

# 曲司氯铵治疗逼尿肌过度活动症

莫其聪<sup>a</sup>, 廖利民<sup>b</sup>, 李东<sup>b</sup>

[摘要] 曲司氯铵作为一种抗胆碱药物,有着良好的水溶性和周围的非选择性抗胆碱能活性,可以减弱膀胱逼尿肌收缩,降低其紧张度,显著增加膀胱容量,提高膀胱顺应性。多中心研究表明,该药的效能与奥西布宁相当,而优于托特罗定。曲司氯铵有与其他抗胆碱药物同样的不良反应,但由于其结构特点,无中枢系统毒性,在神经泌尿康复方面具有一定的作用。

[关键词] 逼尿肌过度活动症;尿失禁;脊髓损伤;最大膀胱容量;曲司氯铵;综述

**Application of Trospium Chloride in Treatment of Overactive Bladder (review)** MO Qi-cong, LIAO Li-min, LI Dong. The Department of Medicament, Beijing Charity Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

**Abstract:** Trospium chloride is an anticholinergic agent with predominantly peripheral nonselective antimuscarinic activity and water solubility. It has potential therapeutic value in decreasing detrusor contractility and tonicity, so as to increase predominantly mean maximal bladder capacity and compliance. Multicenter studies showed that the tolerability and efficacy of trospium chloride was as same as oxybutynin and better than toterodine. Adverse events of trospium chloride is the same as other anticholinergic agents, however its specially constitutional feature so as not to have toxicity to central nervous system. Trospium chloride has potential therapeutic value in the neurourological rehabilitation.

**Key words:** overactive bladder; incontinence; spinal cord injury; maximal bladder capacity; trospium chloride; review

[中图分类号] R971 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)08-0750-03

[本文著录格式] 莫其聪,廖利民,李东. 曲司氯铵治疗逼尿肌过度活动症[J]. 中国康复理论与实践,2007,13(8):750—752.

下尿路储尿是通过神经体液因素共同作用完成的,由膀胱肌肉的机械活动而实现,最终体现在膀胱尿道流体力学的变化

上。因神经系统疾病所致的膀胱尿道功能障碍,临床症状常表现为尿失禁。在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者主要的致死因素中,上尿路损害约占43%~75%<sup>[1]</sup>。保护上尿路功能及处理尿失禁的首要问题是治疗逼尿肌过度活动。治疗脊髓损伤性逼尿肌过度活动最常用的药物是抗胆碱能制剂。笔者在本文中所阐述的曲司氯铵也是一种抗胆碱能药物,在欧洲十

作者单位:中国康复研究中心北京博爱医院 a.药剂科;b.泌尿外科,北京市100068。作者简介:莫其聪(1947-),男,广东广州市人,副主任医师,主要从事药剂、泌尿科的临床药学研究。

多年前已开始使用<sup>[2]</sup>,其结构类似普鲁本辛,与其他的抗胆碱药物有较大的区别。该药 2004 年由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)审批通过上市,并由德国药厂生产,商品名 Sancture<sup>TM</sup>,英文名 Trosipium Chloride<sup>[3,4]</sup>,国内商品名为顺睦利,中文名为曲司氯铵。

### 1 药物化学

曲司氯铵是一种抗胆碱药物,化学结构是四价铵化合物,化学名为螺环[8-氮阳离子二环[3,2,1]辛烷-8,1'-吡咯烷]-3-[(羟二苯基-乙酰基)-氧]氯(1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-(9Cl),分子式为 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>3</sub>,分子量 427.97,常态为无色或淡黄色结晶型固体,水溶性优良(水中溶解度约 1 g/2 ml)<sup>[3-5]</sup>,片剂为光滑的黄棕色包衣片。

### 2 药代动力学

曲司氯铵的极性高,水溶性好,口服后能迅速溶解在胃肠黏膜中,于小肠上部吸收,但生物利用度低,吸收率不足 10 %<sup>[4]</sup>,用药后 5 ~ 6 h,达到血浓度峰值。该药口服剂量为 20 ~ 60 mg,药代动力学参数如一次给药后的最大血药浓度(maximum concentration, C<sub>max</sub>)、药物浓度对时间曲线下总面积(area under the curve, AUC)与药物剂量呈依赖性<sup>[5-7]</sup>。单剂量口服时,这些参数有很大的个体差异<sup>[4]</sup>,其中吸收及排泄参数变异系数高达 45 % ~ 65 %。静脉给药时参数个体差异明显变小。生物利用度低可能因其分子极性大,口服后阳离子迅速溶解于胃肠黏膜后与其中的带负电荷羧基相结合,同时分子亲水性强,致使其不被肠管细胞摄取;而已进入肠管细胞的分子,还可能被膜上的 P-糖蛋白泌出细胞膜外又重新进入肠管<sup>[8]</sup>。当与高脂肪含量的食物同服时,该药的生物利用度更低,以至 C<sub>max</sub>、AUC 降低至空腹的 70 % ~ 80 %。所以,该药适合餐前服用<sup>[3]</sup>。体外实验表明,在治疗范围内,该药的血浆蛋白结合率为 50 % ~ 85 %。

