

· 论 著 ·

# 托特罗定缓释片治疗膀胱过度活动症的临床研究

仇永亮<sup>1</sup>, 郭春晓<sup>1</sup>, 程文<sup>2</sup>, 高建平<sup>2</sup>, 张征宇<sup>2</sup>, 葛京平<sup>2</sup>, 马宏青<sup>2</sup>, 位志峰<sup>2</sup>, 徐晓峰<sup>2</sup>, 徐锋<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 评价酒石酸托特罗定缓释片治疗膀胱过度活动症的有效性与安全性。方法 采用随机、双盲、双模拟平行对照的方法对膀胱过度活动症 220 例进行托特罗定缓释片剂型组(观察组, 110 例)和托特罗定原剂型组(对照组, 110 例)对比研究。托特罗定缓释片, 每片 4 mg, 每日 1 次, 口服; 托特罗定片, 每片 2 mg, 每日 2 次, 口服。各连服 6 周。结果 治疗后观察组 24 h 平均排尿次数由  $(12.21 \pm 3.10)$  次降至  $(8.50 \pm 2.31)$  次, 24 h 平均每次排尿量由  $(119.80 \pm 30.54)$  ml 增至  $(215.50 \pm 68.52)$  ml, 24 h 平均尿失禁次数由  $(2.88 \pm 2.5)$  次减至  $(0.07 \pm 0.38)$  次。治疗前后比较, 有极显著差异 ( $P < 0.01$ )。两组治疗后相比较, 无显著性差异。观察组对药物不良反应发生率为 38.0%, 中毒发生率为 18.5%; 对照组分别为 40.8% 和 20.0%, 总发生率两者无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。结论 托特罗定缓释片与托特罗定片, 其疗效与不良反应基本相同。但托特罗定缓释片, 用药次数少, 服用方便, 为膀胱过度活动症治疗药物的最佳选择。

**[关键词]** 膀胱过度活动症; 托特罗定缓释片; 托特罗定片; 毒蕈碱受体

中图分类号: R694<sup>+</sup>.52 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)06-0487-03

## Clinical study on treatment of overactive bladder with sustained release tablet tolterodine

QIU Yong-liang<sup>1</sup>, GUO Chun-xiao<sup>1</sup>, CHENG Wen<sup>2</sup>, GAO Jian-Ping<sup>2</sup>, ZHANG Zheng-yu<sup>2</sup>, GE Jing-ping<sup>2</sup>, MA Hong-qing<sup>2</sup>, WEI Zhi-feng<sup>2</sup>, XU Xiao-feng<sup>2</sup>, XU Feng<sup>2</sup>. 1. Out-patient Department, the Air Force, Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210018, China; 2. Department of Urology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of sustained release tablet tolterodine tartrate in treatment of overactive bladder. **Methods** 220 cases of patients with overactive bladder were divided into A group that treated with tolterodine sustained release tablet and B group that treated with tolterodine with a double-blind, double dummy parallel control method. Tolterodine sustained release tablets was administered in each tablet 4 mg and once daily by oral. Tolterodine tablets was administered in each tablet 2 mg and 2 times per day orally. The treatment was carried out for 6 weeks. **Results** In A group after treatment, the average voiding frequency decreased from the  $(12.21 \pm 3.10)$  to  $(8.50 \pm 2.31)$  times in 24 h. The average 24 h urine volume time increased from  $(119.80 \pm 30.54)$  to  $(215.50 \pm 68.52)$  ml. 24 h average number of incontinence episodes reduced from  $(2.88 \pm 2.5)$  to  $(0.07 \pm 0.38)$ . Before and after treatment, there was significant difference ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference between A and B group after treatment. The drug adverse reaction rate in A group was 38.0% and moderate rate was 18.0%. In B group, drug adverse reaction rate and moderate rate were 41.1% and 20.0%. There was no significant difference between the two groups in total incidence. **Conclusion** Tolterodine sustained release tablets and Tolterodine tablets have similar efficacy and side effects. The tolterodine sustained release tablet is easy to take and is a best choice for overactive bladder.

**[Key words]** overactive bladder; tolterodine sustained release tablet; tolterodine; oxybutynin

基金项目: 江苏省“六大人才”高峰重点资助项目(2005A2)

作者简介: 仇永亮(1969-), 男, 江苏邗江人, 本科, 主治医师, 从事干部保健工作

作者单位: 1. 210018 江苏南京, 南京军区空军司令部门诊泌尿外科; 2. 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院泌尿外科

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)的临床发病率高<sup>[1]</sup>。为评价酒石酸托特罗定缓释片治疗膀胱过度活动症的有效性与安全性, 2005 年 1 月至 2010 年 1 月对膀胱过度活动症 220 例进行了托特罗定缓释片和原剂型进行了治疗效果与安全性

