

對膀胱過動症藥物治療有反應與無反應的病人使用抗膽鹼藥物究竟要治療多久—有無預測因子或生物標記讓我們決定停藥或是繼續服藥

鄒頡龍

中國醫藥大學附設醫院 泌尿部

膀胱過動症(overactive bladder)以尿意急迫感(urgency)有或無急迫性尿失禁,伴隨著頻尿及夜尿的綜合病症,病人沒有可以查出的病理因素,或是代謝因素來解釋這些症狀[1]。膀胱過動症的核心症狀是尿意急迫感,那是一種當一有尿液就必需要急著去上廁所,否則會相當不舒服的感覺,而且這種感覺很難抑制,跟平常脹尿時的尿意急迫感並不相同。因為,平常的尿意急迫感是一種漸漸而來的感覺,通常可忍住或是稍待一會,等適當的時機再去廁所,而不是那種一來就忍不住的急迫感。

膀胱過動症可能發生在男性與女性,也可能發生在小孩與老人。膀胱過動症的可能原因有肌源性(myogenic)、神經性(neurogenic)或是膀胱泌尿上皮(urothelium)所造成的不正常感覺。造成膀胱過動症原因可能不同,因此在治療上也有所不同。

對於膀胱過動症的病人,根據國際失禁防治協會(International Continence Society, ICS)的治療指引指出,抗膽鹼藥物仍然是治療的首選。不過抗膽鹼藥物有時會讓病人有出現一些口乾舌燥、消化不良、便秘、眼花或是頭昏的不良反應,有時也會因為病人有嚴重的逼尿肌活性過強,即使使用抗膽鹼藥物,症狀也無法完全緩解。根據一項調查指出,對於各種藥物治療膀胱過動症之後的耐受性,顯示各種不同的抗膽鹼藥物治療膀胱過動症,對病人症狀的治療約在62%-81%之間,而且病人在治療之後使用藥物的持續性均相當好(表1)。不過另一項研究卻指出,其實膀胱過動症患者服用抗膽鹼藥物的順應性並不好,針對231位婦女診斷為逼尿肌活性過強,使用Oxybutynin IR治療其膀胱過動症,只有42位病人(18%)在治療後6個月仍然繼續服用,在這些病人當中隨著治療的時間增長,持續服藥的人數愈來愈少。歸究其原因有52.2%的病人是因為副作用太高無法忍受,而有47.6%的病人則覺得治療後的症狀跟治療前差不多,因此拒絕再服藥(圖1)[2]。

抗膽鹼藥物的副作用會影響患者長期服藥的意願。根據一項藥物治療的研究報告指出,515位服用Oxybutynin與505位服用Tolterodine的膀胱過動症病人,在經過6個月的治療以後,使用Tolterodine治療的病人只剩32%,但使用Oxybutynin治療的病人,則更低於22%($p < 0.001$)[3]。在停藥的病人當中,使用Tolterodine病人在開始服藥到停藥的時間平均為59天,但使用Oxybutynin的病人平均的停藥時間,只有45天($p < 0.001$)。顯示

副作用可能是讓病人停止服用藥物很重要的一個因素。副作用愈少病人愈能忍受持續服藥,縱使藥效不見得非常好也願意繼續治療,可見副作用的因素會比藥效的因素來的重要(圖2)。

膀胱過動症病人當中較多的女性為OAB wet,即有膀胱過動症同時伴隨尿失禁,而大部分的男性病人為OAB dry,發生漏尿的比率較少。通常不會漏尿的膀胱過動症患者,比較不會去尋找醫師來治療他的膀胱症狀。相反的,會漏尿的膀胱過動症患者,

表1. 對於各種藥物治療膀胱過動症之使用藥物的持續性

Antimuscarinic drug	Patients on therapy at 12 months
Tolterodine IR (N=714)	62%
Tolterodine ER (N=1077)	71%
Oxybutynin ER (N=1067)	46%
Trospium (N=267)	75%
Solifenacin (N=1802)	81%
Darifenacin (N=719)	66%

