

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.06.020

❖ 临床研究 ❖

3 种不同 α 受体阻滞剂治疗良性小体积前列腺增生伴下尿路症状患者临床比较

徐凌, 冯建伟, 郎金田, 乔弘宇, 崔刚

(北京市大兴区人民医院泌尿外科, 北京 102600)

【摘要】目的: 比较 3 种不同 α 受体阻滞剂治疗良性小体积前列腺增生 (BPH) 伴下尿路症状 (LUTS) 患者的疗效、经济性与安全性。**方法:** 选取 108 例良性小体积前列腺增生伴下尿路症状患者作为研究对象, 根据治疗药物不同分为特拉唑嗪组 ($n=54$)、多沙唑嗪组 ($n=30$) 及坦索罗辛组 ($n=24$), 疗程结束后评价疗效、药物经济性及安全性。**结果:** 治疗后, 3 组 Q_{\max} 、 Q_{ave} 、TPV、PVR、梗阻评分、刺激评分、IPSS 总评分均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 但组间 Q_{\max} 、 Q_{ave} 、TPV、PVR、梗阻评分、刺激评分、IPSS 总评分、SBP、DBP 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 各组症状改善率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 各组成本/效果比较: 多沙唑嗪组 $>$ 坦索罗辛组 $>$ 特拉唑嗪组 ($P < 0.05$); 各组不良反应发生率比较: 多沙唑嗪组 $<$ 坦索罗辛组 $<$ 特拉唑嗪组 ($P < 0.05$)。**结论:** 3 种 α 受体阻滞剂疗效基本相同, 但从药物经济学角度, 特拉唑嗪最优, 安全性角度多沙唑嗪最优, 可根据患者需求进行选择。

【关键词】 特拉唑嗪; 多沙唑嗪; 坦索罗辛; 前列腺增生; 下尿路症状

【中图分类号】 R699 **【文献标志码】** A

Clinical comparison of different alpha-blockers in the treatment of benign small volume prostatic hyperplasia with lower urinary tract symptoms

XU Ling, FENG Jian-wei, LANG Jin-tian, QIAO Hong-yu, CUI Gang

(Department of Urology Surgery, Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing 102600, China)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy, economy and safety of three different α -blockers in the treatment of benign small volume prostatic hyperplasia (BPH) with lower urinary tract symptoms (LUTS). **Methods:** 108 cases of benign small volume prostatic hyperplasia with lower urinary tract symptoms were selected as the research subjects. According to different drugs, they were divided into three groups: terazosin group ($n=54$), doxazosin group ($n=30$) and tamsulosin group ($n=24$). After the treatment, the efficacy, pharmacoeconomics and safety were evaluated. **Results:** After treatment, Q_{\max} , Q_{ave} , TPV, PVR, obstruction score, stimulation score and IPSS total score were improved compared with those before treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in Q_{\max} , Q_{ave} , TPV, PVR, obstruction score, stimulation score, IPSS total score, SBP and DBP among the three groups after treatment ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in symptom improvement rates among groups ($P > 0.05$). Cost/effect comparison of each group: doxazosin group $>$ tamsulosin group $>$ terazosin group ($P < 0.05$), adverse reaction rate comparison of each group: doxazosin group $<$ tamsulosin group $<$ terazosin group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The efficacy of the three α -blockers is basically the same, but from the perspective of pharmacoeconomics, Terazosin is the best, and doxazosin is the best from the perspective of safety, which can be selected according to patient needs.

【Key words】 Terrazosin; Doxazosin; Tamsulosin; Prostatic hyperplasia; Lower urinary tract symptoms

前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是泌尿科的常见病^[1]。在解剖学上表现为前列腺增大, 在组织学上表现为前列腺体与间质增生, 在临床症状上主要表现为下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS), BPH 引起的相关尿路并发症是 BPH 进展的重要临床表现之一。据流行病学调查^[2]显示, 大部分 BPH 患者在 50 岁以后会出现

LUTS 相关症状, 70 岁以后, LUTS 的发生率高达 80%。继发于 BPH 的 LUTS 可分为刺激性症状和梗阻性症状。目前治疗 BPH 的药物主要有 5- α 还原酶抑制剂、 α 受体阻滞剂和植物治疗。 α 受体阻滞剂包括特拉唑嗪、多沙唑嗪和坦索罗辛等。欧洲泌尿学指南协会和美国泌尿学协会指南建议, 对于良性小体积 BPH 患者, 可以单独使用 α 受体阻滞剂治

疗。国内外大量研究^[3-4]表明,这3种药物均可显著改善BPH症状,但对BPH相关LUTS的疗效是否存在差异仍有争议。目前国内尚无3种药物的疗效、药物经济学及安全性的比较,在症状改善方面,受患者主观感受的影响也难以作出准确评价。因此,本研究收集伴有LUTS的BPH患者特拉唑嗪、多沙唑嗪和坦索罗辛治疗资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年1月至2022年1月北京市大兴区人民医院收治的108例良性小体积BPH伴LUTS患者作为研究对象,根据治疗药物不同分为特拉唑嗪组($n=54$)、多沙唑嗪组($n=30$)及坦索罗辛组($n=$

