

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.25.017

双氯芬酸钠栓和索利那新片治疗 TURP 术后 OAB 的临床疗效观察

周逢海¹ 吕海迪² 郭秀全² 王养民¹ 宋灵敏¹

(1 兰州军区兰州总医院 甘肃 兰州 730050; 2 兰州大学第二临床医学院 甘肃 兰州 730030)

摘要 目的:探讨双氯芬酸钠栓和索利那新治疗 TURP 术后 OAB 的临床疗效及预防性用药的必要性。**方法:**采取随机区组单盲的临床试验设计,将入选患者随机分为预防用药组和观察用药组。预防性用药组分别使用双氯芬酸钠栓、索利那新片单药处理及两种药物联合处理,观察用药组在出现症状后按照预防性用药组的相同方法给药。**结果:**观察用药组中,双氯芬酸钠栓治疗的完全缓解率为 50%,索利那新为 81.8%,联合用药为 90.5%,显著高于双氯芬酸钠栓($P<0.05$),各组不良反应的发生情况比较无显著性差异($P>0.05$)。预防用药组中,索利那新、双氯芬酸钠栓及联合用药分别可使 TURP 术后 OAB 的发生率降低 45.0%、50.9%、53.8%,三组之间比较无统计学差异($P>0.05$),且三组不良反应的发生情况比较无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**双氯芬酸钠栓和索利那新治疗 TURP 术后 OAB 均安全有效,联合用药效果更佳,且预防性用药可以显著降低 TURP 术后 OAB 症状的发生率。

关键词:前列腺电切术;膀胱过度活动症;索利那新;双氯芬酸钠栓

中图分类号:R697.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)25-4873-04

Observation on the Clinical Efficacy of Solifenacin and Diclofenac Sodium Suppositories in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome after Transurethral Resection of the Prostate

ZHOU Feng-hai¹, LV Hai-di², GUO Xiu-quan², WANG Yang-min¹, SONG Ling-min¹

(1 Department of Urology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Command, PLA, Lanzhou, Gansu, 730050, China;

2 Department of Urology, the second clinical medical college of Lanzhou university, Lanzhou, Gansu, 730030; China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the effect of Solifenacin and Diclofenac Sodium Suppositories in the treatment of overactive Bladder after transurethral resection of prostate, and assess the necessity of prophylactic treatment. **Methods:** All patients were divided into 6 groups by randomized block design including combined drug group, the first three groups were prophylactic group, the other three groups were observation treatment group. The prophylactic groups and observation treatment group both included Solifenacin group, Diclofenac Sodium Suppositories, and combined drug group. In the prophylactic groups, drug was given to patients within 6-8h after surgery, while in the observation treatment group, drug was given to the patients when OAB occurred. **Results:** In the observation treatment group, the complete remission rate of solifenacin group, Diclofenac Sodium Suppositories, and combined drug group were respectively 50%, 81.8% and 90.5%, which was the highest in the combined drug group ($P<0.05$); no significant difference was observed in the incidence of adverse reactions among 3 groups ($P>0.05$). In the prophylactic group, 45.0%, 50.9%, 53.8% OAB after TURP were prevented compared with the observation treatment groups, but no significant difference was observed among 3 groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Solifenacin and Diclofenac Sodium suppositories were both effective in the treatment of OAB after TURP, combined treatment was more effective, and prophylactic therapy could effectively decrease the incidence rate of OAB after TURP.

Key words: TURP; OAB; Solifenacin; Diclofenac Sodium Suppositories

Chinese Library Classification(CLC): R697.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)25-4873-04

前言

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是老年男性高发病,手术方式以经尿道前列腺电切(transurethral resection of prostate, TURP)为主,该手术方式具有微创、经济、术后恢复快等优点^[1],但是患者术后多会出现膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB),可给患者带来疼痛、继发性出血等并发

症^[2-3]。对于 TURP 后 OAB 的治疗,我中心多使用双氯芬酸钠栓或索利那新对并发症进行预防及治疗。为明确两种药物的具体疗效及是否需要预防性用药,我中心在 2009 年 1 月至 2012 年 12 月对 198 例符合纳入标准的患者进行了药物治疗,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例来源 选择兰州军区兰州总医院全军泌尿外科中

作者简介:周逢海,电话:0931-8994293, E-mail:zhoufengh@163.com

(收稿日期:2013-10-24 接受日期:2013-11-23)

心 2009 年 1 月至 2012 年 12 月根据病史、TRUS、直肠指诊(digital examination of rectum, DRE)、血清 PSA 等明确诊断为 BPH 且排除前列腺癌的 198 例进行经尿道前列腺电切术的患者。

