

بررسی تأثیر ترازوسین و پردنیزولون در دفع سنگ‌های دیستال حالب علامت‌دار

دکتر اسعد مرادی*؛ دکتر محمودرضا مرادی^۱ و دکتر علی کمالاتی^۲

خلاصه

مقدمه: اخیراً نشان داده شده است که بلوک‌کننده‌های آلفا - ۱ آدرنرژیک باعث افزایش میزان دفع خودبه‌خودی سنگ‌های دیستال حالب می‌شوند. در این مطالعه نقش ترازوسین به عنوان یک بلوک‌کننده آلفا ۱- آدرنرژیک همراه با پردنیزولون در درمان طبی سنگ‌های دیستال حالب علامت‌دار ارزیابی شده است.

روش: تعداد ۱۰۶ بیمار بین ۶۸-۲۰ سال (میانگین ۳۹/۰۵ سال) که مبتلا به سنگ دیستال حالب علامت‌دار با قطر ۱۰-۵ میلی‌متر بودند، در این مطالعه آینده‌نگر بررسی شدند. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه درمان تحت درمان با ترازوسین و پردنیزولون (هر کدام ۵ میلی‌گرم روزانه) و گروه شاهد تنها تحت درمان با مسکن قرار گرفتند. همزمان به بیماران توصیه به نوشیدن آب نیز شد (هیدراسیون). برای جلوگیری از عوارض جانبی درمان طولانی مدت با کورتون، طول دوره درمانی ۱۰ روز در نظر گرفته شد. میزان دفع سنگ در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن، جنس و محل سنگ تفاوتی با یکدیگر نداشتند. در گروه درمان قطر سنگ $7/45 \pm 1/705$ میلی‌متر و در گروه شاهد، $6/7 \pm 1/75$ میلی‌متر بود. میزان دفع سنگ در گروه درمان و شاهد به ترتیب $3/62\%$ و $7/37\%$ بود که تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان می‌داد ($P < 0/001$). در گروه درمان تعداد حمله‌های درد و میزان مصرف مسکن (مورفین) در مقایسه با گروه شاهد کمتر بود.

نتیجه‌گیری: ترازوسین و پردنیزولون (کورتیکواستروئید) باعث افزایش میزان دفع خودبه‌خودی سنگ‌های دیستال حالب می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: ترازوسین، پردنیزولون، سنگ حالب تحتانی

۱- استادیار اورولوژی، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه ۲- دانشیار اورولوژی، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه ۳- دستیار اورولوژی، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* نویسنده مسؤول، آدرس: گروه اورولوژی، بیمارستان امام رضا، کرمانشاه • آدرس پست الکترونیک: Asaad_Moradi@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۴/۳۰ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۷/۸/۱۲ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۹/۲۰

مقدمه

سنگ‌های سیستم ادراری در ۱۲٪ جمعیت معمولی دیده می‌شوند. پس از اولین تشخیص، میزان عود آن در طی ۲۰ سال حدود ۷۵٪ می‌باشد. از کل سنگ‌های سیستم ادراری، ۲۰٪ را سنگ‌های حالب تشکیل می‌دهد که حدود ۷۰٪ آنها در قسمت دیستال حالب قرار دارند. با پیشرفت روش‌های درمانی یورتروسکوپی و سنگ‌شکنی درون اندامی، تغییرات چشمگیری در درمان این گروه از بیماران به وجود آمده است. میزان دفع خودبه‌خودی سنگ‌های حالب کوچک‌تر از ۵ میلی‌متر حدود ۸۵٪ در طی درمان انتظاری می‌باشد (۱). بنابراین در این گروه از سنگ‌ها ابتدا درمان انتظاری توصیه می‌شود. فاکتورهای مؤثر در دفع خودبه‌خود سنگ‌های حالب شامل محل سنگ، اندازه، تعداد، ترکیب، اسپاسم عضلات صاف، ادم مخاطی و التهاب و آناتومی حالب می‌باشد.

مواردی که باعث مداخله فوری در طی درمان انتظاری می‌شوند شامل حملات رنال کولیک، عفونت ادراری، یورتروهایدرونفروز و پیلونفریت حاد می‌باشد. برای پیشگیری از چنین عوارضی و تسریع در دفع خودبه‌خودی از روش‌های متعدد درمان طبی در سال‌های گذشته استفاده شده است. این درمان‌ها شامل بلوک‌کننده‌های آلفا-آدرنژیک، مهارکننده‌های کانال کلسیم، مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز، گلیسرین تری‌نترات و استروئیدها می‌باشند (۲).

