

甲型交感神經阻斷劑對於以儲存下尿路症狀為主的病患的療效如何？

林威宇*

嘉義長庚醫院 泌尿科

* 抽印本索取及聯絡地址：嘉義縣朴子市嘉朴路西段6號 嘉義長庚醫院泌尿科
E-mail: lwy0912@yahoo.com

年齡增長、男性、良性前列腺肥大(benign prostatic hyperplasia, BPH)、下尿路症狀(lower urinary tract symptoms, LUTS)、性功能障礙、腎臟疾病(如end-stage renal disease, ESRD)和膀胱癌等問題和夜尿的發生有關。睡眠和夜尿也具有相關性，大腦的醒覺/睡眠中樞和 α_1 receptor活化有關，反之，藉由阻斷 α_1 receptor來抑制醒覺中樞，進而改善睡眠障礙。已有研究證實 α_1 blocker (prazosin和naftopidil)具有改善睡眠障礙的效果，其中，naftopidil更可改善夜尿症[1-2]。

α_1 receptor 與下尿路症狀相關性之探討

探討非選擇性和選擇性 α_1 blocker用於良性前列腺肥大之療效差異，結果發現，doxazosin緩釋劑型在國際前列腺症狀積分(International Prostate Symptom Score, IPSS)總分與阻塞性症狀分數的評估結果顯著較佳。此結果意味著：更高選擇性 α_1 blocker(如tamsulosin)的治療效果未優於非選擇性 α_1 blocker(如doxazosin)[5]。

α_1 receptor亞型分佈在泌尿道(α_{1A} receptor)、動脈血管(α_{1B} receptor)和脊髓(α_{1D} receptor)等部位。在夜尿的治療上除了緩解儲尿症狀之外，同時需考量脊髓和大腦方面的問題。進一步探討發現，膀胱出口阻塞(bladder outlet obstruction, BOO)的發生會造成膀胱由 α_{1A} receptor為主轉變為以 α_{1B} receptor為主；出現良性前列腺肥大的前列腺上 α_{1A} receptor的比例增多[3-4]。此種 α_1 receptor亞型的轉變，以及考量到脊髓和大腦的 α_1 receptor分佈狀況，故在藥物的選用上頗有探討的空間。

夜尿症治療藥物之臨床佐證

前瞻性試驗長期追蹤發現，tamsulosin藉由放鬆腎動脈血管，增加日間腎血流，並增加日間的尿液製造量以降低日間的細胞外液容積，而達到減少夜間尿量的效果[6]。一篇交叉試驗比較naftopidil和tamsulosin用於良性前列腺肥大病人的下尿路症狀改善效果，結果發現：具有 α_{1D} selective的naftopidil比tamsulosin在夜尿方面有更好的療效[7]。

關於 α_1 blocker在脊髓上的作用，動物試驗發現naftopidil和tamsulosin有抑制膀胱收縮的效果，而naftopidil對膀胱的靜止時間和肌肉收縮幅度的抑制作用明顯較高。此研究進一步地證實 α_1 blocker對脊髓的抑制，而且 α_{1D} adrenergic receptor antagonists的反應更加明顯[8]。另有多篇研究證實doxazosin單方治療和合併治療皆可改善良性前列腺肥大/下尿路症狀病人的症狀，尤其又以夜尿症狀的效果更顯著[9-10]。

結語

夜尿和一些潛在疾病的關連，可提供臨床治療策略時的參考。上述研究證實doxazosin對於夜尿的臨床效益；除了抑制膀胱收縮抑制之外， α_1 blocker對醒覺中樞的抑制，也有助於改善睡眠障礙。

參考文獻

1. Germain A, Richardson R, Moul DE, et al: Placebo-controlled comparison of prazosin and cognitive-behavioral treatments for sleep disturbances in US Military Veterans. *J Psychosom Res* 2012; **72**: 89-96.
2. Yokoyama O, Aoki Y, Tsujimura A, Takao T, Namiki M, Okuyama A: $\alpha_1(1)$ -adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume. *World J Urol* 2011; **29**: 233-238.
3. Hampel C, Dolber PC, Smith MP, et al: Modulation of bladder alpha1-adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002; **167**:1513-1521.
4. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al: Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: Comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol* 1996; **119**:797-803.
5. Kirby RS: A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003; **91**:41-44.
6. Kojima Y, Sasaki S, Imura M, Kubota Y, Hayashi Y, Kohri K: Tamsulosin reduces nighttime urine production in benign prostatic hyperplasia patients with nocturnal polyuria: A prospective open-label long-term study using frequency-volume chart. *Neurourology Urodyn* 2012; **31**:80-85.
7. Nishino Y, Masue T, Miwa K, Takahashi Y, Ishihara S, Deguchi T: Comparison of two alpha1-adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: A randomized crossover study. *BJU Int* 2006; **97**:747-751.
8. Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ashitomi K, Hatano T, Ogawa Y: Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. *Neurosci Lett* 2002; **328**:74-76.
9. Johnson TM 2nd, Burrows PK, Kusek JW, et al: The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; **178**:2045-2050.
10. Zhang K, Yu W, Jin J, et al: Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system 4 mg vs tamsulosin 0.2 mg on nocturia in Chinese men with lower urinary tract symptoms: a prospective, multicenter, randomized, open, parallel study. *Urology* 2011; **78**: 636-640.