

بررسی تاثیر داروی تامسولوسین در درمان طبی سنگ‌های دیستال حالب

دکتر منصور علیزاده^۱، دکتر محمدرضا محمدی فلاح^۲، دکتر مهدی شکوهی^۳، دکتر امیرحسین شرفی^۴، دکتر منوچهر مقصودی^۵

تاریخ دریافت ۸۶/۱۰/۰۲ تاریخ پذیرش ۸۷/۰۱/۲۴

چکیده

پیش زمینه و هدف: بررسی تاثیر داروی تامسولوسین در درمان طبی سنگ‌های دیستال حالب
مواد و روش کار: در کل تعداد ۹۶ بیمار با سنگ ناحیه دیستال حالب یا UVJ^۱ به‌طور تصادفی به دو گروه مطالعه (۵۰ بیمار) و شاهد (۴۶ بیمار) تقسیم شدند. بیماران گروه شاهد فقط مجاز به مصرف آزادانه مایعات (هیدراتاسیون) و شیاف مسکن ایندومتاسین ۱۰۰ میلی‌گرم هنگام درد بودند. به بیماران گروه مطالعه علاوه بر هیدراتاسیون و مسکن روزانه ۰/۴ میلی‌گرم کپسول تامسولوسین تجویز شد. تمام بیماران از نظر مقدار مسکن مصرفی، دفع سنگ و مدت زمان دفع سنگ مورد بررسی قرار گرفتند.
یافته‌ها: دفع خودبه‌خودی سنگ در ۶۲/۵ درصد (۳۰ نفر از ۴۶ نفر) از افراد گروه شاهد و ۸۲ درصد (۴۱ نفر از ۵۰ نفر) از گروه مطالعه رخ داد که تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0.05$). متوسط زمان دفع سنگ در گروه شاهد $4/7 \pm 8/03$ روز (محدوده زمانی ۲ تا ۲۸ روز) و در گروه مطالعه $3/7 \pm 5/07$ روز (محدوده زمانی ۱ تا ۲۳ روز) می‌باشد که اختلاف معنی‌داری نشان دادند ($P < 0.05$). متوسط میزان مصرف مسکن در گروه شاهد $2/3 \pm 4/31$ در گروه مطالعه $1/48 \pm 2/15$ عدد می‌باشد که تفاوت معنی‌داری داشتند ($P < 0.05$).
بحث و نتیجه گیری: در این مطالعه گر چه افزودن داروی تامسولوسین به درمان conservative سنگ‌های دیستال حالب در دفع سنگ‌های دیستال حالب اختلاف معنی‌داری بین دو گروه شاهد و مطالعه نشان نداد، اما در کاهش مدت زمان دفع سنگ، کاهش درد بیماران، و نیز کاهش نیاز به مسکن سودمند بوده است.

کل واژگان: سنگ دیستال حالب، تامسولوسین، درمان طبی

مجله پزشکی ارومیه، دوره نوزدهم، شماره چهارم، ص ۳۳۳-۳۳۰، زمستان ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، گروه ارولوژی، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۷۵۵۵

E-mail: mrmf222tir@msn.com

مقدمه

روش‌های کمتر تهاجمی مانند ESWL و اورترسکوپی گران هستند در ضمن عوارضی هم دارند (۲).
درمان دارویی به‌علت هزینه و عوارض کمتر همواره مورد توجه بوده است.
آنتاگونیست‌های α_1 آدنرژیک با کاهش تون پایه و کاهش انقباض حالب، دفع سنگ‌های حالب را تسریع می‌کنند (۳).

سنگ‌های سیستم ادراری شایع هستند، سنگ‌های سیستم ادراری ۸-۱۵ درصد جمعیت آمریکای شمالی و اروپا را مبتلا می‌کنند (۱).
بروز سنگ‌های سیستم ادراری رو به افزایش است. با توجه به شیوع سنگ‌های ادراری درمان آن‌ها همیشه جزو معضلات پزشکی بوده است.

^۱ استادیار ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۲ دانشیار ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۳ رزیدنت ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ رزیدنت ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۵ رزیدنت ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۶ Ureterovesical junction

به صورت تصادفی به دو گروه شاهد (۴۶ نفر) و گروه مطالعه (۵۰ نفر) تقسیم شدند.

به افراد گروه مطالعه روزانه ۰/۴ mg تامسولوسین خوراکی ساخت شرکت Omnic تجویز شد.

