

# ORIGINAL ARTICLE

## ***Efficacy of Diltiazem Plus Tolterodine in Treatment Of Overactive Bladder after Prostatectomy***

Bahram Samadzadeh<sup>1</sup>,  
Rahman Najafloee<sup>2</sup>,  
Hamidreza Omrani<sup>3</sup>,  
Mansour Rezaei<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Urology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>2</sup> Resident in Urology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received March 2, 2015 Accepted September 23, 2015)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Overactive bladder symptoms are common in patients after prostatectomy. This study aimed at evaluating the effect of diltiazem plus tolterodine on overactive bladder symptoms.

**Materials and methods:** In a double blind randomized clinical trial conducted in 2013-2014, 80 men aged  $\geq 65$  years old with unresolved over active bladder symptoms after prostatectomy (in Kermanshah Imam Reza Hospital) who met our inclusion criteria were studied. They were randomly divided into two groups (n=40 per group) to receive either 60 mg bid diltiazem plus 2mg bid tolterodine/twice daily or 2mg bid tolterodine plus placebo/twice daily. The treatments continued for 4 weeks.

**Results:** The decrease in total score of International Prostate Symptom Score (IPSS) was not significantly different between the two groups ( $P > 0.05$ ). Voiding frequency significantly improved in diltiazem plus tolterodine group ( $P < 0.05$ ). Mouth dryness was not significantly different between the two groups.

**Conclusion:** Diltiazem plus tolterodine treatment is associated with a significant improvement in reducing the symptoms of overactive bladder and could be used as a reasonable treatment option in older patients.

**Keywords:** Tolterodine, diltiazem, overactive bladder, prostatectomy

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(131): 128-135 (Persian).

## بررسی مقایسه ای تاثیر افزودن دیلیتیازم به تولترودین در درمان مثانه بیش فعال بعد از پروستاتکتومی

بهرام صمدزاده<sup>۱</sup>

رحمان نجفلوئی<sup>۲</sup>

حمیدرضا عمرانی<sup>۳</sup>

منصور رضایی<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیش فعالی مثانه از مشکلات شایع ارولوژی است و بسیاری از بیماران پس از انجام پروستاتکتومی از علائم بیش فعالی مثانه رنج می‌برند. این مطالعه با هدف بررسی اثر دیلیتیازم به عنوان بلوک کننده کانال کلسیم بر درمان بیش فعالی مثانه انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی از اسفند ۱۳۹۲ تا اسفند ۱۳۹۳ بر روی ۸۰ بیمار انجام شد. بیماران مرد بالای ۶۵ سال که در بخش ارولوژی بیمارستان امام رضا کرمانشاه پروستاتکتومی شده بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند به طور تصادفی در دو گروه ۴۰ نفره که یک گروه ۶۰ میلی‌گرم دیلیتیازم دو بار در روز به علاوه ۲ میلی‌گرم در روز تولترودین دریافت کردند و گروه ۴۰ نفره دیگر ۲ میلی‌گرم تولترودین دو بار در روز به علاوه پلاسبو دریافت نمودند. گروه‌ها به مدت یک ماه دارو دریافت نمودند.

**یافته‌ها:** میزان کاهش نمره نمره کلی International prostate symptom score (IPSS) در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ( $p > 0.05$ ). در این مطالعه وضعیت بهبود بیشتری در تکرار ادرار روزانه در گروه تولترودین به علاوه دیلیتیازم به نسبت گروه تولترودین به علاوه پلاسبو وجود داشت که این تفاوت معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). دو گروه از نظر عارضه خشکی دهان تفاوت معنی داری نداشتند.

**استنتاج:** با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت که افزودن دیلیتیازم به تولترودین در کاهش عالیم بیش فعالی مثانه موثر بوده و تجویز آن‌ها در بیماران مسن منطقی به نظر می‌رسد.

