

بررسی اثرات هیدروکسید منیزیوم در درمان بی‌اختیاری فوریتی ادرار

چکیده

بی‌اختیاری فوریتی ادرار شایع‌ترین نوع بی‌اختیاری ادرار در زنان سالمند است. داروهای آنتی‌کولینرژیک و داروهای مهارکننده اثرات کلسیم از مهم‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان این بیماری می‌باشند. در این بررسی از هیدروکسید منیزیوم به عنوان یک داروی مداخله‌کننده در فعالیت کلسیم در جهت کاهش قدرت انقباضی عضله دترسور استفاده شده است. در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به بی‌اختیاری فوریتی ادرار، بطور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند و تحت درمان با داروی هیدروکسید منیزیوم (۳۰ نفر) و دارونما (۳۰ نفر) به صورت Double blind قرار گرفتند. در این بررسی آینده‌نگر مورد - شاهدهی، بیماران گروه هدف با ۳۵۰ میلی‌گرم هیدروکسید منیزیوم (۲ بار در روز) به مدت ۱ ماه درمان شدند و علائم بالینی، نمودار ادراری روزانه و بررسی‌های اورودینامیک قبل و بعد از درمان در این بیماران ثبت شد. پس از پایان دوره درمانی ۴۰٪ از بیماران تحت درمان با دارو و ۱۶٪ از بیماران تحت درمان با دارونما از بهبود علائم رضایت داشتند که اختلاف بین ۲ گروه در این مورد از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/001$). در گروه تحت درمان با دارو قبل و بعد از درمان، در تعداد دفعات ادرار روزانه و شبانه و تعداد حملات بی‌اختیاری کاهش معنی‌داری مشاهده گردید ($p=0/001$). اما در گروه تحت درمان با دارونما این تغییر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/096$) از نظر یافته‌های اورودینامیک نیز تغییرات قابل توجهی در DPR (detrusor pressure rise) و FDV (first desire to void volume) در بیماران دارای بهبود علائم کلینیکی هر دو گروه مشاهده شد ($p<0/05$) براساس نتایج این مطالعه می‌توان گفت که هیدروکسید منیزیوم دارای اثرات مفیدی در رفع علائم بالینی بی‌اختیاری فوریتی ادرار می‌باشد.

I دکتر فرناز الماس گنج

II دکتر فرانک صانعی فرد

III *دکتر حمید شکوهی

کلیدواژه‌ها: ۱- بی‌اختیاری فوریتی ادرار ۲- هیدروکسید منیزیوم ۳- ناپایداری دترسور
۴- بررسی اورودینامیک

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر فرانک صانعی جهت دریافت مدرک دکترای تخصصی زنان و زایمان به راهنمایی دکتر فرناز الماس‌گنج و مشاوره دکتر حمید شکوهی، سال ۱۳۸۰.

(I) استادیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان فیروزآبادی، شهرری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(II) دستیار بیماری‌های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسئول).

مقدمه

بی‌اختیاری ادراری یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در زنان بخصوص زنان سالمند است (۱ و ۲).

این بیماری با شکل‌های مختلفی خود را نشان می‌دهد که شایع‌ترین آنها، بی‌اختیاری استرسی

از حد مثنانه (Mixed - form) می‌باشد (۲ و ۳). بی‌اختیاری فوریتی ادرار که به تنهایی یا همراه با بی‌اختیاری استرسی دیده می‌شود شایع‌ترین نوع بالینی بی‌اختیاری ادراری در زنان سالمند است (۲).

در بیمارانی که مشکلات نورولوژیک ندارند ناپایداری عضله دترسور (Detrusor instability) شایع‌ترین علت

گروه کنترل (تحت درمان با دارونما) مورد بررسی قرار گرفتند.

افراد هر دو گروه از نوع درمان و نحوه تاثیر دارو بی اطلاع بودند و مطالعه به صورت Double blind انجام شد.

بیماران مبتلا به عفونتهای دستگاه ادراری، پرولاپس پیشرفته ژنیتال، اختلالات نورولوژیک و سایر بیماریهای موثر بر سیر بیماری از مطالعه کنار گذاشته شدند فقط بیمارانی که از نظر کلینیکی بی اختیاری فوریتی ادرار داشتند مورد بررسی قرار گرفتند.

