

# 對於第一種抗膽鹼藥物無效的膀胱過動症病患加上第二種抗膽鹼藥物是否可以改善其症狀

洪滿榮

台中榮民總醫院婦產部暨中山醫學大學醫學系婦產學科

膀胱過動症(overactive bladder)是一種綜合病徵，以尿意急迫感或有無急迫性尿失禁來表現，病人經常有白天頻尿及夜晚多尿，但是並沒有明顯的病理或是代謝因素可以來說明[1]。既然膀胱過動症是以急迫感來表現，因此膀胱過動症的病患主要的問題在於逼尿肌的活性過強，而主導逼尿肌的收縮主要是由毒蕈鹼受器(muscarinic receptors)來作用。在細胞膜上逼尿肌具有M<sub>3</sub>、M<sub>2</sub>等負責逼尿肌收縮的毒蕈鹼受器，當乙醯膽鹼作用到M<sub>2</sub>或M<sub>3</sub>受器時，便會經由Cyclic AMP、PKC或Rho-kinase路徑而達到逼尿肌收縮的反應。近年來的研究也發現，在逼尿肌細胞膜上β腎上腺素受器也扮演重要的角色。這些交感神經的受器當接收到副腎上腺素的作用，便會經由Cyclic AMP的路徑促成逼尿肌的放鬆，因此在逼尿肌上面便存在著一個β腎上腺素受器與毒蕈鹼受器之間的平衡(圖1)。研究顯示，在膀胱灌注的過程當中β腎上腺素受器扮演重要的角色，可以使得逼尿肌達到平衡而不會產生不自願的收縮。但當膀胱脹滿尿開始收縮的時候，β腎上腺素受器的角色便不顯著，而膀胱是以毒蕈鹼受器所產生的收縮為主要的反應。

最近幾年來的藥物發展，對於膀胱過動症的治療仍然是以抗膽鹼受器(也就是毒蕈鹼受器)的藥物，做為主要的治療藥物。包括Oxybutynin、Tolterodine、Trospium、Darifenacin、Solifenacin、Trospium、Propiverine等等藥物都是現在世界上經常被用來使用治療膀胱過動症的藥物。這些藥物具有類似的分子結構，因此能夠作用在毒蕈鹼受器上抑制乙醯膽鹼的作用，而使得逼尿肌收縮減少(圖2)。事實上沒有一種抗膽鹼藥物是完全對單一毒蕈鹼受器特異，而且每一種藥物對M<sub>1</sub>到M<sub>5</sub>這五種膽鹼受器有不同的親合力，因此也會產生不同的作用以及副作用(表1)[2]。

至於我們如何使用抗膽鹼藥物來治療病人的膀胱過動症，Christopher Chapple有一篇很重要的報告顯示，病人對於膀胱過動症在經過第一種藥物治療之後，並不能夠完全改善他的膀胱過動症症狀，如頻尿、急尿、尿失禁以及夜尿。但是雖然如此，並非所有的病人在使用第一種藥物治療之後都會要求繼續增加藥物的劑量，以達到症狀的改善[3]。無論使用Solifenacin 5 mg QD或是Tolterodine ER 4 mg QD，大約有一半的病人會因為症狀改善不良，而繼續希望增加藥物，也有一半的人會希望維持原有的藥物

