

索利那新与托特罗定疗效和不良反应的相关文献汇总分析

邹羽真, 姜微哲, 赵蕾蕾, 梅丹*

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院药剂科, 北京 100730)

【摘要】目的:探索索利那新和托特罗定对于膀胱过度活动症(OAB)患者排尿次数、尿急次数、尿失禁次数、夜尿及排尿量等主要疗效指标的改善程度差异,以及两药导致口干、便秘、视觉模糊等常见不良反应的发生率差异。**方法:**PubMed和万方数据库上检索比较索利那新和托特罗定单药治疗OAB的临床研究、pooled分析和meta分析,将结果进行汇总分析。**结果与结论:**多项试验结果中索利那新的各疗效指标数值略优于托特罗定,特别是尿急次数的减少和排尿量的增加,但差异无统计学意义。因不良反应而停药的总体发生率,托特罗定略低于索利那新;便秘的发生率托特罗定低于索利那新;而口干和视觉模糊的发生率托特罗定和索利那新5mg基本相当。

【关键词】索利那新;托特罗定;膀胱过度活动症

【中图分类号】R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2017)01-0033-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.006

Literature review on efficacy and safety of solifenacin and tolterodine

ZOU Yu-zhen, JIANG Wei-zhe, ZHAO Lei-lei, MEI Dan*

(Department of pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Science, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To compare the efficacy of solifenacin succinate(SOL) and tolterodine L-tartrate(TOL)for the treatment of overactive bladder (OAB)using literature review, i.e. frequency, urgency, incontinence, nocturia, and volume voided, and safety of solifenacin and tolterodine, i.e. dry mouth, constipation, and blurred vision. **Methods:** Analysis was upon a review of 7 clinical studies, pooled analysis and meta-analysis on the Pubmed and Wandfang database. **Results and Conclusion:** Clinical trials showed Solifenacin is superior to Tolterodine on the effect indexes, most of which showed no statistical significance. The review shows that the superiority becomes obvious when the sample capacity increases.

【Key words】 Solifenacin; Tolterodine; OAB

2002年,国际尿控学会(ICS)对膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)重新定义为临床表现为尿急,伴有或不伴有尿失禁,通常伴有尿频及夜尿,且排除感染或其他明显病理状态存在的一种症候群^[1]。2011年中国6省市流行病学调查显示,OAB患病率为6.0%^[2]。

OAB的治疗以生活方式干预和抗胆碱药物为主要手段,索利那新(solifenacin, SOL)和托特罗定(tolterodine, TOL)都属于毒蕈碱受体拮抗剂,是两种较为新型的OAB治疗药。索利那新是一种选择性M₃受体拮抗剂,且这种选择性强于其他的

抗胆碱药如奥昔布宁等,托特罗定亦具有这种选择性,但弱于索利那新^[3]。理论上索利那新具有更强的疗效和更少的全身不良反应,被誉为超选择性M₃受体拮抗剂,而临床研究的结果是否能够得出同样的结论是笔者的研究内容。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索方法

PubMed检索索利那新上市后用于治疗FDA和CFDA批准的适应证——成人OAB的临床研究,发表时间2004—2015年,排除治疗标签外(off-

[收稿日期] 2015-10-12

[作者简介] 邹羽真, 1988, 女, 本科, 药师, 临床药学; Tel: 15510577545; E-mail: zyz0650@163.com

[通讯作者]* 梅丹, 女, 主任药师, 研究方向: 药事管理与临床药学; Tel: (010) 69156537; E-mail: meidanpumch@163.com

label) 适应证的临床研究, 如用于儿童夜间遗尿、前列腺增生导致的尿频等, 排除单纯药物经济学研究而不涉及临床试验的文章, 选取语言为英语或汉语的全文文章共 29 篇, 选取其中涉及到与托特罗定比较的文章, 得到 7 篇。检索日期截至 2015 年 10 月 8 日。

1.2 评价指标

如无特殊说明, 临床研究所纳入的 OAB 患者的均符合 24 h 平均排尿次数 ≥ 8 , 伴有 ≥ 1 次尿急或尿失禁发作, 且症状持续 3 个月或以上, 不伴有尿道炎或膀胱出口梗阻 (BOO), 不伴有尿潴留和前列腺增生, 不伴有神经源性因素或压力性尿失禁的患者。OAB 的主要疗效评价指标为 3 d 内的平均 24 h 排尿次数, 平均 24 h 尿急频率, 平均 24 h 尿失禁次数, 平均每次排尿量, 和夜尿次数等, 笔者以此 5 个指标作为评价疗效的主要指标, 不涉及生活质量评分等主观评价指标的评估。