بیماران انتخاب شده پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک، سابقه بیماریها و علائم بیماری فعلی تحت معاینه فیزیکی قرار گرفته و آزمایشهای اولیه خون و ادرار و سونوگرافی دستگاه ادراری در آنها انجام شد هیچ یک از بیماران قبل از مراجعه تحت درمان دارویی یا هورمونی نبودند.

در تمام بیماران ثبت نمودار (چارت) ادراری و بررسی اورودینامیک قبل از شروع درمان انجام گردید.

بیماران گروه هدف که تعداد آنها ۳۰ نفر بود تحت رژیم دارویی با سوسپانسیون هیدروکسید منیزیم به میزان ۳۵۰ میلی گرم ۲ بار در روز قرار گرفتند و بیماران گروه کنترل نیز (تعداد ۳۰ نفر) سوسپانسیون مشابهی بدون وجود ماده مؤثر (Placebo) دریافت کردند.

پس از ۲ هفته از شروع درمان در صورت موفقیت آمیز نبودن رژیم درمانی دوز درمانی به ۲ برابر افزایش یافته و حداکثر تا ۱ ماه پس از شروع درمان ادامه می یافت.

بعد از پایان دوره درمانی، نمودار ادراری همه بیماران ثبت شد و براساس یک پرسشنامه میزان بهبودی علائم به صورت عدم بهبود، بهبودی خفیف، متوسط و شدید درجه بندی شد.

بیمارانی که بهبود متوسط تا زیاد علائم را داشتند تحت مطالعه اورودینامیک مجدد قرار گرفته و یافته های قبل و بعد از درمان در آنها با یکدیگر مقایسه گردید. تستهای آماری به کار رفته در این

بی اختیاری فوریتی ادرار می باشد. در این بیماران انقباض غیرارادی دترسور باعث دفع غیرمنتظره و ناگهانی ادرار بدون افزایش فشار داخل شکم می گردد (۴ و ۲).

این بیماری با گرفتن شرح حال اورولوژی، معاینه فیزیکی ثبت دفعات و حجم ادرار روزانه (فلوچارت روزانه) و ارزیابی های اورودینامیک تشخیص داده می شود.

درمان این بیماری در مراحل ابتدایی دارویی است و در موارد خاص نیاز به درمان جراحی نیز وجود دارد.

علائم بالینی اغلب به کاربردن داروهای آنتی کولینرژیک و سایر داروهای مهارکننده انقباض عضله دترسور کاهش می یابد.

پایین بودن میزان موفقیت درمانی و فراوانی عوارض جانبی داروهای مصرفی اغلب باعث عدم تحمل بیماران و وقفه درمان دارویی می گردد (۵).

این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر داروی هیدروکسید منیزیم به عنوان یک داروی بی خطر در درمان این بیماری انجام شد.

این دارو با مهار پیامهای عصبی که به عضله دترسور می رسد و نیز تأثیر بر مکانیسم اثر کلسیم موجب کاهش انقباضات عضله دترسور و کاهش علائم بالینی می گردد (۴ و ۶).

روش بررسی

این مطالعه تحلیلی به روش مورد - شاهدهی (Case-Control Experimental Study) و آینده نگر انجام شده است.

در این بررسی ۶۰ نفر از بیماران مبتلا به بی اختیاری فوریتی ادرار که به شکل پی در پی به درمانگاه زنان در بیمارستان فیروزآبادی مراجعه کرده بودند به صورت تصادفی انتخاب و در ۲ گروه هدف (تحت درمان با داروی هیدروکسید منیزیم) و

دوره درمانی کاهش یافته بطوری که اختلاف بین این متغیرها بعد از درمان نسبت به قبل از شروع درمان از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/001$).

در این گروه تعداد دفعات ادرار شبانه از ۱/۸ به ۱/۳ مرتبه، تعداد دفعات ادرار روزانه از ۱۲/۴ به ۱۰/۴ و تعداد موارد بی‌اختیاری روزانه از ۳/۲ به ۲/۳ مرتبه کاهش یافته بود.

