

受体阻滞剂治疗的患者在初始治疗 4 周后进行随诊, 主要了解药物反应情况。接受 5 α 还原酶抑制剂治疗的患者在初始治疗 12 周后随诊以了解患者的药物耐受性。之后 6 个月随诊, 以后每年随诊。随诊时应该了解患者的主观症状以及客观症状的变

化。如果患者在药物治疗期间出现临床进展的表现, 同时具有外科治疗适应证时应该将患者转为外科治疗。接受外科治疗的患者在手术后的随访中尤其要注意告知患者手术切除前列腺病理检查的最终结果。

文章编号: 1672-3384 (2007) -02-0004-03

从循证医学证据理解良性前列腺增生的药物治疗

【作者】 杨勇

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R983; R05

【文献标识码】 B

良性前列腺增生症是影响老年男性生活质量的最常见疾病之一, 随着前列腺增生逐渐增大, 引起膀胱出口梗阻, 而产生尿频、尿急、急迫性尿失禁(储尿期症状), 及排尿踌躇、尿线变细、尿不尽甚至尿潴留(排尿期症状)等症状, 严重者甚至出现上尿路损害而危及生命, 60 岁以上患者多数会出现相关的症状^[1]。随着尿动力学研究的进展, 人们发现老年男性出现储尿期和排尿期症状并不一定与前列腺增生有关。很多老年疾病, 如帕金森病、脑软化、脑卒中和糖尿病等, 通过损害膀胱逼尿肌的功能而产生与良性前列腺增生症类似的储尿期症状和排尿期症状。因此自 1998 年首届国际尿失禁咨询委员会大会起, 提倡用下尿路症状(lower urinary tract symptoms, 简称 LUTS)来描述老年男性的储尿期和排尿期症状, 提示人们老年男性出现下尿路症状不仅仅与良性前列腺增生症有关, 也可能由逼尿肌功能改变所致。临床很多研究也已证实大约有四分之一的所谓良性前列腺增生患者, 经压力流率分析证实并无膀胱出口梗阻的存在, 这些患者下尿路症状的产生与膀胱逼尿肌功能变化有关, 并非良性前列腺增生所致。因此, 2001 年第五届国际良性前列腺增生咨询委员会对良性前列腺增生症确定了以

下定义: 下尿路症状为储尿期(刺激性)和(或)排尿期(梗阻性)症状的统称, 为老年男性常见的症状。下尿路症状可能与前列腺增大(enlarged prostate gland, 简称 EPG)有关, EPG 可能或经尿动力学证实造成膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, 简称 BOO), 而前列腺的基质和(或)腺体增生的特殊病理特征被定义为良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, 简称 BPH)。以上这些疾病的关系并非为因果关系, 尽管下尿路症状可能由增大的前列腺所致, 而后者可能与 BOO 有关。症状、前列腺增大以及梗阻并非为前列腺良性组织的特征, 而良性前列腺增大(benign prostatic enlargement, 简称 BPE)的定义特用于区别前列腺癌的存在。由于老化所致的膀胱改变在下尿路症状的病理生理中也起着重要的作用。无肿瘤存在的前列腺增大, 引起不同程度的膀胱出口梗阻, 是引起 LUTS 最常见的疾病, 这种最常见的症状常简单地被认为是“BPH”。

正确认识和理解国际良性前列腺增生咨询委员会关于良性前列腺增生与症状、前列腺大小与药物疗效的相关性、下尿路症状与膀胱逼尿肌功能的改变, 才能很好地理解目前有关良性前列腺增生的临