IR=immediate release; ER=extended release

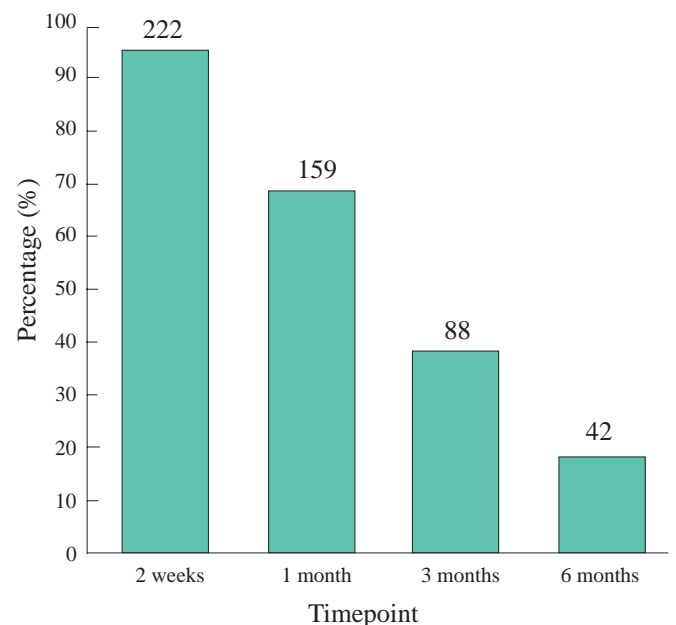


圖1. 膀胱過動症隨著治療的時間增長,持續服藥的人數愈來愈少[2]。

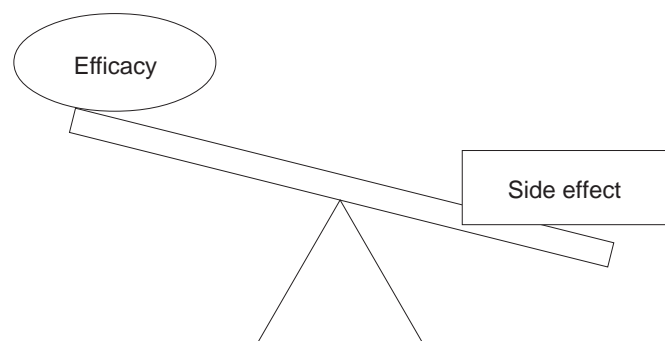


圖 2. 抗膽鹼藥物治療膀胱過動症，副作用愈少病人愈能夠忍受持續服藥。

較會尋找醫師解決他的排尿問題。而且，膀胱過動症同時有尿失禁的病人，會使得病人生活品質較低[4]。因此使用抗膽鹼藥物的治療目標，應是將會漏尿的膀胱過動症，轉變成為不漏尿的膀胱過動症，雖然病人可能還有一些頻尿急尿的症狀，但只要不漏尿，對於生活品質就可以大幅改善。

另外一項使用Darifenacin來治療膀胱過動症的研究也顯示，大部分覺得這個藥有效的病人願意接受較低劑量的藥物治療[5]，因為他們覺得如果藥物有效，且副作用較少則較願意繼續治療，如果副作用太大，則無法忍受這個藥物的治療。而且在各種藥物的治療當中，願意一天服用一次藥物的比例較高，比起一天服用兩次、三次或是四次的比例接受度較高。因此各個藥廠也就紛紛研發可以延長釋放藥物藥劑的包裝，才會出現extended-release的各種抗膽鹼藥物，最主要目的是希望能夠讓病人每天只服用一次，提高意願繼續治療。

還有一些藥物是研發成為經皮膚吸收的抗膽鹼藥物，例如Oxybutynin TDS，這種經皮膚吸收的Oxybutynin可以每週擦拭兩次(平均3.9 mg/d)。在361位膀胱過動症接受這種的治療病人當中，66%的病人願意使用這種經皮膚的投藥方式。使用經皮膚投藥能減少傳統抗膽鹼藥物之副作用，不過在局部擦拭的地方也會有皮膚發癢、紅疹或是小水泡的發生。

在一項台灣使用抗膽鹼藥物治療膀胱過動症的研究指出，病人使用Tolterodine治療其膀胱過動症，從開始一直到6個月，可以看到尿意急迫感的嚴重程度，隨著治療時間而逐漸的降低(圖3)[6]。有趣的是，抗膽鹼藥物的治療並不會影響病人的最大尿流速，反之，病人在治療之後，其最大尿流速反而逐漸增加，可能是因為膀胱容量增加，使得病人排尿的效能增加，尿流速度也隨之增加(圖4)[6]，可見抗膽鹼藥物在使用仿單上所建議的劑量時，對於逼尿肌的收縮力不會有明顯的抑制作用，反而會因為膀胱容量的明顯增加，而使得病人得到較好的尿流速。