زمان تجویز تامسولوسین صبح‌ها بوده، مدت تجویز آن تا زمان دفع سنگ و یا در صورت عدم دفع سنگ تا چهار هفته پس از شروع مطالعه بود.

به تمام بیماران از هر دو گروه اجازه استفاده از درمان symptomatic شیفاف ایندومتاسین ۱۰۰ mg به صورت PRN (در صورت درد غیر قابل تحمل) داده شد و به تمام بیماران از هر دو گروه تاکید شد که روزانه دو لیتر آب بیاشامند. میزان دفع سنگ، حملات درد و مقدار دوز مسکن مصرفی مورد بررسی قرار گرفت و تمام بیماران از هر دو گروه هر دو هفته یکبار با U/C و U/A و سونوگرافی از نظر دفع سنگ و عوارض احتمالی ناشی از سنگ حالب مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت مشاهده عوارض دارو، در پرونده بیماران ثبت شد و بیمارانی که پس از ۴ هفته دفع خودبه‌خودی سنگ دیستال حالب را نداشتند جهت انجام TUL^۷ معرفی گردیدند.

داده‌ها از نظر ۱- اندازه و محل سنگ حالب ۲- درجه هیدرونفروز ۳- میزان دفع سنگ ۴- زمان دفع سنگ ۵- مقدار مصرف مسکن ۶- عوارض احتمالی ناشی از سنگ در طی زمان مطالعه ۷- عوارض احتمال ناشی از دارو یا عدم تحمل آن ثبت و جهت انجام تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت.

در پژوهش حاضر که به صورت طرح کارآزمایی بالینی صورت گرفت ابتدا توصیف آماری شامل درصد و میانگین و انحراف معیار صورت گرفت سپس استنباط آماری بر پایه روش‌های پارامتری (T-Test و واریانس) به دست آمد. در تجزیه و تحلیل داده‌ها خطای آماری در حد ۰/۰۵ معنی دار قلمداد شد.

از نرم افزار SPSS, Exell 2003 جهت تحلیل داده‌ها استفاده شد. در مطالعات قبلی ایمن بودن داروی تامسولوسین به اثبات رسیده است و نیز safe بودن درمان انتظاری برای درمان‌های سنگ‌ها کوچک دیستال حالب مورد تایید قرار گرفته است.

نتایج

در این تحقیق گروه مطالعه به تعداد ۵۰ نفر (۲۱ نفر زن و ۲۹ نفر مرد؛ محدوده سنی ۵۰-۲۰ سال) و گروه شاهد ۴۶ نفر (۱۴ نفر زن و ۳۲ نفر مرد، و محدوده سنی ۵۴-۱۹ سال) انتخاب گشتند. متوسط اندازه سنگ به ترتیب در گروه مطالعه و شاهد برابر

اثر آن‌ها با مهار رسپتورهای عضله صاف حالب صورت می‌گیرد (۴). ما در این مطالعه، ۱۰۲ بیمار ۱۸ تا ۶۰ ساله را از نظر دفع سنگ دیستال حالب با درمان دارویی بررسی کردیم.

مواد و روش کار

در این مطالعه کارآزمایی بالینی^۱ تعداد ۱۰۲ بیمار بین سنین ۱۸ تا ۶۰ سال که از آبان ماه ۱۳۸۵ تا آخر اردیبهشت ۱۳۸۶ به علت رنال کولیک با سنگ حالب ۳ تا ۶ میلی‌متری دیستال حالب یا UVJ به درمانگاه ارولوژی، مرکز رادیولوژی یا اورژانس بیمارستان امام خمینی ارومیه مراجعه کرده بودند پس از شرح حال و معاینه از نظر سلامت عمومی جهت انجام طرح انتخاب شدند. از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد.

از این تعداد ۶ نفر به دلیل عدم همکاری در طی مراحل مختلف مطالعه (در مراجعه به موقع یا عدم مصرف منظم دارو و یا عدم دسترسی به بیمار) از طرح خارج شدند و در نهایت ۹۶ بیمار در مطالعه باقی ماندند.

