

索利那新联合坦索罗辛预防尿管相关膀胱不适的疗效分析*

唐国强¹ 肖敏¹ 刘健¹ 魏勇¹

[摘要] 目的:比较索利那新联合或不联合坦索罗辛用于预防尿管相关膀胱不适(CRBD)的有效性及安全性。方法:选取 100 例需全麻下行输尿管软镜碎石术并留置导尿的患者,随机分为联合用药组和对照组,每组 50 例。联合用药组麻醉诱导前 2 h 口服索利那新 5.0 mg+坦索罗辛 0.2 mg,对照组麻醉诱导前口服索利那新 5.0 mg。术后患者被送入麻醉恢复室,分别在到达恢复室 0、1、2、6 h 评估 CRBD 发生率、严重程度及视觉疼痛评分(VAS)。结果:研究显示联合用药组苏醒期 0、1、2、6 h CRBD 发生率为 56.0%、60.0%、54.0%、42.0%,对照组苏醒期 0、1、2、6 h CRBD 发生率为 72.0%、72.0%、68.0%、60.0%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。联合用药组苏醒期 0、1、2、6 h CRBD 的严重程度及 VAS 评分均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者并发症口干(10.0% vs. 8.0%)、恶心/呕吐(6.0% vs. 12.0%)发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:尽管索利那新联合坦索罗辛不能显著降低患者 CRBD 的发生率,但联合用药能有效降低患者 CRBD 的严重程度及 VAS 评分。

[关键词] 尿管相关膀胱不适;索利那新;坦索罗辛

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.015

[中图分类号] R699 **[文献标志码]** A

Evaluation of the efficacy of combined solifenacin and tamsulosin for prevention of catheter-related bladder discomfort

TANG Guoqiang XIAO Min LIU Jian WEI Yong

(Department of Urology, Second People's Hospital in Jiulongpo District, Chongqing, 400052, China)

Corresponding author: XIAO Min, E-mail: 752451802@qq.com

Abstract Objective: To compare the efficacy and safety between combined solifenacin and tamsulosin and only solifenacin for prevention of catheter-related bladder discomfort (CRBD). **Method:** A total of 100 patients undergoing flexible ureteroscopic lithotripsy with urinary catheter were equally divided into two groups by random. Combined drug group received oral solifenacin 5mg and tamsulosin 0.2 mg and control group received solifenacin 5mg 2 hours prior to induction of anesthesia. Patients' visual analog scale (VAS), the incidence and severity of CRBD were evaluated at 0, 1, 2 and 6 h after patient's arrival in the post-anaesthesia care unit for statistical analysis. **Result:** The incidence of CRBD in the combined drug group and in the control group were 56.0%, 60.0%, 54.0%, 42.0% and 72.0%, 72.0%, 68.0%, 60.0% at 0, 1, 2 and 6h, respectively. There was no statistical difference between two groups. The severity of CRBD observed in the combined drug group were significantly lower than those in the control group at 0, 1, 2 and 6 h after patient's arrival in the post-anaesthesia care unit ($P<0.05$). VAS were significantly lower in the combined drug group than those in the control group ($P<0.05$). However, no significant difference could be found between the two groups in dry mouth (10.0% vs. 8.0%) and nausea/vomiting (6.0% vs. 12.0%, $P>0.05$). **Conclusion:** Although combined solifenacin and tamsulosin could not significantly reduce the incidence of CRBD in patients, it could significantly reduce the severity of CRBD and VAS in the early postoperative period.