臨床使用抗膽鹼藥物治療膀胱過動症的經驗，因為藥物的濃度達到一定程度之後，使病人維持穩定的療效。因此抗膽鹼藥物至少要服用2~3個月，才能使病人得到最穩定的治療效果[6]。並不能因為治療後2週或是1個月效果不佳，就認定治療失敗而不再繼續服用。

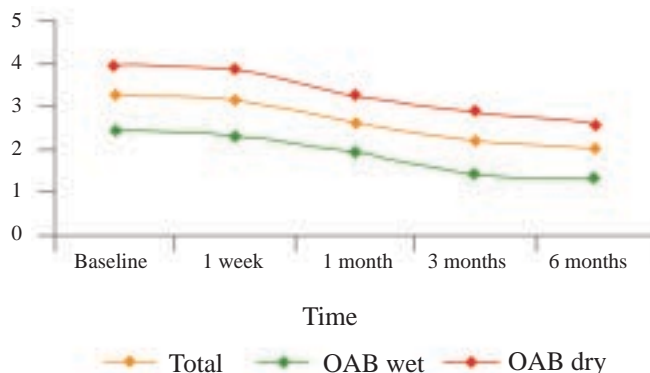


圖 3. 病人使用Tolterodine治療膀胱過動症，從開始一直到6個月，尿意急迫感的嚴重程度，隨著治療時間而逐漸的降低[6]。

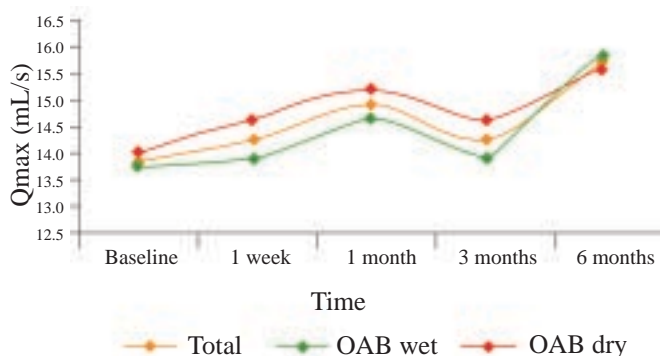


圖 4. 抗膽鹼藥物的治療並不會影響病人的最大流速[6]。

抗膽鹼藥物治療失敗之後怎麼辦？

過去對於抗膽鹼藥物的使用都是基於單一藥劑的經驗。最近的研究報告指出，對於單一劑量抗膽鹼藥物效果不佳的膀胱過動症病人，加上第二種抗膽鹼藥物可以使得病人的尿意急迫感次數從每天3.8次減少到1.9次($p < 0.001$)[7]。不過，究竟使用那一種藥物加上原來的抗膽鹼藥物才會有效並沒有一定。有人認為，如果本來是一個選擇性高的抗膽鹼藥物，應該再加上非選擇性的抗膽鹼藥物效果較佳。

對於抗膽鹼藥物治療效果不佳的病人，另外一個選擇便是肉毒桿菌毒素膀胱內注射(圖5)。研究報告顯示，對於脊髓損傷或是多發性硬化症的病人，使用肉毒桿菌毒素A(onabotulinumtoxinA) 200單位或是300單位注射之後，比起安慰劑其每星期尿急失禁發生的次數會呈現有意義的降低(圖6)[8]。而且這個療效會持續到治療後12週。有趣的是，另外一項研究也顯示對於抗膽鹼藥物治療效果不佳的病人，使用肉毒桿菌毒素A注射的療效，比起因為使用抗膽鹼藥物副作用，而無法治療的病人而言較差[9]。這個結果告訴我們，對於抗膽鹼藥物效果較差的病人，使用肉毒桿菌毒素A也只能有六成的病人可以得到較好的療效。但對於抗膽鹼藥

物治療效果不錯，只是因為副作用高不想繼續治療的病人則會有八成六的病人得到療效。

膀胱過動症的生物標記

膀胱過動症可能是來自於心因性的因素、尿液製造量增加、中樞神經對於尿意急迫感的抑制力不足，或是逼尿肌活性過強所造成。至今，我們並沒有辦法得到一個很好的生物標記，來分辨膀胱過動症或是膀胱感覺提前發生。因此對於一些病人主述為膀胱過動症的病人群，我們有時常常會把他們全部當作是膀胱過動症來治療。但如果是因為病人膀胱感覺提前發生，而沒有逼尿肌活性過強，使用抗膽鹼藥物是否會有效，則不得而知[10]。