**واژه‌های کلیدی:** تولترودین، دیلیتیازم، پروستاتکتومی، بیش فعالی مثانه

### مقدمه

بیش فعال (Bladder Outlet Obstruction (BOO)) علیم فوریت ادرار و تکرار ادرار در روز و شب که می‌تواند همراه با بی اختیاری فوریتی باشد) تشکیل می‌دهد(۱). به

علت بیش از ۵۰ درصد موارد بی اختیاری ادرار در مردان مسن (بالای ۶۵ سال) و ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد بی اختیاری ادرار در زنان میانسال (۴۰ تا ۳۰ سال) را مثانه

E-mail: drmajaflo@yahoo.com

مؤلف مسئول: رحمان نجفلوئی - کرمانشاه، بیمارستان امام رضا، بخش ارولوژی

۱. دانشیار، گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. دستیار، گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴. دانشیار، گروه آمار زیستی و آپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۷/۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱۲/۱۱

کافی و وسیع در این مورد انجام نشده است و انجام مطالعات بیشتر بر روی فیزیولوژی مثانه و اثر داروهای مختلف بر آن ضروری است. با توجه به عبور داروهای آنتی کولینرژیک از سد خونی-مغزی و عوارض ناشی از آنها، به ویژه در افراد مسن، استفاده از سایر داروهای موثر ضروری و منطقی به نظر می‌رسد. هم‌چنین از آن جایی که ۳۰ درصد سالمندان دچار هیپرتانسیون هستند به نظر می‌رسد که داروهای بلوک کننده کانال کلسمیم داروهای مناسبی برای مثانه بیش فعال به خصوص در افراد سالمند باشند<sup>(۱،۲)</sup>. در صورت موثر بودن این داروها در درمان مثانه بیش فعال می‌توان علاوه بر بیماران مسن در افراد دچار مثانه نوروزنیک و سیستیت بینابینی نیز آن‌ها را به کار برد<sup>(۲،۱)</sup>.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور است. با فرض میانگین نمره‌دهی بین‌المللی برای علایم پروستات<sup>۴</sup> قبل عمل در گروه اول برابر  $21/6 \pm 5/5$  (مطالعه ۴) و گروه دوم برابر  $15/1 \pm 6/8$  (مطالعه ۱۱) و با اطمینان ۹۵ و توان ۹۰ درصد حداقل حجم نمونه در هر گروه ۲۰ و در مجموع ۴۰ بیمار محاسبه شد. برای تحلیل نتایج بر حسب متغیر زمینه‌ای سن، این عدد دو برابر شد یعنی مجموعاً ۸۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که در طی یکسال انتخاب و بررسی شدند. بیماران کاندید پروستاتکتومی (با تشخیص بزرگی پروستات) بستری در بخش ارولوژی قبل از عمل معاینه و فشارخون آن‌ها با فشارسنج جیوه‌ای اندازه گیری شد. هم‌چنین IPSS که سیستم نمره‌دهی بین‌المللی برای علایم بزرگی پروستات می‌باشد تعیین گردید<sup>(۱)</sup>. چهار هفته پس از عمل پروستاتکتومی بیماران با مراجعه به بخش ارولوژی موردنوعاینه قرار گرفته و IPSS پس از عمل تعیین شد. بیماران با علایم مثانه بیش فعال (با هر میزان IPSS) که راضی

دنبال افزایش سن و با افزایش درجه انسداد خروجی مثانه Overactive Bladder (OAB) همراهی انسداد خروجی مثانه و کاهش آستانه تحريك پذیری دترسور افزایش<sup>۱</sup> می‌یابد<sup>(۱)</sup>. علایم تحريكی (فوریت و تکرر ادرار) در یک سوم بیماران پس از انجام<sup>۲</sup> TURP باقی می‌ماند<sup>(۱)</sup>. حدود ۳۰ درصد مردانی که برای بزرگی خوش‌خیم پروستات<sup>۳</sup> درمان می‌شوند هم‌مان هیپرتانسیون نیز دارند<sup>(۱)</sup>. افزایش تحريك پذیری عضله دترسور مثانه موجب ایجاد علایم فوریت و تکرر ادرار در روز و شب می‌شود که می‌تواند همراه با بی اختیاری ادراری باشد. این علایم را مثانه بیش فعال گویند که در بررسی سیستومتری به صورت افزایش تحريك پذیری عضله دترسور مشاهده می‌شود<sup>(۶،۱)</sup>. پس از انجام پروستاتکتومی وجود علایم تحريكی مثانه سبب بیشترین نارضایتی بیماران شده و رضایت‌مندی از زندگی را کاهش می‌دهد. بر طرف کردن این علایم ناخواهایند از مشکلات پیچیده ارولوژی به شمار می‌رود. امروزه روش‌های گوناگونی برای درمان بیش فعالی مثانه به کار می‌روند. کاهش حساسیت فibre‌های عصبی مثانه با استفاده از کپسیسین و یا استفاده از بوتاکس، باز کننده‌های کانال پتانسیم، اگونیست‌های بتا آدرنرژیک، شل کننده‌های عضلات و بلوک کننده‌های اعصاب آوران نیز در درمان مثانه بیش فعال کاربرد دارند<sup>(۱،۶،۴،۳)</sup>. با این وجود، درمان اصلی دارویی هنوز آنتی کولینرژیک‌ها هستند. دو نوع رسپتور اساسی در مثانه رسپتورهای کانال کلسمیم و رسپتورهای موسکارینی هستند<sup>(۱)</sup>. آنتی موسکارینی‌ها بر روی گیرنده‌های M1 و M2 اثر کرده و از سد خونی-مغزی عبور کرده و اثر سوء خود را اعمال می‌کنند<sup>(۱)</sup>. درمان اساسی مثانه بیش فعال بر پایه درمان دارویی است<sup>(۱،۴)</sup>. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که علایم تحريكی مثانه (تکرر و فوریت ادرار) علت عمدۀ کاهش رضایت‌مندی بیماران از زندگی بوده است. با این وجود، مطالعات

