

## 膀胱过度活动症治疗药物——维贝隆

商晶媛<sup>1,2</sup>, 封宇飞<sup>1\*</sup>

1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京, 100044; 2. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016

**【摘要】** 维贝隆(Vibegron)是由默沙东公司研发的一种 $\beta_3$ 肾上腺素能受体激动剂,用于治疗伴有成人急迫性尿失禁、尿急和尿频症状的膀胱过度活动症(OAB)。大量研究表明,本品不良反应少、疗效高以及耐受性良好,可为OAB患者提供一种新的治疗选择。本文就其药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价等进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

**【关键词】** 维贝隆; $\beta_3$ 肾上腺素能受体激动剂;膀胱过度活动症;作用机制;临床评价

**【中图分类号】** R983

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)07-0011-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.003

### New therapeutic agent for overactive bladder—Vibegron

SHANG Jing-yuan<sup>1,2</sup>, FENG Yu-fei<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

膀胱过度活动症(overactive bladder syndrome, OAB)被定义为尿急,通常伴有尿频和夜尿症,伴有或不伴有尿急失禁,无尿路感染或其他明显病理<sup>[1]</sup>。OAB症状是由下尿路的变化引起的,这种变化是由于膀胱、脊髓和大脑之间的感觉连接恶化,导致膀胱感觉异常。此外,尤其是在绝经后妇女中,盆底肌肉和外尿道括约肌的萎缩,伴随着与逼尿肌收缩力受损,相关的膀胱顺应性降低,也可以导致OAB症状<sup>[2]</sup>。该病可分为干性OAB和湿性OAB,前者症状为尿频尿急,不伴随尿失禁,男性易患;后者为急迫性尿失禁,女性易患。如今,该病的全球患病率为11.8%;在我国,18岁以上人群OAB的总体发病率为5.9%,且该病有随年龄增长发病率变高的特点,对与健康相关的生活质量和工作效率有负面影响<sup>[3]</sup>。

几十年来,抗胆碱能药物一直是这种疾病的主要治疗药物。然而,由于疗效有限且缺乏膀胱特异性,其有效性受到限制。另外,还易产生口干、便秘和头晕等不良反应。一项研究显示,抗胆碱能药物还会增

加痴呆风险<sup>[4]</sup>。 $\beta_3$ 肾上腺素能受体是OAB的另一个潜在药物靶点,米拉贝隆是首个上市用于OAB治疗的 $\beta_3$ 肾上腺素能受体激动剂,在治疗OAB方面被认为是抗胆碱能药物的替代物<sup>[5]</sup>。

维贝隆(Vibegron,商品名:Gemtesa)由默沙东公司研发,2020年12月23日获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,成为第二个上市的 $\beta_3$ 肾上腺素能受体激动剂,用于治疗伴有急迫性尿失禁(urge urinary incontinence, UUI)、尿急和尿频症状的成人OAB。本文针对维贝隆的药理作用及作用机制、临床药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价及药物相互作用等进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

### 1 药理作用及作用机制

维贝隆是一种有效的选择性 $\beta_3$ 肾上腺素能受体( $\beta_3$  adrenoceptor agonist,  $\beta_3$ -AR)激动剂<sup>[6]</sup>,可选择性地激活 $\beta_3$ -AR,这是膀胱平滑肌中最常见的 $\beta$ 肾上腺

\*通信作者:封宇飞, E-mail: fengyufei@126.com

腺素受体,舒张平滑肌,提高膀胱容量,进而减轻OAB的症状。具体来讲,本品通过G蛋白激活腺苷酸环化酶,使细胞内环磷酸腺苷浓度增加,随后激活环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶A;该激酶进而磷酸化肌球蛋白轻链,该轻链负责抑制肌动蛋白与依赖钙-钙调蛋白复合物的肌球蛋白的相互作用。cAMP水平的增加也会导致细胞质中 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的降低。这些变化的临床效果就是使功能性膀胱容积显著增加,导致空隙间隔延长。为了确定 $\beta_3$ -AR在人膀胱中的表达,Limberg等<sup>[7]</sup>开展了一项使用选择性 $\beta_3$ -AR激动剂放射配体(MRL-037)的放射自显影研究。该研究通过用对 $\beta_3$ -AR具有高度选择性的 $^3\text{H}$  MRL-037孵育膀胱切片来进行。研究结果证实,与膀胱逼尿肌相比,尿路上皮中 $\beta_3$ -AR的表达更高。且维贝隆对 $\beta_3$ -AR的选择性比 $\beta_1$ -AR或 $\beta_2$ -AR高9000倍以上<sup>[8]</sup>。因此,维贝隆可以高选择性的改善OAB的临床症状如尿频、尿急和急迫性尿失禁。

