

膀胱過動症的藥物治療

文 / 賴俊儒藥師
柯榮川組長審閱

什麼是膀胱過動症？

膀胱過動症（overactive bladder）是一種膀胱過度敏感或不自主收縮所造成的臨床症候群。患者的主訴除了尿急（urinary urgency）之外，也經常伴隨頻尿（urinary frequency）及夜尿（nocturia）或合併急迫性尿失禁（urge incontinence）的發生。依據國際尿失禁組織（International Continence Society）的定義，「尿急」是一種突然想解尿的強烈感覺；「頻尿」則代表 24 小時內的排尿次數超過 8 次；「夜尿」是指晚上睡著後又得起床解尿的狀況超過 2 次；如果尿急的感覺無法控制且發生漏尿的情形，這種問題便稱之為「尿失禁」。雖然膀胱過動症不會奪走你的性命，但卻能無時無刻折磨你的人生。因為「尿失禁」就像是一顆不定時炸彈，讓患者不敢隨意出門，進而影響了社交活動；「夜尿」不但中斷睡眠，也會干擾性生活與情緒；而「頻尿」、「尿急」造成患者疲於奔命，更提高老人家發生跌倒或骨折的危險性。

膀胱過動症的發生原因：

人體的排尿機制十分複雜，其正常運作必需靠大腦皮質、腦幹、脊髓、膀胱傳出與傳入神經、以及下泌尿道周圍解剖構造之間相互協調整合，只要某個環節出錯，都有可能導致膀胱功能產生障礙。造成膀胱過動症的原因很多（表 1），不過病理生理機轉大致可分為「神經系統損傷」、「膀胱平滑肌發生結構或功能異常」以及「膀胱出口阻塞」三大類。

（1）神經系統損傷：由於大腦皮質會抑制膀胱的敏感性與收縮功能，因此中風、阿茲海默症、多發性硬化症以及帕金森氏症等大腦損傷的患者經常會伴隨膀胱過動的發生；另外，動物與人體實驗顯示，脊髓受損會使 capsaicin-sensitive C-fiber 的活性增加，進而導致膀胱過度敏感並產生不自主的收縮反射。

（2）迫尿肌功能異常：研究發現，即使在正常的神經調控下，某些病人的膀胱還是常有自發性，類似腸胃道之機械性收縮的現象，這種異常的迫尿肌對乙醯膽鹼的反應性會增加，gap junction 發生改變，而且肌肉的電生理學也會不正常。

（3）膀胱出口阻塞：目前證實膀胱出口阻塞會造成迫尿肌肥大與接受器分佈的改變，可能與膀胱的過動有密切關係，故臨床上尿道阻塞與攝護腺肥大的患者，其膀胱過動症的好發率很高。

表一、造成膀胱過動症的原因與病理生理機轉

Table 1. (Continued.)		
Conditions	Mechanisms or Effect	Implications for Management
Systemic conditions		
Congestive heart failure, venous insufficiency	Volume overload can contribute to urinary frequency and nocturia when patient is supine.	Proper timing of diuretics may ameliorate symptoms. Use of leg elevation, support hose, and salt restriction may be helpful.
Diabetes mellitus	Poor blood glucose control can contribute to osmotic diuresis and polyuria.	Improved blood glucose control may ameliorate symptoms.
Sleep disorders (sleep apnea, periodic leg movements)	Sleep disorders can contribute to nocturia.	Reports of sleep disruption or heavy snoring may require further evaluation.
Abnormalities of arginine vasopressin	Impaired secretion or action of vasopressin may cause polyuria and nocturia.	Carefully selected patients may benefit from desmopressin therapy.
Functional and behavioral conditions		
Excess intake of caffeine, alcohol; polydipsia	Polyuria and urinary frequency can result.	Modification of fluid intake is critical for successful management.
Poor bowel habits and constipation	Fecal impaction can contribute to symptoms.	An appropriate bowel regimen will reduce the incidence of fecal impaction.
Impaired mobility (e.g., in patients with degenerative joint disease, Parkinson's disease, severe osteoporosis, or muscle weakness)	Impaired mobility can interfere with toileting ability and precipitate urge incontinence.	Treatment of underlying disorders, including physical therapy, should be optimal; the use of urinals, bedside commodes, and bedpans can be helpful.
Psychological conditions	Chronic anxiety and learned voiding dysfunction can cause symptoms of overactive bladder.	The diagnosis should be considered on the basis of a patient's history and physical examination.
Side effects of medication		
Diuretics, especially rapid-acting agents	Diuretics cause a rapid increase in bladder volume, which may precipitate urgency and detrusor overactivity.	Changing to a longer-acting diuretic, altering the timing of the dose, or discontinuing the drug, if appropriate, can ameliorate symptoms.
Anticholinergic agents, narcotics, calcium-channel blockers	These agents decrease bladder contractility and may cause urinary retention, with a decreased functional bladder capacity.	Such drugs should be discontinued whenever feasible.
Cholinesterase inhibitors	These agents could theoretically contribute to detrusor overactivity by increasing acetylcholine levels.	No clinical studies have documented such effects, but they should be considered in patients in whom symptoms develop after the initiation of one of these agents.