در گروه تحت درمان با دارونما هیچ تغییری در دفعات ادرار شبانه و بی‌اختیاری روزانه بیماران، قبل و بعد از درمان ایجاد نشده بود و تنها تعداد دفعات ادرار روزانه از ۱۲/۱ به ۱۱/۹ مرتبه کاهش یافته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/096$) (جدول شماره ۲).

در گروه تحت درمان با هیدروکسید منیزیوم یافته‌های اورودینامیک قبل و بعد از درمان نشان داد که در بیماران که بهبود کلینیکی داشتند Detrusor pressure rise (DPR) از ۹/۷ به ۴ و (FDV) desir to void از ۱۶۳ به ۲۱۳ میلی‌لیتر رسیده است. این تغییرات از نظر آماری معنی دار می‌باشد ($p=0/008$).

در گروه تحت درمان با دارونما DPR از ۸/۲ به ۶/۳ و FDV از ۱۷۶ به ۲۰۷ میلی‌لیتر رسیده بود که این تغییرات نیز از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/003$).

در هر دو گروه تحت درمان با دارو و پلاسبو اختلاف بین Cystometric capacity (CC) و Micturation time (MT) ناچیز بوده ($p=0/441$) و هیچ‌گونه اختلافی بین peak flow rate (PFR) قبل و بعد از درمان وجود نداشته است (جدول شماره ۳).

مطالعه شامل: t-test, Kolmogorov-smrinov test, Mann-whitney u test, Wilcoxon signed ranks test بود.

اختلاف آماری کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

تعداد نمونه با در نظر گرفتن سطح معنی دار بودن (Significance level: ۰/۰۵ و $\text{power}=0/95$) ۲۷ مورد برای هر گروه محاسبه گردید.

نتایج

در این بررسی ۶۰ بیمار مبتلا به بی‌اختیاری فوریتی ادرار در ۲ گروه هدف و کنترل تحت بررسی قرار گرفتند.

سن بیماران، تعداد بارداری و زایمان در ۲ گروه تفاوتی نداشت (جدول شماره ۱).

از ۳۰ بیماری که تحت درمان با دارو بودند، ۱ ماه پس از شروع درمان ۱۲ بیمار علائم بهبودی (Subjective) را نشان دادند (۴۰٪).

در حالی که در ۳۰ بیمار تحت درمان با دارونما پس از گذشت ۱ ماه از شروع درمان تنها ۵ بیمار کم شدن علائم بیماری را نشان دادند (۱۶/۷٪).

اختلاف آماری بین دو گروه از نظر بهبود علائم کلینیکی معنی دار بود ($p=0/04$).

جدول شماره ۱- مقایسه سن، تعداد بارداری و زایمان در دو گروه

	تحت درمان با دارو و دارونما	
	گروه آزمایش	گروه شاهد
سن	۵۳/۷	۵۳/۱
تعداد بارداری	۴/۶	۴/۵
تعداد زایمان	۴/۲	۴/۲

در بررسی یافته‌های نمودار حجم و تعداد دفعات ادراری روزانه بیماران مشخص شد که در گروه تحت درمان با هیدروکسید منیزیوم تعداد دفعات ادرار روزانه، تعداد دفعات بی‌اختیاری و تعداد دفعات ادرار شبانه بعد از پایان

جدول شماره ۳ - بررسی تفاوت آماری میانگین یافته‌های اورودینامیک قبل و بعد از درمان در بیماران دارای بهبود کلینیکی در دو گروه تحت درمان با دارو و دارونما

P.value	گروه شاهد		P.value	گروه مورد		Urodynamic Study Parameters
	n=۵	قبل		n=۱۲	قبل	
۱/۰۰	۱۹/۴±۳/۶	۱۹/۴±۲/۸	۰/۴۴۱	۲۳/۳±۱/۶	۲۳/۰±۲/۶	PFR(ml/s)
۰/۰۶۶	۵۸/۲±۶/۲	۵۶/۰±۵/۲	۰/۰۵۵	۴۷/۹±۴/۵	۴۵/۰±۵/۱	MT(s)
۰/۰۰۴	۶/۳±۱/۴	۸/۲±۱/۷	۰/۰۰۲	۴/۰±۱/۳	۹/۷±۲/۸	DPR(cmH2O)
۰/۱۳	۴۲۷/۴±۱۸/۷	۴۲۳/۴±۱۶/۸	۰/۴۴۶	۴۰۸/۲±۲۳/۴	۴۰۷/۰±۲۱/۸	CC(ml)
۰/۰۰۴	۲۰۷/۲±۱۴/۵	۱۷۶/۸±۱۵/۴	۰/۰۰۲	۲۱۳/۳±۱۱/۹	۱۶۳±۱۷/۵	FDV(ml)

