

论著 · 临床研究

托特罗定和奥昔布宁治疗原发性儿童膀胱过度活动症的疗效和安全性比较

邓永继 马耿 郭云飞 葛征 陆如刚 王利霞 朱浩波 陈琛君

(南京医科大学附属南京儿童医院泌尿外科,江苏 南京 210008)

〔摘要〕 **目的** 比较托特罗定和奥昔布宁在小儿原发性膀胱过度活动症(OAB)的疗效和安全性。**方法** 共204例确诊为OAB的患儿随机分为安慰剂组68例、托特罗定组68例和奥昔布宁组68例,疗程2周后评估疗效及安全性。**结果** 安慰剂组总有效率为25%,托特罗定组总有效率达89%,奥昔布宁组有效率达92%,托特罗定组和奥昔布宁组疗效明显高于安慰剂组($P<0.05$),托特罗定组和奥昔布宁组疗效相似。托特罗定组不良反应发生率为28%,而奥昔布宁组不良反应发生率为57%,托特罗定组不良反应发生率明显低于奥昔布宁组($P<0.05$)。**结论** 在小儿OAB的药物治疗中,托特罗定和奥昔布宁疗效相似,但托特罗定具有更好的安全性。

〔中国当代儿科杂志,2011,13(1):26-28〕

〔关键词〕 托特罗定;奥昔布宁;膀胱过度活动症;儿童

〔中图分类号〕 R72 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2011)01-0026-03

Comparisons of efficacy and safety of tolterodine and oxybutynin in children with idiopathic overactive bladder

DENG Yong-Ji, MA Geng, GUO Yun-Fei, GE Zheng, LU Ru-Gang, WANG Li-Xia, ZHU Hao-Bo, CHEN Chen-Jun.
Department of Urology, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Ma G, Email:mageng888@sina.com)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of tolterodine and oxybutynin in the treatment of idiopathic overactive bladder in children. **Methods** A total of 204 children with idiopathic overactive bladder were randomly divided into three groups ($n = 68$ each): placebo, tolterodine-treated and oxybutynin-treated. The efficacy and safety were evaluated two weeks after treatment. **Results** The effective rate was 25% in the placebo group, 89% in the tolterodine-treated group, and 92% in the oxybutynin-treated group. The effective rate in the two treatment groups was significantly higher than that in the placebo group ($P < 0.05$). There was a similar efficacy between the two treatment groups. The incidence of adverse events in the tolterodine-treated group (28%) was significantly lower than that in the oxybutynin-treated group (57%) ($P < 0.05$). **Conclusions** Tolterodine has a similar efficacy to oxybutynin in the treatment of idiopathic overactive bladder in children, with better safety in pharmacotherapy.

〔Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (1):26-28〕

Key words: Tolterodine; Oxybutynin; Overactive bladder; Child

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种常见排尿功能障碍的临床表现之一。2002年国际尿控学会(ICS)将OAB定义为以尿急为主要症状,常伴有尿频和夜间排尿,可伴或不伴急迫性尿失禁^[1],具有上述症状表现并排除相关的病理和代谢因素者称为原发性OAB。日本2002年的一项流行病学调查资料表明,儿童OAB发病率约17.8%^[2],但目前国内缺乏小儿OAB的调查数据。小儿OAB

的治疗包括行为治疗、药物治疗和神经电刺激治疗等。抗胆碱能药物是行为治疗无效后的主要治疗方式,常用的药物有奥昔布宁和托特罗定。目前国内罕见关于小儿使用托特罗定治疗OAB的临床报告。本研究在2008年3月至2010年3月,通过使用托特罗定和奥昔布宁对比治疗小儿OAB,观察两种药物在小儿OAB治疗中的安全性和有效性,现报告如下。

〔收稿日期〕2010-04-18;〔修回日期〕2010-06-05
〔作者简介〕邓永继,男,硕士,主治医师。
〔通信作者〕马耿,主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

2008 年3 月至2010 年3 月,对本院泌尿门诊临床表现为尿急、尿频、夜尿次数增多或急迫性尿失禁的患儿,在排除病理或代谢性疾病后,采用 OAB 症状评分(OABSS)问卷评分^[3],诊断为中度以上原发性 OAB 共 204 例。患儿随机分为安慰剂组(68 例)、托特罗定组(68 例)和奥昔布宁组(68 例)。治疗前先询问有无青光眼病史,常规体格检查,并进行肝肾功能、尿常规、泌尿系 B 超和腰骶椎摄片等检查排除其他泌尿系疾病。对明显肝肾功能异常、抗胆碱药物禁忌或过敏者、泌尿系感染、畸形和神经性膀胱患儿予以排除。因药物不可耐受的不良反应而终止治疗者,不纳入疗效评价,但计入不良反应评估。

