

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130326

索利那新联合坦索罗辛治疗前列腺增生合并膀胱出口梗阻

刘 胜, 余 昆, 李 风, 余志海, 杨忠新, 夏宗禹

(重庆三峡中心医院泌尿外科, 万州 404000)

【摘要】目的:探讨索利那新联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)合并膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)的有效性 & 安全性。**方法:**选择未经治疗且无严重 BOO 的 BPH 患者 105 例进行为期 12 周的治疗;随机分成 I、II 两组, I 组($n=50$)单用坦索罗辛(0.2 mg, 每晚), II 组($n=55$)联合服用坦索罗辛(0.2 mg, 每晚)和索利那新(5 mg, 1 次/d)。两组分别在治疗前后以国际前列腺症状评分(international prostate symptoms score, IPSS)、生活质量评估(quality of life, QOL)、膀胱过度活动症评分(overactive bladder symptom score, OABSS)、最大尿流率(maximum flow rate, Q_{max})以及 24 h 排尿次数、尿急次数、急迫性尿失禁次数和尿潴留次数为评估指标, 观察其有效性 & 安全性。**结果:**服药 12 周后, 可评价病例 97 例;两组治疗前后 IPSS、QOL、 Q_{max} 及 24 h 排尿次数均得到显著改善($P<0.05$); II 组治疗后 OABSS 评分以及储尿期症状(尿急、尿频、急迫性尿失禁)明显优于 I 组[(4.82 ± 1.15 vs. 9.27 ± 2.10)、(3.31 ± 0.18 vs. 6.82 ± 2.15)、(8.02 ± 2.15 vs. 10.13 ± 2.07)、(0.50 ± 0.13 vs. 2.03 ± 0.87)], $P<0.05$, 而 Q_{max} 两组治疗后比较差异无统计学意义(15.81 ± 2.56 vs. 16.04 ± 3.26 , $P>0.05$);两组均未发生尿潴留, 不良事件发生率 I 组为 4.3%、II 组为 8.0%。**结论:**索利那新联合坦索罗辛能有效并安全地缓解 BPH 所合并的 OAB 症状, 极大地改善了患者的生活质量。

【关键词】良性前列腺增生;膀胱过度活动症;索利那新;坦索罗辛**【中国图书分类法分类号】**R694**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-07-07

Tamsulosin combined with solifenacin for benign prostatic hyperplasia complicated with overactive bladder

LIU Sheng, YU Kun, LI Feng, YU Zhihai, YANG Zhongxin, XIA Zongyu

(Department of Urinary Surgery, Chongqing Three Gorge Central Hospital)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy and safety of combined use of solifenacin and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) accompanied by overactive bladder (OAB). **Methods:** Totally 105 cases of clinically diagnosed BPH without serious obstruction of urinary tract were selected and were randomly assigned to I group ($n=50$) to receive 0.2 mg of tamsulosin once a day and II group ($n=55$) to be treated with 0.2 mg of tamsulosin once a day plus 5 mg of solifenacin once a day at night, both for 12 weeks. Before and after the treatment, international prostate symptom score (IPSS), quality of life (QOL) score, overactive bladder symptom score (OABSS), maximum urinary flow rate (Q_{max}), 24 h micturition frequency, 24 h urinary urgency frequency, 24 h uroclipsia frequency and urinary retention times of patients were recorded and used to do evaluation. **Results:** After 12 weeks medication, the assessable cases were 97; values of IPSS, QOL, Q_{max} and 24 h micturition frequency were improved significantly in both groups ($P<0.05$). Besides, OABSS, frequent micturition, urinary frequency and uroclipsia in group II were respectively better than those in group I [(4.82 ± 1.15 vs. 9.27 ± 2.10), (3.31 ± 0.18 vs. 6.82 ± 2.15), (8.02 ± 2.15 vs. 10.13 ± 2.07), (0.50 ± 0.13 vs. 2.03 ± 0.87)], $P<0.05$. No significant difference was found between two groups in Q_{max} (15.81 ± 2.56 vs. 16.04 ± 3.26 , $P>0.05$). No case of acute urinary retention occurred in either group. Incidences of adverse reactions in both groups were 4.3% and 8.0% respectively without significant differences. **Conclusions:** Combination therapy with tamsulosin and solifenacin is effective and safe in relieving the symptoms of patients with BPH and OAB and improving patient's quality of life greatly.