PFR=Peak Flow Rate(ml/s), MT=Micturation Time(s), DPR=Detrusor Pressure Rise(cmH2o), CC=Cystometric Capacity(ml), FDV=FirstDesire to Void Volume(ml).

بالینی بیشتر از اهداف مطالعات در این زمینه می‌باشد. در گروهی از مطالعات نشان داده شده است که افزایش یون منیزیم خارج سلولی می‌تواند اثر مشخصی در الکتروفیزیولوژی و نحوه انقباض عضله دترسور در انسان داشته باشد(۸). همچنین منیزیم انتقال کولینرژیک را در سیناپس عصبی عضلانی با تأخیر در آزاد شدن استیل‌کولین، کاهش می‌دهد(۹).

چنین مشاهداتی احتمال اثر بالقوه منیزیم را در کنترل عملکرد عضله دترسور پیشنهاد می‌کنند این بررسی نیز با در نظر گرفتن این احتمال انجام شده است. نتایج مطالعه، بهبودی قابل توجهی را در گروه درمان شده با هیدروکسید منیزیم نسبت به گروه کنترل نشان داده است.

بیماران درمان شده با هیدروکسید منیزیم بهبود قابل توجهی در یافته‌های نمودار ادراری روزانه شامل، تعداد دفعات تکرار ادرار و حملات بی‌اختیاری داشته‌اند. بعضی از یافته‌های اورودینامیک مانند FDV و DPR در بیماران هردو گروه با بهبودی subjective، تغییر قابل توجهی

بحث

داروهای زیادی در درمان بی‌اختیاری فوریتی ادرار به کار می‌روند که مهمترین آنها داروهای آنتی‌کولینرژیک، داروهای شل‌کننده عضلانی، آنتاگونیست‌های کلسیم بازکننده‌های کانال پتاسیم، مهارکننده‌های پروستاگلاندین، آنتاگونیست‌های β آدرنرژیک و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای می‌باشند(۱ و ۳ و ۵).

این داروها براساس ویژگیهای خاص بیماران و شدت بیماری با دوز و در نوبتهای مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرند. صرف‌نظر از میزان موفقیت این داروها در رفع علائم بیماری و عوارض جانبی آنها (بخصوص داروهای آنتی‌کولینرژیک) از عوامل اصلی عدم تحمل بیماران و وقفه استفاده از این داروها می‌باشند(۷). به همین دلیل تلاش برای دسترسی به داروهای دارای عوارض جانبی کمتر و اثرات

جدول شماره ۲ - بررسی تفاوت آماری یافته‌های داشته‌اند. رهیادروکسید منیزیم ربحوبی رتوسط گبیماران تحت‌محل درمان با دارو و دارونما قبل و بعد از درمان (نشان داده شده عوارض جانبی مثل اسهال و غیره گزارش نشده است و همه بیماران با بهبود علائم، تمایل به ادامه دارو داشته‌اند.

P.value	گروه مورد		P.value	گروه شاهد		Freq/Vol Chart Parameters
	n=۳۰	قبل		n=۹	قبل	
۰/۰۰۱	۱/۳±۱/۰	۱/۸±۱/۰	۰/۰۰۱	۱/۴±۰/۹	۱/۴±۰/۹	NNE
۰/۰۰۱	۲/۳±۱/۲	۳/۲±۱/۰	۰/۰۰۱	۱/۴±۰/۹	۱/۴±۰/۹	IED
۰/۰۰۱	۱۰/۴±۲/۳	۱۲/۴±۱/۲	۰/۰۰۱	۱۱/۹±۱/۶	۱۲/۱±۱/۲	FOM

FED=Incontinance Episodes per Day, FOM=Frequency of Micturation, NNE=Number of Nocturnal Episodes.

