

مقایسه اثرات درمانی فرم شیاف با تزریق عضلانی دیکلوفناک سدیم در کولیک کلیوی حاد

دکتر علی روشنی* - دکتر عبدالرسول سبحانی** - دکتر کاوه تقنه عباسپور***
بیمارستان رازی - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

خلاصه

کولیک کلیوی دردی است بسیار سخت در پهلوها که شایعترین علت آن سنگهای ادراری است و شیوع آن در مردان کشورهای صنعتی حدود ۲۰٪ است (در مردان چهار برابر زنان است). داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) با مهار ساختن پروستاگلاندین قادر به کنترل درد است. داروی انتخابی اینگونه کولیک کلیوی ۷۵ mg دیکلوفناک تزریقی است. گزارشات متعددی از عوارض جانبی تزریق دیکلوفناک عضلانی (فلج پا و نکروز محل تزریق) ارائه شده است. هدف این مطالعه، مقایسه اثرات درمانی شیاف ۱۰۰ mg دیکلوفناک سدیم در برابر آمپول ۷۵ mg دیکلوفناک سدیم به عنوان داروی مقایسه شونده در درمان کولیک کلیوی حاد است. در یک بررسی کارآزمایی بالینی تصادفی شده و دو سوکور ۸۰ بیمار به دو گروه درمانی تقسیم شدند. به یک گروه آمپول ۷۵ mg دیکلوفناک سدیم و شیاف پلاسبو و به گروه دیگر یک عدد آمپول پلاسبو (۳ cc آب مقطر) و یک شیاف ۱۰۰ mg دیکلوفناک سدیم داده شد. شدت درد توسط بیماران از طریق visual Analogue scale اندازه‌گیری شد. علایم حیاتی قبل و ۳۰ دقیقه پس از تجویز ثبت گردید. آزمونهای آماری بکار رفته t-test فرد و زوج و مجذور (chi-square) بوده است. تأثیر درمان در کل بیماران ۸۷/۵٪ بوده است. ۶ نفر در گروه شیاف و ۴ نفر در گروه آمپول دیکلوفناک نیاز به درمان رهایی بخش (تزریق پتدین) پیدا کردند. در هر دو گروه درد پس از ۳۰ دقیقه در مقایسه با قبل از تجویز دارو بصورت معنی داری ($p < 0.001$) کاهش یافت هر دو گروه اثرات مشابه درمانی در کاهش علایم حیاتی داشتند.

بحث و نتیجه‌گیری: شیاف ۱۰۰ mg دیکلوفناک سدیم اثرات برابری با شکل ۷۵mg تزریق عضلانی دیکلوفناک در درمان کولیک حاد دارد. در صورت تشخیص قطعی، بدلیل سهولت استفاده توسط خود بیمار، پذیرش این درمان از طرف بیمار راحتتر صورت می‌پذیرد.

واژگان کلیدی: کولیک کلیوی حاد، دیکلوفناک سدیم، NSAIDs.

مقدمه

گوارشی، اختلالات انعقادی، افراد مبتلا به اسهال، التهاب روده (IBD)، آسم و اختلال عملکرد کبدی یا کلیوی (serum creatinine $< 2 \text{ mg/L}$) زنان حامله یا شیرده و یا افراد درمان شده ظرف ۴ ساعت اخیر توسط هرگونه مسکن، از مطالعه حذف شدند. موارد فوق با پرسش از بیمار و یا نشانه‌های آزمایشگاهی تأیید گردید. رضایت نامه اخلاقی از کلیه بیماران دریافت شد.

تعداد ۸۰ بیمار با درد کولیک کلیوی حاد به صورت اتفاقی (Randomized) به ترتیب مراجعه در یکی از دو گروه A و B قرار گرفتند به بیماران گروه A (۴۰ نفر) یک عدد آمپول ۷۵mg دیکلوفناک سدیم بصورت عضلانی و یک عدد شیاف پلاسبو و برای بیماران گروه B (۴۰ نفر) یک عدد آمپول پلاسبو (شامل ۳cc آب مقطر) بصورت عضلانی و یک عدد شیاف ۱۰۰mg دیکلوفناک سدیم تجویز گردید. طول مطالعه ۳۰ دقیقه بوده و در این مدت بیمار تحت نظر پزشک به صورت مشاهده‌گر ناآگاه (blind observer) قرار داشت. جهت این امر داروها به صورت (یک عدد آمپول ۳cc و یک شیاف) تحت عناوین گروه A و B در اختیار پزشک درمانگر قرار گرفت. در خلال این مدت هیچگونه درمان دیگری انجام نگردید. میزان درد، فشار خون، تعداد ضربان قلب و تنفس در دقیقه قبل و ۳۰ دقیقه پس از تجویز دارو توسط پزشک تعیین و ثبت گردید. تعیین شدت درد توسط بیمار و از روش visual Analogue scale اندازه‌گیری شد.