治療，可是當病人接受了增加劑量的治療之後，其滿意度也會隨著提高(圖3)[3]。

另外在兩個全球大型的研究顯示，在最常見的抗膽鹼藥物副

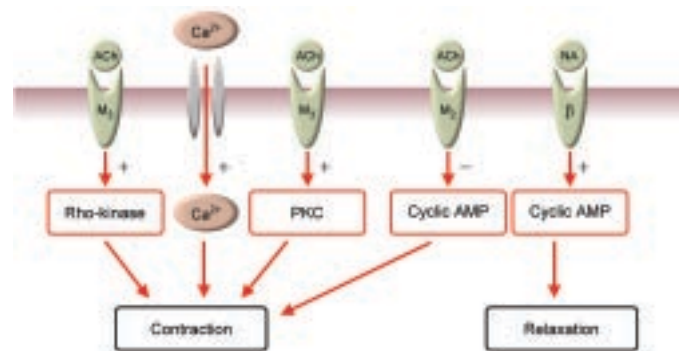


圖1. 在細胞膜上逼尿肌具有M<sub>3</sub>、M<sub>2</sub>等負責逼尿肌收縮的毒蕈鹼受器(muscarinic receptors)，當乙醯膽鹼(acetylcholine)作用到M<sub>2</sub>或M<sub>3</sub>受器時，便會經由Cyclic AMP、PKC或Rho-kinase路徑而達到逼尿肌收縮的反應。近年來的研究也發現，在逼尿肌細胞膜上β腎上腺素受器也扮演重要的角色。這些交感神經的受器當接收到副腎上腺素的作用，便會經由Cyclic AMP的路徑促成逼尿肌的放鬆，因此在逼尿肌上面便存在著一個β腎上腺素受器與毒蕈鹼受器之間的平衡[2]。

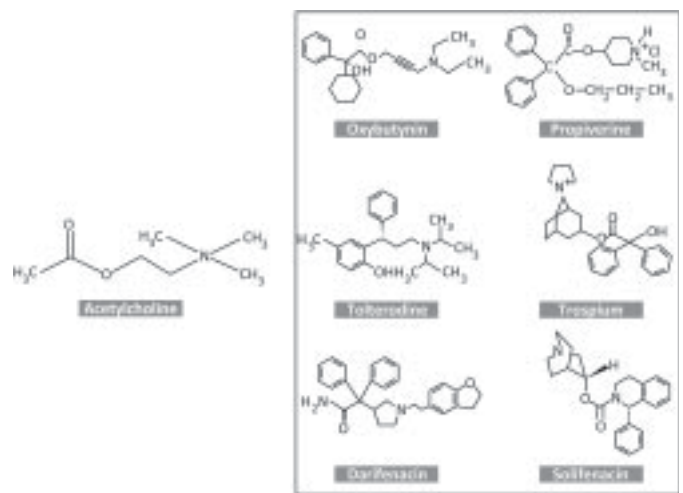


圖2. 經常被用來使用治療膀胱過動症的藥物具有類似的分子結構，因此能夠作用在毒蕈鹼受器上抑制乙醯膽鹼的作用，而使得逼尿肌收縮減少[2]。

## Review

表1. 沒有一種抗膽鹼藥物是完全對單一毒蕈鹼受器特異，而且每一種藥物對M<sub>1</sub>到M<sub>5</sub>這五種膽鹼受器有不同的親合力，因此也會產生不同的作用以及副作用[2]

Molecule	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
Oxybutynin	1.0	6.7	0.67	2.0	11.0
Tolterodine	3.0	3.8	3.4	5.0	3.4
Darifenacin	7.3	46.0	0.79	46.0	9.6
Solifenacin	25.0	125.0	10.0	NR	NR
Trospium	0.75	0.65	0.50	1.0	2.3
Propiverine	6.58	5.79	6.39	6.46	6.43

NR=not reported; \*Binding affinity estimates (K<sub>d</sub> in nM); Adapted from Hegde et al., 2004; Propiverine data from Wuest et al., 2006