در مدل‌های حیوانی و مطالعات انسانی، وجود ساب تیپ‌های گیرنده آدرنژیک آلفا - A1 و آلفا - D1 در گردن مثانه، تریگون، مجرای خلفی و یک سوم دیستال حالب نشان داده شده است. مهم‌ترین محل بلوک این گیرنده‌ها در دفع خودبه‌خودی سنگ، در بخش دیستال حالب به ویژه در قسمت ایترامورال آن بوده که detrusor tunnel نامیده می‌شود (۳).

در مطالعات بالینی متعدد از بلوک‌کننده‌های گیرنده آلفا-۱ آدرنژیک برای درمان سنگ‌های دیستال حالب استفاده شده است. موانع دفع سنگ حالب اسپاسم حالب و ادم مخاطی و یا التهاب می‌باشد.

در مطالعه Yilmaz و همکاران که در مورد مقایسه تأثیر سه نوع مختلف بلوک‌کننده گیرنده‌های آلفا-۱ آدرنژیک بر دفع سنگ‌های دیستال حالب انجام شد، تعداد ۱۱۴ بیمار در ۴ گروه کنترل، درمان با تامسولوسین، درمان با ترازوسین و درمان با داکسازوسین تحت مطالعه قرار گرفته‌اند میزان دفع سنگ در گروه اول ۵۳/۵۷٪، در گروه دوم ۷۹/۲٪، در گروه سوم ۷۸/۵۷٪ و در گروه چهارم ۷۵/۸۶٪ بوده و زمان دفع، تعداد حملات درد و میزان مصرف مسکن در گروه‌های درمان شده ۴-۲ کمتر از افراد گروه کنترل بود (۴).

در مطالعه Pongilia و همکاران که برای بررسی تأثیر تامسولوسین و کورتیکواستروئیدها در دفع سنگ‌های حالب علامت‌دار انجام گردید، تعداد ۱۱۴ بیمار در چهار گروه درمان با تامسولوسین، درمان با دفلازاکورت، درمان همزمان با تامسولوسین و دفلازاکورت و درمان با آنالژژیک (گروه کنترل) تحت بررسی قرار گرفته و میزان دفع سنگ در گروه‌های فوق به ترتیب ۶۰٪، ۳۷/۵٪، ۸۴/۸٪ و ۳۳/۳٪ بوده است که نویسنده نتیجه‌گیری کرده است که استفاده از کورتیکواستروئیدها (Deflazacort) تنها زمانی مؤثر است که به همراه یک بلوک‌کننده گیرنده آلفا-۱ (تامسولوسین) داده شود و تامسولوسین به تنهایی می‌تواند در بیمارانی که برای درمان با استروئید مناسب نیستند مورد استفاده قرار گیرد (۵).

در مطالعه Dellabella و همکاران که در مورد مقایسه اثر کورتیکواستروئیدها همراه با تامسولوسین و نیز تامسولوسین به تنهایی در دفع سنگ‌های حالب علامت‌دار انجام شده، تعداد ۶۰ بیمار در دو گروه مساوی درمان با تامسولوسین و درمان با تامسولوسین و دفلازاکورت تحت مطالعه قرار

گرفته‌اند که میزان دفع سنگ در گروه‌های فوق به ترتیب ۹۰٪ و ۹۶/۷٪ بوده است (۶).

Borghii و همکاران در یک مطالعه تصادفی دو سوکور، تأثیر نیفدیپین و متیل پردنیزولون را بررسی کردند که میزان دفع سنگ‌های کوچک‌تر از ۱/۵ سانتی‌متر با استفاده از نیفدیپین و متیل پردنیزولون به ترتیب ۸۵ و ۶۵ درصد بود (۷).

Satia و همکاران میزان دفع ۶۸ و ۸۱ درصدی را در گروه مشابهی از بیماران گزارش کرده‌اند (۸).

Resim و همکاران تأثیر هیدراسیون و تنوکسیکام را با تامسولوسین مقایسه کردند. آنها تفاوت واضحی را بین دو روش از نظر زمان دفع سنگ‌های بزرگ‌تر یا کوچک‌تر از ۶ میلی‌متر مشاهده نکردند ولی میزان و شدت درد در گروه تامسولوسین کاهش پیدا کرد (۹).

Autorino و همکاران، ۴۶ بیمار را در دو گروه درمانی مقایسه کردند. یک گروه تحت درمان با دیکلوفناک (۱۰۰ میلی‌گرم روزانه) و Aescin (۸۰ میلی‌گرم روزانه) و گروه دیگر همان درمان را به علاوه تامسولوسین (۰/۴ میلی‌گرم روزانه) دریافت کردند. آنها مشاهده کردند در گروهی که تامسولوسین دریافت کرده بودند، میزان دفع خودبه‌خودی بیشتر و زمان لازم برای دفع سنگ کمتر است (۱۰).