## 2 药物代谢动力学

当每日1次口服本品50、100或200 mg时,约1~3 h达峰浓度( $C_{\max}$ )。给药剂量在600 mg(批准推荐剂量的8倍)范围内时,维贝隆的平均 $C_{\max}$ 和AUC增长速度要大于剂量增长速度。高脂饮食、苹果酱不影响本品吸收。连续多日给药(每日1次),约7 d达稳态浓度。在给药第14天时,0~24 h血浆浓度-时间曲线下面积( $\text{AUC}_{0-24}$ )是第1天的1.84~2.29倍。 $C_{\max}$ 的平均累积比率(Rac)为1.7; $\text{AUC}_{0-24}$ 的平均累积比率(Rac)为2.4。平均表观分布体积为6304 L,与血浆蛋白的结合率约为50%;在体外,血液/血浆比率为0.9。消除半衰期( $t_{1/2}$ )为30.8 h。维贝隆主要通过氧化和葡萄糖醛酸化代谢,代谢产物包括2种氧化代谢物和3种葡萄糖醛酸苷。通过经粪便(59.2%)和尿液(20.3%)排出,主要为原型药物(分别为91.0%和92.7%)<sup>[6,9]</sup>。

## 3 临床疗效评价

EMPOWUR是一项为期12周的国际多中心、随机、双盲、安慰剂和阳性对照的Ⅲ期临床试验<sup>[10]</sup>。该研究评估了维贝隆对膀胱过度活动症患者的安全性

和有效性。试验纳入1518例患者。这些患者年龄18岁或以上,在筛查访视前有 $\geq 3$ 个月的湿性或干性OAB史,湿性OAB被定义为平均每天 $\geq 8$ 次排尿和 $\geq 1$ 次UUI发作。干性OAB被定义为平均每天 $\geq 8$ 次排尿, $< 1$ 次UUI发作和 $\geq 3$ 次尿急发作。25%的患者为干性OAB,男性患者超过15%。1518例患者被随机分为维贝隆组( $n=547$ )、安慰剂组( $n=540$ )和托特罗定组( $n=431$ ),分别口服本品(每次75 mg,每日1次)、安慰剂或托特罗定(每次4 mg,每日1次)。在随机分组的患者中,有1463例患者有可评估的排尿变化数据,并被纳入完整的分析。主要疗效终点包括:在第12周时,与基线值相比,平均每日排尿次数和湿性OAB患者平均每日UUI发作次数的变化情况。次要终点包括从基线到第12周,患者平均每日尿急发作次数的变化、平均每次排尿量的变化以及急迫性尿失禁发作减少75%或更多的失禁患者比例。结果,至第12周,维贝隆组与安慰剂组患者的平均每日排尿次数分别减少了1.8次和1.3次( $P<0.001$ ),托特罗定组减少了1.6。维贝隆组与安慰剂组湿性OAB患者的平均每日UUI发作次数分别减少了2次和1.4次( $P<0.0001$ ),托特罗定组减少了1.8次。此外,维贝隆在上述3个次要指标上都显著优于安慰剂组(均 $P<0.01$ )。本品在主要终点以及关键的次要终点方面显示出与安慰剂相比的显著改善,且改善程度也均始终大于托特罗定。试验结果显示,口服本品(每次75 mg,每日1次)对OAB的关键症状有显著疗效。