的对比研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 220 例分为两组:观察组 110 例,男 33 例,女 77 例,年龄 18 ~ 85 岁,平均 48.5 岁;对照组 110 例,男 35 例,女 75 例,年龄 18 ~ 83 岁,平均 46.5 岁。主要症状为尿急、尿频伴或不伴急迫性尿失禁,症状持续在 6 个月以上、且经连续 3 d 的排尿记录,选择 24 h 平均排尿次数≥8 次,平均每次排尿量<200 ml 者。排除怀孕及哺乳期女性、膀胱出口梗阻、压力性尿失禁、明显心、肝、肾病变、泌尿系感染及抗胆碱药物禁忌者或过敏者,同时剔除自动终止治疗或中途失去联系和未能按计划用药者。

1.2 方法 220 例采用随机、双盲、双模拟平行对照的方法服用药物。观察组:110 例,口服酒石酸托特罗定缓释片,每日 1 次,每次 4 mg(每片 4 mg);对

照组:110 例,口服托特罗定片,每日 2 次,每次 2 mg(每片 2 mg)。两组均连服 6 周。治疗前及治疗结束前均进行连续 3 d 的排尿情况记录及病情询问记录,并进行血生化和血尿常规检查。

1.3 统计学处理 计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组 110 例,实际完成 106 例,撤出 4 例(失访 2 例,疗效差自动撤除 2 例);对照组 110 例,实际完成 106 例,撤出 4 例(失访 3 例,疗效差自动撤除 1 例)。

2.1 治疗效果 观察组参加有效性分析 108 例(包括疗效差自动撤出 2 例),对照组 107 例(包括疗效差自动撤出 1 例)。两组药物有效性分析见表 1。

表 1 两组药物有效性分析( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	24 h 平均排尿次数		24 h 平均每次排尿量(ml)		24 h 平均尿失禁次数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	108	12.21 ± 3.10	8.50 ± 2.31*	119.80 ± 30.54	215.50 ± 68.52*	2.88 ± 2.5	0.07 ± 0.38*
对照组	107	11.82 ± 3.15	8.80 ± 2.50*	127.71 ± 47.61	228.60 ± 64.01*	2.50 ± 2.0	0.06 ± 0.18*

注:与治疗前比较,\**P* < 0.01

2.2 对药物主观感受评价<sup>[2]</sup> 观察组 110 例,失访 2 例,计 108 例;对照组 110 例,失访 2 例,不良反应 1 例中途退出,计 107 例参与评价,治疗 6 周后,其主观感受评价,见表 2。

表 2 两组对药物主观感受评价[例(%)]

组别	例数	明显改善	一般改善	无改善
观察组	108	52(48.1)	40(37.1)	16(14.8)
对照组	107	50(46.7)	42(38.3)	15(14.0)

2.3 药物安全性<sup>[3,4]</sup> 两组药物观察,无重度不良反应发生,以口干最为常见。见表 3。两组治疗后,复查心电图、肝肾功能及血常规,均无明显改变。

表 3 两组药物安全性观察[例(%)]

组别	例数	总不良反应	中毒	口干
观察组	108	41(38.0)	19(17.6)	37(34.3)
对照组	107	44(41.1)	21(19.6)	38(35.5)

3 讨论

3.1 OAB 的流行病学 OAB 是由神经原性或非神经原性因素导致逼尿肌反射亢进而出现尿频、尿急

和急迫性尿失禁症候群。OAB 是膀胱壁逼尿肌毒蕈碱受体(M 受体)过度兴奋的后果。19 世纪末,美国至少有 1700 万患者,欧洲 40 岁以上人群的发病率达 17.0% 以上<sup>[5]</sup>。北京地区 50 岁以上男性尿失禁发生率为 16.4%,18 岁以上女性尿失禁的发生率为 40.4%<sup>[6]</sup>。

3.2 托特罗定的药物作用 托特罗定(tolterodine)为新一代毒蕈碱受体拮抗剂,是一种新的高效 M 受体拮抗剂,对 M 受体存在高亲和性和专一性,可竞争性地与 M 受体结合,阻断乙酰胆碱(ACH)与 M 受体结合。口服给药 2 mg,2 h 后其活性代谢产物可达峰值,血浆半衰期为 3 ~ 4 h。托特罗定及其 5-羟甲基代谢物均具有竞争性抑制毒蕈碱受体的作用<sup>[6,9]</sup>,从而能有效地抑制逼尿肌收缩。毒蕈碱受体除分布于膀胱外,还存在于唾液腺、消化道及心血管系统。托特罗定对唾液腺亲和力和仅为奥昔布宁(oxybutynin)的 1/8。托特罗定对膀胱毒蕈碱受体伴有很强的亲和力,器官选择性强,药物不良反应与奥昔布宁相比,明显减少<sup>[10]</sup>。