Yilmaz و همکاران نشان دادند که درمان با تامسولوسین باعث کاهش زمان دفع و میزان حملات رنال کولیک در مقایسه با درمان کنزرواتیو می‌شود (۴).

با توجه به اینکه مطالعات گسترده‌ای راجع به تأثیر ترازوسین (بلوک‌کننده گیرنده آلفا-۱ طولانی‌اثر) در دفع سنگ‌های حالب نشده است، تصمیم گرفته شد تا اثر این دارو و نیز پردنیزولون (به دلیل رفع واکنش التهاب مخاطی در اثر وجود سنگ و کاهش ادم) در دفع سنگ‌های دیستال حالب بررسی شود تا در صورت وجود تأثیر در افزایش میزان دفع سنگ و کاهش زمان و فرکانس‌های کولیک

کلیدی و مصرف مسکن، قبل از انجام اقدامات تهاجمی باعث کاهش هزینه درمانی و افزایش کیفیت زندگی بیماران و جلوگیری از عوارض اقدامات تهاجمی شد.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران بالای ۱۵ سال با سنگ دیستال حالب کوچک‌تر یا مساوی ۱۰ میلی‌متر و بزرگ‌تر یا مساوی ۵ میلی‌متر در محاذات محور طولی حالب بود. بیماران با عفونت ادراری، تب، هیدرونفروز شدید، دیابت، پتیک اولسر، زنان حامله، بیماران با کلیه منفرد، هیپوتانسیون، سابقه جراحی حالب و سابقه حساسیت به ترازوسین و کورتون از مطالعه حذف شدند. همچنین کلیه بیمارانی که تمایلی جهت شرکت در مطالعه نداشتند و یا پیگیری‌های لازم را انجام ندادند و یا دسترسی به ایشان امکان‌پذیر نبود و یا تمایل به انجام مداخله زودرس داشتند از مطالعه خارج شدند. بیماران فوق به دلیل رنال کولیک به درمانگاه، اورژانس یا درمانگاه اورولوژی مراجعه نموده و شرح حال، معاینه فیزیکی و آزمایش CBC و U/A در مورد همه آنها انجام شد.

برای تسکین رنال کولیک، تمامی بیماران تحت درمان اولیه با مورفین یا ترامادول عضلانی و پس از رفع درد، تحت درمان با قرص یا شیاف دیکلوفناک در هنگام نیاز قرار گرفتند و نیز توصیه به نوشیدن حداقل ۲ لیتر آب در روز شدند. بیماران با درد غیرقابل کنترل و یا تب‌دار، تحت اقدامات مداخله‌ای (یورتروسکوپی یا ESWL) قرار گرفته و از مطالعه حذف شدند. اثبات وجود سنگ و مشخصات آن توسط اولتراسونوگرافی و انجام گرافی KUB (Kidney-Ureters-Bladder) و در صورت لزوم IVP صورت می‌گرفت.

بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه اول تحت درمان با ۵ میلی‌گرم ترازوسین و ۵ میلی‌گرم پردنیزولون خوراکی روزانه به مدت ۱۰ روز و مسکن در

پایان ۱۰ روز تکمیل شد. این پرسشنامه مبتنی بر اهداف مطالعه بوده و شامل دو قسمت می‌شد. بخش اول مربوط به اطلاعات بدو مراجعه شامل اطلاعات دموگرافیک و مشخصات سنگ در سونوگرافی و KUB بود و بخش دوم مربوط به اطلاعات پس از ختم درمان شامل دفع سنگ، تعداد روزهای لازم برای دفع سنگ، تعداد کولیک کلیوی نیازمند درمان، مقدار مصرف مسکن و اقدامات مداخله‌ای و عوارض جانبی داروها می‌شد.

این پرسشنامه توسط مجری و یا همکاران اصلی طرح پس از دادن اطلاع کافی به بیماران در مورد طرح، روش درمانی آنها و کسب رضایت از ایشان در هنگام مراجعه اولیه و ختم درمان پس از ۱۰ روز، تکمیل گردید. تمام اطلاعات جمع‌آوری شده از پرسشنامه، به وسیله نرم‌افزار کامپیوتری و توسط آزمون‌های آماری Student t-test و Chi Square test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

میانگین سنی بیماران در گروه تحت درمان ۴۰/۲۵ سال و در گروه کنترل ۳۷/۸۵ سال بود. به‌طور تصادفی نسبت مرد به زن در دو گروه مشابه (درصد مردان = ۷۳/۶٪ و درصد زنان = ۲۶/۴٪) بود. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن، جنس و نوع شغل وجود نداشت. اطلاعات سنی و جنسی بیماران در جدول ۱ و نوع مشاغل آنها در جدول ۲ خلاصه شده است.