索利那新和托特罗定属于同类药物, 其常见的轻中度不良反应有口干、便秘、视觉模糊(眼压升高)和尿滞留。严重不良反应可能出现嗜睡、瞳孔放大, 甚至出现激动谵妄、精神错乱、幻觉、癫痫、体温过高和昏迷。笔者对口干、便秘和视觉模糊 3 个不良反应的试验数据进行汇总来评估索利那新与托特罗定的安全性。

2 结果

2.1 临床试验结果

2.1.1 欧洲 9 国的研究

2003 年, Chapple 等^[3]在欧洲 9 国开展了一个小样本量的随机双盲、平行对照、安慰剂对照的临床试验。给予受试者索利那新 2.5 mg qd ($n=41$)、5 mg qd ($n=37$)、10 mg qd ($n=35$)、20 mg qd ($n=37$), 对照托特罗定 IR 2 mg bid ($n=37$) 或安慰剂 ($n=38$), 疗程 4 周, 随访 6 周。该研究旨在探索常规剂量, 试验结果排除了 SOL 2.5 mg/d 以及 SOL 20 mg/d, 在此略去不提。将 SOL5、SOL10 及 TOL 组的试验结果进行比较。平均 24 h 排尿次数的改善、尿失禁发作次数的改善、以及尿急发作次数的改善, 组间差异均无显著性; 平均排尿量的改善, SOL 优于 TOL (SOL5 组 +38.0, SOL10 组 +43.2, TOL+14.7)。

因不良反应而停药的受试者人数, SOL5 组 1/37, SOL10 组 3/35, TOL 组 1/37。总体不良

反应 SOL5 组 12/37, SOL10 组 12/35, TOL 组 12/37。因样本量小, 不良反应发生率无法进行结论性比较。

2.1.2 STAR 研究

2004 年 Chapple 等^[4]在欧洲 17 国开展了一项随机双盲, 平行对照, 剂量可调节的临床研究, 即 STAR 研究。该研究给予受试者索利那新 5 mg qd ($n=578$), 4 周后可自愿提高剂量至 10 mg qd, 或维持 5 mg qd, 8 周后可自愿将剂量下降至 5 mg qd 或维持 10 mg qd, 试验组对照托特罗定 ER 4 mg qd ($n=599$), 随访 12 周。研究终点时, 主要疗效评价指标 24 h 排尿次数, SOL5/10 mg 组平均降低值与 TOL 组相比具有差异 (-2.45 vs -2.24, $P=0.004$); 对于次要评价指标, 索利那新优于托特罗定, 且结果有统计学意义, 如 24 h 尿急发作次数 (-2.85 vs -2.42, $P=0.035$)、24 h 急迫性尿失禁 (-1.42 vs -0.83, $P=0.001$)、24 h 总体尿失禁 (-1.60 vs -1.11, $P=0.006$); 夜尿无显著性差异, (-0.71 vs -0.63, $P=0.730$)。

索利那新与托特罗定所引起的不良反应均为抗胆碱药物常见的不良反应, 症状多轻微至中等。口干、便秘的总发生率 SOL 组高于 TOL 组, 分别为 (30% vs 25%; 6.4% vs 2.5%), 视觉模糊的总发生率 SOL 组低于 TOL 组 (0.7% vs 1.7%)。SOL 和 TOL 因为不良反应而停药的发生率分别为 3.5% 和 3.0%, 原因均以难以耐受的口干为主。

2.1.3 欧洲 7 国的研究

2004 年 Chapple 等^[5]在欧洲 7 国开展了一项随机双盲, 平行对照的临床研究, 索利那新 5 mg qd ($n=279$) 或 10 mg qd ($n=269$), 对照托特罗定 IR 2 mg bid ($n=266$) 和安慰剂 ($n=267$); 随访 12 周。研究终点时比较疗效指标: 24 h 尿急发作次数, SOL5 组 (-2.85, -51.9%), SOL10 组 (-3.07, -54.7%) 与 TOL 组 (-2.05, -37.9%) 相比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 尿失禁发作次数, SOL 组与安慰剂相比差异有统计学意义, SOL5 组 (-1.42, $P=0.008$), SOL10 组 (-1.45, $P=0.0038$); 而 TOL 组与安慰剂相比差异无统计学意义 (-1.14; $P=0.1122$); 24 h 排尿次数, TOL 组 (-1.88, -15%), SOL5 组 (-2.19, -17%) 以及 SOL10 组 (-2.61, -20%), 与安慰剂组相比均 $P<0.01$, 但组间比较 $P>0.05$ 。SOL 组的平均排尿量增加值优于 TOL 组, 且差异有统计学意义 ($P<0.001$), SOL5

