

索利那新联合米拉贝隆治疗女性膀胱过度活动症的疗效及安全性

卢 熾, 陈 勇, 董小勇

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] **目的** 探究索利那新联合米拉贝隆在治疗女性膀胱过度活动症(OAB)的疗效及安全性。**方法** 将2016年11月至2019年2月于该院就诊的62例女性OAB患者,按照随机数表法分为对照组31例和观察组31例。对照组予以口服索利那新(5 mg,1次/d)治疗;观察组予以索利那新(5 mg,1次/d)联合米拉贝隆(25 mg,1次/d)治疗。比较两组患者用药4、8、12周每天排尿次数、尿急次数、夜尿次数、急迫性尿失禁次数及膀胱过度活动症症状评分(OABSS评分);运用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评估两组患者心理压力程度;通过QLQ-C30量表比较两组患者生活质量的差异;统计两组患者治疗后口干、便秘及尿潴留等不良反应发生率。**结果** 两组患者治疗4、8、12周后平均每天排尿次数、尿急次数、夜尿次数、急迫性尿失禁次数及OABSS评分均较治疗前有所改善,但观察组治疗效果更好($P<0.05$)。两组患者用药12周后总不良事件发生率无明显差异($P>0.05$)。观察组患者焦虑及抑郁程度明显小于对照组,组间差异均有明显统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后的生活质量评分均有所提高,但观察组的认知、角色、躯体、情绪以及社会功能均优于对照组($P<0.05$)。**结论** 索利那新联合米拉贝隆治疗女性OAB效果更显著,可以进一步缓解储尿期症状,提高生活质量,并且不会增加不良反应发生率。

[关键词] 女性;膀胱,过度活动性;索利那新;米拉贝隆;联合治疗

[中图分类号] R699.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)10-1611-04

Efficacy and safety of Solifenacin combined with Mirabegron in women with overactive bladder

LU Xi, CHEN Yong, DONG Xiaoyong

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

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of Solifenacin combined with Mirabegron in women with overactive bladder (OAB). **Methods** A total of 62 female patients with OAB in this hospital from November 2016 to February 2019, according to the random number table method, were randomly divided into 31 cases in the control group and 31 cases in the observation group. The control group received Solifenacin (5 mg, 1 time/day). The observation group received Solifenacin (5 mg, 1 time/day) combined with Mirabegron (25 mg, 1 time/day). The daily urination frequency, urgency frequency, nocturnal urination frequency, urgency incontinence frequency and overactive bladder symptom score (OABSS) of the 2 groups were calculated. The degree of psychological stress was assessed by self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS). QLQ-C30 scale was used to compare the difference of life quality between the two groups. The incidence of adverse reactions, such as dry mouth, constipation and urinary retention after treatment was analyzed in 2 groups. **Results** After 4, 8 and 12 weeks of treatment, the average daily urination frequency, urgency frequency, nocturnal urination frequency, urgency incontinence frequency and OABSS score of the 2 groups were all improved, but the treatment effect of the observation group was more significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions after 12 weeks of medication between the two groups ($P>0.05$). The anxiety and depression levels of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The life quality scores of both groups were improved after treatment, but the cognitive, role, physical, emotional and social functions of the observation group were better than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of Solifenacin and Mirabegron is more

effective in the treatment of female patients with OAB, which can further relieve the symptoms of urinary storage period, improve the quality of life, without the enhancement of adverse reactions incidence.

[Key words] femininity; urinary bladder, overactive; solifenacin; mirabegron; combination therapy

膀胱过度活动症 (overactive bladder, OAB) 主要表现为尿急且多伴随尿频和夜尿增多,有时可出现急迫性尿失禁。通过尿动力学检查可发现逼尿肌过度活动及其他尿道膀胱功能障碍,同时可排除泌尿系统感染及其他病理改变^[1]。当症状较严重时明显降低患者生活质量^[2]。目前行为训练及药物治疗是 OAB 的首选治疗方案,对于药物治疗失败或难治性 OAB,肉毒素注射、神经调节、手术干预等作为次选方案在首选方案治疗失败后或其他原因不能继续首选方案时也发挥了较为显著的治疗效果^[3]。