4. International prostate symptom score(IPSS)

1. Detrusor Overactivity (DO)

2. Transurethral Resection of the Prostate

3. Benign Prostatic Hyperplasia

در هر بار معاينه عاليم تپش قلب، خشکي دهان و احساس گيجي (confusion) ببرسي مى شد. حداقل و حدакثر دوز درمانی تولترودين به ترتيب ۰/۰۱ و ۰/۰۴ ميلى گرم به ازاي هر كيلو گرم وزن بدن در هر ۱۲ ساعت بود. در صورت بروز عوارض دارويي بر اثر مصرف تولترودين، دوز دارو کاهش مى يافت و اگر بيمار على رغم کاهش دوز توان ادامه مصرف دارو را نداشت از مطالعه خارج مى شد. دوز حداقل و حداكثر ديلتيازم به ترتيب ۳۰ و ۳۶۰ ميلى گرم در روز مى باشد. در صورتی که بيمار داروي ضد فشارخون ديگري به جز ديلتيازم مصرف مى کرد با متخصص نفرونلوجي جهت تغيير دارو به ديلتيازم مشاوره مى شد. عوارض ديلتيازم شامل يوست، فلاشينگ، ادم پره تبييال، سرگيجه، افت فشار خون، کاهش قدرت انقباضي قلب و برادي کاردی مى باشد که در صورت بروز هر کدام از عوارض فوق بيمار از مطالعه خارج مى شد. بسته های مشابه حاوی هر يك از دو داروي ديلتيازم و پلاسبو به طور راندوم توسط پرستار بخش در اختيار بيماران قرار گرفت و داروي تولترودين هم برای هر گروه نسخه گردید. فرد مسئول انجام مطالعه و بيماران از داروي درون بسته ها اطلاع نداشتند. همچنين فرد مسئول انجام مطالعه از چگونگي تحويل دارو به بيماران مطلع نبود. پيگيري بيماران برای استفاده از داروها به صورت تلفني انجام شد. هيچ يك از بيماران منع برای ادامه مداخله نداشتند. با تماس های تلفني و پيگيري سعی مى شد تا بيماران داروها را براساس دستور استفاده کرده و از مطالعه خارج نشوند. همچنان در صورت گزارش عوارض جانبي توصيه های لازم ارایه مى شد و چنانچه بيماري حاضر به ادامه همکاري نبود مورد ديگري جايگزين مى گردید. در اين مطالعه برای بيماران واجد معيارهای ورود از جدول IPSS استفاده شد که قبل از عمل، پيش از تجويز دارو و پس از تجويز دارو جهت بيمار ثبت گردید. برای بررسی وضعیت بهبود هر يك از متغيرهای مورد نظر در IPSS، حداقل يك نمره کاهش در درجه