Key words catheter-related bladder discomfort; solifenacin; tamsulosin

外科手术患者术后常需留置导尿,尿管对膀胱及尿道的刺激可能引起尿管相关膀胱不适(catheter-related bladder discomfort, CRBD),其症状与膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)相似,患者主要表现为尿频、尿急、耻骨上区疼痛、伴或不

伴急迫性尿失禁、尿道刺痛及烧灼感^[1~3],该不适会增加患者术后疼痛和焦虑,减低患者术后生活质量^[4]。因此,阻止或降低患者 CRBD 的发生及严重程度有助于改善患者的生活质量和降低患者术后烦躁的发生率。索利那新作为一种新型的 M3 受体阻滞剂,目前在临床上已被证明能有效、安全治疗 OAB 患者相关临床症状,CRBD 与 OAB 症状相似,有研究显示口服索利那新能降低经尿道膀胱肿瘤电切术后 CRBD 发生率,但其发生率仍高达

*基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(编号 2017ZBXM017)

¹重庆市九龙坡区第二人民医院泌尿外科(重庆,400052)

通信作者:肖敏, E-mail: 752451802@qq.com

67.2%^[5]。范治璐等^[6]研究发现索利那新联合 $\alpha 1$ 受体阻滞剂坦索罗辛治疗 OAB 的临床效果明显优于单独使用索利那新患者。目前尚未见索利那新联合坦索罗辛治疗 CRBD 的临床研究,本文对 2016 年 1 月~2018 年 1 月运用索利那新联合坦索罗辛治疗治疗尿管相关不适进行了研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 100 例输尿管上段结石及肾结石需全麻输尿管软镜下碎石术并留置导尿的患者,采用临床随机对照研究方法,将患者分为联合用药组和对照组,每组 50 例。纳入标准:美国麻醉医师 ASA 分级为 I~II 级,性别不限,年龄 18~60 岁,行全麻输尿管软镜碎石术后需要留置导尿的患者。排除标准:存在膀胱出口梗阻,膀胱过度活动(夜尿 >3 次/晚或排尿次数 >8 次/24 h),曾经对所研究的药物有过敏或严重不良反应,存在慢性疼痛,长期服用止痛药物,神经源性膀胱,终末期肾病,尿路感染。本研究通过我院伦理委员会同意,书面告知患者并签订知情同意书。联合用药组男 27 例,女 23 例;年龄 23~60 岁,平均(42.46±11.59)岁;体重(66.10±9.10)kg;输尿管上段结石 31 例,肾结石 19 例。对照组男 24 例,女 26 例;年龄 24~60 岁,平均(41.92±11.07)岁;体重(66.64±10.01)kg;输尿管上段结石 28 例,肾结石 22 例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

联合用药组患者在麻醉前晚及麻醉诱导前 2 h 喝少量水口服索利那新 5.0 mg+坦索罗辛 0.2 mg,对照组患者在麻醉前晚及麻醉诱导前 2 h 喝少量水口服坦索罗辛 0.2 mg;全麻成功后,外科医生在严格无菌条件下用 16F 超滑尿管给患者留置导尿,尿管气囊内注入 10 ml 生理盐水。用医用胶布将尿管固定,以避免尿管的牵拉作用及随意摆动。坦

索罗辛缓释胶囊 0.2 mg/粒;琥珀酸索利那新片 5.0 mg/片。

1.3 观察指标

患者手术结束被送往麻醉复苏室或病房(苏醒后),麻醉苏醒后,1 名麻醉师记录两组患者 0、1、2、6 h CRBD 发生率、CRBD 严重程度、视觉疼痛评分(visual analog score, VAS)及不良反应的发生情况。

严重程度评价标准:1 级(无不适):无尿急、耻骨上区及尿道疼痛不适;2 级(轻度不适):仅在询问时诉有尿急、疼痛不适;3 级(中度不适):患者主动表述有尿急、耻骨上区及尿道疼痛等不适,但无躯体行为反应;4 级(严重不适):患者主动表述有强烈尿急、耻骨上区及尿道疼痛等不适,并伴有躯体行为反应,如四肢摆动、大声吵闹、试图拔掉尿管。VAS 评分:0 分为不痛,10 分为最痛,0~3 分为轻度疼痛;4~6 分为中度疼痛;7~10 分为重度疼痛,当疼痛 >3 分时需要运用止痛药物。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,计数资料用例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究显示联合用药组苏醒期 0、1、2、6 h CRBD 发生率为 56.0%、60.0%、54.0%、42.0%,对照组苏醒期 0、1、2、6 h CRBD 发生率为 72.0%、72.0%、68.0%、60.0%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合用药组苏醒期 0、1、2、6 h CRBD 的严重程度及 VAS 评分均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、2。两组患者并发症口干(10.0% vs. 8.0%)、恶心/呕吐(6.0% vs. 12.0%)发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者 CRBD 严重程度比较