در این روش، خطی مدرج به طول ۱۰cm وجود دارد. ابتدای خط نقطه صفر (بیمار دردی را احساس نمی‌کند) و در انتهای خط عدد ۱۰ (درد بسیار شدید خرد کننده است) نمایش داده شده است. ابتدا نحوه تعیین شدت میزان درد توسط پزشک به بیماران توضیح داده شد و بیماران درد احتمالی خود را از طریق تعیین عددی بر روی این خط قبل و پس از تجویز دارو مشخص کردند. در صورتیکه درد بیمار ظرف مدت مطالعه حداقل به نصف تقلیل نیافته بود از تزریق عضلانی ۷۵mg پندین، جهت تسکین قطعی درد تحت عنوان درمان رهایی بخش استفاده گردید. عوارض جانبی دارو مانند ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity) جهت درمان فوری مدنظر قرار گرفت. سن و جنس و سابقه درد مشابه قبلی در دو گروه از نظر معنی دار بودن آزمون شدند.

آزمونهای آماری بکار رفته در این پژوهش کای-دو، آزمون فرد و زوج بودند. احتمال برای معنی دار بودن کمتر از ۰/۰۵ ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.

کولیک کلیوی حاد، معمولاً در اثر انسداد حاد مجرای ادراری بوجود می‌آید و نیاز به درمان فوری را در مرکز اورژانس برمی‌انگیزد^۱. سنگهای ادراری ایجاد کننده انسداد، عاملی جهت ترشح پروستاگلاندینها هستند که این ماده علاوه بر افزایش حساسیت گیرنده‌های درد، مدر نیز می‌باشند^۲. خاصیت ادرار آور پروستاگلاندینها، بدلیل افزایش جریان خون کلیوی ناشی از آنها است که موجب افزایش فشار داخل مجرا و ایجاد کولیک کلیوی ناشی از اتساع مجرای ادراری یا کپسول کلیه می‌گردد^۳. با توجه با مکانیزمهای ایجاد کولیک کلیوی، پراحتی علل تأثیر مناسب داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) را بر آن، می‌توان درک کرد^۴.

دیکلوفناک سدیم جزء داروهای کوتاه اثر با نیمه عمر نهایی ۱-۲ ساعت است که از طریق گوارشی به طور کامل جذب می‌شود ولی پس از اولین گذر متابولسمی کبد، فقط حدود ۵۰٪ از داروهای تغییر شکل یافته وارد گردش خون می‌گردد^۵. این دارو در بیماریهایی نظیر نفوس حاد، دیسمنوره نیز کاربرد مؤثر دارد^۶. عوارض جانبی تزریق عضلانی دیکلوفناک سدیم مانند نکروز محل تزریق و فلج پا تلاش برای یافتن جایگزین دارو را برانگیخته است.

هدف این تحقیق، مطالعه اثرات درمانی شیاف دیکلوفناک سدیم در برابر تزریق عضلانی دیکلوفناک سدیم به عنوان داروی مقایسه شونده، بر کولیک کلیوی حاد است.

روش بررسی

در این مطالعه افراد بین سنین ۱۵-۶۵ سال که با علائم کولیک به درمانگاه عمومی بیمارستان رازی رشت، مراجعه کرده بودند، تحت مطالعه قرار گرفتند. روش مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده و دوسوکور بود.

معیار انتخاب افراد شامل وجود علائم کولیک کلیوی به همراه حداقل یکی از سه مورد: هماچوری در تجزیه کامل ادرار (Urine Analysis)، دیدن سنگ در رادیوگرافی یا سونوگرافی از مجرای ادرار بود.

بیماران با سابقه حساسیت به NSAIDs، سالیسیلات، ضایعات دهانی، ضایعات خونی، زخم پپتیک، زخم مقعدی، خونریزی

نتیجه

بین دو گروه از نظر سن و جنس، سابقه درد قبلی، فشار خون، ضربان قلب و تعداد نفس در دقیقه قبل از تجویز دارو، اختلاف معنی داری وجود نداشته است ($P>0.05$).