Sandage 等的研究显示,肝功能不全者对该药的体内运行无影响<sup>[7]</sup>。该药的药物原形约有 15 % 经肝脏代谢成螺环乙醇和氧还性产物。实验显示,未见轻、中度肝损伤影响除 C<sub>max</sub> 以外的 AUC 等药动学参数<sup>[5,7]</sup>。虽未见重度肝损害的相关研究,但长期服用仍要监测并适时做剂量调整。该药以原形 80 % 通过肾脏排泄,因此肾功能对其代谢影响颇大。老年人因随年龄增大肾功能逐渐衰减,因此该药的排泄可能会受到极大影响。健康老年人如肌酐清除率 < 30 ml/min, AUC 和 C<sub>max</sub> 将分别增加 4.5 倍和 2 倍,药物自体内消除半量所需时间(t<sub>1/2</sub>)可延长至 33 h。此时的处方剂量必须调整到 < 20 mg/d<sup>[4,8]</sup>。对慢性肾衰患者,须同样处置。严重肾功能不全时的推荐剂量为隔日 1 次,10 mg 或 20 mg 口服。

### 3 药理作用

人工合成的曲司氯铵是托品酸衍生物,为乙酰胆碱受体阻滞剂,通过与内源性神经递质乙酰胆碱竞争性结合突触后膜的 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 受体而起作用,可解除膀胱平滑肌的收缩,降低其紧张度,增加最大膀胱容量(maximal bladder capacity, MBC)和首次逼尿肌收缩容积<sup>[8]</sup>。该药因脂溶性低不易通过血脑屏障,不产生中枢神经系统的副作用,如注意力不集中、睡眠障碍、嗜睡<sup>[6-10]</sup>等。在治疗范围内,该药对 N 受体具有的亲和力可以忽略不计<sup>[4,8]</sup>。该药还可因降低副交感神经张力,祛除平滑肌痉

挛,有效解除胆管、胃肠管、泌尿道所引起的疼痛,同时抑制肌张力亢进状态。

### 4 临床观察

Stohrer 等选择因脊髓损伤导致逼尿肌反射亢进的患者,进行双盲、安慰剂对照试验,共 55 例,试验组 27 例(20 mg, Bid)、安慰剂组 28 例,连续 3 周,试验前 2 周完全停用任何抗胆碱药,试验结果表明,该药能显著增加 MBC,提高膀胱顺应性,减少最大逼尿肌压力<sup>[9]</sup>。Alloussi 等选择逼尿肌不稳定患者,进行为期 3 周双盲安慰剂对照的试验,试验组 210 例(20 mg, Bid)、安慰剂 99 例,结果该药能增加 MBC 和初次逼尿肌不稳定收缩容量,而两组被试的最大尿流率、残余尿差异均无显著性意义<sup>[11]</sup>。Carodozo 等选择伴尿急、尿频、逼尿肌不稳定的患者,随机分两组,各 104 例,试验组服用曲司氯铵(20 mg, Bid),连续 21 ~ 24 d,观察前禁用任何抗胆碱药,结果试验组用药后 MBC、首次不稳定收缩容量增加,而在改善膀胱顺应性、减少最大逼尿肌压力方面两组的差异无显著性意义<sup>[12]</sup>。Zinner 等使用曲司氯铵治疗急性尿失禁患者,试验对象随机双盲分为 262 例和 261 例两组,连续观察 12 周,分别在第 1、4、12 周进行疗效测定,结果表明,试验组尿频、尿急次数显著降低,尿急时尿量明显增加;两组的尿失禁消失并能自主控尿者的比例分别为 21 % 与 11 %,差异有显著性意义<sup>[13]</sup>。

