می‌خوابد (۲).

شب ادراری سه علت عمده دارد که شامل:

۱. افزایش تولید ادرار

۲. اختلالات مرتبط با خواب

۳. اختلال عملکرد سیستم ادراری تحتانی می‌باشد. و این سه علت را می‌توان از طریق گرفتن شرح حال دقیق و نسبت میزان و زمان ادرار روزانه مشخص کرد (۲) اختلال عملکرد سیستم ادراری تحتانی جزء علل مهم شب ادراری در افراد با سن بالا بوده و از این میان می‌توان به ذکر علل انسدادی شامل هیپرتروفی خوش خیم پروستات، سرطان پروستات، تنگی مجرای ادراری و علل مثانه ای شامل مثانه نروژنیک اسپاستیک یا فلکسید و یا اختلال میوژنیک دتروسور پرداخت (۲).

^۱ استادیار اورولوژی، بخش اورولوژی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۲ استاد اورولوژی، بخش اورولوژی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد (نویسنده مسئول)

^۳ دستیار اورولوژی، بخش اورولوژی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دو بار و آزار دهنده بود مورد مطالعه قرار دادیم. در نهایت ۲۳ بیمار وارد مطالعه شدند و درمان با دسموپرسین خوراکی آغاز شد، تذکرات لازم از نظر علائم کاهش سدیم سرم شامل تهوع، استفراغ، کاهش اشتها، افزایش وزن، سردرد، بی‌قراری، 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 و سپس هر سه ماه یکبار تا یکسال مقدار سدیم سرم اندازه‌گیری شد. نهایتاً سدیم سرم در انتهای درمان نیز تعیین شد.

میزان دارو از ۰/۱ میلی‌گرم روزانه که شبها تجویز می‌شد شروع گردید و در صورت مقاومت به دارو هفته ای ۰/۱ میلی‌گرم افزایش می‌یافت تا به حداکثر ۰/۴ میلی‌گرم در روز برسد. لذا در چهار بیمار از دوز ۰/۱ میلی‌گرم، در ۱۳ بیمار از دوز ۰/۲ میلی‌گرم، در چهار بیمار از دوز ۰/۳ میلی‌گرم و در دو بیمار از دوز ۰/۴ میلی‌گرم استفاده شد.

لذا دوره ارزیابی کوتاه مدت ۱۲-۱۰ هفته بود ولی در صورت عدم ایجاد عوارض جانبی دارو و تحمل بیمار، دارو ادامه داده می‌شد. بعد از این مدت درمان، مجدداً سطح سرمی سدیم و نمودار فرکونسی - حجم با ثبت تعداد دفعات ادرار کردن و اندازه‌گیری حجم آن با بشر مدرج تعیین شد. پاسخ بالینی مثبت به‌صورت کاهش بیشتر از ۵۰ درصد در تعداد دفعات ادرار کردن شبانه تعریف شد. درنهایت برای تعیین نتایج درمان از آزمون‌های آماری مناسب شامل تست تی زوجی و آزمون همبستگی Pearson استفاده شد. همچنین پاسخ مثبت بالینی در یکسال بعد از ادامه درمان نیز بررسی گردید.

بروز شب ادراری با افزایش سن بالا رفته و از ۶۰-۳۰ درصد در افراد با سن متوسط ۴۹ سال به ۶۰ تا ۹۰ درصد در جمعیت ۶۰ تا ۸۰ ساله می‌رسد (۳). میزان شب ادراری می‌تواند اثرات عمیقی بر بیمار به‌ویژه بر کیفیت زندگی و الگوی خواب و حتی افزایش میزان مرگ و میر داشته باشد.

شیوع شب ادراری در افراد مسن بالاست و همراهی آن با بزرگی خوش خیم پروستات و بی‌اختیاری شبانه نیز بالا می‌باشد. برای کاهش میزان شب ادراری می‌توان هدف را بر رفع انسداد خروجی مثانه، کاهش حساسیت مثانه با داورهای آنتی کولینرژیک، درمان اختلال خواب با داروهای هیپنوتیک و یا کاهش حجم ادرار شبانه با آنتی دیورتیک‌ها متمرکز کرد. دسموپرسین را می‌توان به‌عنوان یک درمان کمکی در بیمارانی که دارای BPH^۱ بوده و به‌دلیل BPH دارای Nocturia هستند بکار برد (۴).