صورت نیاز و گروه دوم یا کنترل تنها تحت درمان با مسکن قرار گرفتند. مسکن‌های مصرفی شامل قرص دیکلوفناک سدیم (۲۵ میلی‌گرمی)، شیاف دیکلوفناک (۵۰ میلی‌گرمی)، آمپول ترامادول (۱۰۰ میلی‌گرمی) و آمپول مورفین (۱۰ میلی‌گرمی) بود که هر دو گروه بیماران در صورت نیاز و با توجه به میزان درد به صورت سرپایی و یا مراجعه به اورژانس مصرف می‌کردند. دو گروه از نظر متغیرهایی مثل سن، جنس، اندازه سنگ و محل آن همسان‌سازی شدند.

برای جلوگیری از عوارض جانبی طولانی مدت درمان با کورتیکواستروئیدها و ثانیاً به این دلیل که در اکثر مقالات حداکثر تأثیر درمان طبی در چند روز اولیه ذکر شده است در این مطالعه درمان تا ۱۰ روز انجام شد (۵). معاینه کنترل در روز ۱۱ و با همان ابزار اولیه تشخیصی (سونوگرافی و KUB) برای تعیین میزان موفقیت و تأثیر درمان انجام شد و بیماران بدون پاسخ به درمان طبی کاندید درمان مداخله‌ای شدند.

حجم نمونه با توجه به نتیجه سایر مطالعات که درصد دفع سنگ در گروه با مصرف ترازوسین ۷۸/۵۷٪ و در گروه کنترل ۵۳/۵۷٪ بوده، با اطمینان ۹۵ و توان ۸۰ درصد و با استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در هر یک از گروه‌های شاهد و مورد مطالعه ۵۳ نفر تعیین شد.

پرسشنامه‌ای برای جمع‌آوری اطلاعات طراحی گردید و در مورد هر بیمار در هر گروه هنگام مراجعه و پس از

جدول ۱. اطلاعات سنی و جنسی بیماران مورد مطالعه

Pvalue	گروه ۲ (شاهد)	گروه ۱ (ترازوسین ± پردنیزولون)	متغیر
n.s.	۳۷/۸۵ ± ۱۱/۱۰۹	۴۰/۲۵ ± ۱۰/۸۳۸	انحراف معیار ± متوسط سن (سال)
n.s.	۳۹	۳۹	مرد
n.s.	۱۴	۱۴	زن

n.s.: nonsignificant (غیرمعنی دار)

جدول ۲. اطلاعات شغلی بیماران مورد مطالعه

شغل	گروه ۱ (ترازوسین ± پردنیزولون)		گروه ۲ (شاهد)	
	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)	
کارمند	۱۱ (۲۰/۸)		۱۱ (۲۰/۸)	
کارگر	۸ (۱۵/۱)		۹ (۱۷)	
خانه‌دار	۱۳ (۲۴/۵)		۱۳ (۲۴/۵)	
محصل	۰ (۰)		۳ (۵/۷)	
کشاورز	۴ (۷/۵)		۲ (۳/۸)	
بیکار	۰ (۰)		۶ (۱۱/۳)	
سایر (آزاد)	۱۷ (۳۲/۱)		۹ (۱۷)	

جدول ۳. اطلاعات مشخصات سنگ بر اساس سونوگرافی و KUB

Pvalue	گروه ۲ (شاهد)	گروه ۱ (ترازوسین + پردنیزولون)	متغیر
۰/۰۱۹	۶/۷ ± ۱/۷۵	۷/۴۵ ± ۱/۷۰۵	انحراف معیار ± متوسط طول سنگ (mm)
۰/۸۴۶	۲۶	۲۷	محل سنگ چپ راست
	۲۷	۲۶	
۰/۳۶۶			میزان هیدرونفروز در سونوگرافی
	۲۷	۲۵	بدون هیدرونفروز یا خفیف
	۲۶	۲۵	هیدرونفروز متوسط
	-	۳	نامشخص
n.s.			دانسیته سنگ در KUB
	۴۰	۳۵	حاجب
	۱۲	۱۰	نیمه حاجب
	۱	۴	غیر حاجب
	-	۴	نامشخص*

*سنگ قبل از انجام KUB دفع شده است.