1.1.2 纳入标准 存在明显下尿路症状 (lower Urinary Tract Symptoms, LUTS), 且结合 DRE、TRUS 及血清 PSA 水平诊断 BPH 明确, 有手术指征, 且尿流动力学检查均提示为膀胱出口梗阻, 逼尿肌反射正常。

1.1.3 排除标准 存在非甾体抗炎药或抗 M 受体药物禁忌症, 尿流动力学提示逼尿肌反射不稳定, 尿培养提示有细菌生长或存在泌尿系感染, 膀胱无异常病变(如结石、肿瘤、非特异性炎症病变), 未合并可导致神经源性膀胱的病变。

1.1.4 诊断标准 出现强烈的便意或尿意、下腹部阵发性痉挛性疼痛不适、急迫的尿意感、尿道外口不自主出现尿液或血性液体渗出等情况时均认为 TURP 术后发生了 OAB 症状, 同时以上症状排除为尿管或尿道梗阻导致^[4]。OAB 症状程度使用膀胱过度活动症评分标准(OABSS)进行分类, 程度划分标准:(1) 非 OAB: 尿急得分 ≤ 1 , 总分 ≤ 2 ;(2)轻度 OAB: $3 \leq$ 得分 ≤ 5 ;(3)中度 OAB: $6 \leq$ 得分 ≤ 11 ;(4)重度 OAB: 得分 ≥ 12 ^[5]。给药前后使用 OABSS 评分表进行量化评分。

1.2 实验分组与处理方法

1.2.1 实验分组 将符合纳入标准的对象随机分为观察用药组和预防性用药组, 观察用药组在出现 OAB 症状后分别给予双氯芬酸钠栓、索利那新片及联合给予两种药物治疗; 预防性用药组在 TURP 术后直接按上述方法给予药物干预。其中观察用药组中每组 32 人, 共 96 人, 预防性于用药组每组 34 人, 共 102 人。各分组患者的平均年龄、IPSS 评分、术前留置导尿比例比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2.2 实验方法 观察用药组在出现 OAB 症状后给予药物干预, 其中 A 组给予双氯芬酸钠栓 50 mg 纳肛 1/12 h; B 组给予

索利那新 5 mg 口服 1/日, C 组给予上述剂量及频次的两种药物同时处理, OAB 相关症状时消失后 1 天予以停药; 预防性用药组术后直接按上述药物及剂量用药至拔除尿管。

1.2.3 疗效评价指标 根据术后出现 OAB 的发生率, 出现 OAB 时间, 膀胱痉挛次数、时间, 持续冲洗时间, 拔除尿管时间等进行疗效比较。拔除尿管后使用 OABSS 量表对患者进行评估。

1.3 统计学分析

所有实验数据使用统计软件 SPSS 16.0 进行处理, 组间均数比较使用 t 检验, 率的比较采用 2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察给药组的治疗情况

本组共 96 例患者, 63 例(65.6%)术后出现 OAB 症状, 其中双氯芬酸钠栓组 20 例, 索利那新组 22 例, 两种药物组 21 例, 各组间 OAB 的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。其中, 30.2%(19/63)发生在留置尿管期间, 其余发生在拔除尿管自主排尿 1 周内。膀胱平均痉挛时间为(37.7 $\pm$ 9.3)min, 分别给予预定药物及剂量处理后, 药物处理效果见表 1。双氯芬酸钠栓组的治疗完全缓解率为 50%, 索利那新组为 81.8%, 联合用药为 90.5%, 显著高于双氯芬酸钠栓组($P<0.05$)。双氯芬酸钠栓组给药时间平均为(2.5 $\pm$ 0.9)天, 1 人发生肛周烧灼不适症状; 索利那新组平均给药时间 (4.3 $\pm$ 0.8) 天, 1 人发生轻微口干不适症状; 联合用药组中双氯芬酸钠栓平均给药时间(2.1 $\pm$ 0.7)天, 索利那新组平均给药时间(4.9 $\pm$ 1.0)天, 1 人发生口干不适症状, 各组比较无统计学差异。对于双氯芬酸钠栓不能缓解的 5 例患者加用索利那新后有 4 例症状缓解或完全缓解, 另外 1 例患者症状变化不明显, 索利那新组两例未缓解患者加用双氯芬酸钠栓后症状均较前好转。

