

琥珀酸索利那新治疗儿童膀胱过度活动症的研究概况

巩进伟(综述), 李朝明(审校)

作者单位: 746000 甘肃, 陇南市第一人民医院泌尿外科

作者简介: 巩进伟(1987-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 泌尿外科疾病的诊治。E-mail: gongsir2011@163.com

[摘要] 膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种以尿频、尿急症状为特征的症候群,严重影响儿童的生活,琥珀酸索利那新为新一代毒蕈碱乙酰胆碱(M受体)拮抗剂,对于膀胱逼尿肌具有高选择性,可明显缓解儿童OAB症状,小剂量琥珀酸索利那新用于治疗儿童OAB是安全、有效的。该文就琥珀酸索利那新治疗儿童OAB的研究概况作一综述。

[关键词] 琥珀酸索利那新; 儿童; 膀胱过度活动症

[中图分类号] R 726.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)10-1142-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.10.27

Research progress of solifenacin succinate in treatment of overactive bladder syndrome in children GONG Jin-wei, LI Chao-ming. Department of Urological Surgery, the First People's Hospital of Longnan City, Gansu 746000, China

[Abstract] Overactive bladder syndrome(OAB) is a group of syndromes characterized by frequent urination and urinary urgency, seriously effecting the quality of life in children with OAB. Solifenacin succinate is a new generation of muscarinic acetylcholine receptor(M receptor) antagonist with high selectivity for detrusor, and obviously relieves the symptoms of OAB in children. Small doses of solifenacin treatments for children with OAB are safe and effective. In this paper, we review the research progress of solifenacin succinate in treatment of OAB in children.

[Key words] Solifenacin succinate; Children; Overactive bladder(OAB) syndrome

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是一种以尿急症状为特征的症候群,常伴有尿频和夜尿症状,可伴或不伴有急迫性尿失禁。OAB的发生率随年龄升高而增高。成年人OAB的总患病率为11.8%,其中女性患病率为12.8%,男性为10.8%。2006年日本的一项流行病学调查^[1]表明,儿童的OAB发病率约为17.8%。2009年韩国地区报告^[2-4]显示5~13岁儿童的OAB患病率为16.6%,随着年龄的逐渐增长,患病率有降低趋势,儿童的患病率低于成人。西班牙的抽样调查^[5]发现,6~11岁的儿童,OAB合并夜间遗尿症状的总患病率约为8.0%。目前认为儿童OAB的诱发危险因素有腰骶椎隐裂、微量元素缺乏、恐惧、不当饮食、玩电子游戏等^[6]。OAB的发生机制与膀胱逼尿肌的非自主收缩有关,尿动力学表现为逼尿肌过度活动。本文就琥珀酸索利那新治疗儿童OAB的研究概况作一综述。

1 琥珀酸索利那新的作用机制

抗毒蕈碱药物被认为是治疗OAB的一线药物,临床常用奥昔布宁和托特罗定治疗OAB,这两种药物的多种剂型均有效。琥珀酸索利那新是一种每日服用一次的竞争性毒蕈碱受体拮抗剂,被美国食品和药品管理局于2005年批准上市。目前已在全球40多个国家被许可使用,包括美国、日本和大洋洲国家。琥珀酸索利那新可改善OAB症状(包括尿失禁、尿急和尿频等),且治疗相关性不良事件发生率较低^[7]。目前已知人体有5种M受体亚型(M₁~M₅),其中M₂和M₃受体亚型主要在逼尿肌表达,尽管其中M₃受体在膀胱中仅约占20%,但它是目前已知唯一直接参与膀胱收缩的重要受体。M受体拮抗剂通过选择性作用于膀胱,阻断乙酰胆碱与介导逼尿肌收缩的M受体结合,抑制逼尿肌不自主收缩,从而改善膀胱储尿功能。因此,用于治疗OAB