در کل ۸۷/۵٪ از بیماران درمان شدند. ۱۰ نفر (۱۲/۵٪) شامل ۴ نفر در گروه تزریقی و ۶ نفر در گروه شیاف نیاز به تزریق پتدین پیدا کردند. مقایسه اثر درمانی دیکلوفناک تزریقی و شیاف در شدت درد کولیک حاد کلیوی در جدول ۱ نشان داده شده است.

۴۰ بیمار گروه A شامل ۲۳ مرد و ۱۷ زن با میانگین سنی ۴۰/۲۲ و انحراف معیار ۱۰/۵۰ سال بودند و سابقه درد مشابه قبلی داشتند. ۴۰ بیمار گروه B شامل ۲۵ مرد و ۱۵ زن با میانگین سنی ۳۹/۶۷ و انحراف معیار ۱۲/۰۷ سال بودند. ۲۶ نفر (۶۰٪) از این بیماران درد مشابه قبلی داشتند.

جدول ۱- مقایسه اثرات درمانی ۷۵ میلی‌گرم دیکلوفناک سدیم تزریقی (عضلانی) با فرم شیاف (۱۰۰ میلی‌گرم) در شدت درد کولیکی کلیوی حاد قبل و بعد از آموزش

شدت درد	قبل از درمان	بعد از درمان	آزمون ۱	آزمون ۱ زوج
گروه درمانی	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار		
دیکلوفناک تزریقی	۸/۰۵ ± ۱/۳۶	۲/۱۵ ± ۱/۹۱	NS	S*
دیکلوفناک شیاف	۸/۲۰ ± ۰/۹۴	۲/۹۱ ± ۱/۵		S*
آزمون ۱	NS	NS		

NS = غیر معنی دار

S = معنی دار

* $P<0.001$

کلیوی به اثبات رسیده است.^{۱۱} شکل شایع استفاده از خانواده دارویی NSAIDs در کولیک کلیوی حاد ۷۵ mg تزریق عضلانی دیکلوفناک سدیم است.^۴ برخی مطالعات استفاده از شیاف‌های NSAIDs را جایگزین مناسبی برای اشکال تزریقی می‌دانند.^{۱۸،۱۷،۱۵} مطالعه حاضر به مقایسه اثرات درمانی دو شکل ۷۵ mg تزریقی عضلانی و ۱۰۰ mg شیاف داروی دیکلوفناک سدیم در حملات حاد کولیک کلیوی در یک مطالعه Randomized Double-blind Controlled Clinical Trial می‌پردازد. اثر کلی درمان در گروه‌های تحت درمان ۷۸/۵٪ بوده است. هیچگونه تفاوت معنی داری بین تسکین درد کولیک کلیوی بین دو گروه درمانی وجود نداشت که از این نظر مشابه تحقیقات قبلی در تأیید اثرات درمانی NSAIDs بر کولیک کلیوی حاد است.^{۹،۱۴-۱۶} بنابراین هر دو شکل از دارو یعنی هم شیاف ۱۰۰ mg و هم فرم تزریقی عضلانی ۷۵ mg دیکلوفناک سدیم در درمان کولیک کلیوی حاد مؤثرند از نظر همودینامیک، ارتباط مشخصی بین تسکین درد و بهبود فشار خون، ضربان قلب و تعداد تنفس در دقیقه وجود دارد. که خود بیانگر تاثیر درد بر علائم حیاتی است. ولی با این وجود تفاوت معنی داری بین دو گروه درمانی از نظر بهبود علائم حیاتی وجود نداشت. سایر فوائد استفاده از شیاف دیکلوفناک که کاربرد آن را مطمئن تر می‌کند. عبارتند از:

شدت درد قبل از تجویز دارو در گروه تزریقی و گروه شیاف با یکدیگر تفاوت معنی دار نداشت ($P<0.05$) و ۳۰ دقیقه پس از تجویز دارو شدت درد در هر دو گروه بصورت معنی داری ($P<0.001$) کاهش یافت. هر دو نوع درمان اثرات مشابهی در کاهش علائم حیاتی داشتند (جدول ۲) بالاخص این اثرات در فشار خون سیستولیک، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس در دقیقه مشهود بود هیچگونه عارضه جانبی مشاهده نگردید.