目前对于 OAB 的治疗药物根据作用机制主要分为 M 受体阻滞剂和 β_3 受体激动剂。其中 M 受体阻滞剂作为主力军在 OAB 治疗领域一直发挥着重要作用,尤其是索利那新,可以选择性地阻断 M3 受体^[4-5]。但是不少研究报道索利那新在治疗过程中不良反应发生率较高,所以探索更加安全有效的治疗方案一直以来都广为期待。近来,随着 β_3 受体激动剂的问世,米拉贝隆不仅进一步提高了药物治疗的成功率,减少了有创治疗的概率,同时一定程度上降低了不良反应发生率^[6-8]。然而,关于索利那新与米拉贝隆联合使用在改善储尿期症状、提高生活质量及控制相关不良反应发生率方面的研究相对较少。因此,作者设计了该研究,试图探索索利那新联合米拉贝隆治疗在治疗女性 OAB 中的有效性及安全性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 11 月至 2019 年 2 月本院就诊的 68 例女性 OAB 患者,按照随机数表法分为对照组 31 例和观察组 31 例。纳入标准:(1)根据《泌尿外科指南(2014 版)》可诊断为 OAB;(2)入组前未规律进行 M 受体阻滞剂和(或)米拉贝隆治疗;(3)具备良好的沟通能力,思维感受正常;(4)患者依从性较好,可以实现良好的配合等。排除标准:(1)合并泌尿系统肿瘤性病变;(2)基础疾病较严重的患者;(3)不能完成治疗疗程或不愿参与本次临床试验的患者。对照组年龄 33~76 岁,平均 (56.9±6.8) 岁,BMI 值为 19.1~31.6 kg/m²,平均 (24.8±3.6) kg/m²;治疗前膀胱过度活动症 (OABSS) 评分范围为 11~14 分,平均 (11.2±3.4) 分。文化程度分类:高中(中专)以下有 18 例,高中(中专)及以上有 13 例。观察组年龄 39~79 岁,平均 (55.1±6.3) 岁,BMI 19.0~30.7 kg/m²,平均 (25.6±4.1) kg/m²;术前 OABSS 评分范围为 10~14 分,平均 (10.9±3.1) 分。文化程度高中(中专)以下有 20 例,高中(中专)及以上有 11 例。本研究获得本院伦理委员会审批,患者及家属均

知晓且自愿参与该研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 综合护理

积极解答患者的疑虑;对患者进行心理干预;及时与患者沟通下尿路症状的治疗方式、缓解时间及其他注意事项,患者在了解的基础上会一定程度减轻负担,并积极配合医护人员进行治疗。

1.2.2 药物治疗

对照组予以口服琥珀酸索利那新 [5 mg, 阿斯泰来制药(中国)有限公司,国药准字 J20140096], 1 次/天治疗。观察组予以琥珀酸索利那新 [5 mg, 阿斯泰来制药(中国)有限公司,国药准字 J20140096], 1 次/天联合米拉贝隆 [25 mg, 阿斯泰来制药(中国)有限公司,进口药品注册证号 H20171305], 1 次/天治疗。

1.2.3 观察指标

分别于治疗前,治疗 4、8、12 周后记录平均每天排尿次数、尿急次数、夜尿次数、急迫性尿失禁次数及膀胱过度活动症评分 (OABSS 评分)。运用焦虑自评量表 (SAS) 和抑郁自评量表 (SDS) 评估两组患者药物治疗 12 周后心理压力程度,并利用生活质量调查表 (QLQ-C30) 比较两组患者生活质量的差异及口干、便秘及尿潴留等不良反应发生率的差别。

OABSS 量表:包括白天排尿次数、夜间排尿次数、尿急、急迫性尿失禁 4 个部分,总分 15 分,评分越高表示 OAB 症状越严重。SAS 及 SDS 量表:量表共有 20 个项目,>50 分表示开始出现抑郁和焦虑,分数越高程度越重。QLQ-C30 量表由认知、角色、躯体、情绪以及社会 5 个功能组成,包含 30 个项目,总分为 100 分,得分与生活质量呈正相关。

1.3 统计学处理

采用统计学软件 SPSS21.0 进行数据处理及分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验或方差分析,计数资料以百分数 (%) 表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OAB 相关指标

两组患者用药 4、8、12 周每天排尿次数、尿急次数、夜尿次数、急迫性尿失禁次数及 OABSS 评分均较治疗前有所改善,但联合用药组治疗效果更显著,治疗后 12 周的组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不良反应发生率