圖 5. 抗膽鹼藥物治療效果不佳的病人，另外一個選擇是肉毒桿菌毒素膀胱內注射。

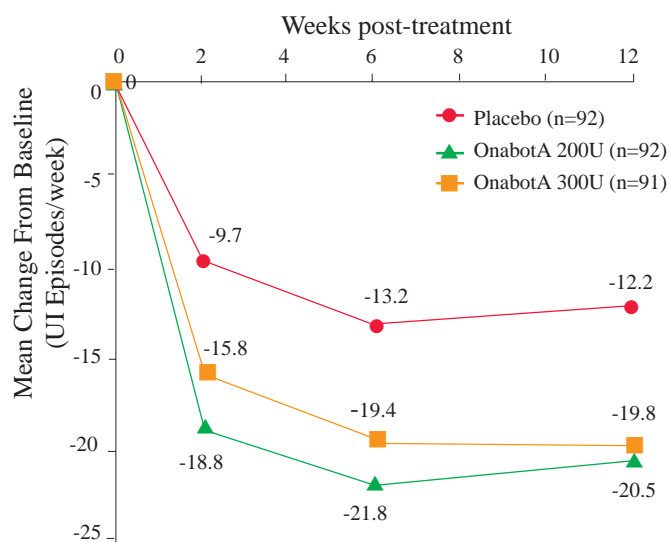


圖 6. 對於脊髓損傷或是多發性硬化症的病人，使用肉毒桿菌毒素 A 注射之後，比起安慰劑其每星期尿急失禁發生的次數，呈現有意義的降低[8]。

因此尋找一個生物標記來偵測病人可能的頻尿急尿原因，確實是刻不容緩的事。最近幾年郭等人提出了尿液中神經生長因子 (nerve growth factor, NGF)，做為診斷膀胱過動症的生物標記。他們發現經由這些從膀胱表皮釋放出來的小分子蛋白質，可能可以代表膀胱過動症的原因是出在於感覺神經異常活化所造成，因此可以用來正確的診斷病人具有膀胱過動症[10]。不過這種神經生長因子並不只在膀胱過動症的患者會在尿液中增加，膀胱感染、脊髓損傷、膀胱出口阻塞，甚至是膀胱腫瘤的病人，尿液中神經生長因子的含量都會上升的趨勢。當膀胱接受到刺激的訊息，不論是發炎或是神經病變都會使得膀胱內的神經生長因子增加。這些神經生長因子更會使得膀胱的傳入神經敏感度增加，而使得脊髓的背部神經結中的C神經纖維受到活化。除了讓病人的感覺疼痛及尿意急迫感之外，他也可能會使得脊髓內的神經突觸傳導強化，而造成膀胱的不正常感覺或是收縮，因此病人便會出現尿意急迫感或是急迫性尿失禁的現象(圖 7)。

過去曾有人從動物的脊髓內注射神經生長因子抗體，發現可以中和脊髓內的神經生長因子，抑制因為脊髓受傷所產生的逼尿肌活性過強，以及逼尿肌外括約肌共濟失調。因此神經生長因子似乎連結了膀胱發炎反應以及疼痛的傳導。在許多膀胱的發炎性疾，例如間質性膀胱炎、膀胱出口阻塞以及細菌感染，都可以看到神經生長因子濃度的上升。有趣的是，當膀胱內注射肉毒桿菌毒素，使得間質性膀胱炎病人的疼痛感消失或是降低，其膀胱組織中的神經生長因子含量也會隨著降低[10]。而在另外一項比較正常人、膀胱敏感症、膀胱過動症無尿失禁，及膀胱過動症有