參考文獻：NEJM. 2004; 350(8):786-99.

膀胱過動症之藥物治療：

由於逼尿肌的排尿功能主要是透過副交感神經來調控，因此「抗膽鹼藥物」是目前治療膀胱過動症的主流。人體內的 muscarinic receptor 可分為五種亞型（表二），其中與膀胱功能比較有關的是 M₂ 和 M₃ receptor。雖然 M₂ receptor 在數量上遠多於 M₃ receptor，但就膀胱的收縮反應而言，M₃ receptor 卻扮演更重要的角色。使用「抗膽鹼藥物」能有效抑制逼尿肌過度收縮、增加膀胱容量、延長蓄尿時間、改善日夜頻尿，減少尿急與急迫性尿失禁，但最大缺點莫過於此類藥品遍及全身之抗乙醯膽鹼活性所引發的副作用，包括口乾、頭痛、消化不良、便秘、乾眼、視覺模糊、認知功能損害與心跳加速等；不良反應可能比疾病本身更惱人，並導致患者的停藥。因此，用藥選擇必須兼顧臨床治療效果與病人的耐受性。現今市面上只有五種藥物獲得美國食品藥物管理局的核准，可以用來治療膀胱過動症，它們全都屬於抗膽鹼作用劑。簡介如下：

（1）oxybutynin：此藥同時具備抗膽鹼（M₁ 和 M₃ receptor 選擇性）、平滑肌弛緩與局部麻醉作用，在過去三十年裡曾是治療膀胱過動症的優先選擇。不過由於 oxybutynin 能通過血腦障壁，使老年患者出現認知障礙；而且還有嚴重的口乾副作用（87%），以致患者中途停藥的比例很高（80%患者無法持續使用超過六個月）。oxybutynin 價格便宜，效果卓越，很適合患者在臨時出遠門或晚上就寢前採需要時服用。近年來 oxybutynin 陸續有緩釋型口服錠（Ditropan® XL）及貼片劑型（Oxytrol®）問世，不僅使用更方便，口乾的副作用也比短效劑型降低許多。

（2）tolterodine（Detrol®）：於 1998 年核准上市，雖然沒有明顯 muscarinic receptor 亞型的選擇性，但動物實驗顯示 tolterodine 對膀胱的組織親和力比唾液腺高；臨床試驗也證實，tolterodine 的口乾副作用（20–25%）比 oxybutynin 來的少，而治療效果則與 oxybutynin 相當。tolterodine 有短效（Detrol®）與緩釋（Detrol® LA）兩型，緩釋型膠囊無論在臨床效果、方便性與副作用各方面表現皆優於短效劑型。

（3）trospium（Sanctura®）：在膀胱過動症的治療藥物中，trospium 是唯一一個屬四級胺化合物的抗膽鹼藥物，不易穿透血腦屏壁而產生認知障礙，主要作用在週邊 M₁ 和 M₃ receptor。在歐洲，trospium 已上市二十年，但美國一直到 2004 年才核准使用。臨床試驗顯示，trospium 20mg bid 的效果與 oxybutynin 5mg bid 或 tolterodine 2mg bid 類似。