مواد و روش کار

در طی سال‌های ۸۷-۸۶ تعداد ۲۳ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) که دچار هیپریپلاری خوش‌خیم پروستات بودند و تحت درمان‌های طبی نیز قرار داشتند، همچنین سایر علائم ادراری تحتانی بهبود یافته به‌جز شب ادراری و شب ادراری آزار دهنده‌ترین و اصلی‌ترین شکایت بیمارانی بود انتخاب شدند. در صورت عفونت ادراری فعال، نارسایی احتقانی قلب، سابقه انفارکتوس میوکارد، آنژین قلبی و هیپوناترمی (که با معاینه و در صورت لزوم بررسی‌های آزمایشگاهی مشخص می‌شوند) بیمار از مطالعه خارج می‌شد. سپس میزان سدیم سرم و وزن بیمار تعیین شده و voiding diary شامل نمودار فریکونسی - حجم هر بار ادرار، بیمارانی را که تعداد دفعات ادرار شبانه‌گاهی آن‌ها بیشتر از

جدول شماره (۱): آمار توصیفی متعادل طبق جدول ذیل می‌باشد.

انحراف معیار	خطای معیار میانگین	میانگین	حداکثر	حداقل	تعداد
۴/۱۰	۱/۷۵	۵۸	۶۵	۵۱	۲۳
۱/۳۹	۰/۳۱	۳/۴۵	۷	۲	۲۳
۰/۹	۰/۱۸	۴	۶	۳	۲۳
۰/۷۱	۰/۱۴	۱/۱۷	۲	۰	۲۳
۳/۱۱	۰/۶۵	۱۳۸/۱۶	۱۴۸	۱۳۵	۲۳
۳	۰/۶۳	۱۳۸/۰۴	۱۴۹	۱۳۵	۲۳

^۱ Benign Prostatic Hypertrophy

یافته‌ها

میانگین سنی افراد تحت درمان $58 \pm 3/5$ سال و میانگین مدت نشانه‌ها قبل از شروع درمان دسموپرسین خوراکی $3/45 \pm 0/62$ سال می‌باشد.

در کل افراد تحت مطالعه سه بیمار دچار حالت تهوع و کاهش اشتهاى مختصر شدند که نیاز به قطع درمان نبود. بنابراین در هیچ‌کدام از بیماران در کوتاه مدت عارضه شدید که منجر به قطع نمودن دارو شود ایجاد نگردید.

پاسخ بالینی مثبت در ۱۰۰ درصد بیمار 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 معنی‌دار بود ($P < 0/0001$).

جدول شماره (۲): این میزان کاهش در ارزیابی بعد از یک‌سال بعد از درمان بیمار نیز ادامه یافت.

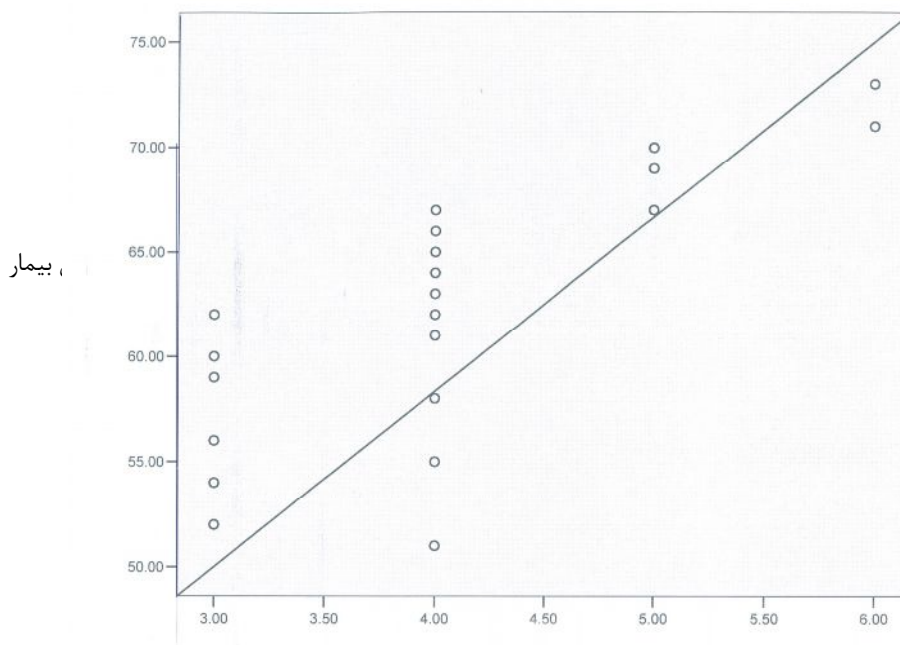
	میانگین	t	df	Sig(2-tailed)
تغییر دفعات ادرار کردن شبانه با درمان	۲/۸۲	۲۰/۸۴	۲۲	۰/۰۰۰
تغییر سطح سدیم سرم با درمان	۰/۸۶	۲/۵۱	۲۲	۰/۰۲

