

索利那新与曲司氯铵治疗膀胱过度活动症 疗效与安全性的比较

李文坚 朱喜山 戴晓农

摘要 **目的** 比较索利那新与曲司氯铵治疗膀胱过度活动症(OAB)的疗效和安全性。**方法** 选取 2015 年 3 月~2016 年 5 月于笔者医院门诊确诊为膀胱过度活动症的患者共 79 例。随机分为两组,A 组 40 例,给予索利那新 5 毫克/次,1 次/天,疗程 12 周;B 组 39 例,给予曲司氯铵 20 毫克/次,2 次/天,疗程 12 周。对两组所有患者分别在 0、4、12 周进行 OAB 症状评分(OAB-SS)并评估服用药物期间出现的不良反应以及停药率。**结果** 两组在 0、4、12 周 OABSS 得分分别为 9.3 ± 2.6 和 10.2 ± 1.9 , 2.5 ± 1.3 和 2.7 ± 1.4 , 1.4 ± 0.5 和 1.3 ± 0.6 ;两组在 0、4、12 周得分差异无统计学意义($P=0.084$, $P=0.512$ 和 $P=0.423$)。由于不良反应导致的停药率两组分别为 0(0%)和 5(12.8%)。两组内 0、4、12 周 OABSS 得分比较差异均有统计学意义($P=0.000$)。**结论** 两种药物各时段 OABSS 得分差异无统计学意义,提示临床疗效相似,但曲司氯铵因不良反应导致停药率更高。

关键词 膀胱过度活动症 索利那新 曲司氯铵

中图分类号 R6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.035

Comparison of Solifenacin and Trospium in Treatment of Overactive Bladder. Li Wenjian, Zhu Xishan, Dai Xiaonong. Changzhou No. 3 People's Hospital, Jiangsu 213001, China

Abstract **Objective** To compare the use of solifenacin and trospium in treatment of overactive bladder (OAB). **Methods** This prospective study was conducted on patients diagnosed with OAB who presenting to the Department of urology, Changzhou No. 3 People's Hospital between March 2015 and May 2016. Patients were randomized into 2 groups. Group A ($n=40$) received 5 mg solifenacin once daily, while Group B ($n=39$) received 20 mg trospium twice daily. All the patients' OAB symptom scores (OABSS) in weeks 0, 4, and 12 were recorded. In addition, side effects of the drugs were evaluated. **Results** Average OABSS was determined as: 9.3 ± 2.6 (Group A) and 10.2 ± 1.9 (Group B) at week 0; 2.5 ± 1.3 (Group A) and 2.7 ± 1.4 (Group B) at week 4; and 1.4 ± 0.5 (Group A) and 1.3 ± 0.6 (Group B) at week 12. In addition, no statistically significant difference was found between the scores ($P=0.084$, $P=0.512$ and $P=0.423$). The discontinuation rate of medication due to its side effects was 0 (0%) for Group A, and 5 (12.8%) for Group B. Intragroup changes in the scores 0 weeks-4 weeks, 0 weeks-12 weeks and 4 weeks-12 weeks values was statistically significant in both groups ($P=0.000$). **Conclusion** No significant difference was found between the OABSS of these 2 drugs. However, discontinuation of drugs due to side effects was more frequent in trospium.

Key words Overactive bladder; Solifenacin; Trospium

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)由国际尿控协会(ICS)定义为“尿急、尿频和夜尿增多的一组综合征,伴或不伴有急迫性尿失禁,需排除泌尿系统感染和其他病理情况”^[1]。OAB 患者中约 85% 伴有急迫性尿失禁^[2]。在美国, OAB 影响约 3300 万人^[3]。在欧洲, 18 岁以上人群 OAB 的发生率男女性相似, 约 11.8%^[4]。随着年龄的增长, 男女性的发生率均呈增长趋势, 超过 65 岁的女性发生率约 30%^[5]。我国成年人 OAB 的发生率为 4.7%~