معیارهای خروج از مطالعه^۲: شامل موارد ذیل بودند:

۱- UTI^۳ - سنگ‌های radiolucent در KUB^۴ - هیدرونفروز شدید (گرید ۲ و ۳) در سونوگرافی - ۴- دیابت (FBS بیشتر از ۱۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) - ۵- بیماران دارای سابقه بیماری زخم پپتیک - ۶- فشار خون سیستولیک کمتر ۱۰۰ mmHg - ۷- مصرف کنندگان داروهای calcium antagonist - ۸- بیماران دارای سابقه عمل جراحی بر روی دیستال حالب - ۹- بیماران تک کلیه ای - ۱۰- کراتینین بالای ۱/۴ mg/dl در مردان و ۱/۲ mg/dl در زنان - ۱۱- درد مقاوم به درمان نگهدارنده (عدم تحمل بیمار) - ۱۲- بیماران با عدم تحمل داروهای NSAID یا بروز عوارض داروی تامسولوسین ضمن مطالعه - ۱۳- انصراف بیمار در هر زمان از مراحل مطالعه - ۱۴- بروز هرگونه عارضه پیش بینی نشده (عدم تحمل دارو، NSAID یا تامسولوسین) در طول مطالعه - ۱۵- حاملگی. بیماران قبل از ورود به مطالعه از نظر بالینی به‌طور کامل مورد معاینه و بررسی قرار گرفتند و نحوه انجام مطالعه و درمان مختلف سنگ دیستال حالب برای آنها شرح داده شد. تمامی بیماران قبل از شروع مطالعه با KUB و سونوگرافی سیستم ادراری مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند و اندازه و محل سنگ و درجه هیدرونفوز کلیه در آنها ثبت شد. برای بیماران BUN، FBS، Creatinine، CBC، U/A^۵، U/C^۶ درخواست گردید و بیماران

^۱ Clinical Trial

^۲ exclusion criteria

^۳ Urinary tract infection

^۴ Kidney ureter bladder

^۵ Urine analysis

^۶ Urine culture

^۷ Trans ureteral lithotripsy

تامسولوسین دیده شد که شامل سردرد، اسهال، گیجی و اختلال در انزال بود (۸).

Dellabella و همکارانش ۲۱۰ بیمار را بررسی کردند. بیماران به سه گروه تقسیم شدند گروه یک داروی ضد اسپاسم (phloroglucinol)، گروه دوم تامسولوسین و گروه سوم نیفیدپین (بلوک کننده کلسیم) دریافت کردند.

هر ۳ گروه ۲۸ روز پی گیری شدند. گروهی که تامسولوسین می گرفتند سنگ را زودتر دفع کردند و مسکن کمتری دریافت کردند. در گروهی که تامسولوسین می گرفتند هیچ کس برای رنال کولیک بستری نشد (۹).

در مطالعه دیگر ۳ نوع مهار کننده α با هم مقایسه شدند: تامسولوسین - ترازوسین - دگرازوسین در سه گروه مطالعه شده سرعت دفع سنگ در گروه تامسولوسین بیشتر و مصرف مسکن کمتر بود ولی میزان دفع سنگ در ۳ گروه یکسان بود (۱۰).

در مطالعه حاضر دفع خودبه خودی سنگ در ۶۲/۵٪ (۳۰ نفر از ۴۶ نفر) از افراد گروه شاهد و ۸۲٪ (۴۱ نفر از ۵۰ نفر) از گروه مطالعه رخ داد که تفاوت معنی داری ندارد. با این حال متوسط زمان دفع سنگ در گروه دریافت کننده تامسولوسین کمتر از گروه شاهد بود که در تایید نتایج مطالعات گذشته می باشد. علاوه بر این متوسط میزان مصرف مسکن در گروه مطالعه کاهش چشم گیری در مقایسه با گروه شاهد نشان داد که مطابق پژوهش های ذکر شده در بالا می باشد.

بنابراین با توجه به این مطالعه و مطالعات ذکر شده در بالا و با توجه به این که استفاده از تامسولوسین عوارض مهمی را نشان نداده است، به نظر می رسد که تجویز تامسولوسین به بیماران مبتلا به سنگ های دیستال حالب که دارای عفونت، درد غیرقابل تحمل یا نارسایی کلیه نباشند و کنتراستیکاسیون مصرف دارو را هم نداشته باشند جهت تسریع دفع خودبه خودی سنگ، کاهش زمان دفع و نیز کاهش مصرف مسکن مناسب باشد.

پیشنهاد می گردد که در آینده مطالعه ای با تعداد نمونه بیشتر طراحی گردد، تا احتمال تأثیر داروی تامسولوسین در میزان دفع سنگ های حالب به طور قوی تری بررسی گردد.

References

1. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. J Urol 2003; 170: 2202-5.