例(%)

严重程度	0 h		1 h		2 h		6 h	
	联合用药组	对照组	联合用药组	对照组	联合用药组	对照组	联合用药组	对照组
轻度	26(52.0)	16(32.0)	29(58.0)	19(38.0)	24(48.0)	14(28.0)	17(34.0)	8(16.0)
中度	2(4.0)	20(40.0)	1(2.0)	15(30.0)	2(4.0)	16(32.0)	4(8.0)	2(4.0)
重度	0	0	0	2(4.0)	1(2.0)	4(8.0)	0	1(2.0)
P 值	0.001		<0.0001		0.0002		0.0003	

表 2 两组患者 VAS 评分比较

分, $\bar{x} \pm s$

组别	0 h	1 h	2 h	6 h
联合用药组	1.22±1.34	1.46±1.34	1.54±1.83	1.18±1.65
对照组	2.64±2.17	2.74±2.35	2.94±2.64	2.68±2.61
t	-3.929	-3.348	-3.083	-3.3431
P 值	<0.001		0.001	

3 讨论

住院患者中有 15%~25% 的患者需要留置导尿^[7],特别是在外科手术患者中,其比例更高。尿管对膀胱及尿道的刺激可能引起 CRBD,其发生率高达 58%~90%,特别是全麻术后留置导尿的男性患者^[3,4,8~10]。尿管相关膀胱不适常导致患者烦躁不安、大声吵闹、抱怨,甚至有的患者四肢挣扎并试图拔掉尿管^[8,11]。此外,CRBD 可能导致术后疼痛加剧,增加术后并发症,诱发老年患者冠状动脉粥样硬化性心脏病急性发作,并增加其严重程度,从而导致患者住院时间延长、增加患者经济负担^[12]。因此,如果我们能最大限度减少这种不适,便能降低其导致的一系列负面影响。

CRBD 与 OAB 相似,OAB 被定义为一种以尿急为特征的症候群,常伴有尿频和夜尿症状,伴或不伴急迫性尿失禁,无尿路感染或其他明确病变^[13,14]。二者的发病机制也相似。目前研究认为 CRBD 的发病主要机制可能是由于尿管对膀胱黏膜的刺激,胆碱能神经被激活,其末梢释放的乙酰胆碱作用于膀胱逼尿肌中的 M 型受体,导致逼尿肌不自主收缩,从而引起相关临床症状。M 受体阻滞剂能作用于膀胱逼尿肌中的 M 型受体,从而抑制逼尿肌不自主收缩。因此,临床上将 M 受体阻滞剂用于治疗 CRBD 和 OAB,治疗 CRBD 的 M 受体阻滞剂主要为特托罗定、奥昔布宁、索利那新^[15,16],然而其疗效却不十分理想。有研究显示索利那新联合坦索罗辛治疗 OAB 的临床效果明显优于单独使用索利那新^[6],目前尚未见索利那新联合坦索罗辛治疗 CRBD 的临床报道。本研究显示索利那新联合坦索罗辛与索利那新单独用药相比,联合用药能降低全麻术后 CRBD 的发生率,尽管其差异无统计学意义,但联合用药能明显降低全麻术后 CRBD 的严重程度及 VAS 评分,且没有增加不良反应的发生率。在膀胱内除 M 受体外,在膀胱底、膀胱颈、膀胱三角区及近段尿道也有 α 受体,在前列腺包膜及前列腺组织中也十分丰富, α 受体分为 α_1 受体和 α_2 受体, α_1 受体密度较高,是分布在尿道平滑肌的主要受体,在膀胱逼尿肌中也有分布,受体兴奋时可使此部位的肌肉收缩、张力增高^[17,18]。因此,留置尿管的患者,尿管对尿道、膀胱颈部、三角区的刺激也可能会引起 α 受体兴奋,相应部位肌肉收缩、痉挛、张力增高,导致患者耻骨上区疼痛,尿道刺痛及烧灼感,其可能也是引起 CRBD 的一个因素。而坦索罗辛为高选择性 α_1 受体阻滞剂,可作用于膀胱逼尿肌、膀胱颈、近段尿道平滑肌中的 α_1 受体,从而松弛膀胱颈、近段尿道平滑肌,缓解患者耻骨上区疼痛及尿道内刺痛及烧灼感。因此,索利那新联合坦索罗辛联合用药预防