اختیاری فوریتی ادرار در نظر گرفت. از آنجائیکه سایر داروهای به کار رفته در این زمینه اثرات آنتی کولینرژیک

داشته و استفاده از آنها در افراد با بیماری زمینه‌ای مثل بیماریهای قلبی محدود می‌باشد، هیدروکسید منیزیم می‌تواند انتخاب باارزشی برای بهبود علائم در این افراد باشد. پیشنهاد می‌شود که بررسیهای بیشتری برای تعیین اثر و بهترین دوز دارو در درمان بی‌اختیاری فوریتی ادرا (urge incontinence) انجام شود.

منابع

- 1- Jeffcoate TNA, Francis WJ: Urgency incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 94: 604.
- 2- Steers WD: Physiology of the urinary bladder, In Walsh PC, Retik AB, Stameny TA, Campbell MF; *Campbells Urology*, 6th ed, Philadelphia, WB Saunders 1992, PP: 142.
- 3- Sandvik H, Hunskaar S, Vanvik A, Bratt H, Seim A, Hermstad R: Diagnostic classification of female urinary incontinence: an epidemiological survey corrected for validity. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1995, 48, (3):339-43.
- 4- Brading AF: Physiology of the urinary tract smooth muscle. In Webster G, Kilby R, King L, Goldwasser B. *Reconstructive Urology*. 1st ed, Boston, Blackwell Science Inc., February, 1993, PP:15.
- 5- Gruneberger A: Treatment of Motor Urge Incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride, *Br J Obstet Gynaecol*, 1984, 91: 275.
- 6- Gordon D, Groutz A, Ascher Landsberg J, Lessing JB, Darid MP, Razzo: Double-blind, placebo-controlled study of magnesium hydroxide for treatment of sensory urgency and detrusor instability: preliminary results, *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, Jun, 105: 667-9.
- 7- Ulmsten U, Anderson KE: Diagnostic and therapeutic aspects of urge incontinence in women, *Urol Int*, 1997 24:33.
- 8- Montgomery BS, Thomas PJ, Fry CH. The action of extracellular magnesium on isolated human detrusor muscle function, *Br J Urol*, 1989; 141: 174.
- 9- Del Castillo J and Katz B, The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings, *J Physiol*, 1954; 124: 553- 559.

THE EFFECTS OF MAGNESIUM HYDROXIDE ON URGE INCONTINENCE

I *II* *III*
F. Almasganj, MD *F. Saneifard, MD* **H. Shokoohi, MD*

ABSTRACT

Urge incontinence(UI) is the most common clinical types of urinary incontinence in elderly women. In neurologically normal patients, detrusor instability(DI) is a common cause of UI. Treatment of this condition is primarily pharmacologic(Anticholinergics, Calcium antagonists), with surgical options being reserved for selected patients. In an experimental double- blined placebo- controlled study the symptoms, micturation variables and cystometry results were compared before and after of treatment. Twelve of 30 (40%) in drug group(D) considered themselves improved and 60% unchanged. Of the 30 women in the placebo group(P) only 16.7% considered themselves improved, a statistically significant response in favor of the drug group($p=0.001$). Micturation variables were statistically changed in favor of magnesium hydroxide. In drug group, number of nocturnal episodes changed from 1.8 to 1.3 times per daytime, frequency changed from 12.4 to 10.4 and daytime incontinence changed from 3.2 to 2.3 times. In placebo group these changes is not significant($P=0.096$). Among drug and placebo groups changes in detrusor pressure rise and first sensation volume before and after treatment is statistically significant but other parameters showed no statistically significant differences in any category. In conclusion magnesium hydroxide was more effective than placebo but note that this improvement was much more apparent on subjective assesment than on objective evaluation of cystometric and micturation data.

Key Words: 1) Urge incontinence 2) Magnesium hydroxide 3) Overactive bladder 4) Urodynamic study

This article is the summary of the thesis of specialty in obstetrics and Gynecology of F.Saneifard,MD under supervision of F.Almasganj,MD and consultation with H.Shokoohi,MD, 2001.

I) Assistant professor of obstetrics and Gynecology, Firooz Abadi Hospital, Shahre-Ray, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

II) Resident of obstetrics and Gynecology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

*III) General Physician, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author).*