表 1 观察治疗组的临床疗效比较
Table 1 Comparison of the clinical effect of observation group

Group	RR	Average convulsion time (min)	Average convulsion times(per day)	OABSS score	Mean irrigation time
Diclofenac Sodium	50%	38 $\pm$ 5.5	2.5 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 0.6	60 $\pm$ 10
Solifenacin	81.8%	35 $\pm$ 7.2	2.3 $\pm$ 0.3	4.5 $\pm$ 0.5	55 $\pm$ 8
combination	90.5%	36 $\pm$ 5.3	2.1 $\pm$ 0.3	4.1 $\pm$ 0.8	54 $\pm$ 7
χ^2/t	4.773	0.671	0.563	0.155	0.091
P	0.029*	0.473 [#]	0.474 [#]	0.694*	0.059 [#]

* 注: 和双氯芬酸钠栓组相比 $P<0.05$; # 三组比较, $P>0.05$; RR 代表完全缓解率。

*Note: compared with Diclofenac Sodium $P<0.05$; # compare between three groups, $P>0.05$; RR represents complete remission rate.

2.2 预防给药组的治疗情况

本组共 102 例, 各组 OAB 的发生情况及程度见表 2。双氯芬酸钠栓组 OAB 的发生率为 20.6%, 索利那新组为 14.7%, 联合用药组为 11.8%, 各组之间 OAB 的发生率比较无统计学差异($P>0.05$)。37.5% (6/16) 的 OAB 发生留置尿管期间, 其余发生在自主排尿一周内。OAB 平均持续时间(32 $\pm$ 7.6) min。双氯芬酸钠栓组平均用药时间 3.0 天, 1 人发生胃肠道不适症状; 索利

那新组平均用药时间 5.3 天, 2 人发生口干不适症状, 联合用药组中双氯芬酸钠栓平均给药时间 2.9 天, 索利那新平均给药时间为 5.7 天, 1 人发生口干不适症状, 1 人发生肛周不适症状。对于伴发重度 OAB 症状的患者, 双氯芬酸钠栓组增加索利那新后 2 例症状缓解, 索利那新组增加双氯芬酸钠栓后 2 例症状缓解。使用药物未能缓解的 OAB 患者在拔除尿管后症状消失。

表 2 预防用药组 OAB 的发生情况

Table 2 Incidence of OAB in prophylactic treatment group

Group	RR	Average convulsion time (min)	OABSS score	The mean irrigation time	average convulsion times(per day)
Diclofenac Sodium	20.6%	31± 5.1	5.2± 0.5	55± 8	2.4± 0.3
Solifenacin	14.7%	31± 4.2	4.2± 1.2	50± 9	2.1± 0.4
combination	11.8%	33± 5.3	3.8± 0.9	53± 6	1.9± 0.3
χ^2/t	4.010	0.054	0.455	0.178	1.237
P	0.135	0.816	0.752	0.776	0.254

2.3 观察给药组与预防给药组的治疗情况比较

观察给药组中 OAB 的发生率为 65.6%，预防给药组中双氯芬酸钠栓组、索利那新组及联合用药组 OAB 的发生率分别为 20.6%、14.7% 和 11.8%，预防使用双氯芬酸钠栓减少了 45.0% OAB 的发生，预防性使用索利那新可以减少 50.9% 的 OAB 的发生，联合用药可以减少 53.8%。两组之间膀胱平均痉

挛时间、冲洗时间、治疗后 OABSS 评分及治疗后无 OAB 症状所占比例等方面的比较，除冲洗时间外，差异无统计学意义，具体见表 3。以上各病例均在术后第 6-7 天拔除尿管，拔除尿管后均未发生尿潴留，每日排尿次数、每次尿量较术前好转。两种药物副作用发生率均较低，差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 观察给药组与预防给药组的治疗情况比较

Table 3 Comparison of the clinical effect between Observation group and Prophylactic group

Group	Rate of nonsymptoms of OAB(%)	Average convulsion time (min)	Average convulsion times (per day)	OAB occur Time (period with catheter/without catheter)	The mean irrigation time	OABSS score	The mean irrigation time
Observation group	91.7(88/96)	37.7± 9.3	2.3± 0.4	19/63	56± 8.2	4.7± 1.0	56± 8.2
Prophylactic group	84.3(86/102)	32± 7.6	1.7± 0.2	6/16	53± 6.3	4.3± 0.6	53± 6.3
χ^2/t	2.510	2.668	5.713	0.318	3.458	0.697	3.458
P	0.113	0.102	0.017	0.573	0.036	0.673	0.002