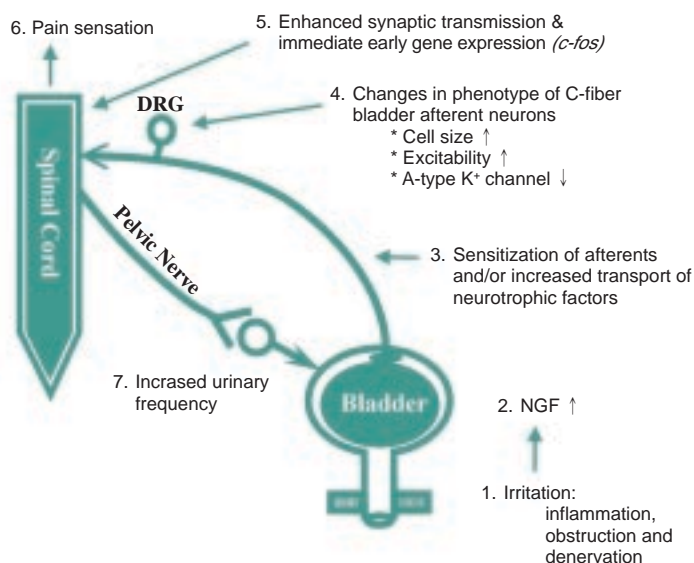


圖 7. 當膀胱接受到刺激的訊息，不論是發炎或是神經病變都會使得膀胱內的神經生長因子增加。更會使得膀胱的傳入神經敏感度增加，而使得脊髓的背部神經結中的C神經纖維受到活化。除了讓病人的感覺疼痛及尿意急迫感之外，他也可能會使得脊髓內的神經突觸傳導強化，而造成膀胱的不正常感覺或是收縮，因此病人便會出現尿意急迫感或是急迫性尿失禁的現象[10]。

Review

尿失禁的病人，可以發現尿液中的神經生長因子，在膀胱過動症的病人有明顯的上升，但膀胱敏感症及正常人則沒有這種現象(圖8)。

而在膀胱出口阻塞同時有膀胱過動症的病人，尿液神經生長因子與病人具有逼尿肌活性過強的膀胱出口阻塞病人，他們的尿液神經生長因子都比正常人，或是膀胱出口阻塞但沒有膀胱過動症的病人要來得高。有趣的是，當一些病人膀胱過動症及膀胱出口阻塞，但使用藥物治療之後其膀胱過動症消失，神經生長因子尿中的濃度也會隨著降低。因此最近的研究顯示，膀胱過動症及逼尿肌活性過強，可能都是經由感覺神經所媒介的膀胱敏感度提高，或是逼尿肌活性增強所造成。而所有的尿意急迫感，可能是因為一些尚沒有確認的感覺性蛋白質過度產生所造成，其中包括神經生長因子，以及前列腺素(PGE₂)。在這當中神經生長因子，可能是扮演連結表皮下感覺神經與肌肉活性的一個重要角色。這種神經生長因子不止在膀胱過動症的膀胱會增加，在間質性膀胱炎的膀胱表皮下也可以看到他們增加的證據。在原發性逼尿肌活性過強，神經性逼尿肌活性過強的病人膀胱中和尿液中也可以發現。對於肉毒桿菌毒素膀胱內注射有效的病人，其尿液神經生長因子會減少，但對於治療效果不佳的病人，其尿液中的神經生長因子則沒有減少的跡象。另外在婦女尿失禁中，使用尿液神經生長因子似乎也可以辨別病人的尿失禁，究竟是單純的解剖性尿失禁，或是混合著有逼尿肌活性過強的混合型尿失禁(圖9)。

在一項尿液中神經生長因子的分析，明顯的指出只要病人具有膀胱過動症及逼尿肌活性過強，其尿液中神經生長因子都會上升。因此如果一個具有應力性尿失禁的病人，而其中其尿液中神經生長因子含量升高時，我們應該注意病人可能同時具有逼尿肌活性過強。如果使用尿液中神經生長因子來判斷對於膀胱過動症的病人，使用抗膽鹼藥物治療應該多久才有效時，我們會看到在抗膽鹼藥物治療後，尿意急迫感隨著治療時間增加而逐漸降低，尿液中神經生長因子的含量也有同時降低的趨勢。而在停藥之後，不止是尿意急迫感增加，尿液中神經生長因子的含量也會增加，因此使用尿液神經生長因子的濃度來做為使用抗膽鹼藥物治療的療效，應該是一個不錯的指標。

結論

抗膽鹼藥物是現在治療膀胱過動症首選的藥物，在治療膀胱過動症的病人當中，病人比較重視的是副作用帶來的影響。如果能把病人從會漏尿的膀胱過動症，轉變成為不會漏尿的膀胱過動症，大部分病人都能感受症狀改善，而覺得滿意。現今可以用來評估膀胱過動症的生物標記中，尿液中的神經生長因子是一個具有前瞻性的生物標記。利用尿液中神經生長因子可以讓我們更加了解膀胱過動症，提供更多資訊供鑑別診斷以及長期追蹤的依據。