（4）darifenacin（Enablex®）：是專門為治療膀胱過動症而研發出選擇性的抗 M₃ receptor 藥物，對於缺乏 M₃ receptor 的器官如腦和心臟等幾乎沒有影響；由於唾液腺及消化器官內含有 M₃ receptor，所以使用 darifenacin 仍可能發生口乾（20.2%，7.5mg dose）與便秘（14.8%）的副作用。

（5）solifenacin（VESicare®）：是一個新型且長效的抗乙醯膽鹼作用劑，於 2004 年 11 月被美國食品藥物管理局核准用於治療膀胱過動症，它能選擇性阻斷 M₁ receptor 以及位於膀胱裡的 M₃ receptor。根據動物實驗的結果顯示，抗膽鹼藥

物對膀胱組織的選擇性大小依次為：solifenacin > tolterodine > oxybutynin = darifenacin = atropine，故推論 solifenacin 的口乾副作用可能會比其它抗膽鹼藥物少。

(6) propiverine：此藥具有抗膽鹼與拮抗鈣離子的作用，故能弛緩膀胱平滑肌。研究證實，以 propiverine 15mg bid 治療膀胱過動症，其臨床效果、患者耐受性及生活品質的改善程度與 tolterodine 2mg bid 相當，而口乾副作用的發生率比使用 oxybutynin 還低，不過 propiverine 尚未獲得美國食品藥物管理局核准用於治療膀胱過動症。

表二、Muscarinic receptor 分類

Table 2. Distribution of muscarinic receptor subtypes throughout the body and potential effects of antagonism		
Subtype	Location	Effects of antagonism
M ₁	Cerebral cortex, hippocampus, salivary glands, sympathetic ganglia	Impairment of memory cognitive function, reduced secretion of mucous saliva and gastric acid
M ₂	Smooth muscle, hindbrain, cardiac muscle	Increase heart rate, increased gastric sphincter tone
M ₃	Smooth muscle, salivary glands, eye	Increased contractility of the bladder and bowel, reduced secretion of serous saliva and tears, effects on visual accommodation
M ₄	Basal forebrain, striatum, salivary glands	Unknown central effects; reduction in oxotremorine-induced salivation
M ₅	Substantia nigra, eye (ciliary muscle)	Unknown central effects; reduction in pilocarpine-induced salivation; abnormal vision

參考文獻：Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 2005; 17(5):495-506.

抗膽鹼作用劑以外之藥物：

雖然「抗膽鹼藥物」是治療膀胱過動症的優先選擇，但由於大多數患者無法忍受此類藥品伴隨而來的副作用（尤其是口乾、便秘與視覺模糊），長期服藥的順從性並不高，過去在臨床上經常使用其它替代療法。例如 imipramine，此藥屬於三環抗憂鬱劑，兼具 α -adrenergic 與抗膽鹼效果，可增加尿道括約肌的張力，對急迫性與壓力性混合型尿失禁有效；另外，針對合併膀胱過動症的停經婦女，一般常會投予口服或局部使用 estrogen 來改善症狀，這些替代藥物或許都有部分療效，然而目前仍缺乏大型的臨床研究作為佐證。近年來，膀胱過動症的治療

方法又有了突破性的進展（表三）。例如肉毒桿菌 A（botulinum toxin A），能選擇性阻斷神經纖維末端釋放乙醯膽鹼，臨床上原本用來治療斜視或頸部肌肉過度收縮所造成的斜頸、歪頭。在一些非隨機性的研究中發現，將肉毒桿菌 A 局部注射至迫尿肌可以緩解各種膀胱過動的症狀，不過長期效果、安全性與適當劑量等問題還有待進一步的確認。resiniferatoxin 與 capsaicin 同屬 vanilloid 類物質，能夠選擇性作用在膀胱 C-fibre（無髓鞘的感覺傳入神經）上的 vanilloid receptor，抑制神經興奮的傳導，降低膀胱的不自主性收縮。研究顯示，膀胱灌注 resiniferatoxin 對慢性脊髓損傷引起的迫尿肌功能亢進有特定療效。此外，能加強中樞神經進而抑制排尿反射（如 duloxetine），或直接鬆弛膀胱平滑肌的藥物（如 calcium channel antagonist 及 potassium-channel opener）在膀胱過動症的治療上也具有相當的發展潛力，不過目前缺乏大型、嚴謹之臨床試驗來證明這些藥物的安全性與治療效果。

