

# 膀胱过度活动症的药物治疗

廖利民\* (中国康复研究中心北京博爱医院泌尿外科,首都医科大学康复医学院,北京 100077)

中图分类号 R983 文献标识码 B 文章编号 1672-2124(2011)07-0578-02

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种提示下尿路功能障碍的症状征候群,主要是尿急、可伴或不伴急迫性尿失禁,常伴尿频和夜尿。药物治疗是治疗 OAB 的主要方法,治疗 OAB/逼尿肌过度活动(DO)的药物主要包括抗毒蕈碱药、作用于膜通道类药、混合作用机制类药、三环类抗抑郁药、前列腺素(PG)抑制剂等。抗毒蕈碱类药是目前应用最广泛的一线用药。

## 1 抗毒蕈碱类药

### 1.1 毒蕈碱受体

逼尿肌的收缩主要是由于乙酰胆碱刺激了毒蕈碱受体引起的,毒蕈碱受体阻断剂在 OAB 的药物治疗中起着重要作用。抗毒蕈碱类药是一种竞争性拮抗剂,在排尿期当大量乙酰胆碱释放时,抗毒蕈碱类药的效果会相应减弱,因此治疗剂量的抗毒蕈碱类药不会导致排尿期逼尿肌收缩力的明显下降。但超高剂量的抗毒蕈碱类药会导致逼尿肌收缩力的下降,进而可能发生尿潴留。在膀胱中毒蕈碱受体的亚型主要是 M<sub>2</sub> 和 M<sub>3</sub> 受体, M<sub>2</sub> 受体在逼尿肌 M 受体中比例最多,有研究认为 M<sub>2</sub> 受体在膀胱收缩中可以发挥作用,但逼尿肌的收缩主要由乙酰胆碱激活 M<sub>3</sub> 受体引起。

### 1.2 毒蕈碱受体阻断剂的作用机制

毒蕈碱受体阻断剂通过同乙酰胆碱相互竞争结合毒蕈碱受体而起作用。在人类逼尿肌中,2004 年 Schneider 等确定了介导卡巴胆碱诱导收缩的毒蕈碱受体亚型是 M<sub>3</sub> 受体,逼尿肌中毒蕈碱 M<sub>3</sub> 受体的主要激活途径可能是经 L-型钙通道的钙离子内流,以及通过激活 Rho 激酶来抑制肌球蛋白轻链磷酸酯酶,从而使收缩结构对钙离子敏感性增加。毒蕈碱受体阻断剂主要是在储尿期发挥作用,在储尿期乙酰胆碱的分泌量很少,其能够有效地同乙酰胆碱竞争结合胆碱能受体。

### 1.3 常用毒蕈碱受体阻断剂

(1)阿托品。(2)普鲁本辛:通常认为,如果个体化用药,普鲁本辛在治疗 OAB/DO 上还具有一定价值。(3)曲司氯铵:为作用于 M 受体的乙酰胆碱竞争性抑制剂,不被肝酶 CYP 代谢,对毒蕈碱受体亚型没有选择性,已经有数个 RCT 研究证实了曲司氯铵对于急迫性尿失禁的治疗效果。(4)托特罗定:为叔胺类药,能够被快速吸收,可被肝酶 CYP 迅速代谢,主要的活性 5-羟甲基代谢产物(5-hydroxymethyl metabolite, 5-HMT)具有与其母体化合物类似的药理学作用,促进了托特罗定的治疗效果。(5)索非那新:为新型高选择性膀胱 M<sub>3</sub> 受体阻断剂,主要通过肝脏代谢消除,也有一些药物经尿液排泄。索非那新(5 或 10 mg, 1 日 1 次)能显著减少

24 h 内尿急和急迫性尿失禁发生的平均次数,减少 24 h 内平均排尿次数和增加每次排尿的平均排尿量。严重肾损害者(肌酐清除率 <30 mL·min<sup>-1</sup>) 1 日用量不应超过 5 mg;中度肝损害者应减量,1 日用量不超过 5 mg;重度肝损害者不推荐使用。索非那新治疗 OAB 疗效确切,耐受性好,并且采用 5 mg 剂量开始治疗时口干的发生率也较低。(6)达非那新:于 2004 年在美国和欧盟上市,是具有中等亲脂性的叔胺类药,为新型选择性 M<sub>3</sub> 受体阻断剂的代表,对 M<sub>1</sub>、M<sub>5</sub> 受体具有轻度的亲和力,有 7.5 和 15 mg 2 种剂量,数个 RCT 研究均证实了其临床疗效。