的 M 受体拮抗剂对 M₃ 受体的选择性作用尤为重要。琥珀酸索利那新是日本安斯泰来公司研发的选择性毒蕈碱 M₃ 受体拮抗剂, 化学名称: (3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3 基(1s)-1-苯基-3,4-二氢异喹啉-2-(1H)-羧酸酯琥珀酸盐, 相对分子量 480.55。琥珀酸索利那新的膀胱选择性在同类药品中最高, 对膀胱的亲合力是唾液腺的 6.5 倍。国外有研究^[8]表明琥珀酸索利那新对 M₃ 受体的亲合力比 M₂ 受体高约 14.2 倍, 而托特罗定与 M₂ 受体和 M₃ 受体的亲合力几乎无差异。因此更好地实现了疗效和不良反应之间的平衡, 其口干等不良反应更少, 耐受性更好。琥珀酸索利那新等 M 受体拮抗剂是 OAB 的一线治疗药物。

2 儿童使用琥珀酸索利那新治疗 OAB 的有效性

琥珀酸索利那新对于成人 OAB 的疗效已得到了肯定。小儿泌尿外科医师经常接触到儿童 OAB, 但儿童使用抗胆碱能药物的合理剂量及安全性并不十分清楚。奥昔布宁治疗 OAB 有效, 但其耐受性差, 托特罗定疗效与奥昔布宁相仿。琥珀酸索利那新是治疗 OAB 的新一代药物, 不良反应少, 难治性 OAB 患儿应用琥珀酸索利那新后可以显著改善其症状, 且药物耐受性良好, 采用可调节剂量用药方案是安全的。Bolduc 等^[9]一项前瞻性开放性研究, 对于排除了神经系统异常(MRI 检查)的 OAB 患者, 经行为治疗无效, 而使用奥昔布宁或托特罗定药物治疗不良反应大。72 例入选患儿(男 30 例, 女 42 例)中, 27 例患者为神经源性膀胱, 其中 11 例采用间断自家清洁导尿, 另 45 例为 OAB, 完成最短 3 个月的随访。治疗初始平均年龄 9 岁, 平均使用琥珀酸索利那新 15.6 个月, 采用琥珀酸索利那新可调节剂量(1.3~10.0 mg)。尿动力学检查显示膀胱容量从(146±64)ml 改善至(311±123)ml, 无抑制逼尿肌收缩力自(70±29)cmH₂O 下降至(20±19)cmH₂O。66 例患儿尿失禁有所改善(干燥 24 例, 明显改善 36 例, 中度改善 6 例)。50 例患儿无不良反应, 轻度不良反应 15 例, 中度不良反应 3 例, 4 例因不良反应退出该研究。4 例患者出现有临床意义的残余尿量(>20%), 耐受性和安全性均可接受。Hoebeke 等^[10]研究纳入年龄 4.5~16.6 岁, 平均 9.2 岁的 138 例(男孩 84 例, 女孩 54 例), 采用 5 mg, 1 次/d 剂量的琥珀酸索利那新治疗, 平均随访 22.59 个月, 治疗 3 个月后, 99 例患儿的尿失禁病情得到缓解, 膀胱容量由治疗前的 50.5~203.0 ml 增加到治疗后的 253.5 ml ($P<0.01$), 增加了 25%; 45 例完全控尿, 39 例夜间