به شركت در مطالعه بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در نهايتم بيماران به دو گروه تقسيم شدند. گروه كنترل تولترودين به علاوه پلاسبو و گروه هدف تولترودين به علاوه ديلتيازم به مدت يك ماه دريافت کردنده و سپس IPSS چك شد. بيمارانی که نارسايی قلبی، سابقه ترومای مغزی و نخاعی، سابقه گلوکوم، سابقه دیابت (آزمایش قند خون راندوم به صورت روتین برای بيماران مسن در بخش چك مى شد)، براديکاردي، سابقه راديو تراپي به مثابه، سابقه سکته مغزی و پارکينسون، پاتولوژي سرطان پروستات بعد از عمل، کشت خون مثبت قبل از شروع دارو، سابقه بث ز تراپي، فشارخون سيسنوليك زير ۱۲۰ ميلى متر جيوه و يا بيمارانی که نياز به داروهای ديگر به جز ساير داروهای آنتي هاپرتانسيو داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. معيارهای ورود به مطالعه نيز شامل موارد ذيل بود:

- مردان بالاي ۶۵ سال

- وجود علام انسدادي و تحريري ادراري قبل از عمل

- عدم وجود علام انسدادي و بي اختياري ادراري

توtal بعد از عمل (تنها علام تحريري داشته باشنند)

رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه:

- مراجعه به درمانگاه ارولوژي بيمارستان امام رضا

(ع) بعد از عمل پروستاتكتومي

- عدم وجود سابقه مشكلات قلبی، دیابت (قند خون راندوم بيش تر از ۲۰۰ همراه با علام پرنوشی و پراداري)، سکته مغزی، پارکينسون، پاتولوژي سرطان پروستات بعد از عمل پروستاتكتومي، کشت خون مثبت قبل از شروع دارو، مشكلات نورولوژيک، مصرف دیورتیک، ترومای طناب نخاعی و بيماري های چشمی و راديو تراپي به لگن

- عدم سابقه مصرف داروهای ديگر به جز

داروهای آنتي هاپرتانسيو

- وجود سابقه فشارخون تحت درمان توسط

متخصص نفرونلوجي

(جدول شماره ۱؛ نمودار شماره ۱). در هیچ یک از افراد تحت مطالعه در دو گروه عوارض جانبی نظیر سردرد، سرگیجه، تپش قلب و برادی کاردی مشاهده نشد. تنها عارضه جانبی خشکی دهان بود که ۱۹ نفر در گروه تولتودین به علاوه دیلیتیازم و ۱۸ نفر در گروه تولتودین به علاوه پلاسبو چار این عارضه شدند که از نظر آماری با یکدیگر مشابه بود (p = 0.9) (جدول شماره ۳). در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۰ در هندوستان مقادیر ۴۰، ۲۰ و ۸۰ میلی‌گرمی و راپامیل به صورت داخل مثانه‌ای در درمان مثانه بیش فعال در ۸ بیمار پاراپلیزیک به کار گرفته شد و اثر قابل ملاحظه مسدود کننده‌های کانال کلسیم بر روی مثانه بیش فعال به خصوص در بیماران با مثانه نوروزنیک مزمن مشاهده گردید.<sup>(۳)</sup>.

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین سن، IPSS قبل از تجویز دارو، IPSS بعد تجویز از دارو و میزان کاهش IPSS در دو گروه مطالعه

میانگین <sup>†</sup> تحارف میار	میانگین <sup>‡</sup> تحارف میار	معنی داری	سطح		ویژگی
			تولتودین + دیلیتیازم	تولتودین + پلاسبو	
۰/۵۴	۷۷/۱۴۴/۵	۷۳/۵۴۴/۳	سن (سال)		
۰/۰۴	۲۸/۵۴۳/۴	۲۹/۲۴۳/۶	IPSS قیل از عمل		
۰/۶۴	۷/۲۴۱/۳	۶/۸۴۱/۳	IPSS قیل از تجویز دارو		
۰/۱۳	۳/۵۴۰/۵۷	۲/۶۴۰/۹	IPSS بعد از تجویز دارو		
۰/۱۴	۳/۴۴۱/۱	۴/۲۴۰/۸	میزان کاهش IPSS		
۰/۶۳	۸۸/۳۴۵/۲	۸۶/۷۴۹/۸	فشارخون دیاستولیک قیل از تجویز دارو		
۰/۱۴	۸۶/۴۴۶/۲	۸۷/۳۴۶/۸	فشارخون دیاستولیک بعد از تجویز دارو		
۰/۶۶	۱۵۴/۱۸۷	۱۵۰/۱۲۶	فشارخون سیستوتیک قیل از تجویز دارو		
۰/۴۷	۱۳۳/۱۰/۳	۱۳۳/۶	فشارخون سیستوتیک بعد از تجویز دارو		

مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعه انجام شده در کشور هندوستان از نظر حجم نمونه بیشتر و در عین حال کمتر تهاجمی است و برای بیماران قابل تحمل تر می باشد.