Paired T test (جدول ۲)

شده در شب کاهش یافت. حجم ادرار روزانه در هیچ‌کدام از بیماران تفاوت قابل ملاحظه‌ای با قبل از درمان نداشت. نتایج دیگر این مطالعه عبارتند از:

۱. اولاً بین سن بیماران و تعداد ادرار کردن شبانه قبل از مداخله دارویی ارتباط آماری قابل توجه می‌باشد ($P < 0/0001$) و ($r = 0/744$) (نمودار ۱ و جدول ۳).

حجم ادرار شبانه‌ای 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 ($138/9 \pm 1/30$ mmol/L) و بعد از اتمام مداخله ($138 \pm 1/24$ mmol/L) از لحاظ آماری معنی‌دار است. ($P = 0/02$) (جدول ۲) براساس نمودار حجم - فریکونسی، حجم ادرار تخلیه



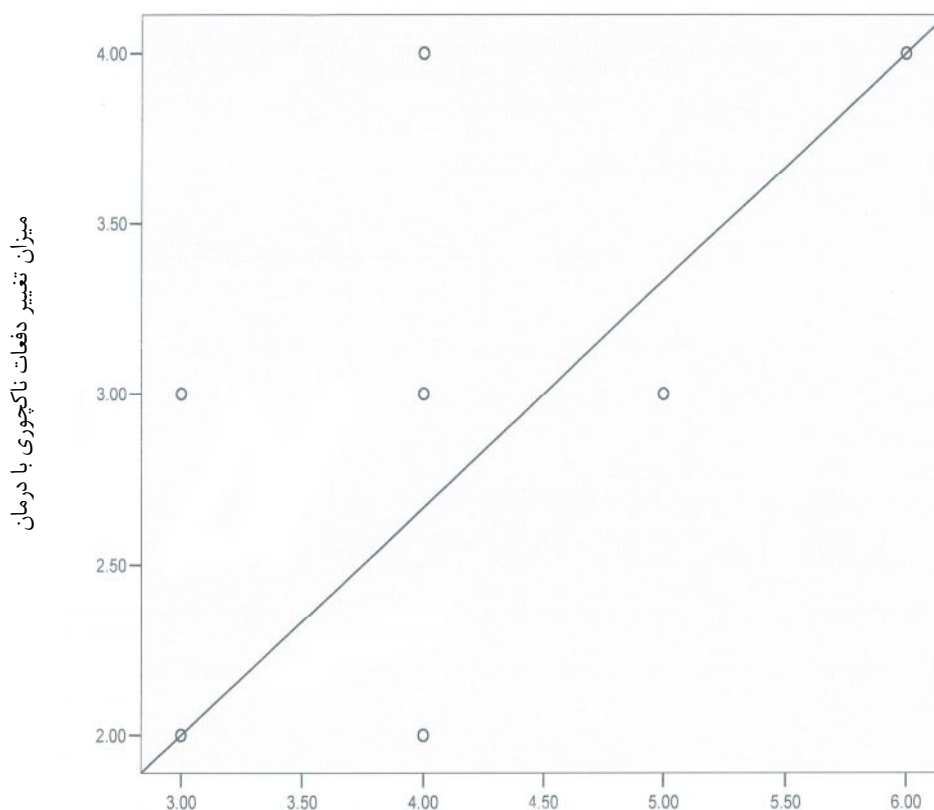
نمودار شماره (۱): تعداد دفعات شب ادراری قبل درمان

جدول شماره (۳): همراهی سن با دفعات شب ادراری شبانه

	سن بیمار	دفعات شب ادراری شبانه
سن بیمار	ضریب همبستگی پیرسون	۰/۷۴۴
	معنی داری آماری	۰/۰۰۰
	تعداد	۲۳
دفعات شب ادراری شبانه	ضریب همبستگی پیرسون	۰/۷۴۴
	معنی داری آماری	۰/۰۰۰
	تعداد	۲۳

به این معنی که در بیماران با تعداد دفعات و حجم ادرار کردن بیشتر، درمان مذکور مؤثرتر بود.