遗尿和白天尿失禁次数减少, 其中 17 例白天完全控尿, 1 例夜间完全控尿, 21 例白天尿失禁和夜间遗尿发生率降低了 50%, 15 例患儿病情未得到控制, 9 例(6.5%) 患儿出现不良反应, 琥珀酸索利那新治疗儿童 OAB 取得良好的效果, 其不良反应取决于药物的摄入量。Lee 等^[11]对韩国诊断为 OAB 的儿童日服用 5 mg 琥珀酸索利那新, 连续服用至少 4 周后对药物的有效性和耐受性作了多中心前瞻性研究。34 例儿童(男 16 例, 女 18 例), 年龄 5~12(7.2±2.3)岁, 在使用药物 12 周之后, 白天排尿次数由(9.4±3.0)次减少到(6.5±2.3)次 ($P<0.01$), OAB 症状评分由(7.7±4.2)分减少到(3.1±3.1)分 ($P<0.01$), 尿急症状完全缓解占 38.9%, 合并尿失禁的患儿从 79.4% 降低到 57.1%。根据 3 d 的排尿记录, 平均膀胱容量由(90.4±44.4)ml 增加到(156.2±67.3)ml ($P<0.01$), 不良反应仅 7 例, 结果提示 5 mg 剂量能有效缓解 OAB 症状, 其耐受性是可接受的。黎灿强等^[12]报道了 78 例原发性夜间遗尿症患儿分组对照实验, 治疗组给予琥珀酸索利那新(5 mg/片, 1/3 片, 1 次/d)干预治疗后, 随访观察 3 个月后结果表明治疗组有效率和复发率均优于对照组, 且治疗组的药物不良发应轻微, 无需停药或特殊处理。在药物安全性方面, 相关报道^[13]琥珀酸索利那新的不良反应发生率显著低于托特罗定。Chancellor 等^[14]研究证实琥珀酸索利那新在治疗托特罗定治疗无效且残余尿(PVR)增加的 OAB 患儿, 症状得到改善且 PVR 也明显减少。陈敏等^[15]对 1 例 4 岁患儿行后尿道瓣膜切除术后 OAB 并发上尿路积水患儿, 膀胱造瘘术后给予琥珀酸索利那新 1.7 mg(5 mg/片), 1 次/d 口服, 2 个月后复查上尿路积水消失, 随访 13 个月无口干、便秘、视觉模糊等不良反应, 研究证实琥珀酸索利那新能够通过缓解膀胱高压, 减少膀胱无抑制性收缩, 安全有效地减轻下尿路梗阻 OAB 患儿的上尿路积水。

3 儿童使用琥珀酸索利那新治疗 OAB 的安全性

服用抗胆碱能药物常伴有较明显的口干、便秘、视物模糊等轻度抗胆碱副作用, 严重时可能引发感染、恶心呕吐、瘙痒皮疹、眩晕嗜睡、呼吸障碍等中度抗胆碱副作用。周岩和古德强^[16]观察琥珀酸索利那新用于小儿尿道下裂术后膀胱痉挛的安全性, 30 例患儿口服安全剂量的琥珀酸索利那新(1 次/d, 3 mg/次), 服药期间出现 4 例口干、3 例视觉模糊等轻度不良反应, 未出现感染、恶心呕吐、瘙痒皮疹、眩晕嗜睡、呼吸障碍等严重不良反应。其中, 琥珀酸索利那新

常见副作用口干发生率为 15.2%，表明小儿口服适量琥珀酸索利那新治疗尿道成形术后膀胱痉挛不会引发严重不良反应，临床应用比较安全。一项随机双盲对照研究^[17]评价了口服琥珀酸索利那新混悬剂每天 1 次的安全性和有效性：从 2012-06 ~ 2014-01，共 16 个国家参与，研究纳入诊断为 OAB 的 5 ~ 12 岁儿童和 12 ~ 18 岁青少年，患者全程进行排尿训练（定时排尿，7 次/d），经过 2 周的洗脱期及 2 周的安慰剂治疗后，仍然符合纳入和排除标准的患者进入研究。琥珀酸索利那新被证实针对儿童 OAB 疗效明显，且副作用可耐受，可以推荐用于儿童 OAB 的治疗。Newgreen 等^[18]对长期使用琥珀酸索利那新药物治疗 OAB 的儿童和青少年的安全性和有效性做了双盲对照试验，发现 119 例儿童患者中和 29 例青少年患者中不良反应发生率分别为 34.7% 和 37.9%，最常见的不良反应为便秘（11.9%）、心电图 QT 间期延长（8.5%）、口干（4.2%）。在儿童患者中，心电图 QT 间期延长者占 13.8%；青少年患者中出现恶心症状者占 6.9%。10.2% 的儿童患者和 13.8% 的青少年患者因不良反应退出研究，然而退出研究组的儿童及青少年中未发现有尿潴留或 PVR 增多的情况。有 2 例出现头晕症状，但无与药物相关的中枢神经系统表现。结果显示，使用 52 周琥珀酸索利那新治疗的儿童和青少年患者有很好的耐受性和安全性。研究证明^[19]琥珀酸索利那新对逼尿肌的作用剂量为 5 ~ 10 mg，只有在高剂量（10 mg）时才对唾液分泌发挥作用，故与应用其他 M 受体拮抗剂比较，琥珀酸索利那新在有效缓解 OAB 症状的同时，口干的发生率更低。马江等^[20]发现，服用琥珀酸索利那新组患者与酒石酸托特罗定组患者均出现了口干、视觉模糊及便秘等副作用，但琥珀酸索利那新组患者口干及便秘发生例数明显少于酒石酸托特罗定组，结果提示服用琥珀酸索利那新是安全的。刘书航等^[21]在琥珀酸索利那新和托特罗定治疗 OAB 的比较研究中发现，琥珀酸索利那新组的最大尿流率、残余尿量、日间排尿次数、急迫性尿失禁次数和夜尿次数均较托特罗定组明显改善，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），这说明琥珀酸索利那新在起到治疗 OAB 作用的同时可减轻药物不良反应的发生，临床值得推广。一项 Meta 分析^[22]表明，琥珀酸索利那新在改善 24 h 排尿次数及每次尿量方面均优于托特罗定，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），其不良反应与托特罗定相比，琥珀酸索利那新组口干发生率低 50%，同时还发现琥珀酸索利那新组并未出