表三、膀胱過動症的治療方法又有了突破性的進展

Table 3. Examples of Classes of Drugs under Investigation for the Treatment of Symptoms of Overactive Bladder.*		
Drug Classes and Actions	Examples Studied in Humans	Comments
Drugs used for other conditions		
Calcium-channel blockers	Diltiazem Nifedipine Verapamil	Agents inhibit bladder contraction by decreasing calcium available for smooth-muscle contraction; there is no evidence that these agents are effective for symptoms of overactive bladder.
Inhibitors of prostaglandin synthesis	Flurbiprofen	Prostaglandins may increase the contraction of bladder smooth muscle; no currently available agents have proven efficacy.
γ -Aminobutyric acid-receptor agonists	Baclofen	Stimulation of γ -aminobutyric acid receptors inhibits the voiding reflex.
Neuromuscular-junction inhibition of acetylcholine release	Botulinum toxin	Botulinum toxin A injections have been used for refractory symptoms.
Drugs in development		
Antimuscarinic agents more selective for M3 receptors than other anti-muscarinic agents	Darifenacin Solifenacin	
Potassium-channel openers	Cromakalim Pinacidil	These agents decrease spontaneous detrusor-muscle contractions and can have clinically significant effects on blood pressure; potassium-channel gene therapy has also been studied.
Serotonergic agonists	Duloxetine	The central serotonergic effects of these agents increase urethral striated sphincter-muscle tone.
Vanilloids and other afferent-nerve inhibitors	Capsaicin Resiniferatoxin	These agents cause desensitization of unmyelinated C fibers; other afferent-nerve inhibitors may be useful.
Dopamine-D1-receptor agonists	Pergolide	D1-receptor stimulation inhibits the voiding reflex.
Nerve growth factor inhibitors	—	Nerve growth factor modulates sensory afferent function; antibody-based gene therapy to suppress nerve growth factor has also been studied.
Enkephalins	—	Opioid peptides, including enkephalin, suppress the voiding reflex; therapy with the herpes simplex virus proenkephalin gene has been studied.

* Drugs listed in this table do not have proven efficacy in the treatment of overactive bladder and should not be prescribed until data from clinical trials are published.

參考文獻：NEJM. 2004; 350(8):786-99.

結語：

膀胱過動症雖不會明顯妨害患者的生命與健康，卻可能嚴重影響到個人的自尊、社交活動與生活品質。「抗膽鹼作用劑」是現今治療膀胱過動症的首選藥物，能抑制迫尿肌的不自主收縮，緩解尿失禁，但惱人的藥品副作用，尤其是口乾，卻

經常降低患者服藥的順從性。膀胱過動症的發病原理十分複雜，不同作用機轉的新藥開發，或許將使膀胱過動症的治療更加完善與多元化。

參考文獻:

1. Golderg RP, Sand PK. Pathophysiology of the Overactive Bladder. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2002; 45(1):182-92.
2. Le, Tam H; Ostergard, Donald R; Bhatia, Narender N; Huggins, Melissa E
Newer pharmacologic options in management of overactive bladder syndrome. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2005; 17(5):495-506.
3. Ouslander, Joseph G. Drug Therapy: Management of Overactive Bladder. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(8):786-99.
4. Taylor, Paul. Pharmacologic Management of Overactive Bladder. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing*. 2005; 32(3S) Supplement 1:S16-S24.
5. Hashim, Hashim; Abrams, Paul. Drug Treatment of Overactive Bladder: Efficacy, Cost and Quality-of-Life Considerations. *Drugs*. 2004; 64(15):1643-56.