床研究结果和因此所带来的治疗原则的变化。

1 良性前列腺增生与下尿路症状

通常认为老年男性出现储尿期和排尿期症状的主要原因为良性前列腺增生所致。但无论从临床经验还是临床研究发现良性前列腺增生的严重程度(即前列腺大小)与症状(即 IPSS)并无明显相关性^[2],甚至有学者发现老年女性的 IPSS 评分与年龄配对的老年男性无显著性差异,由于女性并不存在类似良性前列腺增生所致的梗阻性疾病,因此人们对良性前列腺增生与下尿路症状相关性进行了进一步的研究。尿动力学研究的进展,尤其是压力流率分析的诊断作用起着关键的影响。通过大量的压力流率分析研究发现,大约四分之一左右的伴有下尿路症状的老年男性患者并无膀胱出口梗阻,提示这些患者症状的产生与良性前列腺增生无关,而尿动力学分析显示逼尿肌功能的变化是导致这些患者出现储尿期和排尿期症状的主要原因。这也是国际尿失禁咨询委员会和国际良性前列腺增生咨询委员会提出以下尿路症状这个概念来代替良性前列腺增生症状的主要原因。因此,如果仅仅采用针对良性前列腺增生的治疗方法,疗效是有限的,有资料显示大约 50% 患者经非那雄胺治疗症状得以改善^[3]。随着对老年男性下尿路症状产生机制的认识逐渐深入,治疗的目标也开始从注重尿流率的改善逐渐转向下尿路症状的缓解。

2 前列腺的大小与药物治疗的疗效

最初关注前列腺增生的大小与药物疗效的相关性源于 VA 临床研究。该临床研究发表在 1996 年的《新英格兰医学杂志》上,是关于特拉唑嗪、非那雄胺联合治疗的安慰剂对照随机双盲临床试验。该研究结果显示经过 1 年的治疗,以症状评分和尿流率变化为疗效指标,特拉唑嗪及联合治疗明显优于非那雄胺和安慰剂,而无论采用何种疗效判断指标,非那雄胺和安慰剂无显著性差异^[4]。由于当时泌尿外科界对非那雄胺寄予厚望,因此 VA 研究一问世立即引起泌尿外科界的广泛关注;对入选 VA 研究的 1229 名患者进行进一步分析发现,特拉唑嗪的

疗效与前列腺的大小无关,非那雄胺治疗组中前列腺体积为 $\leq 40\text{mL}$, $40.1\sim 50\text{mL}$ 及 50mL 以上的患者,症状评分改善分别为 0.3, 0.8 和 1.1,随着前列腺体积的增大,非那雄胺的疗效越来越明显。因 VA 研究入选患者平均前列腺大小为 37.3mL ,不难理解为什么在 VA 研究中非那雄胺的疗效与安慰剂无显著性差异。该研究首次为非那雄胺对较大的前列腺有更明显的疗效提供了证据,也为今后不同前列腺大小的良性前列腺增生药物治疗的选择提供了依据。经过以后的众多临床研究,逐渐形成小前列腺增生采用 α 受体阻滞剂治疗,而较大前列腺增生则以非那雄胺治疗为基础的联合治疗新概念。

发表于 1998 年 2 月《新英格兰医学杂志》的 PLESS 研究更像是针对 VA 研究带来的困惑,该研究是迄今为止最大的非那雄胺和安慰剂随机对照研究,共有 3040 名患者入选,患者平均前列腺体积为 54.5cm^3 。长达 4 年的临床研究结果显示无论是前列腺体积改变,还是症状或尿流率改善,非那雄胺均明显优于安慰剂^[5]。该研究还显示了非那雄胺长达 4 年的有效性,尿潴留的风险降低 57%,手术风险降低 55%,对于前列腺大小在 $58\sim 150\text{mL}$ 的患者来说,尿潴留的风险降低 74%。PLESS 研究基本上确定了非那雄胺在良性前列腺增生治疗中标本兼治的地位。

正当人们还在对良性前列腺增生是采用 α 受体阻滞剂治疗,或质疑非那雄胺治疗良性前列腺增生的有效性的时候,MTOPS 研究于 1998 年悄悄开始。发表于 2003 年《新英格兰医学杂志》的 MTOPS 研究是随机双盲双模拟安慰剂对照的临床研究,比较了非那雄胺、多沙唑嗪联合治疗的有效性和安全性。尽管入选患者的前列腺平均体积为 36mL ,长达 4 年的 MTOPS 研究仍显示了非那雄胺治疗良性前列腺增生的明显疗效,MTOPS 研究的新分析进一步显示了前列腺体积大于 25mL 时,无论是非那雄胺还是联合治疗均明显优于多沙唑嗪和安慰剂。结果显示对于良性前列腺增生治疗而言,只要前列腺体积大于 20mL 及 IPSS 评分大于 8 分以上,联合治