۲. ثانیاً بین تعداد دفعات ادرار کردن قبل از مداخله و میزان کاهش در میزان شب ادراری حین درمان، ارتباط آماری قابل توجه وجود دارد. ($P= ۰/۰۰۲$ و $t = ۰/۶۱۸$) (نمودار ۲ و جدول ۴)



نمودار شماره (۲): تعداد دفعات شب ادراری قبل درمان

جدول شماره (۴): همراهی تغییر دفعات شب ادراری با شب ادراری قبل درمان

	میزان تغییر دفعات شب ادراری	دفعات شب ادراری شبانه قبل درمان
میزان تغییر دفعات شب ادراری	ضریب همبستگی پیرسون	۰/۶۱۸
	معنی داری آماری	۰/۰۰۲
	تعداد	۲۳
دفعات شب ادراری شبانه قبل درمان	ضریب همبستگی پیرسون	۰/۶۱۸
	معنی داری آماری	۰/۰۰۲
	تعداد	۲۳

بحث

می‌توان دسموپرسین را در بیماران مبتلا به هیپریلازی خوش‌خیم پروستات در صورتی که شب ادراری در آن‌ها آزار دهنده بوده و بیمار کاندید عمل جراحی می‌باشد نیز بکار برد (۹،۸). در یک مطالعه نشان داده شد که داروهای آنتی موسکارنیک یا آنتی کولینرژیک مانند Oxybutinine, Tolterodine و Propantheline bromide در بیماران مبتلا به هیپریلازی خوش‌خیم پروستاتی که از شب ادراری رنج می‌برند تأثیر نداشت. اما برعکس هرچه علائم شب ادراری بیمار شدیدتر بود تأثیر دسموپرسین نیز بر علائم شب ادراری بیشتر بود لذا در این مطالعه مشخص شد که دسموپرسین برای شب ادراری مقاوم در مردان پیری که مبتلا به هیپریلازی خوش‌خیم پروستات بوده و فاقد Nocturnal Polyuria می‌باشد مؤثر بوده و دارای حداقل عوارض می‌باشد (۱۰) نشان داده شده که دسموپرسین داخل بینی یک درمان مؤثر در بیماران مبتلا به هیپریلازی خوش‌خیم پروستات می‌باشد. اما در مطالعات متعدد دیگر در بیماران تحت مطالعه هیپوناترمی ایجاد شد (۱۱).

در یک مطالعه که بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به هیپریلازی خوش‌خیم پروستات صورت گرفت نشان داده شد که بیماران حساس به تغییر در سطح سدیم سرم از لحاظ فارموکولوژیک به Desmopressin پاسخ داده و دسموپرسین بر دیورز ۲۴ ساعته آن‌ها تأثیر بارزی داشت و این به این معنی است که تأثیر این دارو فقط محدود به شب نمی‌باشد. لذا در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که دسموپرسین در بیماران پیر مبتلا به هیپریلازی خوش‌خیم پروستات و شب ادراری مؤثر می‌باشد که می‌بایست قبل و بعد از شروع درمان سدیم سرم را اندازه‌گیری نمود (۱۲). همچنین درمان با دسموپرسین در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد مثانه

دسموپرسین (DDAVP) یک آنالوگ سنتتیک وازوپرسین می‌باشد که دارای اثرات بارز آنتی دیورتیک بوده و از لحاظ کاربردی فاقد فعالیت عروقی می‌باشد (۵). مطالعات نشان داده اند که یکی از فاکتورهایی که در کودکان و حتی در بالغین منجر به Nocturnal enuresis می‌شود، عدم افزایش طبیعی شبانه در وازوپرسین پلاسما می‌باشد که باعث تولید بالای شبانه ادرار می‌شود، به دنبال کاهش تولید شبانه ادرار شب ادراری و انورزی بهبود می‌یابد (۶).

مطالعات زیادی نشان داده اند که تجویز اینترنال دسموپرسین در درمان به شب ادراری در کودکان مؤثر می‌باشد دوز مورد استفاده در اکثر مطالعات ۲۰ میکروگرم به صورت داخل بینی در زمان خواب می‌باشد. این دارو اگر به صورت خوراکی هم مصرف شود بازهم مؤثر می‌باشد (زیست فراهمی آن در مصرف خوراکی ۱ درصد می‌باشد اما در صورت مصرف داخل بینی ۲ تا ۱۰ درصد می‌باشد). اثرات مثبت دسموپرسین بر شب ادراری بالغین نیز اثبات شده است. حتی در بیماران Bladder instability که درمان با داروهای ضد اسپاسم مؤثر نبوده دسموپرسین داخل بینی تکرر ادرار و شب ادراری را کاهش داده است. در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروز هم دسموپرسین باعث کاهش تکرر ادرار و شب ادراری می‌شود. دسموپرسین خوراکی هم در درمان شب ادراری مؤثر می‌باشد.