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ در آلمان اثر فارماکولوژیک مسدود کننده‌های کانال کلسیم، باز کننده‌های کانال پتانسیم و بتاگونیست‌ها در درمان مثانه بیش فعال به اثبات رسید، اما این مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.<sup>(۱۰)</sup> این در حالی است

متغیر به معنی بهبود و یک نمره افزایش به معنی بدتر شدن تلقی می‌شود. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نسخه ۱۶ نرم افزار SPSS استفاده شد. برای مقایسه اثر درمان و عوارض در دو شیوه درمانی از آزمون مجدد کاری و برای تغییرات فشار خون از آزمون لون و t مستقل و آزمون من ویتنی استفاده گردید. برای خلاصه سازی متغیرهای کمی از شاخص‌های عددی نظیر میانگین و انحراف معیار استفاده شد.

## یافته‌ها

در دو گروه مورد مطالعه پس از همسان‌سازی نتایج زیر به دست آمد. از نظر وضعیت تکرر ادرار، گروه تولتودین به علاوه دیلیتیازم در مقایسه با گروه تولتودین به علاوه پلاسبو با اختلاف معنی داری بهبودی بیشتری داشت (p = 0.04) (جدول شماره ۱) و این مهم‌ترین دستاوردهای مطالعه ما بود.

جدول شماره ۱: مقایسه توزیع فراوانی وضعیت بهبودی متغیرهای مربوطه به IPSS در دو گروه مورد مطالعه

میانگین <sup>†</sup> تحارف میار	میانگین <sup>‡</sup> تحارف میار	معنی داری	سطح		ویژگی
			تولتودین + دیلیتیازم	تولتودین + پلاسبو	
(۴۷/۶) ۱۹	(۶۰) ۲۴	بیار شدن شبانه	بهبود باغه		
(۴۰) ۱۶	(۳۵) ۱۴	تغیر نکرده	تغیر نکرده		
(۱۲/۴) ۵	(۵) ۲	بدتر شده	بدتر شده		
(۴۵) ۱۸	(۷۰) ۲۸	بهبود باغه	بهبود باغه		
(۳۵) ۱۴	(۲۵) ۱۰	تغیر نکرده	تغیر نکرده		
(۲۰) ۸	(۵) ۲	بدتر شده	بدتر شده		
(۴۸) ۱۱	(۴۸) ۱۲	بی اختصاری	بهبود باغه		
(۳۴/۷) ۸	(۴۰) ۱۰	فوری	تغیر نکرده		
(۱۷/۵) ۴	(۱۲) ۳	بدتر شده	بدتر شده		
(۵۰) ۲۰	(۵۷/۵) ۲۳	فوریت ادراری	بهبود باغه		
(۴۵) ۱۸	(۳۷/۵) ۱۵	تغیر نکرده	تغیر نکرده		
(۵) ۲	(۵) ۲	بدتر شده	بدتر شده		

## بحث

از نظر وضعیت تکرر ادرار، گروه تولتودین به علاوه دیلیتیازم در مقایسه با گروه تولتودین به علاوه پلاسبو با اختلاف معنی داری بهبودی بیشتری داشت