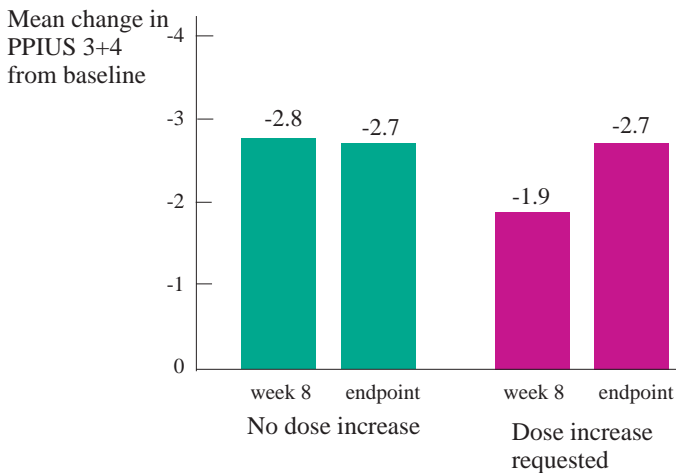


圖 3. 當病人接受了增加劑量的治療之後，其滿意度也會隨著提高[3]。

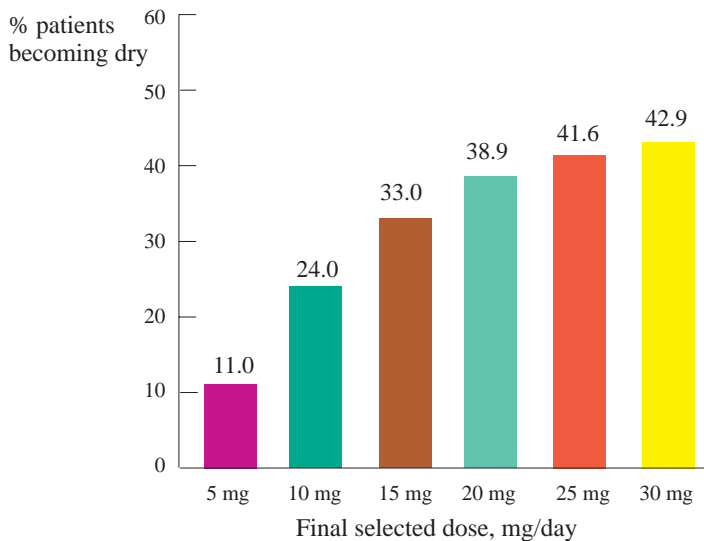


圖 4. 當 Oxybutynin ER 劑量由 5 mg QD 逐漸增加到 30 mg QD 時，其不漏尿的治療效果由 11.0% 逐漸增加到 42.9%，不過這種增加在 20 mg QD 的劑量以上，便沒有太大的統計上的意義[3]。

作用，口乾與便秘發生的情況下，在 STAR 研究中顯示，沒有增加劑量有 27.6% 病人會有口乾的併發症的副作用，但在藥物增加劑量之後，這種副作用增加到 33.7%。而便秘的副作用也由 4.0% 增加到 8.4%。不過在另一項 SUNRISE 研究則顯示，在增加劑量或是不增加劑量的病人中，發生口乾與便秘的副作用機率是接近的[3]。而在另一項使用 Darifenacin 治療膀胱過動症的研究則顯示，劑量增加與不增加的病人發生便秘與口乾的副作用機率接近。在另外一個以 Oxybutynin ER 來治療膀胱過動症的研究則顯示，當 Oxybutynin ER 劑量由 5 mg QD 逐漸增加到 30 mg QD 時，其不漏尿的治療效果也由 11.0% 逐漸增加到 42.9%，不過這種增加在 20 mg QD 的劑量以上，便沒有太大的統計上的意義(圖 4)[3]。這些研究的結果可以讓我們思考，當我們增加劑量對病人的療效與副作用之間必須取得一個平衡，才能夠讓病人在能忍受的副作用前提之下達到最好的療效。

膀胱過動症相關的分子生物學研究顯示，促成膀胱收縮與放鬆的機轉十分複雜，除了 M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 等毒蕈鹼受器的作用外，β 腎上腺素受器造成的膀胱放鬆也可以抑制 M<sub>2</sub> 受器所產生的膀胱收縮之作用。另外經由 ATP 作用在 P2X<sub>1</sub> 受器也可以產生部分的膀胱平滑肌之收縮，不過每一位病人造成膀胱過動症並不全然由同一個機轉所造成[4]。如何分析病人膀胱過動症的致病機轉並給予適當的藥物治療，至今仍然沒有正確的答案可以依循。也因此對於膀胱過動症的治療，我們不能依賴單一抗膽鹼藥物就想達到理想的治療效果。