一项以安慰剂作对照,曲司氯铵作试验进行的 55 ~ 523 例不等的系列临床研究,试验对象为脊髓损伤致逼尿肌反射亢进者、特发性逼尿肌不稳定者、伴尿频、尿急的逼尿肌不稳定和急性尿失禁患者等,用量为 20 mg, Bid,观察时间为 3 ~ 12 周,结果患者的 MBC 均显著增加,每日尿急、尿频、尿失禁次数及程度均明显降低,生活质量得到有效改善,而最大尿流率、残余尿量、膀胱顺应性、首次不稳定收缩容量等与安慰剂组的差异无显著性意义。Maderbacher 等也以脊髓损伤神经源性逼尿肌过度活动患者为试验对象,将该药与奥昔布宁作比较,前者 52 例(20 mg, Bid)、后者 43 例(5 mg, Tid),结果在试验 2 周内,与基础值相比,两药的疗效相同,患者的 MBC 显著增加,且两组患者的尿流率、残余尿差异无显著性意义<sup>[14]</sup>。Halaska 等也选择奥昔布宁(5 mg, Tid)对急性尿失禁患者进行临床试验,观察试验组(20 mg, Bid) 276 例与对照组 90 例的疗效差别,为期 52 周,结果试验组患者的 MBC 显著增加,每日尿失禁次数显著减少<sup>[15]</sup>。吴士良等选择奥昔布宁做对照,采用随机双盲双模拟多中心试验设计,评价该药对膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)的治疗效果,曲司氯铵组(20 mg, Bid) 69 例,奥昔布宁组(5 mg, Tid) 64 例,观察 6 周,结果两组患者的排尿次数减少值、平均尿失禁减少值和每次尿量增加值的差异无显著性意义,但不良反应总发生率及口干发生率曲司氯铵组为 23.6 %,明显低于奥昔布宁组的 68.1 %<sup>[16]</sup>。Andersson 报道,有人以托特罗定及安慰剂作对照试验,治疗尿急伴尿失禁患者,试验对象共 234 例,随机分为曲司氯铵组(20 mg, Bid)、托特罗定组(2 mg, Bid)和安慰剂组,观察期 3 周,结果曲司氯铵组和托特罗定组患者的 MBC 增加值、尿频尿急减少次数等差异无显著性意义<sup>[17]</sup>。Todorova 比较了曲司氯铵、奥昔布宁和托特罗定治疗膀胱过度活动症的效能,受试者共 64 例,分 4 组,重点比较三种药品对中枢神经的副作用,结果奥昔布宁的中枢神经副作用最大,曲司氯铵最小<sup>[10]</sup>。以上两种或三种抗胆碱能药短时期的试

验表明,曲司氯铵与奥昔布宁及托特罗定的疗效是近似的,均能增加 MBC,降低最大逼尿肌压力和残余尿量。2 周和 3 周的短期给药结果显示,三种药都能够快速起效,控制症状,减少尿频、尿急次数;52 周的观察结果显示,曲司氯铵的效能和奥西布宁相当,优于托特罗定,不良反应比对照组小。

## 5 安全性及不良反应

该药可表现抗胆碱能药物副作用。常见不良反应有口干、便秘、消化不良和头痛等(>1%);偶见(<1%)多系统多方面的影响,如排尿障碍、心动过速、腹泻、腹痛、呼吸困难、视觉调节障碍、过敏反应、水肿、转氨酶升高等。动物试验未发现致癌、致畸、致突变等反应<sup>[4,18]</sup>。在超大剂量时,该药可降低大鼠胎仔存活率。

该药的禁忌证包括:尿潴留、前列腺肥大、青光眼、心动过速、严重溃疡性结肠炎、重症肌无力、需透析的肾功能不全,以及对抗胆碱药物过敏等。12 岁以下儿童因不能确定安全性和效能而禁用该药。虽该药在实验动物研究中未显示胚胎毒性,但孕妇、哺乳期妇女用药需遵医嘱。文献报道曲司氯铵的个体差异很大<sup>[4]</sup>,笔者在对脊髓损伤尿失禁患者的随访中也观察到相似结果(文章待发表)。此外,该药对脊髓损伤尿失禁患者存在抗阿托品现象<sup>[19]</sup>。目前,口干发生率已成为测定曲司氯铵不良反应的主要指标之一<sup>[16,20]</sup>。