بحث و نتیجه گیری

۲۰٪ مردان کشورهای صنعتی در طول عمر خود دچار سنگهای ادراری می‌شوند که این میزان ۳-۵ برابر ابتلا در زنان است. لذا یک بیماری شایع محسوب می‌شود.^۵ درمان انتخابی کولیک کلیوی که شایعترین علت آنرا سنگ ادراری تشکیل می‌دهد، تزریق عضلانی پتدین است.^۲ از سال ۱۹۷۰ NSAIDs به صورت گسترده‌ای در درمان کولیک کلیوی مورد استفاده قرار می‌گیرند و مطالعات زیادی نیز اثرات مثبت آنها را بر کولیک کلیوی تأیید می‌کند.^{۱۵-۱۶} در مطالعه‌ای که بصورت متاآنالیز (Meta Analysis) انجام پذیرفته است، اثرات تسکین بخش داروی NSAIDs تزریقی در برابر پلاسبو و همچنین اثرات قابل مقایسه با پتدین در درمان کولیک حاد

۴- کاهش عوارض جانبی: با پیشگیری از عوارضی چون فلج و یا نکروز ناحیه تزریق.

شکل شباف دارو در صورت وجود اسهال یا زخمهای مقعدی یا هموروئید قابل استفاده نخواهد بود، لذا با توجه به پایداری بودن خطرات شکل تزریق عضلانی لازم است جایگزین مناسبی در این موارد معرفی گردد. از طرفی با توجه به نیمه عمر ۱-۲ ساعت دیکلوفناک سدیم به نظر نمی‌رسد این دارو قادر به جلوگیری از عود درد کولیک کلیوی در بیمار باشد، لذا مناسب است در این مورد مطالعات بیشتری صورت گیرد و در صورت لزوم درمانهای ترکیبی ارائه گردد.

۱- سهولت استفاده که پذیرش درمان توسط بیمار را افزایش می‌دهد.

۲- پس از تشخیص قطعی، خوددرمانی می‌تواند مراجعات بیمار را به پزشک (در صورت عود درد) کاهش دهد که از یک طرف به آسایش بیمار کمک می‌کند چراکه بیمار قادر است حتی در صورت تمایل به مراجعه به پزشک از شدت درد خود قبل از رسیدن به مرکز درمانی بکاهد و از طرف دیگر از مراجعات مکرر بیمار به مراکز پرکار می‌کاهد که از نظر کاهش حجم کاری مراکز مؤثر است.

۳- کاهش هزینه‌های درمانی.

جدول ۲: مقایسه علائم حیاتی در بیماران مبتلا به کولیک حاد کلیوی مصرف کننده دیکلوفناک سدیم تزریقی (۷۵ میلی‌گرم عضلانی) و شباف (۱۰۰ میلی‌گرم)

گروه درمانی	دیکلوفناک تزریقی				دیکلوفناک شباف			
	قبل از درمان	بعد از درمان	میانگین \pm d	آزمون	قبل از درمان	بعد از درمان	میانگین \pm d	آزمون
علائم حیاتی	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	آزمون زوج	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	آزمون زوج
فشارخون	۱۳۱/۶۲ \pm ۹/۷۱	۱۲۵/۸۵ \pm ۹/۳۹	۵/۷۸ \pm ۵/۲۴	S	۱۳۵/۵۷ \pm ۱۶/۳۸	۱۲۹/۲۵ \pm ۱۵/۵۸	۶/۳۲ \pm ۶/۵۱	S
دبالتولی (mmHg)	۸۱/۰۵ \pm ۶/۶۵	۷۸/۳۳ \pm ۶/۷۷	۲/۷۳ \pm ۹/۹۳	S	۸۳/۵۸ \pm ۸/۶۲	۸۰/۱۳ \pm ۱۰/۶۹	۲/۴۵ \pm ۵/۵۹	S
تعداد ضربان قلب در دقیقه	۸۹/۳۸ \pm ۱۳/۲۲	۷۹/۳۵ \pm ۱۱/۵۹	۱۰/۰۲ \pm ۶/۷۸	S	۸۶/۳۵ \pm ۱۳/۸۶	۷۵/۱۳ \pm ۱۱/۶	۱۱/۲۳ \pm ۸/۰	S
تعداد نفس در دقیقه	۲۳/۲۲ \pm ۷/۹۶	۱۹/۰۸ \pm ۵/۶۲	۴/۱۵ \pm ۶/۲۵	S	۲۶/۳۵ \pm ۸/۱۹	۱۹/۴۷ \pm ۴/۲۷	۶/۸۸ \pm ۶/۳۱	S