组 (+32.9 mL,+25%), SOL10 组 (+39.2 mL,+29%), TOL 组 (+24.4 mL,+20%)。

因不良反应而中止治疗的发生率低,除安慰剂组以外,SOL5 组(9, 3.2%)高于 SOL10 组(7, 2.6%),TOL 组最低(5, 1.9%)。口干的发生率 SOL10 组最高(57, 21.3%),SOL5 组最低(39, 14.0%),TOL 组(49,18.6%)。

2.1.4 VERSUS 研究 2008 年 Chancellor 等^[6]的 VERSUS 研究纳入了美国 441 位既往使用托特罗定 ER 4 mg qd 疗效不佳并希望更换方案的患者。VERSUS 是一个开放、多中心、剂量可调节的临床试验,受试者接受索利那新 5 mg qd;第 4 周按需可增至 10 mg qd;第 8 周按需可减至 5 mg qd,或维持 10 mg qd;共随访 12 周。在这些使用托特罗定 ER4 mg 治疗至少 4 周后仍有残余尿急症状的患者中,研究终点时平均 24 h 尿急次数从 6.0 降至 2.6,平均下降 3.4/24 h (95%CI:-3.8 ~ -3.0; $P<0.001$)。平均 PPBC 评分从 4.2 降至 3.0 分,平均改善 1.2 分 (95%CI:-1.3 ~ -1.1; $P<0.001$)。16 位受试者 (3.4%) 因不良反应而停药。

2.1.5 中国的研究 2009 年吴士良等^[7]在国内开展了一项索利那新与托特罗定的平行随机对照,双盲双模拟的三期临床试验,纳入了 18 ~ 75 岁的中国 OAB 患者。受试者接受索利那新 5 mg qd ($n=110$) 或托特罗定 2 mg bid ($n=108$),随访 8 周。研究终点时,比较 SOL 组与 TOL 组疗效指标的改善:24h 尿急次数中位数均为 -3.00;尿失禁次数中位数分别为 -1.00 和 -0.67;平均夜尿次数分别为 -0.74 和 -0.68;排尿次数分别为 -2.79 和 -2.47;尿量增加分别为 29.53 mL 和 23.04 mL。SOL 组的指标改善值均优于 TOL 组,但组间比较 $P>0.05$ 。

SOL 组和 TOL 组不良反应的总发生率分别为 11.7% (14/120) 和 23.5% (27/115), $P<0.05$ 。其中口干的发生率分别为 5.8% 和 10.4%, $P<0.05$ 。

2.1.6 台湾的研究 2009 年,Chen-Hsun 等^[8]在台湾开展了一项前瞻性,平行,随机对照的临床研究,给予受试者索利那新 5 mg qd ($n=39$) 或托特罗定 4 mg qd ($n=36$),随访 12 周。除符合 OAB 各项诊断标准之外,本试验入组条件要求残余尿量 >200 mL。SOL 组与 TOL 组相比较:24 h 平均排尿次数的改善 (-2.56 ± 3.31 vs -2.44 ± 4.56 , $P=0.58$),尿急发作次数 (-1.70 ± 3.07 vs -1.15

± 2.68 , $P=0.37$) 和尿失禁发作次数 (-2.79 ± 2.82 vs -4.67 ± 9.29 , $P=0.28$)。

因样本量小,不良反应各组间差异均无显著性。SOL 组与 TOL 组总体不良反应发生率分别为 15/39 和 9/36,各有 1 例因为不良反应而停药。

2.1.7 韩国的研究 2008 年,Choo 等^[9]在韩国开展了一项随机对照,双盲的 III 期临床试验。给予受试者索利那新 5 mg qd ($n=118$) 或 10 mg qd ($n=118$),对照托特罗定 IR 2 mg bid ($n=118$),随访 12 周。试验终点时,平均每日排尿次数的改善,SOL5 组 -2.18, SOL10 组 -2.47, TOL 组 -2.14, 组间比较 $P>0.5$; 平均排尿量的改善, SOL5 组 +30.16, SOL10 组 +44.97, TOL 组 +29.34, 其中 SOL10 组与 TOL 组比较差异有显著性 ($P=0.04$); 平均每日尿急性尿失禁次数的改善, SOL5 组 -1.14, SOL10 组 -1.84, TOL 组 -1.02, 组间比较 $P>0.1$; 夜尿次数的改善, SOL5 组 -0.67, SOL10 组 -0.60, TOL 组 -0.54, 组间比较 $P>0.5$ 。