现尿潴留，安全性较高。此外，琥珀酸索利那新在治疗儿童 OAB^[23]、儿童尿道下裂术后膀胱痉挛^[24]等方面均取得良好的治疗效果。琥珀酸索利那新在小儿用药过程中虽然部分患儿出现了不良反应，但症状均比较轻微，多数患者均可耐受^[25]。琥珀酸索利那新联合行为训练在儿童原发性单症状性遗尿症治疗分析中观察到少量不良反应，但缓解快，不影响日常生活^[26]。Hsiao 等^[27]研究显示琥珀酸索利那新对心率无明显影响。国外相关文献^[28]利用双盲法对琥珀酸索利那新与托特罗定的疗效及安全性做了对比研究，结果发现琥珀酸索利那新对小儿夜尿次数、尿频症状有明显缓解作用，且不良反应显著减少，安全性高。Herbison 等^[29]对托特罗定、奥昔布宁、曲司氯铵、琥珀酸索利那新等做了相关系统评价，结果显示 M 受体拮抗剂可使 OAB 患者残余尿量有所增加，但与安慰剂组比较仅增加了 4 ml，差异无统计学意义。

4 结语

综上所述，琥珀酸索利那新治疗儿童 OAB 疗效确切，不良反应少。目前，琥珀酸索利那新国内外尚未被批准用于患儿，其有效性和安全性仍在研究之中。故在对患儿使用前，需申请得到医院伦理委员会的批准，同时和家属沟通签订知情同意书，在使用过程中，应密切观察患儿有无异常反应，以便及时停药和恰当处理。

参考文献

- 1 Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study[J]. BJU Int, 2001, 87(9): 760 - 766.
- 2 Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management[J]. J Urol, 2006, 175(3 Pt 2): S5 - S10.
- 3 姚亚雄, 文建国. 儿童膀胱过度活动症诊疗新进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2010, 31(11): 875 - 878.
- 4 Chung JM, Lee SD, Kang DI, et al. Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5 - 13 years old: a nationwide multicenter study[J]. Urology, 2009, 73(1): 63 - 67.
- 5 Kuo HC. Videourodynamic characteristics and lower urinary tract symptoms of female bladder outlet obstruction[J]. Urology, 2005, 66(5): 1005 - 1009.
- 6 范美丽, 张杰, 伊长英, 等. 儿童膀胱过度活动症的发病危险因素及综合治疗效果研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 624 - 626.
- 7 Cardozo L, Liseo M, Millard R, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily anti-muscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder[J]. J Urol, 2004, 172(5 Pt 1): 1919 - 1924.