另一项包含超过1300例OAB患者的国际性、随机、双盲、含安慰剂对照和阳性对照的Ⅱb期临床试验<sup>[11]</sup>,评价了每日1次口服维贝隆对OAB病患者的疗效,以及单独使用或与托特罗定联合使用的安全性、耐受性和疗效。该研究分为了2个部分,其中,第二部分的维贝隆剂量选择基于第一部分的中期结果。患者在研究之前要有大于3个月的OAB史,入选的1395例患者中89.7%的患者为女性,80.6%为湿性OAB患者。第一部分的987例患者随机分配接受8周的维贝隆(3、15、50或100 mg)、托特罗定4 mg或安慰剂的治疗,或维贝隆(50 mg)联合托特罗定(4 mg)4周,然后再维贝隆(50 mg)4周。第二部分为患者随机接受维贝隆(100 mg)、托特罗定(4 mg)、维贝隆(100 mg)联合托特罗定(4 mg)或安慰剂的4周治疗。

试验结果显示,在前8周,使用50或100 mg维贝隆的患者,与安慰剂组相比,每日排尿、漏尿、尿急等衡量OAB症状的指标都显著降低( $P<0.05$ )。而且,服用50或100 mg维贝隆的患者在接受治疗2周后,OAB症状指标就获得了显著改善。第二部分中的试验数据表明,维贝隆的疗效与前8周的疗效相仿。单用维贝隆(100 mg)与维贝隆(50 mg)联合托特罗定(4 mg)联合疗法的改善相当,但与药物相关的不良事件在后者中更常见。在该研究中,维贝隆治疗OAB的有效性和安全性得到了明确的证明,且本品耐受性良好,观察到的疗效结果支持进一步研究维贝隆治疗OAB。

## 4 安全性评价

在上述的EMPOWUR研究过程中<sup>[10]</sup>,维贝隆组不良事件发生率高于2.0%、且高于安慰剂的不良事件有头痛(4.0%)、鼻咽炎(2.8%)、腹泻(2.2%)和恶心(2.2%)。与安慰剂或托特罗定相比,维贝隆的尿路感染发生率略低。本品其他不良反应的发生率(包括高血压、血压升高和心动过速)均低于2.0%,且不良事件相关的停药率与安慰剂相似。在随后的为期52周的长期评价中(每日75 mg),高于2.0%的不良反应还有尿路感染(6.6%)和支气管炎(2.9%)。由此可见,维贝隆总体上安全,且耐受性良好。值得注意的是,该药可能会使膀胱出口梗阻患者和服用毒蕈碱拮抗剂治疗OAB的患者尿潴留的风险增加。因此,服用本品需监测患者尿潴留的体征和症状,尤其是膀胱出口梗阻患者和服用毒蕈碱拮抗剂治疗OAB的患者。对出现尿潴留的患者应停止使用本品进行治疗<sup>[6]</sup>。

## 5 药物相互作用

本品不经细胞色素P450酶代谢,如CYP2D6和CYP3A4。因此,当与酮康唑(P-gp和强CYP3A4抑制剂)、地尔硫草(P-gp和中度CYP3A4抑制剂)、利福平(强CYP3A4诱导剂)或托特罗定联用时,未观察到其药物代谢动力学出现显著差异。值得注意的是,当本品和地高辛同时使用时,可增加地高辛的 $C_{max}$ 和全身性暴露量。因此,在维贝隆治疗前和治疗期间,应

监测地高辛血清浓度。停药后,根据监测的地高辛浓度调整其剂量<sup>[6]</sup>。

## 6 用法与用量

本品推荐剂量为每次75 mg,每日1次,口服,随餐或空腹服用均可。对于无法吞服整片药物的患者,可以将该药片剂粉碎,与一汤匙(约15 mg)苹果酱混合后立即随水服用。

老年人(年龄 $\geq 65$ 岁)和轻、中度或重度肾功能损害或中度肝功能障碍的患者口服本品后,暴露量会增加,但无需要调整剂量,只是要慎重给药<sup>[6]</sup>。

## 7 研究现状及进展

近期,维贝隆成功应用于1例因脊髓脊膜膨出修复后脊髓栓系综合征导致抗胆碱能药物耐药的神经源性逼尿肌过度活动(neurogenic detrusor overactivity, NDO)的6岁儿童<sup>[12]</sup>。在5周的维贝隆的治疗后,逼尿肌过度活动症状消失,膀胱顺应性也得到了改善。在间歇性清洁导尿(clear intermittent catheterization, CIC)和口服维贝隆持续7个月后,患者没有尿路感染,也没有药物相关的不良事件。该病例为本品可作为抗胆碱能药物耐药的NDO患者的替代治疗提供了参考。