SOL5、SOL10 和 TOL 组因为不良反应而停药的发生率分别为 5/118, 7/118 和 2/118。口干的发生率 SOL10 组最高 (23, 19.49%), SOL5 组最低 (9, 7.63%); 便秘的发生率 SOL10 组最高 (17, 14.41%), TOL 组最低 (3, 2.54%); 视觉模糊的发生率 SOL10 组最高 (19, 16.10%), TOL 组最低 (12, 10.17%)。

2.2 临床研究结果汇总分析

2.2.1 索利那新与托特罗定的疗效对照 以上 7 个临床试验中 VERSUS 研究提示索利那新对于托特罗定治疗效果不佳或不能耐受的患者也可能产生不错疗效,但不涉及两药直接比较。将其他 6 个临床试验的数据进行整理,比较索利那新和托特罗定的疗效,汇总见表 1。多项试验中索利那新的各疗效指标优于托特罗定,但组间比较差异无统计学意义,STAR 研究样本量较大,SOL 的疗效优势更加显著。两者的疗效差异仍有待进一步的上市后研究。

2.2.2 索利那新与托特罗定的不良反应对照 将以上 6 项临床试验的口干、便秘以及视觉模糊 3 个方面的数据汇总见表 2,统计加和发生率,以此比较索利那新和托特罗定口干、便秘以及视觉模糊的发生率差异。数据表明,因不良反应而停药的发生率,托特罗定略低于索利那新;口干和视觉模糊的发生率托特罗定和索利那新 5 mg 基本相当;而便秘的

表1 索利那新相对于托特罗定的疗效比较简表¹⁾

试验	样本量	排尿次数	尿急	尿失禁 ²⁾	排尿量	夜尿
欧洲9国的研究 ^[3]	37(SOL5); 35(SOL10); 37(TOL IR)	±(SOL5) ³⁾ ±(SOL10)	±(SOL5) ±(SOL10)	±(SOL5) ±(SOL10)	+(SOL5) ⁴⁾ +(SOL10)	未考察
STAR研究 ^[4]	578(SOL5/10) 599(TOL ER)	+	+	+	+	±
欧洲7国的研究 ^[5]	279(SOL5); 269(SOL10); 266(TOL IR)	±(SOL5) +(SOL10)	+(SOL5) +(SOL10)	±(SOL5) ±(SOL10)	±(SOL5) +(SOL10)	未考察
中国的研究 ^[7]	110(SOL5); 108(TOL IR)	= ⁵⁾	±	±	±	±
台湾的研究 ^[8]	39(SOL5); 36(TOL ER)	±	±	干 ⁶⁾	未考察	未考察
韩国的研究 ^[9]	118(SOL5); 118(SOL10); 118(TOL IR)	±(SOL5) ±(SOL10)	±(SOL5) ±(SOL10)	±(SOL5) ±(SOL10)	±(SOL5) +(SOL10)	±(SOL5) ±(SOL10)

注: ¹⁾ 差异具有统计学意义的界定; $P < 0.05$; ²⁾ 尿失禁次数的比较包括尿急性尿失禁以及总体尿失禁; ³⁾ +表示索利那新组优于托特罗定组, 且差异有显著性; ⁴⁾ ±表示索利那新组优于托特罗定组, 但差异无显著性; ⁵⁾ =表示两组相同; ⁶⁾ 干表示索利那新组逊于托特罗定组, 但差异无显著性。

表2 索利那新和托特罗定导致停药、口干、便秘和视觉模糊的发生率

试验	样本量			因不良反应而停药			口干			便秘 ¹⁾			视觉模糊 ²⁾		
	SOL5	SOL10	TOL	SOL5	SOL10	TOL	SOL5	SOL10	TOL	SOL5	SOL10	TOL	SOL5	SOL10	TOL
欧洲九国的研究 ^[3]	37	35	37	1	3	1	5	5	9	5	2	1	1	5	0
STAR研究 ^{[4][10]}	578		599	20		18	173		150	37		15	4		10
欧洲七国的研究 ^[5]	279	269	266	9	7	5	39	57	49	20	21	7	10	15	4
中国的研究 ^[7]	123		123	3		8	7		12						
台湾的研究 ^[8]	39		36	1		1	7		3	5		1	0		0
韩国的研究 ^[9]	118	118	118	5	7	2	9	23	22	8	17	3	16	19	12
总数	1174	422	1179	39	17	35	240	85	245	75	40	27	31	39	26
发生率(%)				3.32	4.03	2.97	20.44	20.14	20.78	7.14	9.48	2.56	2.95	9.24	2.46

