

# بررسی اثرات هیدروکسید منیزیوم در درمان بی اختیاری فوریتی ادرار

## چکیده

بی اختیاری فوریتی ادرار شایعترین نوع بی اختیاری ادرار در زنان سالمند است. داروهای آنتی کولینرژیک و داروهای مهارکننده اثرات کلسیم از مهمترین داروهای مورد استفاده در درمان این بیماری می باشند. در این بررسی از هیدروکسید منیزیوم به عنوان یک داروی مداخله کننده در فعالیت کلسیم در جهت کاهش قدرت انقباضی عضله دترسور استفاده شده است. در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به بی اختیاری 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 قوار گرفتند. در این بررسی آینده‌نگر مورد - شاهدی، 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  $\%40$  از بیماران تحت درمان با دارو و  $\%16/7$  از بیماران تحت درمان با دارونما از بهبود علائم رضایت داشتند که اختلاف بین ۲ گروه در این مورد از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0/001$ ). در گروه تحت درمان با دارو قبیل و بعد از درمان، در تعداد دفعات ادرار روزانه و شبانه و تعداد حملات بی اختیاری کاهش معنی دار مشاهده گردید ( $p=0/001$ ). اما در گروه تحت درمان با دارونما این تغییر آماری معنی دار نبود ( $P=0/096$ ) از نظر یافته های اورودینامیک نیز تغییرات قابل توجهی در (DPR detrusor pressure rise) و (FDV first desire to void volume) براساس نتایج این مطالعه می توان گفت که هیدروکسید منیزیوم دارای اثرات مفیدی در رفع علائم بالینی بی اختیاری فوریتی ادرار می باشد.

کلیدواژه ها: ۱- بی اختیاری فوریتی ادرار ۲- هیدروکسید منیزیوم ۳- ناپایداری دترسور  
۴- بررسی اورودینامیک

دکتر فرناز الماس گنج I  
دکتر فرانک صانعی فرد II  
دکتر حمید شکوهی III

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

(I) استادیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان فیروزآبادی، شهری، 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).

از حد مثانه (Mixed – form) می باشد (۲و۳). بی اختیاری فوریتی ادرار که به تنها یا همراه با بی اختیاری استرسی دیده می شود شایعترین نوع بالینی بی اختیاری ادراری در زنان سالمند است (۲). در بیمارانی که مشکلات نورولوژیک ندارند ناپایداری عضله دترسور (Detrusor instability) شایعترین علت

## مقدمه

بی اختیاری ادراری یکی از شایعترین بیماریها در زنان بخصوص زنان سالمند است (۱و۲).

این بیماری با شکلهای مختلفی خود را نشان می دهد که شایعترین آنها، بی اختیاری استرسی

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

افراد هردو گروه از نوع درمان و نحوه تاثیر دارویی اطلاع بودند و مطالعه به صورت Double blind انجام شد.

بیماران مبتلا به عفونتهای دستگاه ادراری، پرولاپس پیشرفتی ژنتیک، اختلالات نوروولژیک 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 منیزیوم به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم 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 موفقیت‌آمیز نبودن رژیم درمانی دوز درمانی به ۲ برابر افزایش یافته و حداقل تا ۱ ماه پس از شروع درمان ادامه می‌یافتد.

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

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

بی اختیاری فوریتی ادرار می‌باشد. در این بیماران انقباض غیرارادی دترسور باعث دفع غیرمنتظره و ناگهانی ادرار بدون افزایش فشار داخل شکم می‌گردد(۴و۵).

این بیماری با گرفتن شرح حال اورولوژی، معاینه فیزیکی ثبت دفعات و حجم ادرار روزانه (فلوچارت روزانه) و ارزیابی‌های اورودینامیک تشخیص داده می‌شود.

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 آنتی‌کولینرژیک و سایر داروهای مهارکننده انقباض عضله دترسور کاهش می‌یابد.

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

این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر داروی هیدروکسیدمنیزیوم به عنوان یک داروی بی‌خطر در درمان این بیماری انجام شد.

این دارو با مهار پیامهای عصبی که به عضله دترسور می‌رسد و نیز تأثیر بر مکانیسم اثر کلسیم موجب کاهش انقباضات عضله دترسور و کاهش علائم بالینی می‌گردد(۴و۶).