OAB在老年人中比较常见,Varano等<sup>[13]</sup>对维贝隆在OAB老年患者的使用情况进行了研究,该研究是在EMPOWUR的亚群分析中评估了维贝隆对年龄 $\geq 65$ 岁和 $\geq 75$ 岁患者的疗效和安全性,EMPOWUR中有628例患者年龄 $\geq 65$ 岁,179例患者年龄 $\geq 75$ 岁。结果表明维贝隆比安慰剂起效更快和疗效更强,并且是安全和耐受性良好的,与总体人群的结果一致。此研究证明了维贝隆对老年患者的有效性和安全性。

目前,在美国有一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验(NCT03902080)正在进行中<sup>[14]</sup>。其主要评价维贝隆对患有OAB的男性治疗良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)的疗效、安全性和耐受性。一项基于上述研究(NCT03902080)的扩展试验(NCT04103450)也正在进行中,该试验主要评估维贝隆治疗OAB男性患者BPH长达52周的长期安全性和有效性<sup>[15]</sup>。



综上,高选择性新型 $\beta_3$ 肾上腺素受体激动剂——维贝隆,对CYP3A4、2D6或2C9没有抑制作用,因此几乎不引起药物-药物相互作用。本品不易穿透血脑屏障,不会导致认知功能障碍,可能会成为老年或患者阿尔兹海默病的OAB患者药物治疗的首选。本品对 $\beta_3$ -AR的选择性非常强,是 $\beta_1$ -AR或 $\beta_2$ -AR的9000倍以上,而刺激 $\beta_1$ -AR可导致心血管不良事件,所以可能不会诱发心血管风险。

### 【参考文献】

- [1] Haylen B T, de Ridder D, Freeman R M, et al. An International Urogynecological Association (UGA) International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction[J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(1): 4-20.
- [2] Smith P P. Aging and the underactive detrusor: a failure of activity or activation? [J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(3): 408-412.
- [3] 卢启海,莫晓东,那万里.膀胱过度活动症的诊治现状和进展[J]. *海南医学*, 2020, 31(11): 1472-1476.
- [4] Coupland C A C, Hill T, Denning T, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study [J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(8): 1084-1093.
- [5] Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(3): 324-333.
- [6] FDA. Vibegron [EB/OL]. (2020-12-23) [2021-03-23]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213006s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213006s000lbl.pdf).
- [7] Limberg B J, Andersson K E, Aura Kullmann F, et al.  $\beta$ -Adrenergic receptor subtype expression in myocyte and non-myocyte cells in human female bladder[J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 342(2): 295-306.
- [8] Rechberger T, Wróbel A. Evaluating vibegron for the treatment of overactive bladder [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(1): 9-17.
- [9] Keam S J. Vibegron: first global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(17): 1835-1839.
- [10] Staskin D, Frankel J, Varano S, et al. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR [J]. *J Urol*, 2020, 204(2): 316-324.
- [11] Mitcheson H D, Samanta S, Muldowney K, et al. Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) administered once daily as monotherapy or concomitantly with tolterodine in patients with an overactive bladder: a multicenter, phase II b, randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(2): 274-282.
- [12] Kato T, Mizuno K, Nishio H, et al. Urodynamic effectiveness of a beta-3 adrenoceptor agonist (vibegron) for a pediatric patient with anticholinergic-resistant neurogenic detrusor overactivity: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 86.
- [13] Varano S, Staskin D, Frankel J, et al. Efficacy and safety of once-daily Vibegron for treatment of overactive bladder in patients aged  $\geq 65$  and  $\geq 75$  years: subpopulation analysis from the EMPOWUR randomized, international, phase III study [J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(2): 137-146.
- [14] NIH. Study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of Vibegron in men with overactive bladder (OAB) symptoms on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH) [EB/OL]. (2019-04-03) [2021-03-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03902080?cond=Vibegron&draw=2&rank=3>.
- [15] NIH. Extension study of Vibegron in men with overactive bladder (OAB) symptoms on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH) [EB/OL]. (2019-09-25) [2021-03-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04103450?cond=Vibegron&draw=2&rank=1>.

收稿日期:2021-03-25

本文编辑:郭美晨