۰/۹۳± ۴/۶ و ۰/۸۳± ۴/۸۱ می باشد. سن و اندازه سنگ در دو گروه مطالعه و شاهد اختلاف معنی داری نشان نداده اند ($P = 0/3$). در طی زمان مطالعه هیچ گونه عارضه (مانند UTI، تب، اروپاتی انسدادی، وخیم شدن علائم و عوارض دارویی تامسولوسین یا ایندومتاسین که نیاز به قطع دارو باشد) مشاهده نشد.

دفع خودبه خودی سنگ در ۶۲/۵٪ (۳۰ نفر از ۴۶ نفر) از افراد گروه شاهد و ۸۲٪ (۴۱ نفر از ۵۰ نفر) از گروه مطالعه رخ داد که تفاوت معنی داری نداشتند ($P = 0/37$). متوسط زمان دفع سنگ در گروه شاهد ۴/۷ ± ۸/۰۳ روز (محدوده زمانی ۲ تا ۲۸ روز) و در گروه مطالعه ۳/۷ ± ۵/۰۷ روز (محدوده زمانی ۱ تا ۲۳ روز) می باشد که اختلاف معنی داری نشان دادند ($P = 0/01$). وقتی دفع سنگ در دو گروه از نظر اندازه سنگ مقایسه شد، اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P > 0/05$). متوسط میزان مصرف مسکن در گروه شاهد ۲/۳ ± ۴/۳۱ عدد (۱ تا ۱۰ عدد) و در گروه مطالعه ۱/۴۸ ± ۲/۱۵ عدد (۰ تا ۵ عدد) می باشد که تفاوت معنی داری نداشتند ($P = 0/14$).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه Hollingsworth و همکاران، اثر بلوک کننده های کلسیم و مهار کننده های گیرنده α_1 بر دفع سنگ حالب مشاهده شده است ($P < 0.001$) (۵).

Cervenakov و همکارانش ۱۰۲ بیمار با سنگ سیستم ادراری تحتانی را مورد بررسی قرار دادند بیماران دو گروه شدند. یک گروه درمان استاندارد و گروه دیگر درمان استاندارد + تامسولوسین را دریافت کردند. در نهایت مشخص شد اضافه کردن تامسولوسین به درمان استاندارد به دفع سنگ کمک می کند (۶).

Kupeli و همکارانش ۷۸ بیمار با سنگ دیستال حالب را بررسی کردند. تفاوت معنی داری در میزان دفع سنگ بین گروه شاهد و گروهی که تامسولوسین مصرف می کردند. مخصوصاً در سایزهای بزرگتر، وجود نداشت (۷).

در مطالعه Resim و همکارانش نیز ۶۰ بیمار با سنگ دیستال حالب به دو گروه تقسیم شدند.

دو گروه در سایز سنگ یکسان بودند. گروهی که تامسولوسین دریافت کرده بودند در مدت دفع سنگ کمتر مسکن مصرف کرده بودند. کولیک های حالبی کمتری داشتند. در چند نفر عارضه

2. Lotan Y, Gettman MT, Roehrborn CG, Cadeddu JA, Pearle MS. Management of ureteral calculi: a cost comparison and decision making analysis. J Urol 2002; 167:1621-9.

3. Danuser H, Weiss R, Abel D, Walter B, Scholtysik G, Mettler D. Systemic and topical drug administration in the pig ureter: effect of phosphodiesterase inhibitors alpha1, beta and beta2-adrenergic receptor agonists and antagonists on the frequency and amplitude of ureteral contractions. *J Urol* 2001; 166: 714-20.
4. Sigala S, Dellabella M, Milanese G, Fornari S, Faccoli S, Palazzolo F, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 142-8.
5. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 1171-9.
6. Cervenakov I, Fillo J, Mardiak J, Kopecny M, Smirala J, Lepies P. Speedy elimination of ureterolithiasis in lower part of ureters with the alpha 1-blocker-tamsulosin. *Int Urol Nephrol* 2002;34; 25-9.
7. Kupeli B, Irkilata L, Gurocak S, Tunc L, Kirac M, Karaoglan U, et al. Does tamsulosin enhance lower ureteral stone clearance with or without shock wave lithotripsy? *Urol J* 2004; 64: 1111-5.
8. Resim S, Ekerbicer X, Ciftci A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. *Int J Urol* 2005; 12: 615-20.
9. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol* 2005; 174: 167-72.
10. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Tuglu D, Ferhat M, Basar H. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol* 2005; 173: 2010-2.