## 6 药物相互作用

由于该药易引起口干、便秘、视觉障碍等不良反应,故应避免与其他抗胆碱药(如抗抑郁药、吩噻嗪类、单胺氧化酶抑制剂、抗组胺药、拟交感药等)合用,以免加重反应。该药主要通过肾小球滤过和肾小管消除,因而易与主要从肾单位通道排出的药物(主要有吗啡、二甲双胍、地高辛等)发生相互作用。体外实验显示,该药可影响与药物代谢有关的 P450 代谢酶;但亦有文献报道该药对此类酶的活性无影响<sup>[8]</sup>。总之,口服该药时要注意对以下酶的作用,包括 1A2、2A6、3A4、2C9、2C19、2D6、2E1 等,特别是增加药物剂量对 CYP 2D6 的抑制。该药能影响胃肠的动力和分泌,因此在口服时会影响其他药物、食品的吸收,降低其正性动力作用,此性状与普鲁本辛相似<sup>[21]</sup>。

## 7 应用前景

曲司氯铵在美国已上市两年,在中国的大规模临床应用则刚开始。从目前的资料了解到,该药确实对脊髓损伤性逼尿肌过度活动有治疗效果,而且还可用于内脏平滑肌痉挛造成的绞痛,辅助治疗胃溃疡和胆道、尿路结石,其不良反应与传统的抗胆碱药相同,有明显的个体差异,有抗阿托品反应。曲司氯铵的优点是可提高患者的耐受力,突出的优点是不进入中枢神经系统,这正是四价铵盐结构的特点,没有相应的中枢毒性。就这点而言,可能将会拓宽该药的使用领域和开发价值。

## [参考文献]

- [1] 郭应禄,杨勇. 尿失禁[M]. 济南:山东科学技术出版社,2003:272.
- [2] Stohrer M, Bauer P, Giannetti BM. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries[J]. Urol Int,1991;ncbi.nlm.nih.gov.
- [3] Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder[J]. Drug,2004,64(21):2433—2446.
- [4] Madaus AG. Troisdorf Manufacturer. Prescribing Information: FDA approved label for Sanctura™ 20 mg tablets in NAD 21-595.[EB/OL].(2004-5-28)[2005-11-02].http://www.fda.gov/cder/foi/la-

bel/2004/21595-1bl.pdf.

- [5] Schroder S, Jetter A, Zaigler M, et al. Absorption pattern of trospium chloride along the human gastrointestinal tract assessed using local enteral administration[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2004,42(10):543—549.
- [6] Schladtitzkeil G, Spahn H, Mutschler E. Determination of the bioavailability of the quaternary compound trospium chloride in man from urinary excretion data[J]. Arzneimittelforsch,1986,6(6):984—987.
- [7] Sandage B, Najarian N, Lasseter K. The effect of hepatic disease on the pharmacokinetics of trospium chloride[C]//Program and Abstracts of the Annual Meeting of the International Continence Society. Paris, France:Indevus Pharmaceuticals Inc,2004:584.
- [8] 罗景慧,杨迎暴. 曲司氯铵—治疗伴有急性症状的膀胱过度活动症的新药[J]. 中国新药与临床杂志,2006,25(6):466—469.
- [9] Stohrer M, Bauer P, Glanetti BM, et al. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial[J]. Urol Int,1991,47(3):138—143.
- [10] Todorova A, Vendeheid Guth B, Dimofel W. Tolterodine, trospium chloride and oxybutynin on the central nervous system[J]. J Clin Pharmacol,2001,40(16):636—644.
- [11] Alloussi S, Laval KU, Eckert R, et al. Trospium chloride (Spasmo-lyt) in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled study[J]. J Clin Res,1998,1:439—451.
- [12] Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial[J]. BJU Int,2000,85(6):659—664.
- [13] Zinner N, Gittelman M, Harris R, et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial[J]. J Urol,2004,171(6 Pt 1):2311—2315.
- [14] Maderbacher H, Stohrer M, Richter, et al. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia[J]. Br J Urol,1995,75(4):452—456.
- [15] Halaska M, Ralph PH G, Wiedemann A, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability[J]. World J Urol,2003,20(6):392—399.
- [16] 吴士良,张小东. 曲司氯铵治疗膀胱过度活动症的多中心临床研究[J]. 中国新药杂志,2002,11(3):227—229.
- [17] Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder[J]. Lancet Neurol,2004,3(1):46—53.
- [18] Frohlich G, Bulitta M, Strosser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo controlled, randomized, double-blind, multi-center clinical trials on the efficacy and safety of 20 mg trospium chloride twice daily[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2002,40(7):295—303.
- [19] 金锡御,宋波. 临床尿动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003.
- [20] Chancellor MB, Appell RA, Sathyan G, et al. A Comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate[J]. Clin Ther,2001,23:753—760.
- [21] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:446.

(收稿日期:2007-04-23)