### روش بررسی

این مطالعه تحلیلی به روشنود - شاهدی (Case-Control Experimental Study) و آینده نگار انجام شده است.

در این بررسی ۶۰ نفر از بیماران مبتلا به بی اختیاری فوریتی ادرار که به شکل پی‌درپی 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  $1/8$  به  $1/3$  مرتبه، تعداد دفعات ادرار روزانه از  $12/4$  به  $10/4$  و تعداد موارد بی اختیاری روزانه از  $3/2$  به  $2/2$  مرتبه کاهش یافته بود.

در گروه تحت درمان با دارونما هیچ تغییری در دفعات ادرار شبانه و بی اختیاری روزانه بیماران، قبل و بعد از درمان ایجاد نشده بود و تنها تعداد دفعات ادرار روزانه از  $12/1$  به  $11/9$  مرتبه کاهش یافته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ( $P=0.096$ ) (جدول شماره ۲۵).

در گروه تحت درمان با هیدروکسید منیزیوم یافته های اورودینامیک قبل و بعد از درمان نشان داد که در بیمارانی که بهبود کلینیکی داشتند (FDV) Detrusor pressure rise(DPR) از  $9/7$  به  $4$  و (desir to void) از  $163$  به  $213$  میلی لیتر رسیده است. این تغییرات از نظر آماری معنی دار می باشد ( $p=0.008$ ).

در گروه تحت درمان با دارونما DPR از  $8/2$  به  $6/3$  و FDV از  $176$  به  $207$  میلی لیتر رسیده بود که این تغییرات نیز از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0.003$ ).

در هردو گروه تحت درمان با دارو و پلاسبو اختلاف بین Cystometric capacity(CC) و Micturition time (MT) ناچیز بوده ( $p=0.441$ ) و هیچ گونه اختلافی بین peak flow rate(PFR) قبل و بعد از درمان وجود نداشته است (جدول شماره ۳).

t-test, Kolmogorov-smirnov test, Mann-whitney u test, Wilcoxon signed ranks test بود.

اختلاف آماری کمتر از  $0.05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. تعداد نمونه با در نظر گرفتن سطح معنی دار بودن (power = 0.95) Significance level: 0.05 ۲۷ مورد برای هر گروه محاسبه گردید.

## نتایج

در این بررسی ۶۰ بیمار مبتلا به بی اختیاری 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	تعداد زایمان	تعداد بارداری
میانگین	میانگین	خطای معیار	میانگین	میانگین
۵۲/۷	۵۲/۱	۱/۶	۴/۲	۴/۶
۴/۲	۴/۵	۰/۳۲	۰/۳۰	۰/۲۶

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

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

گروه شاهد			گروه مورد			Urodynamic Study
P.value	n=۵	بعد	P.value	n=۱۲	قبل	Parameters
۱/۰۰	۱۹/۴±۳/۶	۱۹/۴±۲/۸	۰/۴۴۱	۲۳/۲±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)
۰/۰۴	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)
۰/۰۴	۲۰۷/۲±۱۴/۵	۱۷۶/۸±۱۵/۴	۰/۰۰۲	۲۱۳/۲±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 می باشد. در گروهی از مطالعات نشان داده شده است که افزایش یون منیزیم خارج سلولی می تواند اثر مشخصی در الکتروفیزیولوژی و نحوه انقباض عضله دترسور در انسان داشته باشد(۸). همچنین منیزیم انتقال کولینرژیک را در سینپاپ عصبی عضلانی با تأخیر در آزاد شدن استیل کولین، کاهش می دهد(۹).

چنین مشاهداتی احتمال اثر بالقوه منیزیم را در کنترل عملکرد عضله دترسور پیشنهاد می کنند این بررسی نیز با درنظر 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 یافته های نمودار ادراری روزانه شامل، تعداد دفعات تکرار ادرار و حملات بی اختیاری داشته اند. بعضی از یافته های اورودینامیک مانند DPR و FDV در بیماران هردو گروه با بهبودی subjective، تغییر قابل توجهی

بیماران درمان شده با هیدروکسید منیزیم بهبودی را می تواند اثراً از درمان با دارو و دارونما قبل و بعد و عوارض جانبی مثل اسهال و غیره گزارش نشده است و همه بیماران با بهبود غالب، تمایل به ادامه دارو