بیش فعال، تجویز دوز کم آمیلودیپین به علاوه ترازوسین درمانی مطمئن و موثر می‌باشد<sup>(۶)</sup>. مطالعه ما بیماران با درجات بیشتری از علائم انسدادی و تحریکی را مد نظر داشته و موارد اصلاح نشده مثانه بیش فعال را که بعد از عمل آزاردهنده می‌باشد مورد ارزیابی قرار داده است. فاصله زمانی لازم برای بهبودی پس از عمل رعایت شده و بیماران فقط با عالیم تحریکی و بدون هر گونه عالیم انسدادی تحت مداخله قرار گرفتند. در مطالعه حیدری پور تاثیر دیلاتازم در رفع علائم برابر با تولرودین بود<sup>(۷)</sup> ولی در مطالعه ما تاثیر هم‌افزایی ترکیبی این دو دارو در کاهش تکرار ادرار از درمان استاندارد بیشتر بود. و این که در مطالعه ما به گروه کنترل درمان استاندارد ارایه شده بود. در تمامی مطالعات انجام شده مقایسه افزودن داروهای مسدود‌کننده کانال کلسیم به درمان استاندارد مثانه بیش فعال یعنی آنتی‌کولیزیک‌ها صورت نگرفته و عوارض شایع آن‌ها بررسی نشده است. مطالعه حاضر تنها مطالعه انجام گرفته با تعداد بیماران مناسب و بررسی عوارض جانبی دارویی می‌باشد. مطالعه ما بیماران را از نظر سن، میزان IPSS، بهبودی علائم بیش فعالی مثانه و عوارض دارویی با تعداد مناسب نمونه بررسی کرده و پیگیری بیماران با دقت انجام شده است. فشار خون بالا که یکی از مشکلات عمده طبی بیماران مسن است در دو اندازه گیری سیستولیک و دیاستولیک قبل و پس از تجویز دارو مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. فاصله زمانی لازم برای بهبودی پس از عمل رعایت گردید و بیماران با عالیم تحریکی و بدون هر گونه عالیم انسدادی تحت مداخله قرار گرفتند. بیماران مورد مطالعه به غیر از داروهای تجویزی مورد نظر و داروهای فشارخون هیچ دارویی دیگری نیاز نداشتند و لذا داروی دیگری دریافت نکردند. بررسی عوارض جانبی نیز تنها در بیمارانی انجام شد که هیچ یکی از این عوارض را قبل از شروع مطالعه نداشتند. در واقع بیمارانی در مطالعه شرکت داده شدند که هیچ شک و شبهه‌ای از نظر وجود

که مطالعه حاضر یک مطالعه بالینی و کاربردی است و می‌توان از نتایج آن در درمان بیماران استفاده کرد. هم‌چنین تاثیر روش درمانی ما بر بیماری‌های همراه شایع افراد مسن (نظیر هیپرتانسیون) مورد ارزیابی قرار گرفته و بی خطر بودن آن نشان داده شده است.

جدول شماره ۳: مقایسه توزیع فراوانی وضعیت عارضه جانبی خشکی دهان در دو گروه مورد مطالعه

ویژگی	گروه	
	تولرودین + دیلاتازم معنی داری	تولرودین + پلاسیو تعادل (درصد)
خشکی دهان		
دارد	۰/۹	(۴۵) ۱۸
ندارد	(۵۵) ۲۲	(۴۷/۵) ۱۹

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در انگلستان انجام شد اثر داروها آنتی‌کولیزیک با داروهای مسدود‌کننده کانال کلسیم، بازکننده‌های کانال پتانسیم، بتا آگونیست‌ها، بلوک کننده‌های عصب آوران و ضد افسردگی‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه فوق حاکی از آن بود که شواهد کافی مبنی بر بهتر بودن یا بدتر بودن این داروها نسبت به آنتی‌کولیزیک‌ها وجود ندارد و باید مطالعات بیشتری انجام گیرد<sup>(۸)</sup>. با مقایسه مطالعه انجام شده در انگلستان با مطالعه حاضر می‌توان دریافت که در آن مطالعه درمان استاندارد برای بیماران انجام نشده است. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در کشور چین (۲۰۰۹) اثر آمیلودیپین و ترازوسین در درمان مردان مبتلا به هیپرتانسیون با علائم تحریکی و انسدادی سیستم ادراری تحتانی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۳۵۵ بیمار مبتلا به مرحله ۲ و ۱ (IPSS ≥ 10) LUTS (براساس ۱۱۷ نفر) و ۵ به طور تصادفی ۲ میلی گرم ترازوسین (۱۹۹ نفر) یا ۵ میلی گرم آمیلودیپین به علاوه ۲ میلی گرم ترازوسین (۱۱۹ نفر) یک بار در روز دریافت داشتند و پس از ۴ هفته بیماران بررسی شدند. نتایج مطالعه فوق حاکی از آن بود که در درمان هیپرتانسیون و علائم LUTS، به خصوص علائم مثانه

باقی مانده ادراری و وضعیت کیفیت زندگی بیماران نیز مد نظر قرار گیرند. توصیه می شود مطالعات بیشتری با حجم نمونه بیشتر در این زمینه انجام شود. به نظر می رسد که دوزهای بالاتر دیلیتیازم تاثیر بیشتری در بهبود علائم بیماران با مثانه بیش فعال داشته باشد. هم چنین تصور می شود که فواصل بیشتر ارزیابی بیماران (در فواصل ۳ و ۶ ماه) شاید بتواند تاثیر بیشتر دارو را برای علائم مثانه بیش فعال نشان دهد. در پایان می توان نتیجه گیری کرد که با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت که دیلیتیازم و تولترودين در کاهش علایم بیش فعالی مثانه موثر بوده و تجویز آنها در بیماران مسن منطقی به نظر می رسد.