两组患者用药 12 周后眼干、便秘、恶心呕吐、尿潴留及总不良事件发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 1 OAB 相关指标($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	排尿次数		尿急次数		夜尿次数		急迫性尿失禁次数		OABSS 评分(分)	
	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组
0 周	12.9±5.1	12.7±4.9	6.1±2.6	6.3±2.9	4.6±2.3	4.8±2.4	3.5±1.8	3.5±1.9	11.2±3.4	10.9±3.1
4 周	9.0±3.2	8.8±2.8	4.5±2.3	4.0±2.2	3.7±1.9	3.2±2.0	2.8±1.7	2.1±1.1	9.1±3.1	7.2±2.6
8 周	8.3±2.0	6.5±1.6	3.3±1.7	2.1±1.2	2.9±1.6	1.8±1.1	1.8±0.7	0.9±0.4	7.3±2.4	4.2±1.5
12 周	7.9±2.3	5.8±1.6	2.3±1.5	1.1±0.8	2.2±1.3	1.2±0.7	1.0±0.5	0.4±0.3	5.8±2.1	3.2±1.3
t(12 周)	3.536		2.852		2.670		2.539		3.511	
P(12 周)	0.023		0.041		0.045		0.047		0.026	

表 2 不良反应发生率[n(%)]

组别	n	眼干	便秘	恶心呕吐	尿潴留	合计
对照组	31	2(6.5)	4(12.9)	2(6.5)	1(3.2)	9(29.0)
观察组	31	1(3.2)	3(9.7)	3(9.7)	0(0)	7(22.6)
χ^2		1.729	1.662	1.968	1.803	2.153
P		0.582	0.590	0.563	0.577	0.501

2.3 心理状况及生活质量评估

观察组患者干预后焦虑及抑郁程度明显小于对照组;两组患者治疗后的生活质量评估结果较护理前

均有所提高,但观察组的认知、角色、躯体、情绪及社会功能均优于对照组($P < 0.05$),见表 3、4。

表 3 心理状况评估($\bar{x} \pm s$)

项目	n	SAS		SDS	
		干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	31	48.33±5.62	37.82±4.29	52.73±5.08	42.89±4.60
观察组	31	49.17±6.07	31.26±3.46	53.36±5.61	36.12±3.45
t		0.634	4.601	0.618	5.799
P		0.722	0.026	0.793	0.011

表 4 生活质量评估($\bar{x} \pm s$)

项目	n	认知		角色		躯体		情绪		社会	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	31	58.26±4.35	68.11±4.96	62.75±5.02	71.55±5.86	55.72±4.10	65.03±5.22	54.43±4.50	66.99±5.27	56.25±4.16	68.57±5.28
观察组	31	57.91±4.76	77.82±5.39	62.13±5.36	79.82±6.93	54.86±4.19	78.59±6.81	55.31±4.78	74.56±6.03	56.93±4.25	75.20±6.90
χ^2		0.429	6.805	0.388	7.039	0.472	6.791	0.523	6.215	0.325	7.990
P		0.650	0.000	0.769	0.000	0.639	0.000	0.608	0.000	0.803	0.000

3 讨 论

我国女性 OAB 患病率逐年增多,且随着年龄增长,发病率也随之攀升。调查显示,老年女性患者中 65%合并急迫性尿失禁,约 20%出现尿频及夜尿增多,严重影响了女性患者的生活质量^[9-10]。目前对于 OAB 的治疗选择相对单一,且患者症状持续时间长,经过简单的药物治疗不容易治愈,因此探索一种安全有效的治疗方案是目前亟待解决的问题。

对于单纯性 OAB 的患者,如何更好地控制储尿期症状是治疗的重点,而实现有效地膀胱逼尿肌的调控是改善症状的关键^[11-12]。膀胱内存在 M2 和 M3 型受体,虽然 M2 受体的数量较多,但是其调控作用却远小于 M3 型受体。考虑到索利那新的选择性阻断 M3 型受体的功能,所以一直以来被视为首选治疗方案,应用非常广泛^[13]。然后一些中心的研究报告显示,单独采用索利那新治疗 OAB 时,有一部分患者疗效不显著,且尿潴留等不良反应发生率比较高^[14],因此作者试图探索以索利那新为基础的联合治疗方案。

米拉贝隆是一类 β_3 受体激动剂,在改善储尿期症状中也具有显著的作用^[15]。研究显示米拉贝隆单药治疗可以显著减少夜尿及尿失禁次数,且相对非选择性 M 受体阻滞剂托特罗定,米拉贝隆有更显著地

改善夜尿的效果^[16]。同时米拉贝隆可显著提高 OAB 患者的生活质量,且一般不会导致中重度的不良反应,但实现合理的剂量控制是优化其治疗效果的关键^[7]。

米拉贝隆与索利那新的联合治疗能否进一步提高治疗应答率,其不良反应发生率能否得到有效控制,如何探究合适的联合用药剂量仍然是目前研究的热点^[17-18]。研究显示,索利那新联合米拉贝隆,相对单药治疗可以明显降低尿失禁次数和每天排尿次数,并且不会增加不良反应发生率,但索利那新剂量超过 10 mg/d 或米拉贝隆剂量超过 50 mg/d,联合治疗应答率不会随之继续增加,反而增加不良反应发生率,降低患者生活质量^[19]。但是对于这一剂量的控制目前仍然没有定论,本研究发现索利那新(5 mg,1 次/天)联合米拉贝隆(25 mg,1 次/天)相对于索利那新(5 mg,1 次/天)单药治疗能够明显提高治疗应答率,且不会增加不良反应发生率,这可能与不同研究中不同患者基础情况差异、手术与否及手术方式的选择等因素有关。因此对于索利那新联合米拉贝隆的治疗剂量的探索仍值得期待。