6.0%, 40 岁以上人群发生率 11.3%^[6]。膀胱过度活动症会严重影响患者的生理、社会、情感及性功能, 造成患者生活质量下降, 因此, 积极的治疗是非常重要的。目前 OAB 患者的治疗主要包括行为训练、药物治疗、手术治疗等。药物治疗目前应用最多的是抗胆碱能药物, 包括索利那新、托特罗定、曲司氯铵、达非那新等, 其他药物包括钙通道阻滞剂、抗抑郁药(盐酸度洛西汀、丙咪嗪)、肾上腺素受体阻滞剂(多沙唑嗪、哌唑嗪、坦索罗辛、特拉唑嗪)、肾上腺素能受体激动剂(米拉贝隆、沙丁胺醇、特布他林)等^[7,8]。目前有大量的文献比较这些药物的疗效和安全性, 但是对索利那新与曲司氯铵应用的比较研究报道很少。

作者单位: 213001 常州市第三人民医院

通讯作者: 李文坚, 副主任医师, 电子信箱: bolite@163.com

笔者选取 2015 年 3 月 ~ 2016 年 5 月于笔者医院门诊确诊为膀胱过度活动症的患者共 79 例进行研究,对索利那新与曲司氯铵的疗效和安全性进行评估。

资料与方法

1. 入选病例:共 79 例患者,其中男性 21 例,女性 58 例。79 例患者随机分为 A 组和 B 组,其中 A 组 40 例,B 组 39 例。两组患者年龄、体重指数及症状持续时间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),资料具有可比性,详见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

表 1 79 例 OAB 患者一般情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组 ($n = 40$)	B 组 ($n = 39$)	t	P
年龄 (岁)	44.7 ± 15.8	46.2 ± 14.6	-0.438	0.663
体重指数 (kg/m^2)	24.5 ± 6.1	23.7 ± 6.4	0.569	0.571
症状持续时间 (月)	19.3 ± 5.2	21.4 ± 4.6	-1.899	0.061

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①以尿急症状为特征,常伴有尿频 (24h 排尿次数 ≥ 8 次)或夜尿 (每晚 ≥ 1 次)症状,伴或不伴有急迫性尿失禁;②膀胱过度活动症状评分 (OABSS):尿急得分 ≥ 2 分,且 OABSS 总得分 ≥ 3 分;③无明确病因,不包括急性尿路感染或膀胱颈梗阻所致的症状;④尿动力学上表现为逼尿肌过度活动。排除标准:①泌尿系统感染及下尿路梗阻患者;②过去 2 个月内使用 α 受体阻滞剂或 5- α 还原酶抑制剂的患者;③过去 3 个月内接受过盆腔手术并经过抗胆碱能药物治疗 OAB 症状的患者;④过去 6 个月内接受过下尿路手术的患者;⑤神经源性膀胱、压力性尿失禁患者;⑥对索利那新和曲司氯铵过敏的患者。

表 3 两组组内 OABSS 得分比较 ($\bar{x} \pm s$)

OABSS 得分	A 组 ($n = 40$)	t	P	B 组 ($n = 39$)	t	P
0 周 vs 4 周	9.3 ± 2.6/2.5 ± 1.3	14.795	0.000	10.2 ± 1.9/2.7 ± 1.4	19.846	0.000
0 周 vs 12 周	9.3 ± 2.6/1.4 ± 0.5	18.871	0.000	10.2 ± 1.9/1.4 ± 0.6	27.582	0.000
4 周 vs 12 周	2.5 ± 1.3/1.4 ± 0.5	4.995	0.000	2.7 ± 1.4/1.4 ± 0.6	5.330	0.000

2. 不良反应:治疗期间,A 组有 10% (4/40) 患者,B 组有 15.4% (6/39) 患者出现口干;A 组有 2.5% (1/40) 的患者,B 组有 7.7% (3/40) 的患者出现便秘;A 组没有患者因药物不良反应停药,而 B 组有 12.8% (5/39) 人,两组口干、便秘及总的不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因药物不良反应停药率比较,差异有统计学意义 ($P =$

3. 治疗方法:A 组给予琥珀酸索利那新片 (安斯泰来公司,进口药物注册证号:H20090699,批准文号:国药准字 J20090109) 每日 1 次,每次 5mg,疗程 12 周;B 组给予曲司氯铵片 (扬子江药业集团有限公司,国药准字 H20083684) 每日 2 次,每次 20mg,疗程 12 周。

