

· 论 著 ·

随机单盲对照研究观察托特罗定治疗留置尿管相关膀胱不适的疗效

何云锋, 吴小候[△], 唐 伟, 陈在贤, 王德林, 尹志康, 蒲 军, 陈 刚, 张 尧

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

摘要:目的 探讨托特罗定治疗留置尿管后导致膀胱不适的疗效。方法 观察 2005 年 10 月至 2010 年 8 月由于各种原因留置尿管的患者, 对比托特罗定治疗和安慰剂治疗的疗效, 采用随机分组选择患者为治疗组或安慰剂组, 治疗组口服托特罗定, 每次 2 mg, 每天 2 次至拔管。结果 尿道手术组完成的 63 例中, 治疗组 36 例发生膀胱不适 1 例, 安慰剂组 27 例发生膀胱不适 7 例; 前列腺电切组完成的 271 例中, 治疗组 164 例发生膀胱不适 7 例, 安慰剂组 107 例发生膀胱不适 43 例; 膀胱肿瘤电切组完成的 76 例中, 治疗组 34 例均未发生膀胱不适, 安慰剂组 42 例发生膀胱不适 9 例; 输尿管镜组完成的 363 例中, 治疗组 217 例发生膀胱不适 9 例, 安慰剂组 146 例发生膀胱不适 41 例; 经皮肾镜组 167 例中, 治疗组 72 例发生膀胱不适 2 例, 安慰剂组 95 例发生膀胱不适 25 例; 腔内未操作组完成的 88 例中, 治疗组 47 例发生膀胱不适 4 例, 安慰剂组 41 例发生膀胱不适 10 例。结论 托特罗定能够有效控制各种原因留置尿管后引起的膀胱不适症状。

关键词:膀胱; 托特罗定; 留置尿管

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)01-0017-03

Efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort:

a randomized, placebo-controlled, single-blind study

He Yunfeng, Wu Xiaohou[△], Tang Wei, Chen Zaixian, Wang Delin, Yin Zhikang, Pu Jun, Chen Gang, Zhang Yao

(Department of Urology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort. **Methods** We used tolterodine or placebo to prevent the bladder discomfort caused by the indwelling catheter from Oct. 2005 to Aug. 2010, the patient took tolterodine 2 mg twice daily or placebo 2 mg twice daily orally, from indwelling catheter to removal of the catheter. The groups included: operation on urethra group, transurethral resection of prostate group, transurethral resection of bladder tumor group, operation of ureterscope group, operation of percutaneous nephroscope group and operation without intracavitary treatment group. **Results** In operation on urethra group, 1 of 36 patients had bladder discomfort treated with tolterodine, 7 of 27 patients had bladder discomfort treated with placebo. In transurethral resection of prostate group, 7 of 164 patients had bladder discomfort treated with tolterodine, 43 of 107 patients had bladder discomfort treated with placebo. In transurethral resection of bladder tumor group, 0 of 34 patients had bladder discomfort treated with tolterodine, 9 of 42 patients had bladder discomfort treated with placebo. In operation of ureterscope group, 9 of 217 patients had bladder discomfort treated with tolterodine, 41 of 146 patients had bladder discomfort treated with placebo. In operation of percutaneous nephroscope group, 2 of 72 patients had bladder discomfort treated with tolterodine, 25 of 95 patients had bladder discomfort treated with placebo. In operation without intracavitary treatment group, 4 of 47 patients had bladder discomfort treated with tolterodine, 10 of 41 patients had bladder discomfort treated with placebo. **Conclusion** The tolterodine therapy for patients with bladder discomfort caused by the indwelling catheter is effective.

Key words: bladder; tolterodine; indwelling catheter

留置尿管是泌尿外科最常用的治疗手段, 在泌尿外科住院手术患者中, 90% 以上的患者需要术后留置尿管, 留置尿管的患者可能出现程度不同的膀胱不适症状, 包括尿意、下腹尿涨感、尿急、尿频、膀胱区阵发性痉挛性疼痛伴(或不伴)急迫性尿失禁症状等。尤其是在经尿道明列腺电切(TURP)术后, 约有 25%~31% 的患者出现膀胱过度活动症(OAB)症状^[1-3], 时间可持续数周至数月。因此对留置尿管引起的膀胱不适进行有效的预防和治疗值得探讨, 现就本院从 2005 年 10 月至 2010 年 8 月使用托特罗定治疗各种术后留置尿管导致膀胱不适的患者, 其结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