综上所述,索利那新联合米拉贝隆可以进一步促进女性 OAB 患者储尿期症状的改善及生活质量的提

高,且不会增加不良反应发生率,但更加合理的剂量选择仍有待继续优化。

参考文献

- [1] DAILY A M, KOWALIK C G, DELPE S D, et al. Women with overactive bladder exhibit more unhealthy toileting behaviors: a cross-sectional study[J]. *Urology*, 2019, 134(2019):97-102.
- [2] DE WACHTER S, BENSON K D, DMOCHOWSKI R R, et al. Six-Month results of selective bladder denervation in women with refractory overactive bladder[J]. *J Urol*, 2019, 201(3):573-580.
- [3] LEVY G, LOWENSTEIN L. Overactive bladder syndrome treatments and their effect on female sexual function: a review[J]. *Sex Med*, 2020, 8(1):1-7.
- [4] ARANA A, MARGULIS A V, MCQUAY L J, et al. Variation in cardiovascular risk related to individual antimuscarinic drugs used to treat overactive bladder: a UK cohort study[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(6):628-637.
- [5] YAMADA S, ITO Y, NISHIJIMA S, et al. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189:130-148.
- [6] CLYNE M. Clinical trials: mirabegron for treating OAB[J]. *Nat Rev Urol*, 2012, 9(12):666.
- [7] CUI Y, ZONG H, YANG C, et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(1):275-284.
- [8] ZACHARIOU A, MAMOULAKIS C, FILIPONI M, et al. The effect of mirabegron, used for overactive bladder treatment, on female sexual function: a prospective controlled study[J]. *BMC Urol*, 2018, 18(1):61.
- [9] UMEK W, GLEISS A, BODNER-ADLER B, et al. The role of prescription drugs in female overactive bladder syndrome-A population-wide cohort study[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(2):189-198.
- [10] TAE B S, PARK T Y, JEON B J, et al. Seasonal variation of overactive bladder symptoms in female patients[J]. *Int Neurourol J*, 2019, 23(4):334-340.
- [11] HSIAO S M, CHANG T C, LIN H H. The probability of re-treatment after discontinuation of a 3-month versus a 6-month course of solifenacin for female overactive bladder: a prospective randomized controlled study[J]. *Maturitas*, 2019, 126:11-17.
- [12] MONTEIRO S, RICCETTO C, ARAUJO A, et al. Efficacy of pelvic floor muscle training in women with overactive bladder syndrome: a systematic review[J]. *Int Urogynecol J*, 2018, 29(11):1565-1573.
- [13] CHOI H, BAE J H, OH C Y, et al. Clinical efficacy of solifenacin in the management of diabetes Mellitus-associated versus idiopathic overactive bladder symptoms: a multicenter prospective study[J]. *Int Neurourol J*, 2018, 22(1):51-57.
- [14] SÖNMEZ MG, ECER G, ATICI A, et al. Comparison of Oral Sodium Bicarbonate and Solifenacin Treatment in Female Overactive Bladder Patients With Acidic Urine pH [EB/OL]. (2018-10-17) (2019-12-20). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30335650>.
- [15] CHAPPLE CR, SIDDIQUI E. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(2):131-151.
- [16] CHAPPLE C. Mirabegron the first β_3 -adrenoceptor agonist for overactive bladder (OAB): a summary of the phase III studies[J]. *BJU Int*, 2014, 113(6):847-848.
- [17] DRAKE M J, CHAPPLE C, SOKOL R, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the Neptune Study and Neptune II open-label extension[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(2):262-270.
- [18] DRAKE M J, MACDIARMID S, AL-SHUKRI S, et al. Adding mirabegron to solifenacin to treat overactive bladder has little impact on postvoid residual volume or urinary retention risk[J]. *Urology*, 2017, 104(2017):1-4.
- [19] XU Y, LIU R, LIU C, et al. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Mirabegron Add-On Therapy to Solifenacin for Overactive Bladder[J]. *Int Neurourol J*, 2017, 21(3):212-219.