4. 观察指标:对两组患者分别在 0、4、12 周进行 OABSS 评分,分别对尿频、夜尿、尿急及急迫性尿失禁 4 个项目进行评估,各项最高分分别为 2、3、5、5,得分越高者症状越重^[9]。并记录服药后患者口干、便秘等不良事件的发生率以及因药物不良反应导致的停药率。

5. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。计量数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组之间的比较采用两独立样本 t 检验,组内 OABSS 值变化比较采用配对 t 检验;计数资料用百分率表示,两组间不良反应发生率的比较,采用 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效分析:AB 两组患者 0、4、12 周的 OABSS 得分相比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2。两组患者组内 0 周与 4 周,0 周与 12 周,4 周与 12 周 OABSS 得分比较,差异均有统计学意义 ($P = 0.000$,表 3)。

表 2 两组不同时段 OABSS 得分比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间 (周)	A 组 ($n = 40$)	B 组 ($n = 39$)	t	P
0	9.3 ± 2.6	10.2 ± 1.9	-1.753	0.084
4	2.5 ± 1.3	2.7 ± 1.4	-0.658	0.512
12	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.6	0.806	0.423

0.000),见表 4。

表 4 两组药物不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

不良反应	A 组 ($n = 40$)	B 组 ($n = 39$)	P
口干	4 (10.0)	6 (15.4)	0.518
便秘	1 (2.5)	3 (7.7)	0.359
合计	5 (12.5)	9 (23.1)	0.252
停药	0 (0.0)	5 (12.8)	0.026

讨 论

膀胱的储尿和排尿功能依赖于副交感神经、交感神经和躯体运动神经的相互作用^[10]。毒蕈碱 M 受体是产生膀胱平滑肌兴奋收缩的主要受体,副交感神经通过乙酰胆碱激活 M2 和 M3 毒蕈碱受体引起膀胱逼尿肌的收缩,在膀胱逼尿肌中,M2 受体(80%)比 M3 受体(20%)有更多的表达,然而,M3 受体在逼尿肌收缩中起主要作用^[7]。M3 受体也表达于唾液腺、胃平滑肌、睫状体和虹膜括约肌等组织,阻滞这些受体会引起抗胆碱能不良反应,如口干、便秘和视力模糊等。

OAB 患者尿频、尿急等症状严重影响患者的生活质量,易导致患者产生抑郁和焦虑症状,对患者的生理功能、社会生活、情感状态、性功能等都有明显的影响^[11]。目前各种抗胆碱能药物广泛应用于 OAB 治疗,如奥昔布宁、丙哌维林、托特罗定、曲司氯铵、非索罗定及索利那新等,这些药物的有效性得到了大量随机对照研究的证实^[12]。抗胆碱能药物主要通过阻断膀胱平滑肌的毒蕈碱 M3 受体起作用^[13]。虽然临床上已经证实这些抗胆碱能药物治疗 OAB 均有效,但是哪一种效果更好尚有争议^[14]。由于对毒蕈碱 M 受体各亚型亲和力、器官选择性及药代动力学的不同,各种抗胆碱能药物的不良反应发生率不尽相同^[15,16]。各种研究中报道口干和便秘是最常见的两种不良反应。

曲司氯铵是一种强效 M 受体拮抗剂,对 M 受体有高亲和性和专一性,并且其脂溶性低,不通过血-脑脊液屏障,因此其神经系统不良反应少于其他抗胆碱能药物。索利那新作为超选择性 M3 受体拮抗剂,能够显著改善患者 OAB 症状同时不良反应并无明显增加,两者均为治疗 OAB 的一线用药。但是不同的学者对于两种药物的疗效和安全性观点并不一致。