3 讨论

膀胱过度活动症是一种以尿急症状为特征的症候群，常伴有尿频、夜尿症状，可伴或不伴有急迫性尿失禁^[9]。TURP 后发生的 OAB 多被认为与局部疼痛、电切部位炎症因子大量释放、留置尿管、膀胱冲洗液及患者精神紧张等多重因素导致逼尿肌不稳定而发生不自主收缩所致^[7,9]，一般去除上述因素后这种 OAB 多会自行消失。但是在围手术期这种症状会增加患者的痛苦、延长治疗时间、增加术后出血风险等。

留置尿管期间发生 OAB 与创面出血、尿管压迫、冲洗液的温度、局部炎症因子的释放等有关，这些因素增加了膀胱逼尿肌的不稳定性，导致 OAB 的发生^[10]。本研究 2 例严重的药物治疗无效的 OAB 在拔除尿管后症状消失，说明尿管及球囊会对膀胱、尿道产生刺激。拔除尿管后出现的 OAB，应该和膀胱功能的恢复有关，因为 BPH 患者残余尿多会较多，长时间的过度充盈，导致膀胱的顺应性增高。而在梗阻解除后膀胱逼尿肌功能处于恢复状态，可能会导致暂时性的不稳定^[11]。另外，由于 BPH 患者前列腺增生，导致尿道内括约肌长期处理扩张状态，从而导致 TURP 术后出现短暂的 OAB 症状。

使用双氯芬酸钠治疗 TURP 术后 OAB 有效，说明局部炎症因子的释放会影响膀胱的稳定性。双氯芬酸钠为非甾体抗炎药，直肠给药吸收快、完全，0.5-2 小时可达峰值，药物半衰期约 2 小时，其镇痛、抗炎作用是通过抑制环氧酶而减少前

列腺素外尚有一定抑制脂氧酶而减少白三烯、缓激肽等产物的作用，同时可以降低神经痛域，对 TURP 术后疼痛有一定效果，同时可以抑制局部炎症因子的释放，降低骨盆肌肉痛阈，维持膀胱周围环境的稳定^[12,13]，从而预防及治疗 TURP 术后 OAB 症状。

索利那新为高选择性 M 受体拮抗剂，拮抗主要分布于膀胱的 M3 受体，阻止其与乙酰胆碱的结合，具有抑制膀胱平滑肌收缩、增加储尿功能，具有特异性高、副作用小等特点^[14,15]，是新版泌尿外科指南推荐用药^[9]。与双氯芬酸钠栓相比，无论在预防性用药组还是观察等待用药组中治疗 TURP 术后 OAB 的作用均强于双氯芬酸钠栓，两者的副作用发生率均较低。双氯芬酸钠栓因需 12 小时纳肛一次，和索利那新相比使用较为不便。但是在价格方面，双氯芬酸钠栓比索利那新便宜很多。对于单独使用双氯芬酸钠栓或索利那新不能缓解的 OAB 症状，可以增加另外一种药物进行强化治疗，其完全缓解率明显优于单药治疗，且不增加不良反应的发生。

综上所述，预防使用双氯芬酸钠栓和索利那新药物进行干预均可以减轻降低 TURP 术后 OAB 症状的发生率，且联合用药的效果更好；单独用药不能缓解时增加联合另一种药物可以达到提高治疗效果，但建议对于 TURP 术后发生的 OAB 可以先使用双氯芬酸钠治疗，在症状较重或缓解不明显时使用索利那新治疗，症状仍较明显且冲洗液转清以后可尝试尽早拔除尿管。

参 考 文 献(References)