尿道手术组共 63 例, 包括尿道下裂成形术、

尿道冷刀切开术、尿道狭窄或损伤切开吻合术、尿道敞开术、女性尿道肉阜切除术等。患者年龄 8~69 岁, 平均 41 岁, 其中治疗组 36 例, 安慰剂组 27 例。前列腺电切组共 276 例, 患者年龄 38~93 岁, 平均 58 岁, 其中治疗组 167 例, 安慰剂组 109 例。膀胱肿瘤电切组共 83 例, 患者年龄 28~68 岁, 平均 57 岁, 其中治疗组 36 例, 安慰剂组 47 例。输尿管镜组共 391 例, 患者年龄 17~78 岁, 平均 42 岁, 其中治疗组 227 例, 安慰剂组 164 例。经皮肾镜组共 169 例, 患者年龄 21~63 岁, 平均 39 岁, 其中治疗组 73 例, 安慰剂组 96 例。腔内未操作组共 104 例, 指未进行尿道、膀胱、输尿管及肾脏集合系统操作的患者, 如阴囊手术、会阴部手术、腹腔镜手术等。患者年龄 28~72 岁, 平均 56 岁, 其中治疗组 53 例, 安慰剂组 51 例。

[△] 通讯作者, 电话: (023)89011122; E-mail: wuxiaohou80@hotmail.com。

1.2 方法

1.2.1 分组 采用随机、单盲法进行分组,患者随机分入治疗组或安慰剂组。入选标准:术前未诊断为 OAB,未使用 M 受体拮抗剂,且同意加入研究者。排除标准:术有明显泌尿系感染者,明显肝肾功能异常者,有 M 受体拮抗剂过敏史者,有青光眼、胃潴留、溃疡性结肠炎等 M 受体拮抗剂禁忌证病史者。排除标准:患者要求退出研究者,合并使用其他 M 受体拮抗剂者,严重不良反应者。

1.2.2 给药方法 采用单盲方法服药。试验药物由南京美瑞公司提供,托特罗定片每片 2 mg,药品批号:20051001 和 20060601。治疗组每天 2 次,每次 2 mg。安慰剂规格:每片 2 mg,药品批号:20051002,安慰剂组每次 2 mg,每天 2 次。治疗组于手术 6 h 后开始服药至拔除导尿管(治疗 2~14 d,平均 8 d)。

1.2.3 观察指标 记录术后 6 d 内患者的主观症状,包括尿意、下腹尿胀感、尿急、尿频、膀胱区阵发性痉挛性疼痛伴(或不伴)急性尿失禁症状。根据 Agarwala 等^[4]的分度方法将有膀胱不适症状者分为 3 度,轻度为只有询问患者才叙述不适症状;中度为患者主动叙述不适症状,但能忍受;重度为患者抱怨症状不能忍受,或者膀胱区阵发性痉挛性疼痛伴(或不伴)急性尿失禁,并有强烈的行为反应如用力握拳、咬牙、喊叫和试图拔除导尿管等。服药前后进行血生化、血尿常规检查。同时进行相关不良反应的监测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件对数据进行 χ^2 检验和 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿道手术组 共 63 例,实际完成 63 例。治疗组 36 例中发生轻度膀胱不适 1 例,占 2.8%,安慰剂组 27 例中发生膀胱不适 7 例,占 25.9%,其中轻度 3 例,中度 2 例,重度 2 例。拔除尿管时间为 10~21 d,平均 14 d,本组无退出病例。所有患者中口干 17 例,占 27.0%;头晕 2 例,占 3.2%,均可耐受。

2.2 前列腺电切组 共 276 例,实际完成 271 例。治疗组 167 例中实际完成研究 164 例,发生膀胱不适 7 例,占 4.3%,其中轻度 4 例,中度 1 例,重度 2 例。因发生不良反应拒绝继续服药退出研究 3 例,占 4.2%。安慰剂组 109 例中实际完成研究 107 例,发生膀胱不适 43 例,占 39.4%,其中轻度 12 例,中度 22 例,重度 9 例。因提前出院退出研究 2 例。拔除尿管时间为 5~8 d,平均 6 d。所有患者中口干 25 例,占 9.1%;头晕 21 例,占 7.6%,3 例因头晕退出研究。

2.3 膀胱肿瘤电切组 共 83 例,实际完成 76 例。治疗组 36 例中实际完成研究 34 例,发生膀胱不适 0 例,占 0.0%,提前出院退出研究 2 例。安慰剂组 47 例中实际完成研究 42 例,发生膀胱不适 9 例,占 21.4%,其中轻度 2 例,中度 2 例,重度 5 例。因提前出院退出研究 3 例,发生头晕不能耐受退出研究 2 例。拔除尿管时间为 5~8 d,平均 6 d。所有患者中口干 21 例,占 25.3%;头晕 6 例,占 7.2%,2 例因头晕退出研究。