疗组的疗效均明显优于非那雄胺组、多沙唑嗪组及安慰剂组；如以急性尿潴留和手术风险改变为主要疗效指标，则联合治疗组和非那雄胺组的疗效明显优于多沙唑嗪组和安慰剂组。该结果进一步确定非那雄胺作为良性前列腺增生治疗中的基本药物地位。从 MTOPS 研究中我们还可以看到，如以症状评分和尿流率作为疗效指标，多沙唑嗪的疗效可能优于非那雄胺组，但非那雄胺明显降低急性尿潴留和手术风险等远期合并症的作用是 α 受体阻滞剂所不具备的，我们是否可以这么认为：只有减小前列腺体积，才能有效防止远期合并症的发生。

纽约大学医学院泌尿外科学系主席 Lepor 教授于 2003 年发表在《Reviews In Urology》的文章《Landmark Studies Impacting the Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia》总结了最近 15 年以来临床研究对良性前列腺增生药物治疗的影响，他在文中的总结很好地概括了本章节讨论的问题：“15 年以来我们得到了什么？多数患者最初就诊主因下尿路症状，而 α_1 受体阻滞剂是治疗下尿路症状的有效药物，而且其疗效与前列腺体积无关。假如缓解下尿路症状是该病人临床治疗的唯一目的， α_1 受体阻滞剂即可为一线治疗，而非那雄胺主要用于前列腺体积较大的患者……PLESS 研究和 MTOPS 研究显示非那雄胺能减低急性尿潴留和手术……，因此对前列腺体积较大的 BPH 患者，应考虑 BPH 进展的危险性，非那雄胺不但能减低这种进展风险，也能有效缓解症状。对前列腺体积增大伴中重度症状的患者， α_1 受体阻滞剂与非那雄胺联合治疗能提供理想的疗效。”^[6]

3. 下尿路症状与膀胱逼尿肌功能的改变

由于良性前列腺增生是一种良性疾病，治疗的目标更注重减轻患者的症状，当然防止远期合并症的发生也极为重要。为了进一步提高药物的疗效，人们对下尿路症状的病因进行了研究。多数泌尿外科医生认为，老年男性出现储尿期和排尿期症状一般为良性前列腺增生所致。但尿动力学的研究发现许多有症状的老年男性并不存在膀胱出口梗阻，而

对压力流率分析提示无膀胱出口梗阻的老年男性患者行经尿道前列腺切除后，80%左右的患者其症状并未得到明显的改善。这些尿动力学研究的结果提示逼尿肌功能的改变也是产生下尿路症状的主要原因，尤其是储尿期症状更是患者就诊的主要因素^[7]。因此随着对老年男性下尿路症状发生机制的进一步研究，提出了针对 LUTS/BPH 治疗的概念，即在治疗良性前列腺增生的同时，应关注下尿路症状是否得到更好的缓解，以使患者得到进一步的治疗。从现有的研究看，无论单纯非那雄胺和 α 受体阻滞剂的疗效均不足以更好缓解下尿路症状，尤其是以膀胱过度活动症为主的下尿路症状。如发表在 2006 年 JAMA 的有关坦洛新、托特罗定及联合应用治疗合并膀胱过度活动症老年男性的临床研究显示，采用 IPSS 评估坦洛新治疗储尿期 LUTS/BPH 患者，其疗效优于安慰剂组，而采用排尿日记评估则提示坦洛新的疗效与安慰剂组无显著性差异。该结果提示坦洛新能有效治疗 BPH 或膀胱颈梗阻等引起的一系列下尿路症状，但对因逼尿肌过度活动而导致的下尿路症状，坦洛新并无明显疗效；反之，采用 IPSS 评估托特罗定治疗 LUTS/BPH 的疗效时，与安慰剂无显著性差异，而采用排尿日记评估时，托特罗定的疗效明显优于安慰剂组；临床研究显示坦洛新及托特罗定联合治疗的疗效最为显著。这是一项入选 879 例 40 岁以上 LUTS/BPH 患者的大样本临床双盲安慰剂对照随机研究，提示 LUTS/BPH 的治疗空间很大，如果考虑了可能存在的膀胱逼尿肌功能的改变对下尿路症状的影响，同时针对膀胱逼尿肌过度活动进行相应的治疗，能更有效缓解 LUTS/BPH 症状^[8]。其他多项 α 受体阻滞剂及托特罗定联合治疗的研究显示了在适当的适应证范围，这种联合治疗的安全性是可以接受的^[9,10]；但是这种针对小前列腺的 LUTS/BPH 联合治疗（ α 受体阻滞剂加联合托特罗定）是在治疗良性前列腺增生吗？这也是目前困惑很多学者的问题。