اطمینان از دفع سنگ تنها سونوگرافی انجام گردید. میزان دفع خودبه‌خودی سنگ در گروه تحت درمان با ترازوسین و پردنیزولون در ۳۳ نفر از ۵۳ بیمار (۶۲/۳٪) و در گروه کنترل تنها در ۱۶ نفر از ۵۳ بیمار (۳۰/۲٪) اتفاق افتاد که از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. ($P=0/001$).

متوسط زمان لازم جهت دفع خودبخودی سنگ در گروه درمان $5/45 \pm 10/078$ و در گروه کنترل $3/94 \pm 6/611$ روز بود که از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=0/062$). تعداد کولیک کلیوی نیازمند مصرف دارو اگرچه در گروه تحت درمان با ترازوسین و پردنیزولون ($3/65 \pm 4/458$) از گروه کنترل ($4/89 \pm 5/772$) کمتر بود، ولی این تفاوت معنی‌دار نیست ($P=0/103$).

همچنین از نظر مصرف داروهای مانند قرص دیکلوفناک، شیاف دیکلوفناک و آمپول ترامادول تفاوت آماری معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد و فقط تعداد آمپول‌های مورفین 10 میلی‌گرمی استفاده شده در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان می‌داد. به‌طوریکه در گروه درمان $0/6 \pm 0/308$ آمپول و در گروه کنترل $4/45 \pm 5/086$ آمپول بود که تفاوت معنی‌دار می‌باشد ($P=0/000$).

کلیه اطلاعات پس از ختم درمان در جدول ۴ نشان داده شده است.

متوسط اندازه سنگ در محور طولی در گروه ۱ تحت درمان $7/45 \pm 1/705$ میلی‌متر و در گروه کنترل $6/7 \pm 1/75$ میلی‌متر بود. محل سنگ در حالب در دو گروه نسبتاً مشابه بود. در گروه تحت درمان محل سنگ در حالب راست و چپ به ترتیب ۲۶ و ۲۷ مورد و در گروه کنترل به ترتیب ۲۷ و ۲۶ مورد بود. در مورد شدت هیدرونفروز (بدون هیدرونفروز یا هیدرونفروز خفیف و یا متوسط) از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در دو گروه وجود ندارد. لازم به ذکر است که بیماران دچار هیدرونفروز شدید از مطالعه حذف شدند. به‌طورکلی از نظر مشخصات سنگ در سونوگرافی و KUB تفاوت آماری معنی‌داری در مورد اندازه سنگ، محل سنگ، میزان هیدرونفروز در سونوگرافی و دانسیته سنگ در KUB بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۳).

همانگونه که ذکر گردید درمان طبی در طی ۱۰ روز پایان یافت و معاینه کنترل در روز ۱۱ و با استفاده از همان ابزار تشخیصی اولیه (سونوگرافی و KUB) برای بررسی نتیجه درمان انجام شد. معیار دفع سنگ در این مطالعه عدم مشاهده سنگ در سونوگرافی یا KUB و یا آوردن سنگ دفع شده توسط بیمار پس از پایان ۱۰ روز و رفع کامل علائم بیماری بود. در ۴ نفر از بیماران (۳/۸٪) که سنگ خود را آورده بودند و از انجام KUB خودداری نمودند، برای

جدول ۴. اطلاعات پس از ختم درمان در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه درمان (ترازوسین+پردنیزولون)	گروه کنترل	Pvalue
میزان دفع سنگ (درصد)	۳۳ (۶۲/۵٪)	۱۶ (۳۰/۲٪)	۰/۰۰۱
زمان لازم برای دفع سنگ (روز)	$5/45 \pm 10/078$	$3/94 \pm 6/611$	۰/۰۶۲
تعداد حملات رنال کولیک	$3/65 \pm 4/458$	$4/89 \pm 5/772$	۰/۱۰۳
تعداد آمپول مورفین مصرفی	$0/6 \pm 0/308$	$4/45 \pm 5/086$	۰/۰۰۰

بود. شایع‌ترین علت مداخله درد مقاوم به درمان طی (۸۰٪) و بیشترین روش مداخله‌ای یورتروسکوپی (۶۹/۶٪) در برابر ESWL (۳۰/۴٪) بود.

بحث

درمان‌های تا حد امکان غیرتهاجمی مانند ESWL و یا یورتروسکوپی برای درمان سنگ‌های حالب در طی دو دهه اخیر به‌طور گسترده‌ای پیشرفت کرده‌اند و تأثیر آنها در مطالعات مختلف ثابت شده است. ولی با این وجود، این درمان‌ها راحت و دور از خطر نبوده و علاوه بر آن گران نیز می‌باشند.