- 8 Sussman DO. Overactive bladder; treatment options in primary care medicine[J]. J Am Osteopath Assoc, 2007, 107(9): 379-385.
- 9 Bolduc S, Moore K, Nadeau G, et al. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children[J]. J Urol, 2010, 184(4 Suppl): 1668-1673.
- 10 Hoebeke P, De Pooter J, De Caestecker K, et al. Solifenacin for therapy resistant overactive bladder[J]. J Urol, 2009, 182(4 Suppl): 2040-2044.
- 11 Lee SD, Chung JM, Kang DI, et al. Efficacy and Tolerability of Solifenacin 5 mg Fixed Dose in Korean Children with Newly Diagnosed Idiopathic Overactive Bladder; a Multicenter Prospective Study[J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(2): 329-334.
- 12 黎灿强, 邱敏捷, 徐乐. 应用小剂量索利那新治疗小儿遗尿症的体会[J]. 天津医药, 2015, 43(4): 436-438.
- 13 Wu SL, Xiao YX, Duan JH, et al. Efficacy and safety of Solifenacin in the treatment of patients with urgency and urge incontinence[J]. Chin J Urol, 2009, 30(9): 630-634.
- 14 Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K, et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study[J]. Clin Ther, 2008, 30(10): 1766-1781.
- 15 陈敏, 汪良, 韩晓敏, 等. 索利那新治疗小儿下尿路梗阻导致膀胱过度活动症一例报告并文献复习[J]. 中华泌尿外科杂志, 2012, 33(4): 293-295.
- 16 周岩, 古德强. 琥珀酸索利那新治疗小儿尿道下裂术后膀胱痉挛有效性及安全性研究[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2017, 18(2): 228-231.
- 17 杨林, 贺大林. Eur Urol: 索利那新在儿童及青少年膀胱过度活动症患者中的应用: 一项Ⅲ期随机双盲对照临床研究的结果[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(3): 222.
- 18 Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder[J]. J Urol, 2017, 198(4): 928-936.
- 19 Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(2): 167-174.
- 20 马江, 李小顺, 董维平, 等. 琥珀酸索利那新片治疗膀胱过度活动症的效果分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6100-6102.
- 21 刘书航, 黄涛, 尔启东, 等. 抗胆碱能药物索利那新和托特罗定治疗膀胱过度活动症的比较研究[J]. 临床医学, 2016, 36(1): 17-18.
- 22 任瑞民, 成建军, 杨光华, 等. 索利那新和托特罗定治疗膀胱过度活动症的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(7): 912-916.
- 23 M受体拮抗剂临床应用专家共识编写组. M受体拮抗剂临床应用专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35(2): 81-86.
- 24 郭立华, 张谦, 范应中, 等. 索利那新治疗小儿尿道下裂术后膀胱痉挛的疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(6): 454-457.
- 25 陈海琛. 索利那新治疗小儿尿道下裂术后膀胱痉挛的有效性及其安全性分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(2): 91-94.
- 26 陈涛, 闫跃强, 杨宁宁, 等. 索利那新联合行为训练在儿童原发性单症状性遗尿症治疗中的应用分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(7): 1157-1159.
- 27 Hsiao SM, Chang TC, Wu WY, et al. Comparisons of urodynamic effects, therapeutic efficacy and safety of solifenacin versus tolterodine for female overactive bladder syndrome[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(8): 1084-1091.
- 28 Nevés T. Nocturnal enuresis - theoretic background and practical guidelines[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(8): 1207-1214.
- 29 Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, et al. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review[J]. BMJ, 2003, 326(7394): 841-844.

[收稿日期 2018-06-11][本文编辑 潘洪平 韦颖]

《中国临床新医学》杂志诚征广告启事

《中国临床新医学》杂志为国家卫生健康委员会主管, 由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(月刊, 国内外公开发行)。本刊诚征各种药品、医疗器械、医疗耗材等宣传广告。有意者请与本刊联系。

本刊地址: 广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内, 联系电话: 0771-2186013。

E-mail: zglcxyzz@163.com, 联系人: 韦颖。

· 本刊编辑部 ·