1.2 方法

用药前告知家长目前托特罗定和奥昔布宁非儿童推荐用药及可能的并发症,获得家长书面知情同意。托特罗定每日 0.1 mg/kg(最大剂量不超过 2 mg/d),分 2 次口服,连续 14 d。奥昔布宁每日 0.25 mg/kg(最大剂量不超过 5 mg/d),分 2 次口服,连续 14 d。治疗前 7 d 家长进行排尿日记的记录,记录每天排尿次数、时间、每次尿量和湿裤次数。治疗 3 d 后开始记录排尿日记和不良反应。

1.3 疗效及安全性评估

对 OAB 的疗效评估目前没有一个统一标准,更多的是根据患者主观感受作出评价,包括患儿尿急、尿频、夜尿、尿失禁等症状的改善情况。本研究参考类似文献^[4],并根据患儿主观感受结合 OABSS 评分进行疗效评价。症状改善程度分为完全改善,即症状完全消失;明显改善,即主诉症状明显改善,治疗前后 OABSS 评分程度至少下降 1 个分度;改善极少或无改善,即患儿主诉症状无明显主观改善或无改善,治疗前后 OABSS 评分程度无改变。完全改善和明显改善者计入有效率统计。安全性评估包括治疗前、后所有患儿做肝肾功能检验。根据抗胆碱能药可引起口干、皮肤干燥、面色潮红和便秘、中枢神经系统反应等将不良反应程度分为无不良反应、可耐受的不良反应和无法耐受的严重不良反应。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 12.0 统计软件,计数资料采用卡方检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

入选患儿三组间的性别、年龄分布和症状差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。见表 1。

表 1 3 组患儿基本情况

分组	例数	性别		年龄(岁)		症状(例)			
		男	女	平均	范围	尿急	尿频	夜尿	尿失禁
安慰剂组	68	32	36	6.5	5~13	68	68	0	31
托特罗定组	68	33	35	7.1	5~13	68	68	2	38
奥昔布宁组	68	38	30	7.6	5~14	68	68	1	29

2.2 疗效分析

完成疗程 >2 周的患儿中安慰剂组 59 例,失访 9 例;托特罗定组 62 例,失访 3 例,因不能耐受停药 3 例;奥昔布宁组 60 例,失访 1 例,因不能耐受停药 7 例;失访病例和中断疗程病例不计入疗效分析,共计 181 例纳入疗效分析。托特罗定组和奥昔布宁组有效率分别达到 89%、92%,远高于安慰剂组 25%,差异有统计学意义($P < 0.05$),但托特罗定组和奥昔布宁组组间效果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组疗效比较 [例(%)]

分组	例数	完全改善	明显改善	未改善或改善极少
安慰剂组	59	2(3)	13(22)	44(75)
托特罗定组	62	28(45) ^a	27(44) ^a	7(11) ^a
奥昔布宁组	60	20(33) ^a	35(58) ^a	5(8) ^a

a:与安慰剂组比较, $P < 0.05$

2.3 不良反应和耐受性分析

托特罗定组和奥昔布宁组患儿用药前后肝、肾功能无异常变化。安慰剂组无不良反应发生;托特罗定组不良反应 18 例(28%),其中 3 例不能耐受而停药;奥昔布宁组不良反应 38 例(57%),其中 7 例不能耐受而停药;奥昔布宁组不良反应发生比率明显高于托特罗定组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。两组的不良反应均以口干为主(卡特罗定组 11 例,奥昔布宁组 29 例),另外有便秘、腹痛、皮肤发红、皮疹、眼干、排尿无力、尿潴留、头痛、兴奋等不良反应。给予停药处理的不可耐受的症反应包括:托特罗定组 3 例,严重口干,大量饮水亦不能缓解者 1 例;尿潴留 1 例;服药后兴奋 1 例,表现为夜间入睡困难、冲动和好斗。奥昔布宁组 7 例,严重口干 4

例;尿潴留 1 例;排尿无力,尿流滴沥,不能成线排出 1 例;难以忍受的头痛 1 例。在停药后患儿上述症状均消失。

表 3 托特罗定组和奥昔布宁组耐受性比较 [例(%)]

组别	例数	可耐受 不良反应	不可耐受 不良反应	总不良 反应
奥昔布宁组	67	31(46)	7(10)	38(57)
托特罗定组	65	15(23) ^a	3(5)	18(28) ^a

a:与奥昔布宁组组比较, $P<0.05$

3 讨论

使用抗胆碱药物治疗 OAB 在成人已有多年的历史,目前使用的主要药物为奥昔布宁和托特罗定,其有效性和相关不良反应在成人均已得到证实^[5-6];在儿童 OAB 的治疗中抗胆碱药物使用临床并不多见,在国内更是罕见。目前在儿童 OAB 的药物治疗中选择有限,因此,提供一种安全有效的抗胆碱药物,对小儿 OAB 的治疗有重要作用。