### 1.4 毒蕈碱受体阻断剂的不良反应

抗胆碱能受体药常见不良反应有口干、便秘、视力模糊等,这些不良反应是由于唾液腺、肠道平滑肌、眼睛中的 M<sub>3</sub> 受体被阻滞有关。其他不良反应是由于 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 受体被阻滞,中枢神经系统分布有 M<sub>1</sub> 受体,当 M<sub>1</sub> 受体被阻断时会引起失忆、注意力下降等症状。那些既能够阻滞 M<sub>1</sub> 受体,又能够通过血-脑脊液屏障的抗胆碱能药才会发生中枢神经系统不良反应。心血管系统有 M<sub>2</sub> 受体存在,因此当其被阻滞时会引起心悸和心动过速等症状。选择性 M<sub>3</sub> 受体阻断剂理论上有很好的疗效,并且会减少由于阻滞其他胆碱能受体亚型发生的相关不良事件。M 受体阻断剂主要的应用禁忌证为青光眼。

## 2 混合作用机制类药物

一些药物可能有多种作用机制抑制 DO,此外它们都有部分抗胆碱作用,代表药是盐酸奥昔布宁。奥昔布宁属于三铵类药物,具有亲脂性,口服生物利用度高,平均半衰期为 1.6 h,但口干为其主要不良反应,限制了其的应用。现已有奥昔布宁的控释片和缓释片,疗效和速释片相当,但不良反应的发生率明显较速释片低。奥昔布宁速释片有较强的平滑肌解痉和抗胆碱能作用。速释片作用于膀胱逼尿肌,降低膀胱内压、增加容量、减少膀胱的不自主性收缩,从而缓解尿急、尿频和尿失禁等症状。奥昔布宁另外 2 种给药方式是膀胱腔内给药和经皮肤途径给药,均比口服给药的不良反应少。

## 3 作用于膜通道类药

### 3.1 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂能够阻断 L 型钙离子通道,理论上这是抑制 DO 的 1 种方式,但很少有关于应用钙通道阻滞剂治疗 DO 患者的临床研究。目前尚无高水平的证据表明,使用钙通道阻滞剂阻断 L 型钙离子通道可有效治疗 OAB/DO。

### 3.2 钾通道开放剂

理论上,钾通道开放剂在膀胱充盈期可能有效,可以抑制

\* 主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:神经泌尿学与尿动力学。E-mail: lmliao@263.net

# 良性前列腺增生症的药物治疗

张祥华\* (北京大学吴阶平泌尿外科医学中心,北京大学首钢医院,北京 100144)

中图分类号 R983 文献标识码 B 文章编号 1672-2124(2011)07-0579-03

良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, BPH)导致的下尿路症状是BPH患者的切身感受,最为患者本人所重视,下尿路症状以及生活质量的下降程度是治疗措施选择的重要依据。在开始药物治疗前,应充分了解患者的意愿,向患者说明各种治疗药物的疗效与相关不良反应;并根据临床检查结果初步判断下尿路症状是否由于BPH引起,必要时进行诊断

DO而对正常膀胱收缩没有影响,是治疗DO的方法,但钾通道开放剂(如克罗卡林)的实际临床效果并不令人满意。最近报道,带有 $K_{ATP}$ 通道开放性质的新型药物可能在膀胱过度活动治疗中有效,但目前还没有来自临床随机、对照试验的证据表明钾通道开放剂可用于治疗DO。

## 4 其他用于治疗OAB的药物

### 4.1 去氨加压素

去氨加压素是一种合成的抗利尿激素类似物,有显著的抗利尿作用,广泛用于治疗原发性夜间遗尿症。其通过增加肾小管集合细胞对水的渗透重吸收来完成抗利尿作用,可浓缩尿液、减少夜尿次数,已证明成年夜尿症患者应用去氨加压素具有肯定的疗效。