2.4 输尿管镜组 共 391 例,实际完成 363 例。治疗组 227 例中实际完成研究 217 例,发生膀胱不适 9 例,占 4.1%,其中轻度 2 例,中度 3 例,重度 4 例。因不良反应不能耐受退出研究 6 例,拒绝继续服药退出研究 4 例。安慰剂组 164 例中实际完成研究 146 例,发生膀胱不适 43 例,占 29.4%,其中轻度 21 例,中度 17 例,重度 5 例。因提前出院退出研究 3 例,发生头

晕不能耐受退出研究 12 例,因其他原因退出研究 3 例,拔除尿管时间为 3~6 d,平均 4 d。所有患者中口干 43 例,占 11.0%;头晕 15 例,占 3.8%;眼睑水肿 1 例,占 0.3%。

2.5 经皮肾镜组 共 169 例,实际完成 167 例。治疗组 73 例中实际完成研究 72 例,发生膀胱不适 2 例,占 2.8%,其中轻度 2 例。拒绝继续服药研究 1 例。安慰剂组 96 例中实际完成研究 95 例,发生膀胱不适 25 例,占 26.3%,其中轻度 18 例,中度 7 例。发生头晕不能耐受退出研究 1 例。拔除尿管时间为 6~9 d,平均 7 d。所有患者中口干 36 例,占 21.3%;头晕 6 例,占 3.6%。

2.6 腔内未操作组 共 104 例,实际完成 88 例。治疗组 53 例中实际完成研究 47 例,发生膀胱不适 0 例,占 0.0%。因不良反应不能耐受退出研究 5 例,拒绝继续服药退出研究 1 例。安慰剂组 51 例中实际完成 41 例。发生膀胱不适 5 例,占 12.2%,其中轻度 4 例,中度 1 例。发生头晕不能耐受退出研究 5 例,因其他原因退出研究 5 例。拔除尿管时间为 1~5 d,平均 3 d。所有患者中口干 27 例,占 26.0%;头晕 10 例,占 9.6%。

3 讨论

泌尿外科手术后的患者常常需要留置尿管,而留置尿管容易导致患者膀胱不适症状的发生,留置尿管引发的膀胱不适是因为尿管和冲洗液对膀胱壁的机械以及温度变化的刺激,引起膀胱逼尿肌无抑制性收缩^[5],这些症状因轻重程度不同会给患者带来不同程度的影响。临床工作中经常遇到因重度膀胱不适而异常痛苦的患者,严重时可能因为创面出血、尿管气囊破裂等影响手术的效果和术后的恢复,但是又因手术的需要必须留置尿管。因此,对术后因留置尿管导致的膀胱不适进行适当治疗显得很有必要。膀胱逼尿肌以 M 受体为主,托特罗定则是一种高效 M 受体拮抗剂,具有高亲和性和高度膀胱选择性^[6]。其可竞争性地与 M 受体结合,阻断乙酰胆碱(ACh)与 M 受体结合,从而有效地抑制逼尿肌收缩^[7]。

分析和比较各组留置尿管术后导致膀胱不适的结果,发现在前列腺电切安慰剂组,膀胱不适的发生率是各安慰剂组中最高的,共 43 例,占 39.4%,其中轻度 12 例,中度 22 例,重度 9 例。分析原因除尿管刺激外,还可能有前列腺电切术后存在前列腺出血、严重时可能有血块堵塞尿管、持续膀胱冲洗水温低于体温刺激膀胱、冲洗液机械刺激膀胱壁等因素的存在,因此发生膀胱不适的概率明显增加。腔内未操作安慰剂组膀胱不适的发生率是各安慰剂组中最低的,共发生膀胱不适 5 例,占 12.2%,其中轻度 4 例,中度 1 例,无重度膀胱不适发生。原因可能是本组无尿道、膀胱、输尿管及集合系统的操作,除尿管刺激外,无其他诱发膀胱不适的原因,因此膀胱不适的发生率及程度明显下降。膀胱肿瘤电切安慰剂组(21.4%)、输尿管镜安慰剂组(29.4%)、尿道手术安慰剂组(25.9%)、经皮肾镜安慰剂组(26.3%)等各组间膀胱不适发生率比较差异无统计学意义。原因可能是无持续膀胱冲洗,导致膀胱不适的刺激因素基本相同。本研究的缺陷在于未进行停止膀胱冲洗后前列腺电切组膀胱不适发生率的调查和比较,由于患者均已出院或拔除尿管,无法进行调查和统计,因此无这部分资料。

从治疗组的资料分析中可以看到,与安慰剂组比较各组膀胱不适的发生率明显下降,尿道手术治疗组发生轻度膀胱不适 1 例,占 2.8%;前列腺电切治疗组发生膀胱不适 7 例,占 4.3%;膀胱肿瘤电切治疗组均未发生膀胱不适;输尿管镜治疗