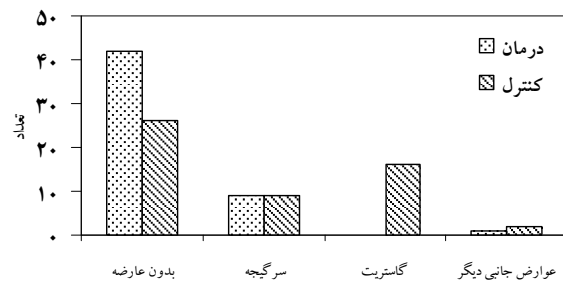
احتمال دفع سنگ‌های حالب با قطر کوچک‌تر از ۵ میلی‌متر ۸۵٪ بوده و بنابراین پیگیری این گونه سنگ‌ها پیشنهاد می‌شود (۱). ولی میزان دفع خودبخودی در سنگ‌های بزرگ‌تر از ۶ میلی‌متر کمتر از ۵٪ است (۱۱). در صورت انسداد کامل، علائم آسیب کلیوی در طی ۴-۳ هفته ظاهر می‌شود، بنابراین می‌توان تا ۴ هفته برای دفع خودبه‌خود سنگ صبر نمود.

برای تسهیل دفع خودبخود سنگ از بلوک‌کننده‌های گیرنده آلفا آدرنژیک، بلوک‌کننده کانال کلسیم، مهارکننده‌های پروستاگلاندین سنتتاز و گلیسرین تری‌نیترا و استروئیدها استفاده می‌شود.

در سال ۱۹۷۰، Malin وجود گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنژیک را درحالب انسان ثابت کرد (۱۲). اثرات تحریکی آگونیست‌های آلفا آدرنژیک در انقباض حالب وابسته به دوز می‌باشد. نور آدرنالین که یک آگونیست آلفا آدرنژیک است با اثرات کرونوتروپیک باعث افزایش فرکانس پرستالتیسم حالب و در دوزهای بالا باعث افزایش تون عضلانی (اثر اینوتروپیک) و حتی انسداد کامل حالب می‌شود. بنابراین، تحریک آلفا آدرنژیک باعث کاهش جریان ادرار در حالب می‌گردد. آنتاگونیست‌های خاص رسپتورهای آلفا آدرنژیک سبب

از نظر میزان عوارض جانبی دارو در طول مدت درمان، بیماران گروه تحت درمان به مراتب وضعیت بهتری نسبت به بیماران گروه کنترل داشتند. به‌طوری که ۴۳ نفر در گروه درمان (۸۱/۱٪) و ۲۶ نفر در گروه کنترل (۴۹/۱٪) فاقد عارضه جانبی دارویی بودند که اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد (P=۰/۰۰۰).

نمودار ۱. عوارض جانبی داروها در دو گروه مورد مطالعه



در گروه کنترل ۱۶ نفر دچار گاستریت (۱۵/۱٪) و ۹ نفر نیز دچار سرگیجه (۱۷٪) شدند، در حالی که در گروه تحت درمان با ترازوسین و پردنیزولون تنها عارضه جانبی داروها سرگیجه بود که ۹ نفر از بیماران (۱۷٪) به آن مبتلا شدند و هیچ کدام مبتلا به گاستریت نشدند (نمودار ۱).

در طی ۱۰ روز درمان از تعداد کل ۱۰۶ بیمار ۴۹ نفر (۴۶/۲٪) سنگ حالب خود را دفع کردند (۳۳ نفر در گروه درمان و ۱۶ نفر در گروه کنترل) و از ۵۷ بیمار باقی مانده امکان پی‌گیری ۵۲ نفر تا یک ماه میسر گردید که از ۲۵ بیمار گروه درمان، ۱۴ نفر (۵۶٪) تحت مداخله درمانی قرار گرفته و ۱۱ نفر (۴۴٪) نیز درمانی دریافت نکردند. در گروه کنترل از ۲۷ بیمار، ۹ مورد (۳۳/۳٪) تحت مداخله درمانی قرار گرفته و ۱۸ نفر (۶۶/۷٪) نیز درمانی دریافت نکردند. علل احتمالی عدم مداخله درمانی در این گروه از بیماران شامل عدم پی‌گیری و یا امکان مراجعه و گاهی نیز نوبت‌های طولانی اتاق عمل و سنگ‌شکن و یا رفع علائم بیمار و عدم توجه بعدی بیماران در پی‌گیری سنگ ادراری

کاهش دامنه و فرکانس پریستالتیسم حالب و در نتیجه باعث کاهش فشار داخل حالب و تسهیل عبور ادرار می‌شوند.