CRBD 的效果优于单独使用索利那新可能与此有关。

综上所述,本研究显示尽管索利那新联合坦索罗辛不能显著降低留置尿管患者的 CRBD 发生率,但联合用药能显著降低患者 CRBD 的严重程度及 VAS 评分,且不增加不良反应的发生率,因此,索利那新联合坦索罗辛预防 CRBD 安全有效,可在临床上进一步研究探讨。

[参考文献]

- 1 Akça B, Aydoğan-Eren E, Canbay Ö, et al. Comparison of efficacy of prophylactic ketamine and dexmedetomidine on postoperative bladder catheter-related discomfort[J]. Saudi Med J, 2016, 37(1): 55-59.
- 2 Kim J A, Min J H, Lee H S, et al. Effects of glycopyrrolate premedication on preventing postoperative catheter-related bladder discomfort in patients receiving ureteroscopic removal of ureter stone[J]. Korean J Anesthesiol, 2016, 69(6): 563-567.
- 3 Bai Y, Wang X, Li X, et al. Management of catheter-related bladder discomfort in Patients Who Underwent Elective Surgery[J]. J Endourol, 2015, 29(6): 640-649.
- 4 Kim H C, Lee Y H, Jeon Y T, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral bladder tumour resection: A double-blind randomised study[J]. Eur J Anaesthesiol, 2015, 32(9): 596-601.
- 5 Zhang Z, Cao Z, Xu C, et al. Solifenacin is able to improve the irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors [J]. Urology, 2014, 84 (1): 117-121.
- 6 范治璐, 鞠红卫, 李传刚, 等. 索利那新联合坦索罗辛治疗膀胱过度活动症的疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32(8): 532-534.
- 7 Kunin C M. Nosocomial urinary tract infections and the indwelling catheter: what is new and what is true? [J]. Chest, 2001, 120(1): 10-12.
- 8 Binhas M, Motamed C, Hawajri N, et al. Predictors of catheter-related bladder discomfort in the post-anaesthesia care unit[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2011, 30(2): 122-125.
- 9 Srivastava V K, Agrawal S, Kadiyala V N, et al. The efficacy of pregabalin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled double-blind study [J]. J Anesth, 2015, 29(2): 212-216.
- 10 Kim J A, Min J H, Lee H S, et al. Effects of glycopyrrolate premedication on preventing postoperative catheter-related bladder discomfort in patients receiving ureteroscopic removal of ureter stone[J]. Korean J Anesthesiol, 2016, 69(6): 563-567.

激素分泌不足有关。我们研究发现 1 例男性特纳氏综合征伴随尿道下裂,目前男性特纳氏综合征发病机制不明。参与性别分化的基因有很多,如 SRY、SOX9、WT-1、SRD5A2、AR、MAMLD1 和 MID1 等^[9]。也验证尿道下裂是基因与环境相互作用的复杂机制所引起。