组发生膀胱不适 9 例,占 4.1%;经皮肾镜治疗组发生膀胱不适 2 例,占 2.8%。结果表明托特罗定口服 2 mg,每天 2 次,可以有效地控制因各种原因留置尿管导致的膀胱不适,并且可以控制其发生的程度,有效地缓解患者术后因留置尿管而引起的一些症状,对患者术后的恢复有一定的促进作用。这些结果与国外报道接近^[4,8]。但本研究未对不同时间点的膀胱不适症状进行对比和研究,将在以后的研究中进行补充。

文献报道同剂量服用托特罗定不良反应发生率为 66.9% (依次为口干、排尿困难、头晕、眼睑水肿等),其中口干为 55.3%^[9]。关于托特罗定的不良反应,作者也进行了相关的统计。结果表明,在本组资料中,尿道手术组口干 17 例,占 27.0%;头晕 2 例,占 3.2%。前列腺电切组口干 25 例,占 9.1%;头晕 21 例,占 7.6%,3 例因头晕退出研究。膀胱肿瘤电切组口干 21 例,占 25.3%,头晕 6 例,占 7.2%,2 例因头晕退出研究。输尿管镜组口干 43 例,占 11.0%;头晕 15 例,占 3.8%;眼睑水肿 1 例,占 0.3%。经皮肾镜组口干 36 例,占 21.3%;头晕 6 例,占 3.6%。腔内未操作组口干 27 例,占 26.0%;头晕 10 例,占 9.6%。除少数患者因不能耐受头晕而退出研究外,绝大多数患者均可耐受药物引起的不良反应。本组口干发生率明显低于文献报道,可能与患者在住院期间补液充足有关,因此作者认为在留置尿管后使用托特罗定是安全的。

参考文献:

[1] Abrams P,Cardozo L,Fall M,et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function; report from the standardization Subcommittee of the International Continence Society[J]. *Neurourol Urodyn*,2002,21 (2):167-177.

[2] Price DA,Ramsden PD,Stobbert D. The unstable bladder and prostatectomy[J]. *Br J Urol*,1980,52(6):529-531.

[3] Abrams PH,Farrar DJ,Turner-Warwick RT,et al. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients[J]. *J Urol*,1979,121(5):640-642.

[4] Agarwala A,Dhiraaj S,Singhal V,et al. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort; a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Br J Anaesth*,2006,96(3):377-380.

[5] Patrick CW,Alan BR,Darracott V,et al. Campbell's Urology[M]. 7th ed. Reddfield;Saunders,1998:880.

[6] Hills CJ,Winter SA,Balfour JA. Tolterodine[J]. *Drugs*,1998,55(6):822.

[7] Ruscin JM,Morgenstern NE. Tolterodine use for symptoms of overactive bladder[J]. *Ann Pharmacother*,1999,33(10):1073-1082.

[8] Agarwal A,Mehdi-Raza MD,Vinay-Singhal MD,et al. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Anesth Analg*,2005,101:1065-1067.

[9] 吴士良,杨勇,薛兆英,等. 新型抗胆碱能药物托特罗定治疗膀胱过度活动症的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*,2001,22(4):217-219.

(收稿日期:2010-08-25)

(上接第 16 页)

[11] Goekkurt E,Hoehn S,Wolschke C,et al. Polymorphisms of glutathione S-transferases(GST) and thymidylate synthase(TS)-novel predictors for response and survival in gastric cancer patients[J]. *Br J Cancer*,2006,94:281-286.

[12] 王秀丽,孔力,赵瑾瑶,等. 三氧化二砷逆转人乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞耐药的机制研究[J]. *中华肿瘤杂志*,2002,24(4):339-343.

[13] Ichihara T,Wanibuchi H,Taniyama T,et al. Inhibition of liver glutathione S-transferase placental form positive foci development in the rat hepatocarcinoma by Porphyrin tenera(Asakusa-nori)[J]. *Cancer Lett*,1999,141:211-218.

[14] Tanner B,Pilch H,Schaffer U,et al. Expression of C-erbB-2 and topoisomerase II alpha in relation to chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Zentralbl Gynakol*,

2002,124(3):176-183.

[15] Korkolopoulou P,Angelopoulou M,Siakantari M,et al. Evaluation of DNA topoisomerase II alpha expression provides independent prognostic information in non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Histopathology*,2001,38:45-53.

[16] Scheltema JMW,Romijn JC, Van Steenbragge GJ,et al. Inhibition of apoptotic proteins causes multidrug resistance in renal carcinoma cells[J]. *Anticancer Res*,2001,21 (5):3161-3166.

[17] Kreisholt J,Sorensen M,Jensen PB,et al. Immunohistochemical detection of DNA topoisomerase II alpha P-glycoprotein and multidrug resistance protein (MRP) in small-cell and non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*,1998,77:1469-1473.

(收稿日期:2010-03-10 修回日期:2010-06-23)