S = معنی دار NS = غیر معنی دار d = اختلاف قبل و بعد

همه علائم حیاتی بعد از درمان بفرم تزریقی و شباف بطور معنی‌داری کاهش یافته‌اند و این کاهش در علائم حیاتی در مقایسه دو فرم تفاوت معنی‌داری نداشت

منابع

- J.Patrick Spinak, Martin Resnick. Urinary Stones. In Emil A.Tanagho, Jack W.Mc Aninch. smith's general urology. 13th ed. prentice-Hall international Inc. 1992: 271-294.
- Gulmi F.A, Felsm D, Vaughan ED. Pathophysiology of urinary tract obstruction. campbell's urology. 7th ed. philadelphia:WB Saunders Inc, 1998:342-387.
- Clements. Py, Pauluo HE. clinical pharmacology for rheumatic disease. in Textbook of Rheumatology. 7th ed:

- philadelphia: WB Saunders company, 1997, 707-741.
4. Blake Ps, Eagerk, Funnel Sy, et al. Martinedale the extea pharmacopoeia. 31th ed. London Royal Pharmacopoeia Society of Great Britain. 1996:1-103.
 5. Nonk RD, Bushinsky DA, Approach to the patient with Renal lithiasis- Textbook of internal medicine. 3th ed: philadelphia: Lippincott Ravem Publishers Inc, 1997:925-929.
 6. Miralles R, Cami J, Gutierrez J, Torne J, Garces JM, Badenas JM, Diclofenac Versus dipyron in acute renal colic- a double- blind controlled trial. Eury Pharmacol. 1987;33:527-8.
 7. Kinn AC, Elabarouni J, Seideman P, Sollevi A. The effect of diclofenac sodium on renal fanchion. scand J. Urol. Nephrol. 1989;23:153-7.
 8. Sanahuja J, Corbera G, Garau J, pla R-carre MC. Intramuscular diclofenac sodium versus intra venous Baralgin in treatment of renal colic. DICP 1990;24:361-4.
 9. Collaborative Group of the spanish society of clinical pharmacology. comparative study of the efficacy of dipyron Eur. J. Pharmacol. 1991: 40543-6.
 10. Marthak#KV, Gokarn AM, Rao AV, etal. A multicentral comparative study of diclofenac sodium and pethidine in renal colic patients in india . curr med Res opin 1991;12:366-73.
 11. Muried C, Ortiz P. Efficacy of two different intramuscular doses of dipyron in acute renal colic cooperative study Group. Methods find EXP. Clin. Pharmacol. 1993: 15: 465-9.
 12. AL-waili NSD. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic . Br.J.Urol. 1996: 77:15-6.
 13. Cordell WH, Wright SW, Wolfson AB, et al- Comparison of intravenous ketorolac, mepridine and both (balanced analgesia) for renal colic. Ann Emerg Med 1996 :28:151-8.
 14. supervia A, pedro-botet. J, Noguez x, et al. Piroxicam fast-dissolving dosage form versus diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic Br.J.Urol. 1998;81:27-30.
 15. Nissen I, Birke H, Olsen JB, etal. Treatment of ureteric colic . Intravenous versus rectal administration of Indomethacin. Br.J.Urol. 1990 : 65-576-9.
 16. Sostaler LP, Rouselle R, Nguven T, Poirier s. Efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis Arch Intern Med 1994;154:1381-7.
 17. Thompson JF, Pike JM, Chumas PD, Rundle JSH. Rectal diclofenac compared with pethidine injection in a acute renal colic. Br.J. Med. 1989;299:1140-1.
 18. Cordell WH, Larson TA, Lingeman JE, et al. Indomethacin suppositories versus intrarenous titrated morphine for Treatment of ureteral colic. Ann Emery med 1994;23:262-9.

نظریه هیئت داوران

در بررسی این مقاله نکات زیر قابل ذکر است :

- ۱ - در مورد تجویز شیاف پلاسبو و مخصوصاً فرم تزریقی پلاسبو بدون رضایت بیمار جای تردید وجود دارد.
- ۲ - زمان بررسی درد بیمار پس از تجویز (۳۰ دقیقه)، زمان زیادی است و اگر درد بیمار واقعاً شدید باشد، تحمل آن در این مدت کار راحتی نخواهد بود و چنانچه فرم تزریقی بتواند در زمان کوتاهتری درد را تسکین دهد، مصرف آن ارجح است. لازم است زمان کنترل کوتاهتر باشد تا بتوانیم چنین نتیجه‌ای بگیریم.