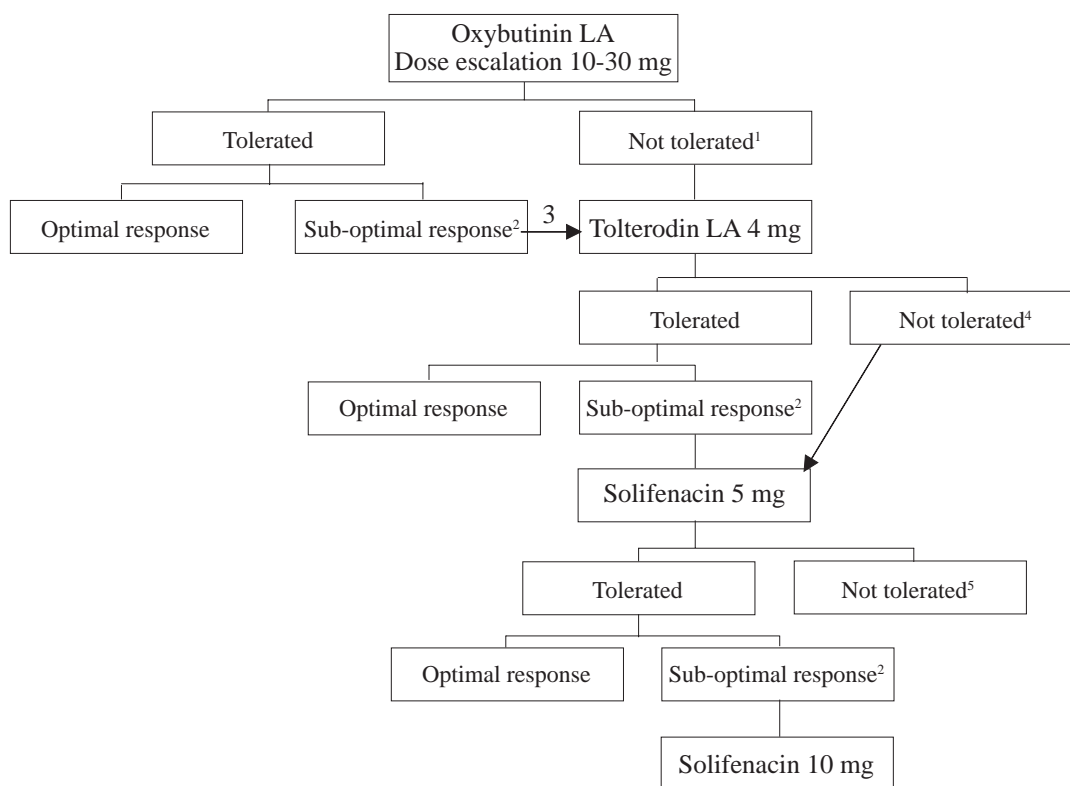
2009 年 The Journal of Urology 的一篇文章也提出對於頑亢型膀胱過動症使用抗膽鹼藥物治療的流程圖(圖 5)[5]，在這篇文章中提到我們可以有彈性的調整抗膽鹼藥物的劑量，並且適時的加入第二種抗膽鹼藥物來達到完全的療效。如果我們以 Oxybutynin 做為啟始的藥物治療，劑量可以由 10 mg QD 提高到 30 mg QD，病人如果能夠忍受就繼續使用這個藥物治療。但如果病人無法忍受，或是雖然可以忍受副作用但治療效果不佳時，我們可以考慮加上 Tolterodine 4 mg QD。如果病人能夠忍耐而且有良好的作用時便繼續治療，但如果無法使用副作用或治療效果不佳時，我們可以改用 Solifenacin 5 mg QD 來治療。當作用效果不佳的時候，我們再把 Solifenacin 的劑量提升到 10 mg QD。經由這樣子的流程，可以有彈性的使得病人在可以忍受副作用的程度之下，使用多種的抗膽鹼藥物來達到治療的效果。

2008 年 European Urology 的一篇文章中也報告，對於神經性因逼尿肌活性過強合併高劑量抗膽鹼藥物，可以有效的治療尿失禁而不會增加副作用[6]。這份報告是以 27 位患有脊髓損傷或是多發性硬化症的病人為對象。研究把病人分成三組，各使用不同的兩種抗膽鹼藥物來治療，包括 Tolterodine 加上 Oxybutynin，Trospium 加上 Tolterodine 以及 Oxybutynin 加上 Trospium。研究顯示，病人的副作用，如口乾、眼花，三組中都沒有很高的比例，而因為副作用而停止合併藥物各組也只有二人。但是在這種合併抗膽鹼藥物的治療下，病人每天尿失禁的發生機會顯著的降低，膀胱容量明顯的增加，膀胱反射的容量也明顯的上升，膀胱的適

表2. 在這種合併抗膽鹼藥物的治療下，病人每天尿失禁的發生機會顯著的降低，膀胱容量明顯的增加，膀胱反射的容量也明顯的上升，膀胱的適應性在治療後也有明顯的提升[6]