染色体微阵列比较基因组杂交技术(chromosome microarray analysis, CMA)是近年来发展较快的基因芯片检测技术,它可以检测常见的染色体病,还能检测常规细胞遗传学不能检测到的微缺失或微重复,可以有效提高普通染色体分析的异常检出率^[10]。传统的核型分析技术和 FISH,可以检测大片的染色体缺失/重复,二者的分辨率介于 500 kb~5 Mb,而 CMA 分辨率可达 100 kb。但是 CMA 技术需要较昂贵的机器和较高水平的技术人员,基因变异的报告解读^[11],不能检测低比率的嵌合体等,因此临床上需要结合多种检测技术来研究疾病的发病机制^[12]。我们建议尿道下裂患儿采用 FISH 技术进行性染色体和 SRY 基因检测,对有异常的患儿再进一步查染色体微阵列,为进一步诊治提供依据,也有利于开展遗传咨询,做好优生优育,降低尿道下裂的发病率。

[参考文献]

- 1 Joodi M, Amerizadeh F, Hassanian S M, et al. The genetic factors contributing to hypospadias and their clinical utility in its diagnosis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5519—5523.
 - 2 舒林飞,唐开发,肖跃海,等. 环境因素与尿道下裂易感性研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(4): 315—318.
 - 3 Marrocco G, Grammatico P, Vallasciani S, et al. Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients[J]. J Pediatr Urol, 2015, 11(1): 12—19.
 - 4 吴坚柱,谢英俊,陈涌珍,等. 85 例尿道下裂患儿的染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(1): 117—118.
 - 5 祖建成,雍江,胡建军,等. 尿道下裂患儿染色体及核型分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(6): 580—582.
 - 6 梁伟强,张金明,潘淑娟,等. 218 例尿道下裂的染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(8): 37—39.
 - 7 吕拥芬,李嫔,朱志颖,等. 122 例尿道下裂男性患儿临床表现型与染色体核型关系分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2013, 33(2): 181—183.
 - 8 张兰雪,赵向宇,李琳. SRY 阴性 46, XX 男性性反转综合征研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(1): 125—127.
 - 9 孙清,叶辉,吴建新. 男性尿道下裂相关基因研究进展[J]. 北京医学, 2015, 37(10): 990—992.
 - 10 胡婷,张竹,王嘉敏,等. 染色体微阵列分析在染色体核型分析无法明确诊断病例中的应用价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(3): 460—463, 475.
 - 11 中国医师协会医学遗传学分会, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 410—413.
 - 12 刘毅东,吴旻,叶惟靖,等. 高通量基因测序调查尿道下裂患者雄激素作用相关基因甲基化研究[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(1): 18—21, 31.
- (收稿日期: 2018-04-18)
-
- (上接第 989 页)
- 11 Wilson M. Causes and management of indwelling urinary catheter-related pain[J]. Br J Nurs, 2008, 17(4): 232—239.
 - 12 Safavi M, Honarmand A, Atari M, et al. An evaluation of the efficacy of different doses of ketamine for treatment of catheter-related bladder discomfort in patients underwent urologic surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. Urol Ann, 2014, 6(1): 51—56.
 - 13 黄建华,彭波,刘敏,等. 经尿道双极等离子前列腺切除术治疗 BPH 继发 OAB 的疗效观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(1): 51—53.
 - 14 邢增术,肖亚军,梁培育,等. 坦索罗辛联合索利那新治疗 BPH 伴膀胱过度活动症的临床观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(2): 133—135.
 - 15 Verma R, Agarwal A, Singh P K, et al. Evaluation of efficacy of amikacin for attenuation of catheter-related bladder discomfort in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. Anesth Essays Res, 2016, 10(3): 613—617.
 - 16 Srivastava V K, Nigam R, Agrawal S, et al. Evaluation of the efficacy of solifenacin and darifenacin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. Minerva Anesthesiol, 2016, 82(8): 867—873.
 - 17 杨宇,谢辉,郑建建,等. $\alpha 1$ 肾上腺素能受体亚型在慢性前列腺炎前列腺、后尿道及膀胱逼尿肌组织中的分布及其意义[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(46): 3268—3271.
 - 18 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 118—118.
- (收稿日期: 2018-10-31)