有研究表明,与安慰剂组比较,每日 40mg 曲司氯铵能够显著增加逼尿肌不稳定患者膀胱最大容量(MCC)和初始尿量,以及显著减轻患者尿频、尿急、尿失禁等症状^[17-19]。Halaska 等^[20]进行了一项为期 52 周的长期双盲、奥昔布宁对照临床试验,研究发现曲司氯铵与奥昔布宁均能显著增加膀胱最大容量,减少尿频、尿急及尿失禁次数,但两药物组间比较差异无统计学意义。Andersson^[21]进行的一项为期 3 周的双盲、安慰剂对照、托特罗定对照的临床试验。结果表明,曲司氯铵和托特罗定均可减少患者尿频、尿急次数,但只有与安慰剂组相比差异有统计学意义。一项

为期 12 周的多中心、双盲、安慰剂对照研究认为服用曲司氯铵后口干和便秘的发生率为 3.3% 和 4.8%。

琥珀酸索利那新是新一代高选择性 M 受体拮抗剂,其对 M3 受体的选择性显著优于 M2 受体。研究表明索利那新与其他抗胆碱能药物相比对膀胱平滑肌选择性更高,对尿急、尿频及夜尿增多症状具有明显的改善作用,并可减少急迫性尿失禁的次数,较其他 M 受体拮抗剂疗效更为确切,而口干等不良反应更少。郭万松等^[22]报道索利那新治疗 OAB 患者,尿急、尿失禁次数明显减少。吴士良等^[23]认为索利那新与托特罗定临床疗效相似,但口干、便秘等不良反应发生率较低,但亦有研究认为两者的疗效、不良反应以及对尿动力学的影响比较差异无统计学意义^[24]。刘秉乾等^[25]对包括 1805 例患者应用索利那新和托特罗定比较的荟萃分析显示,索利那新治疗 OAB 的疗效优于托特罗定,但便秘发生率较高,其他不良反应差异无统计学意义。索利那新对膀胱 M 受体的亲和力是唾液腺的 6.5 倍,研究证明,索利那新对逼尿肌的作用剂量范围为 5~10mg,只有在高剂量(10mg)时才对唾液分泌发挥作用。Herschorn 等的研究表明,服用琥珀酸索利那新 5mg/d 治疗的 OAB 患者因口干等不良反应而中断治疗者为 3% (2/68)。一项 Meta 分析也显示索利那新 5mg/d 剂量可在获得最大疗效的同时增加患者耐受性。

索利那新对 M3 受体的亲和力比对 M2 受体的亲和力高 14.2 倍,而曲司氯铵对 M2 和 M3 受体的亲和力几乎相等,说明索利那新对膀胱 M3 受体的选择性更高,临床作用更直接。目前针对两种药物的研究很多,但对两者的对照比较研究很少,本研究通过为期 12 周的随机对照观察,对这两种药物治疗 OAB 的疗效与安全性做一比较。

两组患者 0 周与 4 周、0 周与 12 周 OABSS 得分比较,差异均有统计学意义,说明两种药物均能有效缓解 OAB 症状,临床疗效确切。而 4 周与 12 周 OABSS 得分比较差异有统计学意义,说明在开始使用索利那新和曲司氯铵治疗的 3 个月内,随着药物使用时间延长,药物的效能更加明显,提示持续服用药物的重要性。两组患者 0、4、12 周的 OABSS 得分相比较差异无统计学意义,提示两种药物对 OAB 患者的临床疗效相似。大部分 OAB 患者停药是因为抗胆碱能药物的不良反应,如口干、便秘、视物模糊等。在英国使用抗胆碱能药物治疗 OAB 的患者,12 个月停药率约 65%~86%。最常见的停药原因是口干。本

研究中索利那新组有 10% (4/40) 患者, 曲司氯铵组有 15.4% (6/39) 患者出现口干症状; 索利那新组有 2.5% (1/40) 的患者, 曲司氯铵组有 7.7% (3/40) 的患者出现便秘; 索利那新组没有患者因药物不良反应停药, 而曲司氯铵组则有 12.8% (5/39) 患者中途停药, 两组口干、便秘及总的不良反应发生率相比较差异无统计学意义, 但曲司氯铵因药物不良反应导致停药率比索利那新更高。