3.3 托特罗定缓释剂的优越性 托特罗定缓释剂是一种新近应用的强效毒蕈碱受体拮抗剂。托特罗

定缓释剂与托特罗定的 5-羟甲基代谢物 AVC(活性部分)相同,缓释剂的  $C_{\max}$  和  $C_{\min}$  分别是普通型的 75% 和 150%。托特罗定缓释剂口服药物 2~6 h 后,在血液中呈现最高的药效浓度。缓释型制剂中所有辅料,与消化道黏膜起黏附作用,能延长药物在体内的滞留时间,达到托特罗定在体内缓慢释放的目的。这样,可使血药浓度波动小,半衰期延长,维持了更长时间的血液中药物的有效浓度,从而减少了服药次数,更易被患者接受。

#### 【参考文献】

- [1] Chung DE, Te AE. Tolterodine extended-release for overactive bladder[J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(13): 2181-2194.
- [2] Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG. Tolterodine a new bladder selective antimuscarinic agent[J]. Eur J pharmacol, 1997, 327(2-3): 195-207.
- [3] Takei M, Homma Y. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder in Japanese patients[J]. Int J Urol, 2005, 12(2): 456-464.
- [4] Yarker YE, Guo KL, Fitton A. Oxybutinin; a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability[J]. Drug Aging, 1995, 6(3): 243-262.
- [5] Wein AJ, Rovner ES. The overactive bladder on Overview for primary care health providers[J]. Int J Fertil Women Med, 1999, 44(1): 56-66.
- [6] 段德宏, 杨勇, 吴士良, 等. 北京地区尿失禁发病率的调查[J]. 北京医科大学学报, 2000, 32(1): 74-75.
- [7] Park SC, Jung SW, Lee JW, et al. The effects of tolterodine extended release and alfuzosin for the treatment of double-j stent-related symptoms[J]. J Endourol, 2009, 23(11): 1913-1917.
- [8] Nacirger H, Fry CH. Nilvebrant effect of tolterodine on electrically induced contractions of isolated human detrusor muscle from stable and unstable bladders[J]. Neurourol Urodyn, 1995, 14(3): 521-526.
- [9] Schiffers M, Sauermann P, Schurch B. The effect of tolterodine 4 and 8 mg on the heart rate variability in healthy subjects[J]. World J Urol, 2010, 7(1): 36-40.
- [10] Chung DE, Te AE, Staskin DR, 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.

(收稿日期: 2010-05-27; 修回日期: 2010-08-17)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)

## · 个 案 ·

# 抢救系统性红斑狼疮合并多器官功能衰竭 1 例

宗晓福<sup>1</sup>, 钟正江<sup>2</sup>, 张志敏<sup>3</sup>, 刘云霞<sup>1</sup>, 周仁荣<sup>1</sup>

【关键词】 系统性红斑狼疮; 多器官功能衰竭

中图分类号: R593.241 文献标志码: B 文章编号: 1672-271X(2010)06-0489-02

## 1 病案摘要

患者, 女, 27 岁, 因咳嗽、咳痰、发热 3 d, 胸闷、气喘 1 d, 于 2009 年 12 月 28 日来院急诊。胸片示两下肺片絮状高密度影、心影明显增大; CT 示双肺多发絮状、结节状密度增高影。当天上午 10:40 收入病房。患者既往有系统性红斑狼疮(SLE)、慢性肾功能不全病史 8 年, 高血压 2 年余, 长期使用免疫抑制剂(糖皮质激素、马替麦考酚酯等)及降压保肾治疗。入院查体: 体温 38℃, 脉搏 130 次/min, 呼吸 25 次/min, 血压 176/120 mmHg。精神极度萎靡, 贫

血貌, 端坐位, 呼吸急促; 两肺闻及广泛湿啰音及少量哮鸣音, 心律齐, 心音弱; 腹部检查未见异常; 双下肢轻度水肿。11:10 急查动脉血气示(鼻导管吸氧时, 氧浓度 40%) PH7.34, PCO<sub>2</sub> 16 mmHg, PO<sub>2</sub> 63 mmHg, BE - 14.3 mmol/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 8.6 mmol/L。实验室检查: 白细胞 13.1 × 10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞 0.96, 淋巴细胞 0.04, 红细胞 1.56 × 10<sup>12</sup>/L, 血红蛋白 48 g/L; 红细胞沉降率 106 mm/h, C-反应蛋白 26 mg/L; 血浆白蛋白 29.78 g/L, 丙氨酸氨基转移酶 110 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 214 U/L, 乳酸脱氢酶 1288 U/L, 肌酸激酶 323 U/L, 尿素氮 73.3 mmol/L, 肌酐 628 μmol/L, 肌钙蛋白阳性。心电图示窦性心动过速、心肌缺血。入院后患者血压(下转第 492 页)

作者单位: 210002 江苏南京, 解放军 81 医院, 1. 呼吸科, 2. ICU, 3. 医务处