【Key words】benign prostatic hyperplasia; overactive bladder; solifenacin; tamsulosin

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是老年男性的常见病、多发病,据统计,超过

50%的 BPH 患者除了因膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)表现为下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)外,还伴有膀胱逼尿肌不稳定收缩所导致的膀胱过度活动(overactive bladder, OAB)的症状^[1]。对于 BPH 伴 OAB 症状的患者,

作者介绍:刘 胜, Email: 645235081@qq.com,

研究方向:泌尿外科和男科。

通信作者:李 风, Email: ruyudeishui@gmail.com。

单独服用 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体阻滞剂往往不能缓解患者尿频、尿急、急迫性尿失禁等储尿期症状,而 M 受体拮抗剂可通过抑制膀胱逼尿肌过度活动从而治疗 OAB。本研究通过联合应用 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体阻滞剂(坦索罗辛)与 M3 受体拮抗剂(索利那新)治疗合并 OAB 症状的 BPH 患者,观察其有效性和安全性。

1 资料和方法

1.1 病例选择

本组 105 例患者为我院诊断 BPH 合并 OAB 症状病例,入选标准:①年龄 >50 岁;②膀胱过度活动症评分(overactive bladder symptom score, OABSS) >3 分、国际前列腺症状评分(international prostate symptoms score, IPSS) >8 分,平均排尿次数 ≥ 8 次/d、夜尿 ≥ 2 次/晚,每次尿量 <200 ml;排除标准:①残余尿量 ≥ 200 ml,最大尿流率(maximum flow rate, Qmax) <5 ml/s 的严重下尿路梗阻患者;②合并有急性尿路感染;③引起 LUTS 的前列腺癌、神经源性膀胱、尿道狭窄、膀胱颈纤维挛缩等;④曾经历过尿道及膀胱手术;⑤尿动力学检查证实膀胱逼尿肌功能受损,最大逼尿肌压 <40 cm H₂O。

1.2 分组与治疗

105 例患者按照简单随机抽样的方法随机分为 I ($n=50$)、II ($n=55$) 两组, I 组给予坦索罗辛口服(0.2 mg, 每晚), 年龄(55.0 ± 4.5)岁, 前列腺体积(38.2 ± 4.6) ml; II 组给予坦索罗辛(0.2 mg, 每晚)与索利那新(5 mg, 1 次/d)联合服用, 年龄(56.0 ± 7.1)岁, 前列腺体积(36.9 ± 3.8) ml, 2 组临床资料比较差异无统计学意义(I、II 两组年龄组之 t 值分别为 0.82、0.52);治疗时间为 12 周。

1.3 疗效评估

分别于入组时及治疗结束后各进行 1 次评估。观察指标:IPSS、OABSS、生活质量评估(quality of life, QOL)、Qmax、24 h 排尿次数、尿急次数、急迫性尿失禁次数和尿潴留次数, 评估其有效性。

1.4 安全性评价

观察服药后的任何不良事件,包括头晕、鼻塞、口干、便秘、视物模糊等,统计药物不良反应发生率,评估其安全性。

1.5 统计处理

使用 SPSS 14.0 软件,分别予以配对 t 检验、两独立样本

t 检验、 χ^2 检验对同组治疗前后、两组间比较及两组间不良反应的资料进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

经过 12 周治疗后,可评价病例 97 例(I 组 47 例、II 组 50 例),其中 5 例经治疗 2 周后拒绝进一步随访(I 组 2 例、II 组 3 例),3 例要求经尿道前列腺汽化电切术(I 组 1 例、II 组 2 例)。2 组治疗前后各项指标见表 1,结果显示:IPSS、QOL、Qmax 及 24 h 排尿次数于 2 组中经治疗后均得到显著改善(IPSS: $t_1=16.58$ 、 $P=0.32$, $t_{II}=15.96$ 、 $P=0.33$; QOL: $t_1=16.50$ 、 $P=0.032$, $t_{II}=15.85$ 、 $P=0.033$; Qmax: $t_1=15.97$ 、 $P=0.033$, $t_{II}=15.81$ 、 $P=0.034$; 24 h 排尿次数: $t_1=15.25$ 、 $P=0.035$, $t_{II}=15.43$ 、 $P=0.034$), II 组治疗后 OABSS 评分以及储尿期症状(尿急、尿频、急迫性尿失禁)明显优于 I 组(OABSS: $P=0.015$, 尿急频率: $P=0.018$, 尿频频率: $P=0.015$, 尿失禁频率: $P=0.017$), 而 Qmax 2 组治疗后比较差异无统计学意义($t=0.67$ 、 $P=0.615$)。