托特罗定是一种单纯胆碱能 M2 受体拮抗剂,有轻度受体阻滞作用,对膀胱逼尿肌胆碱能受体有高度亲和性和专一性;奥昔布宁是混合作用抗胆碱药,既是抗胆碱药物又是钙离子通道阻断剂,与 M1 和 M3 受体的亲和力较强。本研究显示托特罗定能明显减轻患儿各种 OAB 症状,与奥昔布宁疗效相似,其有效率均明显高于安慰剂组,表明托特罗定和奥昔布宁均能有效治疗儿童 OAB。托特罗定导致患儿不良反应症状与奥昔布宁相似,都是以口干为主要表现;但托特罗定不良反应发生比率明显低于奥昔布宁。动物实验也显示托特罗定在腮腺中的药物浓度只有奥昔布宁的 1/8^[7]。本研究显示托特罗定在小儿 OAB 治疗中具有良好的疗效和较轻的不良反应,因而具有更佳的耐受性。

目前托特罗定在小儿 OAB 治疗的起始剂量、维持剂量以及疗程尚无统一意见。Raes 等^[8]报道使用剂量 0.5~2 mg/d,根据是否出现疗效调整药量,连续服用时间平均 9.32 月,最后维持在每日 0.1 mg/kg;而 Hjalmas 等^[9]则对 5~10 岁 OAB 儿童建议剂量为 1 mg 每日 2 次;Nijman 等^[10]也建议根据患儿体重调整药物剂量以达到理想效果。本研究按体重托特罗定每日 0.1 mg/kg,分 2 次给药,最大剂量不超过 2 mg/d,连续服用 14 d 后观察疗效,其有效性得到证实,而安全性明显较奥昔布宁高;但托特罗定在不同年龄、体重的 OAB 患儿中剂量的具

体调整和疗程尚需进一步的临床数据观察。

综上所述,托特罗定与奥昔布宁在小儿 OAB 治疗中疗效类似^[8,11],但托特罗定的安全性和耐受性明显优于奥昔布宁,具有更好的安全性和依从性,是治疗小儿 OAB 更理想的抗胆碱能药物。另外,研究报道在奥昔布宁治疗 OAB 复发后,使用托特罗定替代治疗也取得了良好效果^[12]。新一代的 M3 受体拮抗剂索利那新(solifenacin)可能会在小儿 OAB 治疗中有更好的应用前景^[13],但需要更多的临床实践证实。

[参 考 文 献]

[1] Nevéus T, Von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents; report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society[J]. J Urol, 2006, 176(1): 314-324.

[2] Kajiwarra M, Inoue K, Kato M, Usui A, Kurihara M, Usui T. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study[J]. Int J Urol, 2006, 13(1): 36-41.

[3] Hommaa Y, Yoshidab M, Sekic N, Yokoyamad O, Kakizakie H, Gotohf M, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score[J]. Urology, 2006, 68(2): 318-323.

[4] 唐达星,孙革. 托特罗定与颠茄合剂治疗儿童逼尿肌过度活跃症疗效比较[J]. 中华小儿外科杂志,2007,28(7):389-390.

[5] Drutz HP, Appell RA, Gleason D, Klimberg I, Radomski S. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder[J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct,1999,10(5): 283-289.

[6] 吴士良,崔一民,杨勇,段继宏,那彦群,徐砥顺,等. 酒石酸托特罗定与奥昔布宁双盲双模拟随机对照治疗膀胱过度活动症多中心临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2001,17(5): 337-340.

[7] Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, Stahl M, Sparf B. Tolterodine--a new bladder-selective antimuscarinic agent [J]. Eur J Pharmacol,1997,327(2-3): 195-207.

[8] Raes A, Hoebeke P, Segaeert I, Van Laecke E, Dehoorne J, Vande Walle J. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder[J]. Eur Urol, 2004, 45(2): 240-244.

[9] Hjalmas K, Hellstrom AL, Mogren K, Lackgren G, Stenberg A. The overactive bladder in children: a potential future indication for tolterodine[J]. BJU Int, 2001, 87(6): 569-574.

[10] Nijman R, Borgstein NG, Ellsworth P, Djurhuus JC. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials[J]. J Urol, 2005, 173(4): 1334-1339.

[11] Kilic N, Balkan E, Akgoz S, Sen N, Dogruyol H. Comparison of the effectiveness and side-effects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability[J]. Int J Urol, 2006, 13(2): 105-108.

[12] Bolduc S, Upadhyay J, Payton J, Bağli DJ, McLorie GA, Khoury AE, et al. The use of tolterodine in children after oxybutynin failure[J]. BJU Int, 2003, 91(4): 398-401.

[13] Hoebeke P, De Pooter J, De Caestecker K, Raes A, Dehoorne J, Van Laecke E, et al. Solifenacin for Therapy Resistant Overactive Bladder[J]. J Urol, 2009, 182(4): 2040-2044.

(本文编辑:俞 燕)