- [1] Whitty JA, Crosland P, Hewson K, et al. A cost-minimisation analysis comparing photoselective vaporization (PVP) and transurethral resection of the prostate (TURP) for the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in Queensland, Australia[J]. BJU Int. 2013[Epub ahead of print]
- [2] Yi Qingtong. Efficacy of Solifenacin in the treatment of overactive bladder syndrome after transurethral resection of the prostate [J]. China Medical Abstracts (Surgery), 2011, 20(4): 239-239
- [3] Starkman JS, Duffy JW, Wolter CE, et al. The evolution of obstruction induced overactive bladder symptoms following urethrolysis for female bladder outlet obstruction [J]. J Urol, 2008, 179(3): 1018-1023
- [4] Geoffrion R. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2012, 34(11): 1092-1101
- [5] Hung MJ, Chou CL, Yen TW, et al. Development and validation of the Chinese Overactive Bladder Symptom Score for assessing overactive bladder syndrome in a RESORT study[J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(5): 276-282
- [6] Giarenis I, Cardozo L. Management of refractory overactive bladder. Minerva Ginecol, 2013, 65(1): 41-52
- [7] Kuo HC. Analysis of the pathophysiology of lower urinary tract symptoms in patients after prostatectomy [J]. Urol Int, 2002, 68(2): 99-104
- [8] 李如兵, 杨燮樵, 杨远清, 等. 索利那新联合坦索罗辛治疗 TURP 术后膀胱过度活动症 20 例报告[J]. 海峡药学, 2012, 24(5): 95-97
Li Ru-bing, Yang Xie-qiao, Yang Yuan-qing, et al. Solifenacin combined with tamsulosin for the treatment of postoperative TURP overactive bladder: report of 20 case[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2012, 24(5): 95-97
- [9] 宋波, 金锡卿, 熊庆恩, 等. 硬膜外注射吗啡在前列腺切除术后中的应用[J]. 中华泌尿外科杂志, 1991, 12(6): 452
Song Bo, Jin Xi-yu, Xiong Qing-en, et al. Application of epidural injection of morphine in prostatectomy[J]. Chinese Journal of Urology, 1991, 12(6): 452
- [10] 毕玉梅, 李洪平, 马金艳. 托特罗定治疗 TURP 术后膀胱过度活动症 30 例临床观察[J]. 山东医药, 2009, 49(39): 54
Bi Yu-mei, Li Hong-ping, Ma Jin-yan. The clinical effect of Tofth Luoding for the treatment of postoperative TURP overactive bladder. report of 30 case[J]. Shandong Medical Journal, 2009, 49(39): 54
- [11] Price DA, Ramsden PD, Stobbs D. The unstable bladder and prostatectomy[J]. Br J Urol, 1980, 52(6): 529-531
- [12] 倪颖, 周金才, 顾丽兰, 等. 超前使用双氯芬酸钠栓治疗改善 TURP 手术当晚舒适度的疗效效果观察 [J]. 海南医学, 2012, 23(19): 27-28
Ni Ying, Zhou Jin-cai, Gu Li-lan, et al. Preemptive use of Diclofenac Sodium Suppositories can improve the comfort of the first night after TURP[J]. Hainan Medical Journal, 2012, 23(19): 27-28
- [13] 杨志伟, 吴达丰, 梁勤敏, 等. 双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液超前镇痛在腹腔镜手术中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2013, 13(5): 429-431
Yang Zhi-wei, Wu Da-feng, Liang Qin-min, et al. Preemptive Analgesia with Diclofenac Sodium and Lidocaine Hydrochloride Injection in Patients Undergoing Laparoscopic Operation [J]. Chin J Min Inv Surg, 2013, 13(5): 429-431
- [14] 刘洁, 张维怡, 柳应旭, 等. 索利那新治疗女性中重度膀胱过度活动症的疗效观[J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34(1): 74
Liu Jie, Zhang Wei-yi, Liu Ying-xu, et al. Effect of Solifenacin in the treatment of women with Moderate to severe overactive bladder[J]. Chinese Journal of Urology, 2013, 34(1): 74
- [15] Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial[J]. Eur Urol, 2013, 63(1): 158-165
- [16] 邢那群, 叶章群, 孙光, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 147-148
Na Yan-qun, Ye Zhang-qun, Su Guang, et al. CUA guideline on Urology[M]. Beijing: people's health publishing house, 2011: 147-148

(上接第 4855 页)

- [21] de Girolamo L, Sartori MF, Arrigoni E, et al. Human adipose-derived stem cells as future tools in tissue regeneration: osteogenic differentiation and cell-scaffold interaction [J]. Int J Artif Organs, 2008, 31: 467-479
- [22] de Girolamo L, Lopa S, Arrigoni E, et al. Human adipose-derived stem cells isolated from young and elderly women: their differentiation potential and scaffold interaction during in vitro osteoblastic differentiation[J]. Cytotherapy, 2009, 11: 793-803
- [23] Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells [J]. Dermatol Surg, 2008, 34(9): 1178-1185
- [24] Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer (CAL) for cosmetic breast augmentation-supportive use of adipose-derived stem/stromal cells[J]. Aesthetic Plast Surg, 2008, 32(1): 48-55
- [25] Eto H, Suga H, Inoue K, et al. Adipose injury-associated factors mitigate hypoxia in ischemic tissues through activation of adipose-derived stem/progenitor/stromal cells and induction of angiogenesis [J]. Am J Pathol, 2011, 178(5): 2322-2332