总之，我们从临床研究中学到了如何理解良性前列腺增生症，什么是下尿路症状；通过了解

和学习现有的临床研究结果,我们希望有能力为我们的病人提供良好的治疗方案。由于人们对良性前列腺增生症的发病机制仍了解甚微,对下尿路症状的发病机制知之更少,增生、梗阻、逼尿肌收缩力受损和逼尿肌过度活动等等因素错综复杂地交织在一起,形成了我们目前自以为已经很熟悉的医学定义“下尿路症状”,其实我们距离理想还很远。

【参考文献】

- [1] Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol*, 1993, 150: 85-89.
- [2] Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, et al. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1993, 150: 351-358.
- [3] Mc Connell JD. Finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia. In: Kirby R, Mc Connell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P. editors. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford: Isis Medical Media Ltd, 1996: 259-265.
- [4] Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med*. 1996, 335 (8): 533-539.
- [5] Mc Connell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003, 349 (25): 2387-2398.
- [6] Lepor H. Landmark studies impacting the medical management of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*, 2003, 5 (Suppl.5): S28-S35.
- [7] Jolleys JV, Donovan JL, Nanchahal K, et al. Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? *Br J Urol*, 1994, 74 (5): 551-555.
- [8] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolerodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 296 (19): 2319-2328.
- [9] Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*, 2003, 169 (6): 2253-2256.
- [10] Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.*, 2004, 94 (6): 817-820.

《当代药学辞典》出版征订启示

《当代药学辞典》一书于2006年4月由化学工业出版社出版发行。

这是一部以药学术语为主,包括部分与药学相关的各科名词的工具书。本书由60余位专家学者历时5年,查阅大量有关资料集体编撰而成。收录了药剂学,药理学,药物分析,药物经济学,生物医药技术,药事管理与法规,中医药、药物化学、基础化学、药物流行病学、预防药学、军事药学、药学服务(循证医学,药学、药品流通等)网络药学(含计算机药学、计算机药物设计)等15个药学分支学科主要名词术语近8000余条。词典正文每个词目包括中文名称,英文名称,中文释义。对每一辞条的含义均采用当代最新信息、理论、概念,准确扼要地加以阐述。同时

也标示了条目所属学科。本书双语检索,即文前附有汉字笔画检字索引,文后附有英文索引,查找方便、省时、快捷。可供中、英文药学术语相互检索使用。词典附录内容也十分丰富。其中包括常见微生物英汉对照表,常用检验项目参考表,常见失准医药名词对照表等22个附表。

本书收载原则体现新(新名词)、要(重要名词)、范(规范和代表性名词)、准(释义准确)等特色,力求全面系统。这是化学工业出版社近年来在医药图书市场上推出的又一力作,也是广大药学工作者在教学、科研和日常工作中必备的有实用价值的重要工具书。

全国各医药书店有售,或与北京天坛医院药剂科联系购买,垂询电话:(010) 67096858。