注: ¹⁾ STAR研究的数据计入 SOL5 mg 组; ²⁾ 中国的研究未考察视觉模糊和便秘, 则这两项不良反应发生率的总样本量不包含该研究的样本量

发生率托特罗定明显低于索利那新。

3 讨论

索利那新 2004 年在美国上市, 2009 年在中国上市, 控制良好的大型临床研究尚少, 同时对托特罗定的更加少。笔者纳入的研究所用的托特罗定有缓释片(ER)和速释片(IR), 不同的制剂其用法用量不同, 不良反应及疗效也有可能存在差异, 而本文将托特罗定缓释片和速释片作为一个整体来与索利那新进行比较。

单纯比较不良反应发生率具有局限性, 因为无法区分严重程度, 并且, 仅比较口干、便秘和视觉模糊这 3 项常见不良反应不能完全反映总体不良反

应的发生情况。尿潴留也是反映抗胆碱药物安全性的有待考察的重要指标之一, 因此笔者无法全面地概括两药的安全性。

各研究的样本以欧美人群为主, OAB 的临床症状受个体差异的影响较大, 因此笔者汇总结果仅能得到相对性结论, 不能预测实际疗效。对于受试人群的准入标准, 除符合 OAB 的诊断标准之外, 其排除标准, 特别是对于残余尿量准入标准是疗效及不良反应的重要影响因素之一。笔者进行的疗效比较未涵盖主观指标, 并且未涵盖药物经济性的比较, 因而不能直接代表药物的总体优势。

各项孤立的研究总是存在局限性, 笔者汇总索利那新与托特罗定对照的试验研究数据, 为临床用

药选择提供更为客观的参考,但仍然具有难以规避的误差及局限性。对于索利那新、托特罗定以及其他抗胆碱药物用于膀胱过度活动症优劣的研究,特别是在我国人群中的综合评价,需要进一步上市后研究及药物评价研究来不断进行完善。

【参考文献】

- [1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society[J]. *Neurourol Urodyn*, 2002, 21(2): 167-178.
- [2] Wang Y, Xu K, Hu H, et al. Prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life of overactive bladder in China[J]. *Neurourol Urodyn*, 2011, 30(8):1448-1455.
- [3] Chapple C R, Arano P, Bosch JLHR, et al. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study[J]. *BJU Int*, 2004, 93(1):71-77.
- [4] Chapple C R, Martinezgarcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial[J]. *Eur Urol*, 2005, 48(3):464-470.
- [5] Chapple C R, T Rechberger, S Al-Shukri, et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder[J]. *BJU Int*, 2004, 93(3):303-310.
- [6] Chancellor M B, Zinner N, Whitmore K, et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(10):1766-1781.
- [7] 吴士良,肖云翔,段继宏,等.索利那新治疗尿急及急迫性尿失禁的有效性和安全性分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30(9):630-634.
- [8] Chen-HsunHo, Chang T H, Liu S P, et al. Solifenacin and tolterodine are equally effective in the treatment of overactive bladder symptoms[J]. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109(10):702-708.
- [9] Choo M S, Lee J J, Kim Y, et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate in Korean patients with overactive bladder: a randomised, prospective, double-blind, multicentre study[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(11):1675-1683.

数字用法

以《中华人民共和国国家标准(GB/T15835-2011)出版物上数字用法的规定》为准。

公历世纪年代年月日和时刻用阿拉伯数字,年份不能简写,如1990年不能写成90年。

阿拉伯数字的使用规则 ①多位的阿拉伯数字不能拆开转行;②计量和计数单位前的数字必须用阿拉伯数字;③小数点前或后若超过4位数(含4位),应从小数点起向左或向右每3位空半格;④纯小数须写出小数点前用以定位的0;⑤数值的增加可用倍数表示,减少只能用分数或%表示,例如增加2倍,减少1/5或减少20%。

参数与偏差范围 ①数值范围:二至十写成2~10; $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$,但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$;②百分数范围:10%~15%不能写成10~15%, $(20 \pm 5)\%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$;③具有相同单位的量值范围:3.5~5.4 mA不必写成3.5 mA~5.4 mA;④偏差范围:如 $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

——摘自本刊2016年投稿须知