Mortia و همکاران ثابت کردند که درحالب سگ، رسپتورهای آلفا-۱ با دانسیته بیشتری نسبت به رسپتورهای آلفا-۲ و بتا وجود دارند. بعدها وجود ساب تیپ‌های رسپتورهای آلفا-۱ D در حالب انسان نشان داده شد (۱۳). بنابراین، کاهش فشار داخل حالب در زیر سنگ در اثر مهارکننده‌های رسپتور آلفا - ۱ و فشار موجود در بالای سنگ و bolus ادرار از بالا باعث دفع سنگ همراه جریان ادرار می‌شود. به علاوه ترازوسین باعث کاهش فرکانس انقباضات فاز یک حالب در محل انسداد شده و میزان رنال کولیک کاهش پیدا می‌کند. داروهای استروئیدی باعث رفع واکنش التهابی مخاطی در اثر وجود سنگ و درجات مختلفی از ادم می‌شود. داروهایی که باعث کاهش اسپاسم حالب می‌شوند شامل آنتاگونیست‌های کلسیم (نیفدیپین)، بلوک‌کننده‌های گیرنده آلفا-۱ و آگونیست‌های بتا آدرنرژیک هستند. شایع‌ترین داروهای استروئیدی که بعنوان ضد ادم استفاده می‌شوند متیل‌پردنیزولون، دفلازاکورت، پردنیزون و پردنیزولون می‌باشند.

اخیراً شواهد نشان‌دهنده این است که ترکیب آلفا-۱-بلوکرها (تامسولوسین) با کورتیکواستروئیدها (Deflazacort) مؤثرترین درمان با بیشترین میزان دفع سنگ (۱۴) و در کوتاه‌ترین زمان (۱۵) می‌باشد. باوجود این هنوز نقش منفرد کورتیکواستروئیدها چندان مشخص نشده است. باتوجه به این حقیقت که ناحیه دیستال حالب دارای بیشترین تراکم گیرنده‌های آلفا-۱ آدرنرژیک است، تصمیم گرفته شد در این مطالعه از ترازوسین (۵ میلی‌گرم) به چند دلیل استفاده شود:

۱- قیمت ارزان آن نسبت به تامسولوسین ۲- اثر طولانی مدت آن (مصرف روزانه single dose) ۳- تأثیر مشابه ترازوسین در درمان سنگ حالب نسبت به

تامسولوسین (۷۸/۵٪ در برابر ۷۹/۳۱٪) ۴- وجود مطالعات محدود در مورد اثربخشی آن.

از پردنیزولون نیز به دلیل در دسترس بودن و ارزان بودن و خواص ضدالتهابی آن استفاده شد.

برای جلوگیری از عوارض جانبی در استفاده طولانی مدت کورتون و همچنین به این دلیل که مطالعات نشان داده‌اند بیشترین تأثیر درمان دارویی در چند روز ابتدای درمان می‌باشد، در این مطالعه درمان فقط تا ۱۰ روز ادامه یافت.

با توجه به آنالیزهای آماری، ترازوسین و پردنیزولون باعث افزایش دفع سنگ‌های دیستال حالب علامت‌دار با قطر بین ۱۰-۵ میلی‌متر به میزان ۶۲/۳٪ می‌شوند که در مقایسه با گروه کنترل (۳۰/۲٪) میزان دفع بیش از ۲ برابر را نشان می‌دهد (P=۰/۰۰۱). تأثیر درمان فوق در کاهش زمان لازم برای دفع سنگ در این مطالعه به اثبات نرسید ولی ترازوسین و پردنیزولون باعث کاهش حملات رنال کولیک شدند، گرچه از نظر آماری این اثر معنی‌دار نبود. همچنین ترازوسین و پردنیزولون باعث کاهش مصرف مسکن‌های تزریقی (مورفین) برای تسکین درد شدند (P=۰/۰۰۰). همچنین در این مطالعه ثابت شد که میزان عوارض جانبی دارویی در گروه تحت درمان با ترازوسین و پردنیزولون کمتر از بیماران تحت درمان با NSAID به تنهایی می‌باشد و درمان فوق نسبتاً بی‌خطر است.

بنابراین ترازوسین (بلوک‌کننده آلفا-۱ آدرنرژیک) و پردنیزولون (کورتیکواستروئید) باعث افزایش میزان دفع سنگ‌های دیستال حالب علامت‌دار و کاهش فرکانس کولیک کلیوی و مصرف مسکن‌های تزریقی شده و بدون عوارض جانبی قابل توجه می‌باشند. بنابراین، می‌توان قبل از انجام اقدامات تهاجمی، با تجویز این داروها باعث کاهش هزینه درمانی و افزایش کیفیت زندگی بیماران و جلوگیری از عوارض اقدامات تهاجمی شد.