本研究不足之处是纳入研究病例数偏少, 缺乏安慰剂对照组, 以及缺少不同剂量药物的比较。总之, 索利那新与曲司氯铵两种药物在治疗不同时段 OAB-SS 得分相似, 提示临床疗效相近, 而药物效果随持续治疗的时间延长而增加。曲司氯铵因不良反应导致停药率更高。研究结果需进一步开展多中心、大样本、长周期及不同剂量研究证实。

参考文献

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, *et al.* An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction [J]. *Neurourol Urodyn*, 2009, 29(1): 4–20
- Cheung WW, Khan NH, Choi KK, *et al.* Prevalence, evaluation and management of overactive bladder in primary care [J]. *BMC Fam Pract*, 2009, 10:8
- Harnett MD, Shipley J, MacLean L, *et al.* Study of the population pharmacokinetic characteristics of once – daily trospium chloride 60 mg extended – release capsules in patients with overactive bladder and in healthy subjects [J]. *Clin Drug Invest*, 2010, 33(2): 133–141
- Irwin DE, 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): 1306–1314
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, *et al.* Prevalence and burden of overactive bladder in the United States [J]. *World J Urol*, 2003, 20(6): 327–336
- Wang Y, Xu K, Hu H, *et al.* Prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life of overactive bladder in China [J]. *Neurourol Urodyn*, 2008, 30(8): 1448–1455
- Cipullo LM, Cosimato C, Filippelli A, *et al.* Pharmacological approach to overactive bladder and urge urinary incontinence in women; an overview [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 174:27–34
- Maman K, Aballea S, Nazir J, *et al.* Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison [J]. *Eur Urol*, 2015, 65(4): 755–765
- Homma Y, Yoshida M, Seki N, *et al.* Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome – overactive bladder symptom score [J]. *Urology*, 2006, 68(2): 318–323
- Koike Y, Furuta A, Suzuki Y, *et al.* Pathophysiology of urinary incontinence in murine models [J]. *Int J Urol*, 2015, 20(1): 64–71
- Yoo ES, Kim BS, Kim DY, *et al.* The impact of overactive bladder on health – related quality of life, sexual life and psychological health in Korea [J]. *Int Neurourol J*, 2010, 15(3): 143–151
- Cardozo L, Thorpe A, Warner J, *et al.* The cost – effectiveness of solifenacin vs fesoterodine, oxybutynin immediate – release, propiverine, tolterodine extended – release and tolterodine immediate – release in the treatment of patients with overactive bladder in the UK National Health Service [J]. *BJU Int*, 2006, 106(4): 506–514
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, *et al.* Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(5): 565–578
- Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, *et al.* EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence [J]. *Eur Urol*, 2014, 62(6): 1130–1142
- Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, *et al.* Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta – analytic approach [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16718
- Masumori N. Long – term safety, efficacy, and tolerability of imidafenacin in the treatment of overactive bladder: a review of the Japanese literature [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2008, 7:111–120
- Frohlich G, Bulitta M, Strosser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity: meta – analysis of placebo – controlled, randomized, double – blind, multi – center clinical trials on the efficacy and safety of 20 mg trospium chloride twice daily [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002, 40(7): 295–303
- Zinner N, Gittelman M, Harris R, *et al.* Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial [J]. *J Urol*, 2004, 171(6 Pt 1): 2311–2315
- Rudy D, Cline K, Harris R, *et al.* Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder [J]. *Urology*, 2006, 67(2): 275–280
- Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, *et al.* Controlled, double – blind, multicentre clinical trial to investigate long – term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability [J]. *World J Urol*, 2003, 20(6): 392–399
- Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(1): 46–53
- 郭万松, 杨波, 孔祥波, 等. 索利那新治疗膀胱过度活动症的有效性及安全性分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(11): 745–747
- 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, 30:630–634
- Ho CH, Chang TC, Lin HH, *et al.* Solifenacin and tolterodine are equally effective in the treatment of overactive bladder symptoms [J]. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109(10): 702–708
- 刘秉乾, 李沛寰, 李建华, 等. 索利那新与托特罗定治疗膀胱过度活动症效果及安全性的荟萃分析 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(30): 2350–2354 (收稿日期: 2017–03–06)

(修回日期: 2017–03–09)