به دنبال مصرف دسموپرسین اگر چه عوارض ناشایع می‌باشد اما ریسک احتباس آب و هیپوناترمی در بیمار وجود دارد. لذا در بیماران مسن پیشنهاد می‌شود که غلظت سدیم سرم قبل از شروع درمان و بعد از چند روز از شروع درمان اندازه‌گیری شود (۷).

بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات می باشد و در این بیماران هیپوناترمی بندرت اتفاق می افتد (۱۱). لذا در صورتی که بیمار مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات مناسب برای جراحی نباشد یا تمایلی به جراحی نداشته باشد می توان از دسموپرسین در همراهی با α بلوکرها جهت بهبود علائم آزار دهنده شب ادراری استفاده کرد (۸).

نتیجه گیری

دسموپرسین خوراکی درمان مؤثر در بیماران هیپرپلازی خوش خیم پروستات کم تر از ۶۵ سال که شب ادراری آزار دهنده ترین تظاهر آنها است، می باشد و می تواند در کنار سایر درمان های طبی BPH به کار گرفته شود. لیکن بررسی های بالینی بزرگتری برای تایید یافته های اولیه لازم است.

باعث بهبودی میزان پلی اوری می شود (۱۳). دسموپرسین یک درمان مؤثر در بالغینی می باشد که از شب ادراری ایزوله شبانه شکایت دارند (۱۴). نشان داده شد که دسموپرسین به تنهایی یا همراه با سایر داروها در درمان شب ادراری در بیمارانی غیر از هیپرپلازی خوش خیم پروستات که دارای بیماری های دیگر مانند مولتیپل اسکلروز نیز می باشند مؤثر می باشد. تنها عارضه نسبت داده شده به دسموپرسین در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز هیپوناترمی می باشد که به ندرت در بیماران با مدت استفاده طولانی مشاهده شده است (۱۵).

در یک مطالعه که در چین صورت گرفت نشان داده شد که دسموپرسین یک داروی سالم و مؤثر در درمان شب ادراری شدید در بیماران مسن تر از ۶۵ سال می باشد (۱۶). در مطالعه دیگر در آمریکا نیز نشان داده شد که دسموپرسین اینترانازال یک درمان مؤثر و مفید در Nactural polyuria در

References:

1. Abrams P, Drake M. Overactive bladder. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Editors. Campbell-Walsh Urology. 9th Ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.
2. Resnick NM, Yalla SV. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. In: Walsh. PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Editors. Campbell-Walsh urology. 9th Ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.
3. Razzaghi MR, Rezaei A, Javanmard B, Lotfi B. Desmopressin as an alternative solution for urinary leakage after ureterocaliceal surgeries. Urol J 2009; 6(2):120-2.
4. Granados Loarca EA, Garat Barredo JM, Villavicencio Mavrich H. The use of desmopressin as an alternative in the treatment of nycturia in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). Actas Urol Esp. 1999; 23(1):56-9.
5. Shadpour P, Shieh morteza M. Enuresis persisting into adulthood Urol J 2006;3(3):117-29.
6. Schneider T, de la Rosette JJ, Michel MC. Nocturia: a non-specific but important symptom of urological disease. Int J Urol. 2009; 16(3):249-56.
7. Abrams P, Drake M. Pharmacologic management of storage and emptying failure. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors). Campbell-Walsh Urology. 9th Ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.
8. Månsson W, Sundin T, Gullberg B. Evaluation of a synthetic vasopressin analogue for treatment of nocturia in benign prostatic hypertrophy. A double-blind study. Scand J Urol Nephrol 1980; 14(2):139-41.
9. Ho DR, Lin WY, Wu CF, Shee JJ, Huang YC, Chen CS. Clinical observations of the effect of antidiuretic hormone on nocturia in elderly men. BJU Int 2005; 96(9):1310-3.
10. Jin MH, Moon du G. Practical management of nocturia in urology. Indian J Urol 2008; 24(3):289-94.
11. Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, Watanabe T, Tai HL, Kumon H. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. Tech Urol 1999; 5(4):191-4.

12. Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003; 91(7):642-6.
13. 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 affecting the therapy. *Eur Urol* 2005;48(5):819-25.
14. Terada N, Arakaki R, Okada Y, Kitahara M, Kaneko Y, Omori K, et al. Efficacy of intranasal desmopressin in the treatment of nocturia due to nocturnal polyuria. *Hinyokika Kyo* 2005; 51(3):151-4.
15. Valiquette 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(12):1270-5.
16. Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* 2002; 59(4):485-9.