### 4.2 A型肉毒毒素(BTX-A)

BTX-A可阻滞来自神经肌肉接头神经末梢突触前的乙酰胆碱和其他神经递质的释放,膀胱壁注射可抑制逼尿肌收缩,这是一个可逆的过程,大约3~6个月后随着新的神经末梢重生,治疗效果逐渐降低直至失效。大量开放性和少量双盲研究表明,膀胱壁内注射BTX-A后效果肯定,适用于许多泌尿科疾病,如逼尿肌括约肌协同失调、神经源性逼尿肌过度活动、盆底痉挛、良性前列腺增生和间质性膀胱炎;另外对治疗顽固的特发性逼尿肌过度活动也有效。初步研究显示肉毒毒素的疗效一般在注射后1周内出现,可持续6~9个月,然后须进行再次注射,药物的安全性令人满意。

### 4.3 $\alpha$ 受体阻断剂

$\alpha$ 受体阻断剂已被用于治疗神经源性DO患者,但只获得了部分成功;对女性而言,应用 $\alpha$ 受体阻断剂可能会引起压力性尿失禁。总之,虽然 $\alpha$ 受体阻断剂对某些DO患者可能有效,但仍缺乏随机、对照试验的可靠结论。

### 4.4 $\beta$ 受体激动剂

无亚型选择性 $\beta$ 受体激动剂如异丙肾上腺素对人类离体

与鉴别诊断,尤其需要与前列腺癌、膀胱肿瘤、尿道狭窄及神经源性膀胱等进行临床鉴别诊断。本文介绍的BPH药物治疗的选择主要依据中国BPH诊治指南<sup>[1]</sup>。

## 1 药物治疗的目标

短期目标是缓解下尿路症状,长期目标是延缓疾病的临床进展、预防合并症的发生;在减少药物治疗不良反应的同时保持患者

膀胱有明显的抑制作用,能增加人类膀胱的容量。有报道口服 $\beta_2$ 受体激动剂特布他林治疗尿急和急迫性尿失禁患者有较好的临床疗效,但目前仍然没有足够证据说明 $\beta$ 受体激动剂对DO的疗效。应用选择性 $\beta_2$ 受体激动剂治疗OAB/DO的效果至今不佳,而是否激活 $\beta_3$ 受体会成为治疗OAB/DO的更有效方法,仍未得到临床对照研究证实。

### 4.5 环氧酶抑制剂

在逼尿肌和膀胱黏膜局部的类前列腺素由膀胱中的环氧合酶合成,这种酶存在2种亚型,一种是组成形式,另一种是诱导形式。已有研究表明,在膀胱中,组成形式负责正常生理情况下的生物合成,而诱导形式在炎症时被激活。但目前应用环氧酶抑制剂治疗OAB/DO的临床对照试验有限,还无法评价其确切疗效。

### 4.6 二甲基亚砜

二甲基亚砜是结构相对简单、在自然界存在的有机化合物,具有多种药理学作用,被用于治疗关节炎和其他骨骼肌肉疾病。浓度为50%的二甲基亚砜溶液可以用于人类膀胱内灌注,有研究应用二甲基亚砜溶液灌注膀胱治疗间质性膀胱炎,50%~90%的患者认为效果满意。

### 4.7 多突触抑制剂

巴氯芬是 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂,能抑制脊髓中单突触和多突触运动神经元和中间神经元,还表现出可抑制脊髓损伤继发的神经源性DO的能力。一项双盲、交叉研究显示,在特发性DO患者中,巴氯芬对减少白天和夜间尿频和尿失禁症状有效,但膀胱测压检查结果并没有发现变化,而且安慰剂组患者也获得了显著性改善。

### 4.8 卡巴喷丁

卡巴喷丁最初是GABA类似物,用于抗惊厥,能够通过血-脑脊液屏障,但其作用机制仍然存在争议。一项对卡巴喷丁治疗神经源性DO效果的初步研究发现,应用卡巴喷丁治疗后,患者的症状和尿动力学参数均有明显改善,建议进一步研究该药对神经源性和非神经源性DO的疗效。

(收稿日期:2011-07-07)

\* 主任医师,博士,研究员,博士研究生导师。研究方向:泌尿外科的临床与基础研究。E-mail: urozhang@sina.com