The Effect of Terazosin and Prednisolone in the Expulsion Therapy for Symptomatic Distal Urethral Stones

Moradi A., M.D.^{1*}, Moradi M.R., M.D.², Kamalati A., M.D.³

1. Assistant Professor of Urology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2. Associate Professor of Urology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3. Resident of Urology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

* Corresponding author, e-mail: asaad_moradi@yahoo.com

(Received 20 July 2008 Accepted 10 Dec. 2008)

Abstract

Background & Aims: [alpha]1-Adrenergic blockers have recently been shown to increase the rate of spontaneous passage of distal urethral stones. In this study the clinical role of Terazosin and Prednisolone in expulsion therapy of symptomatic distal urethral stones was assessed.

Methods: The total number of 106 patients between 20-68 years old (Mean 39.05 years) who had lower ureteral stones with size of 5-10mm were selected in this prospective study. The patients were randomly divided into 2 equal groups; treatment group received Terazosin (5mg daily) plus Prednisolone (5mg daily), and control group received only analgesics. Hydration was recommended simultaneously. The treatment duration considered for 10 days to prevent the side effects resulting from prolonged corticosteroid therapy.

Results: Two groups had no significant difference based on age, sex and stone location. In treatment group mean stone diameter was 7.45 ± 1.705 mm and in control group it was 6.7 ± 1.75 mm. The rate of expulsion for the treatment and control groups were 62.3% and 37.7% respectively that shows a significant difference between two groups ($P < 0.001$). In the treatment group the number of pain episodes and analgesic (Morphin) intake was found to be lower compared to the control group.

Conclusion: Simultaneous administration of terazosin ([alpha] 1-Adrenergic blocker) and Prednisolone (corticosteroid) can increase the frequency of spontaneous passage of distal urethral stones.

Keywords: Terazosine, Prednisolone, Urinary tract stones

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2009; 16(2): 106-115

References

1. Segura J.W, Preminger G, Assimos D.G, Dretler S.P, Kahn RI, Lingeman J.E, *et al.* Preminger G. M: Ureteral stones clinical Guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. *J urol* 1997; 158(5): 1915-21.
2. Dellabella M, Milannese G, Muzzonigro G. The medical-expulsive therapy for distal ureteral stones: Which is the optimal choice? *J urol suppl* 2004; 171: 303.
3. Hancock AA, Meyer MD, Brune ME, *et al.* Fiduxocin: an alfa 1-A/D receptor antagonist with enhanced *in vivo* uroselectivity relative to terazocin and tamsulosin. Presented at: AUA Annual Meeting, Atlanta, April 2000; 29: 4.
4. 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(6): 2010-12.

5. Porpiglia F, Vaccino D, Billia M, Renard J, Cracco C, Ghignone G, *et al.* Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *Eur urol* 2006; 50(2): 339-44.
6. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. *Urology* 2005; 66(4): 712-5.
7. Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Giannini A, Quarantelli C, *et al.* Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1994; 152(4): 1095-8.
8. Saita A, Bonaccorsi A, Marchese F, Condorelli SV, Motta M. Our experience with Nifedipine and prednisolone as expulsive therapy for ureteral stones. *Urol Int* 2004; 72 suppl 1: 43-5.
9. Resim S, Ekerbicer H, Ciftci A. Effect of tamsulosin on the number and intensity of ureteral colic in patients with lower ureteral calculus. *Int J Urol* 2005, 12(7): 615-20.
10. Autorino R, De sio M, Damiano R, De Lorenzo G, Perdona S, Rsoo A, *et al.*: The use of tamsulosin in the medical treatment of ureteral calculi: where do we stand? *Urol Res* 2005; 33(6): 400-4.
11. Stoller ML, Bloton DM: Urinary stone disease, in: Tanagho EA, Aninch JW (Editors): *Smith's urology*. Sanfrancisco, Mc Graw-Hill, 2008; p262.
12. Malin J.M Jr., Deane R.F, Boyarsky S. Characterization of adrenergic receptors in human ureter. *Br J Urol* 1970; 42(2): 171-4.
13. Mortia T, Wada I, Suzuki T, Tsuchida S. Characterization of alpha-adrenoreceptor subtypes involved in regulation of ureteral fluid transport. *Tohoku J Exp Med* 1987; 152(2): 111-8.
14. 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(1): 167-72.
15. Porpiglia F, Ghignone G, Fioric C, Fontana D, Scarpa RM. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol* 2004; 172(2): 568-71.