	Bladder diaries mean ( $\pm$ SD)				Urodynamics mean ( $\pm$ SD)			
	Incontinence events/day		Bladder capacity (mL)		Reflex volume (mL)		Detrusor compliance in (mL/cmH <sub>2</sub> O)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Group A	7.0 (1.5)	0.6 (0.7)**	192.5 (54.7)	370.0 (71.1)*	141.3 (34.4)	326.3 (74.4)*	17.5 (7.1)	36.3 (5.2)*
Group B	7.5 (2.7)	2.0 (1.5)***	182.8 (42.6)	406.4 (52.0)***	125.5 (43.0)	297.3 (59.5)****	14.5 (5.2)	33.6 (5.0)****
Group C	8.6 (2.7)	1.3 (0.9)**	170.0 (31.2)	412.5 (42.3)**	123.8 (29.7)	368.8 (27.5)**	15.0 (5.3)	33.8 (5.2)**

SD=standard deviation; \* $<0.005$ ; \*\* $<0.001$ ; \*\*\* $<0.0005$ ; \*\*\*\* $<0.0001$ ; Before=amounts taken consent of study and considered baseline; After=amounts taken at 4-wk follow-up; Differences between 6 mo and 4-wk follow-up results were insignificant; Therefore=they were not presented



Decision making algorithm to introduce second anticholinergic. 1, when oxybutynin LA was not tolerated, it was discontinued and changed to 4 mg tolterodine LA. 2, suboptimal response based on clinical and/or UDS criteria. 3, introduction of second anticholinergic medication. 4, when 4 mg tolterodine LA were not tolerated as second anticholinergic, it was discontinued and changed to 5 mg solifenacin. 5, when solifenacin was not tolerated, it was discontinued and alternative treatment was offered.

圖 5. 對於頑亢型膀胱過動症使用抗膽鹼藥物治療的流程圖[5]。

應性在治療後也有明顯的提升(表 2)。

類似這樣在單一抗膽鹼藥物治療失敗後，使用合併兩種不同抗膽鹼藥物來治療病人的膀胱過動症之研究逐漸的被提出來。一項韓國的研究也顯示，在逐漸增加劑量之下，合併兩種抗膽鹼藥物，例如 Propiverine 加上 Tolterodine，Propiverine 加上 Solifenacin，Propiverine 加上 Oxybutynin 或是 Tolterodine 加上 Trospium。各種的合併藥物治療顯示，對於病人的最大尿流速以及殘尿量，在治療前與合併抗膽鹼藥物治療後並沒有有意義的改

變。可是在每天的排尿次數、夜尿次數、急尿次數，在治療後確有顯著的改善，而且排尿量也有顯著的上升[7]。這幾個研究顯示對於膀胱過動症的藥物治療，不應該局限在廠商所提供的單一劑量，而應該根據病人的症狀需求逐漸的調整。但調整的過程當中，我們應該注意副作用的產生。如果副作用太高使得病人無法忍受時，我們可以調回原來的劑量，或則用原來的劑量加上第二種抗膽鹼藥物。並且由低劑量逐漸往上調升，一直到病人在可以忍受副作用的範圍之下得到最好的療效。

## 結論

對於膀胱過動症的治療，抗膽鹼藥物仍然是第一線的治療藥物，但在藥物的治療時應該注意，可以有彈性的在劑量上調整，逐漸由低劑量提升到最大劑量。而且可以考慮在第一種藥物治療效果不佳，或是病患無法忍受副作用的情況下，增加第二種抗膽鹼藥物或是變更其它種抗膽鹼藥物，使病人得到最好的療效。當我們要決定病人是否屬於頑亢型膀胱過動症，並且開始給予侵入性的藥物或是手術治療前，應該優先考慮多種藥物合併使用或是劑量的調整，以免使得病人錯失藥物治療的先機，而直接面臨侵入性治療的危險。

## 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. Abrams P, Andersson KE: Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; **100**:987-1006.
3. Chapple CR, Rosenberg MT, Brenes FJ: Listening to the patient: A flexible approach to the use of antimuscarinic agents in overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2009; **104**:960-967.
4. Ouslander JG: Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004; **350**:786-799.
5. Bolduc S, Moore K, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M: Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; **182(4 Suppl)**:2033-2038.
6. Amend B, Hennenlotter J, Schafer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD: Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; **53**:1021-1028.
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 Nov [Epub ahead of print].