P.value	داشته اند	قبل	P.value	داشته اند	قبل
۰/۰۶	۱/۰۰۱	۱/۴±۰/۹	۰/۰۰۱	۱/۰۰۱	۱/۳±۱/۰
۰/۰۰۱	بنابراین میتوان هیدروکسید منیزیم را به عنوان داروی IED	۲/۳±۱/۲	۰/۰۰۱	بنابراین میتوان هیدروکسید منیزیم را به عنوان داروی FOM	۳/۲±۱/۰
۰/۰۰۱	از این نظر گرفت. از آنجائیکه سایر داروهای به کار رفته در این زمینه اثرات آنتی کولینرژیک	۱۰/۴±۲/۳	۰/۰۰۱	از این نظر گرفت. از آنجائیکه سایر داروهای به کار رفته در این زمینه اثرات آنتی کولینرژیک	۱۲/۴±۱/۲

IED=Incontinence Episodes per Day, FOM=Frequency of Micturition, NNE=Number of Nocturnal Episodes.

اختیاری فوریتی ادرار در نظر گرفت. از آنجائیکه سایر

داروهای به کار رفته در این زمینه اثرات آنتی کولینرژیک

**جدول شماره ۲ -** بررسی تفاوت آماری یافته های داشته اند درمان با دارو و دارونما قبل و بعد و عوارض جانبی مثل اسهال و غیره گزارش نشده است و همه بیماران با بهبود غالب، تمایل به ادامه دارو

P.value	داشته اند	قبل	P.value	داشته اند	قبل	Freq/Vol Chart
گروه مورد						n=۲۰
۰/۰۶	۱/۰۰۱	۱/۴±۰/۹	۰/۰۰۱	۱/۰۰۱	۱/۳±۱/۰	NNE
۰/۰۰۱	بنابراین میتوان هیدروکسید منیزیم را به عنوان داروی IED	۲/۳±۱/۲	۰/۰۰۱	بنابراین میتوان هیدروکسید منیزیم را به عنوان داروی FOM	۳/۲±۱/۰	
۰/۰۰۱	از این نظر گرفت. از آنجائیکه سایر داروهای به کار رفته در این زمینه اثرات آنتی کولینرژیک	۱۰/۴±۲/۳	۰/۰۰۱	از این نظر گرفت. از آنجائیکه سایر داروهای به کار رفته در این زمینه اثرات آنتی کولینرژیک	۱۲/۴±۱/۲	

### بحث

داروهای زیادی در درمان بی اختیاری فوریتی ادرار به کار می روند که مهمترین آنها داروهای آنتی کولینرژیک، داروهای شل کننده عضلانی، آنتاگونیست های کلسیم بازکننده های کانال پتاسیم، مهارکننده های پروستاگلاندین، آنتاگونیست های  $\beta$  آدرنرژیک و ضد افسردگی های سه حلقه ای می باشند(۱ و ۳ و ۵).

این داروها بر اساس ویژگی های خاص بیماران و شدت بیماری با دوز و در نوبتها مختلفی مورد استفاده قرار می گیرند. صرف نظر از میزان موفقیت این داروها در رفع علائم بیماری و عوارض جانبی آنها (بخصوص داروهای آنتی کولینرژیک) از عوامل اصلی عدم تحمل بیماران و وقفه استفاده از این داروها می باشند(۷). به همین دلیل تلاش برای دسترسی به داروهای دارای عوارض جانبی کمتر و اثرات

داشته و استفاده از آنها در افراد با بیماری زمینه‌ای مثل بیماریهای قلبی محدود می‌باشد، هیدروکسیدمنیزیوم می‌تواند انتخاب بالارزشی برای بهبود علائم در این افراد باشد.

پیشنهاد می‌شود که بررسیهای بیشتری برای تعیین اثر و بهترین دوز دارو در درمان بی اختیاری 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, 6<sup>th</sup> ed, philadelphia, WB Saunders 1992, PP: 142.
- 3- Sandvik H, Hunskaar S, Vanvik A, Bratt H, Seim A, Hermstad R: Diagnostic classificatios 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

<sup>I</sup>  
*F.Almasganj, MD*    <sup>II</sup>  
*F. Saneifard, MD*    <sup>III</sup>  
*\*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- blinded placebo- controlled study the symptoms, micturition 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( $p=0.001$ ). Micturition 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 assessment than on objective evaluation of cystometric and micturition 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).