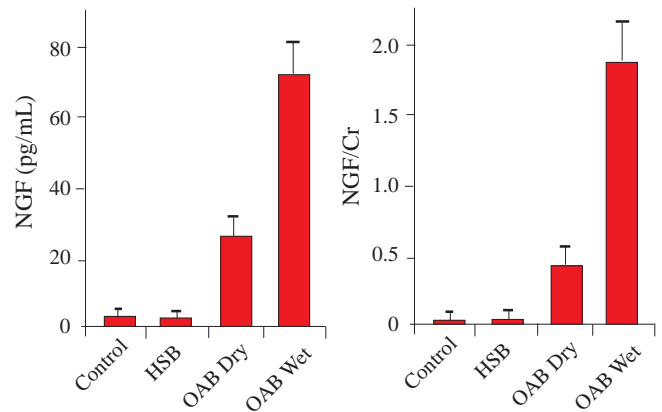


圖8. 比較正常人、膀胱敏感症、膀胱過動症無尿失禁及膀胱過動症有尿失禁的病人，可以發現尿液中的神經生長因子在膀胱過動症的病人有明顯的上升，但膀胱敏感症及正常人則沒有這種現象[10]。

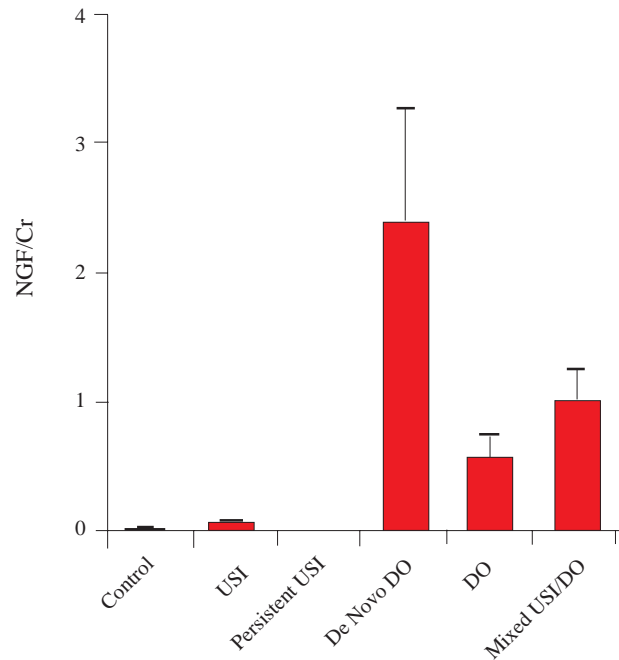


圖9. 在婦女尿失禁中，使用尿液神經生長因子似乎也可以辨別病人的尿失禁，是單純的解剖性尿失禁，或是混合著有逼尿肌活性過強的混合型尿失禁[10]。

參考文獻

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; **21**:167-178.
2. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S: A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**:1374-1379.
3. Lawrence M, Guay DR, Benson SR, Anderson MJ: Immediate-release oxybutynin versus tolterodine in detrusor overactivity: A population analysis. *Pharmacotherapy* 2000; **20**:470-475.

4. Hampel C: Long-term management of overactive bladder with antimuscarinic agents. *Eur Urol Suppl* 2007; **6**:432-437.
5. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G: An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int* 2005; **95**:580-586.
6. Chen YC, Chen CY, Kuo HC: Efficacy and adverse effects of solifenacin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with overactive bladder. *Urol Sci* 2010; **21**:38-43.
7. Yi J, Jeong SJ, Chung MS, et al: Efficacy and tolerability of combined medication of two different antimuscarinics for treatment of adults with idiopathic overactive bladder in whom a single agent antimuscarinic therapy failed. *Can Urol Assoc J* 2011; **2**:1-5.
8. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al: Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; **60**:742-750.
9. Makovey I, Davis T, Guralnick ML, O'Connor RC: Botulinum toxin outcomes for idiopathic overactive bladder stratified by indication: Lack of anticholinergic efficacy versus intolerability. *Neurourol Urodyn* 2011; **30**:1538-1540.
10. Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB: Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? *Rev Urol* 2010; **12**:e69-e77.