2 组病例均未发生急性尿潴留, I 组发生头晕、头痛者 2 例,总体不良事件发生率为 4.3%; II 组发生视物模糊者 1 例,头晕、口干者 3 例,总体不良事件发生率为 8.0%;两组间不良反应发生率没有显著性差异($\chi^2=0.12$ 、 $P=2.301$),两组均没有因为不良反应而退出治疗的患者。

3 讨论

OAB 是一种以尿急症状为特征的症候群,由逼尿肌不自主收缩导致,伴或不伴急迫性尿失禁,24 h 排尿次数往往有所增加,尤其是夜尿增多往往严重影响患者生活质量。在临床工作中,本课题组发现, BPH 合并 OAB 症状的患者较为常见,除表现为排尿困难外,同时还有尿频、尿急或急迫性尿失禁等储尿期症状,而正是由于二者的合并存在常使得临床医师处理其下尿路症状时顾此失彼^[2]。通常认为不自主收缩是 BOO 后膀胱逼尿肌的一种代偿反应,因为 BOO 后逼尿肌需要增加收缩力才能克服前者所导致的流出道阻力,由此即会引起膀胱壁胶原纤维增多、逼尿肌平滑肌细胞肥大,细胞间出现大量的异常连接,从而扩大了细胞间的接触面积、增加

表 1 2 组治疗前后各项指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of various indexes between two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	IPSS	QOL	OABSS	Qmax	平均 24 h 尿频率	平均 24 h 尿急频率	平均 24 h 尿失禁频率
I 组($n=47$)							
治疗前	20.97 $\pm$ 5.50	5.75 $\pm$ 0.94	10.12 $\pm$ 1.93	10.18 $\pm$ 3.84	14.41 $\pm$ 3.54	7.53 $\pm$ 2.28	1.47 $\pm$ 1.09
治疗后	12.68 $\pm$ 4.21 ^a	2.78 $\pm$ 0.87 ^a	9.27 $\pm$ 2.10 ^a	15.81 $\pm$ 2.56 ^c	10.13 $\pm$ 2.07 ^a	6.82 $\pm$ 2.15 ^d	2.03 $\pm$ 0.87 ^e
II 组($n=50$)							
治疗前	20.51 $\pm$ 5.18	5.28 $\pm$ 0.63	10.51 $\pm$ 1.53	10.35 $\pm$ 2.61	12.51 $\pm$ 3.74	7.25 $\pm$ 2.71	1.60 $\pm$ 1.20
治疗后	9.96 $\pm$ 2.10 ^a	2.15 $\pm$ 0.27 ^a	4.82 $\pm$ 1.15 ^b	16.04 $\pm$ 3.26 ^c	8.02 $\pm$ 2.15 ^b	3.31 $\pm$ 0.18 ^f	0.50 $\pm$ 0.13 ^g

注:b、c、f、g、h、*、&,与治疗前比较, $P<0.05$; a、d、e,与治疗前比较, $P>0.05$; b、f、g、h,与治疗后比较, $P<0.05$; c,与治疗后比较, $P>0.05$

了细胞间的电偶联,导致膀胱逼尿肌的兴奋性增加、自发性活动增强^[3]。国外有学者^[4]单独使用 α 受体阻滞剂治疗 144 例 BOO 伴 LUTS 患者,疗程为 3 个月,结果发现:单纯 BOO 组症状改善率明显优于 BOO+OAB 组 (79% vs. 35%),提示对于合并有储尿期症状的膀胱出口梗阻患者,最有效的治疗方法不应该只是单用 α 受体阻滞剂。因此,目前在对 BPH 的药物治疗中,控制储尿期症状越来越受到重视,在缓解下尿路症状的同时又提高患者的生活质量为总体目标。