عوارض جانبی در مورد آنها وجود نداشت. بر خلاف مطالعات مورد اشاره، در این مطالعه مسائل اخلاقی مربوط به پژوهش رعایت شده و هر دو گروه تحت درمان استاندارد (آنتی کولینرژیک) قرار گرفتند. در این مطالعه بهبودی بیشتری در تکرار ادرار روزانه در گروه تولترودين و دیلیتیازم در مقایسه با گروه تولترودين و پلاسبو مشاهده شد که از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0.042$ ). بهبود تکرار ادرار روزانه در این مطالعه ممکن است ناشی از بهبود انقباض های مهار نشده مثانه و یا سایر مکانیسم های موثر در این زمینه باشد. پیشنهاد می شود که در مطالعات آینده اثر درمان مورد ارزیابی بیشتری قرار گرفته و علاوه بر IPSS، مطالعات یورودینامیک،

## References

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Craig Peters. Campbell-Walsh Urology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
2. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 37<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2011.
3. Vaidyanathan BR, Sankaranarayanan A, Indudhara R. Effect of intravesical instillation of varying doses of verapamil (20mg, 40mg, 80mg) upon urinary bladder function in chronic traumatic paraplegics with overactive detrusor function. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990; 28(8): 350-354.
4. Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults.Cochrane Database Syst Rev 2007; 18-(3) .
5. Liu Hp, Chen GL, Liu P, Xu Xp. Amlodipine alone or combined with terazosin improves lower urinary tract disorder in rat models of benign prostatic hyperplasia or detrusor instability: focus on detrusor overactivity. BJU Int 2009; 104(11): 1752-1757.
6. Liu H, Liu P, Mao G, Chen G, Wang B, Qin X, et al. Efficacy of combined amlodipine/terazosin therapy in male hypertensive patients with Lower urinary tract Symptoms: A randomised,double-blind Clinical Trial. Urology 2008; 74(1): 130-136
7. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Vella M. Management of overactive bladder syndrome. Postgrad Med J 2007; 83(981): 481-486.
8. Anderson KE, Chapple C, Wein A. The basis for drug treatment of the overactive bladder.World J Urol 2001; 19(5): 294-298.
9. Gulur DM, Drake MJ. Management of overactive bladder.Nat Rev Urol 2010; 7(10): 572-582.
10. Badawi JK, Langbein S. Selective beta-adrenoceptor agonists, calcium antagonists and potassium channel openers as a possible medical treatment of the overactive bladder and urge incontinence. Pharmazie 2006; 61(3): 175-178.
11. Tsujimura A, Takao T, Uchida K, Yamamoto K, Fukuhara S, Nakayama J, et al. Clinical

- efficacy of tolterodine for patients with overactive bladder after insufficient efficacy by monotherapy with alpha1-adrenoceptor Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi 2009; 100(7): 686-692.
12. Corcos J, Schick E. Textbook of the Neurogenic Bladder Adults and Children. 1<sup>th</sup> ed. London: Martin Duntiz; 2004.
13. Saks EK, Arya LA. Pharmacologic management of urinary incontinence, voiding dysfunction and overactive bladder. Obstet Gynecol Clin N Am 2009; 36(3): 493-507
14. Chapple ChR, Macdiarmid SA, Patel A. Urodynamics Made Easy. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia Elsevier Health Sciences 2009.
15. Badawi JK, Li H, Langbein S, Kwon ST, Kamp S, Bross S. Inhibitory effect of L- and T-type calcium antagonist contractions of human detrusor muscle. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62(5): 347-354.
16. Navneet K, Pradeep S, Akhil G, Anupama T. Accuracy of Individual Descriptors and Grading of Nodal Involvement by Axillary Ultrasound in Patients of Breast Cancer. International Journal of Breast Cancer. 2013; Article ID 930596.
17. Samadzadeh B, Rezaei M, Heidaripoor A. A comparative study of tolterodine and diltiazem effects on OAB after prostatectomy. Theses Resident of Urology, Kermanshah University of Medical Sciences. 2012 (Persian).