索利那新是新一代毒蕈碱 M 受体的高选择性拮抗剂,对 M3 受体的亲和性与专一性均明显强于 M2、M1 受体。不仅如此,其对不同部位的 M3 受体作用效果也不完全相同,有研究表明^[5]:索利那新对膀胱中的 M3 受体的拮抗作用就明显优于唾液腺,所以目前已被广泛应用于临床来治疗 OAB,因为索利那新不仅能有效地抑制膀胱逼尿肌的不自主收缩、减少膀胱逼尿肌的过度活动,而且又可降低 M 受体拮抗剂的毒副作用(口干、便秘、视物模糊等)。但对于前列腺增生合并 OAB 症状的患者,抗胆碱能药物的使用受到临床医生的质疑,因为他们认为:在膀胱出口可能存在梗阻的情况下,选用 M 受体阻滞剂、降低逼尿肌的收缩力,这样将会增加尿潴留的风险。但 Herschorn 等^[6]的研究提示,无论伴或不伴有膀胱出口梗阻症状,索利那新均不会增加 OAB 患者尿潴留的发生率。既往有学者曾就索利那新与经典的 M 受体阻滞剂(托特罗定)在治疗 OAB 患者的疗效及安全性方面作了一项随机、双盲、平行对照的研究^[7],结果显示:在疗效方面,索利那新与托特罗定均可显著减少患者尿急、尿失禁和 24 h 排尿次数,增加每次排尿量,两者间差异无显著性;在安全性方面,口干作为最常见的副作用,索利那新组明显低于托特罗定组,由此证明索利那新治疗 OAB 更安全。本课题组在临床研究中亦发现 II 组总体不良事件发生率为 8.0%,与对照组比较(4.3%)未出现明显增长,差异无统计学意义,且在随访期间,所参与的 50 例患者亦未发生急性尿潴留。

本研究结果显示,2 组病例在排尿困难的症状、IPSS、QOL、Qmax 及 24 h 排尿次数上均得到了改善,但 M3 受体阻滞剂(索利那新)联合 α 受体阻滞剂(坦索罗辛)治疗组在缓解患者储尿期症状方面显示出了优越性,尿急、尿频、急迫性尿失禁等症状均得到显著改善,同时亦未出现尿潴留风险的增加和最大尿流率的统计学意义的变化,故在改善患者

生活质量的同时亦消除了其对储尿期症状的忧虑,从而提高了患者对药物治疗的依从性。另外,在本项研究中,对于最大逼尿肌压 < 40 cmH₂O 的患者未予纳入,原因是对于膀胱逼尿肌功能严重受损的患者,应慎重使用 M 受体拮抗剂^[8]。

综上所述,M3 受体阻滞剂索利那新不会明显影响患者膀胱逼尿肌功能,亦不会改变患者最大尿流率及增加尿潴留的发生;所以,索利那新联合 α 受体阻滞剂(坦索罗辛)应用于无严重膀胱出口梗阻的 BPH 合并 OAB 症状患者是安全有效的,不仅可以全面地缓解储尿期与排尿期症状,而且极大地提高了患者的生活质量,由此可为 BPH 的临床治疗提供一定的参考。

参 考 文 献

- [1] Lee S H, Chung B H, Kim S J, et al. Initial combined treatment with anticholinergics and α -blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: a prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2011, 14(4): 320-325.
- [2] Park S C, Lee J W, Rim J S. The relationship between intravesical prostatic protrusion and pressure flow study findings in patients with benign prostate obstruction/lower urinary tract symptoms[J]. Actas Urol Esp, 2012, 36(3): 165-170.
- [3] Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study[J]. Eur Urol, 2006, 50(6): 1306-1315.
- [4] Lee K S, Choo M S, Kim D Y, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study[J]. J Urol, 2005, 174(4 Pt 1): 1334-1338.
- [5] Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2004, 492(2-3): 243.
- [6] Herschorn S, Stothers L, Carlson K, et al. Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial[J]. J Urol, 2010, 183(5): 1892-1898.
- [7] 吴士良, 肖云翔, 段继宏, 等. 索利那新治疗尿急及急迫性尿失禁的有效性和安全性分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(9): 630-634.
- [8] Wu S L, Xiao Y X, Duan J H, et al. Efficacy and safety of Solifenacin in the treatment of patients with urgency and urge incontinence[J]. Chinese Journal of Urology, 2009, 30(9): 630-634.
- [8] Chung D E, Te A E, Staskin D R, et al. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates > 30 grams[J]. Urology, 2010, 75(5): 1144-1148.

(责任编辑:唐秋姗)