24)。纳入标准:(1)临床表现为尿频、尿急、夜尿、排尿困难等LUTS,符合《2019版中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南》BPH诊断标准^[5];(2)依据体格检查、血清PSA、国际前列腺症状评分(IPSS)评分^[5]及影像学等相关检查诊断为BPH的患者且前列腺体积(TPV) ≤ 50 mL;(3)知情同意研究方法,愿意配合相关检查,并签署知情同意书者;(4)所有患者均接受单药 α 受体阻滞剂治疗。排除标准:(1)合并前列腺炎、前列腺癌、膀胱结石等疾病患者;(2)有盆腔手术史、下尿路创伤史、尿路感染史及神经系统疾病史者;(3)合并严重的心脏、大脑或肺部疾病者。各组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准。见表1。

表1 各组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

组别	平均年龄(岁)	治疗时间(月)	平均病程(年)	合并症		
				急性尿潴留	血尿	膀胱结石
特拉唑嗪组($n=54$)	72.24 \pm 8.54	24.88 \pm 27.73	3.69 \pm 2.68	26(48.15)	12(22.22)	31(57.41)
多沙唑嗪组($n=30$)	71.87 \pm 8.07	25.80 \pm 31.04	3.80 \pm 2.27	15(50.00)	7(23.33)	17(56.67)
坦索罗辛组($n=24$)	71.58 \pm 8.65	25.00 \pm 29.83	3.58 \pm 2.08	11(45.83)	5(20.83)	14(58.33)
F/χ^2 值	0.407	0.872	0.053	0.093	0.048	0.015
P 值	0.698	0.226	0.948	0.955	0.976	0.992

1.2 方法

特拉唑嗪组患者给予特拉唑嗪片(上海雅培制药有限公司)治疗,始剂量为1 mg/d,1周后增至2 mg/d;多沙唑嗪组患者给予多沙唑嗪控释片(辉瑞,美国)治疗,起始剂量为4 mg/d;坦索罗辛组患者给予坦索罗辛片(安斯泰来制药中国有限公司)治疗,起始剂量为0.4 mg/d;患者治疗4周门诊随访,检查尿动力学,如果患者 Q_{max} 增加 $<30\%$,则调整药物剂量,将特拉唑嗪片加量至8 mg/d,多沙唑嗪控释片加量为8 mg/d,坦索罗辛片加量为0.8 mg/d;患者均4周门诊随访1次,在治疗前及疗程结束后更换药物前的最后1次随访,评价疗效与安全性。

1.3 观察指标

1.3.1 尿流动力学检测 检测设备为Dantec尿流动力学检查仪(美国美敦力公司),利用Dantec尿流动力学自带的尿动力学分析软件得出最大尿流率(maximum urine flow rate, Q_{max})、平均尿流率(average urine flow rate, Q_{ave})及膀胱残余尿量(postvoid residual urine, PVR)。

1.3.2 IPSS评分 患者在临床医师指导下根据自身症状逐项回答以下问题:(1)是否有尿不尽感?(2)憋尿是否困难?(3)是否有间断性排尿?(4)是否需要用力才能开始排尿?(5)是否有尿线变细

现象?(6)两次排尿间隔是否 <2 h?(7)从入睡到早起一般需要起来排尿几次?采用6级评分法,从0~5分表示无到经常。其中(1)(3)(4)(5)为梗阻症状,评分20分;(2)(6)(7)为刺激症状,评分15分。总分35分,评分越高症状越严重。

1.3.3 BPH体积判定标准 根据前列腺体积(prostate volume, TPV)测定,采用西门子经腹超声检测仪检测前列腺上下、前后、左右3个径线,采用TPV公式进行计算($TPV=0.52\times$ 前列腺上下径线 \times 前后径线 \times 左右径线)。TPV为20~50 mL为小体积BPH;51~80 mL为中体积BPH; >80 mL为大体积BPH。

1.3.4 疗效评价标准 根据治疗前后IPSS评分评价疗效。显著改善:治疗后IPSS评分较治疗前下降 ≥ 10 分;中度改善:IPSS评分下降8~9分;轻度改善:IPSS评分下降5~7分;无改善:IPSS评分下降 <5 分。症状改善率=(明显改善+中度改善+轻度改善)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学分析

应用SPSS19.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后各组患者尿流动力学相关指标及 TPV 比较

治疗后, 各组 Q_{max} 、 Q_{ave} 均大于治疗前, TPV、PVR 小于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组间 Q_{max} 、 Q_{ave} 、TPV、PVR 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者治疗前后尿流动力学相关指标及 TPV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Q_{max} (mL/s)		Q_{ave} (mL/s)		TPV(cm^2)		PVR(mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
特拉唑嗪组($n=54$)	11.43 ± 2.63	14.25 ± 2.91*	8.46 ± 1.17	10.26 ± 1.65*	35.28 ± 4.61	33.73 ± 3.92*	46.35 ± 6.34	31.62 ± 4.11*
多沙唑嗪组($n=30$)	11.59 ± 2.82	14.63 ± 3.06*	8.81 ± 1.26	10.53 ± 1.72*	35.46 ± 4.33	33.06 ± 3.64*	46.92 ± 7.05	31.24 ± 4.72*
坦索罗辛组($n=24$)	11.37 ± 2.66	13.96 ± 3.17*	8.69 ± 1.13	10.08 ± 1.57*	36.48 ± 4.58	34.02 ± 3.89*	46.08 ± 6.89	31.57 ± 4.59*
F 值	0.080	0.504	0.283	0.173	0.089	0.743	0.319	0.157
P 值	0.923	0.606	0.806	0.901	0.915	0.478	0.782	0.916

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.2 症状改善情况比较

治疗后, 各组患者梗阻评分、刺激评分及 IPSS 总评分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 但组间梗阻评分、刺激评分及 IPSS 总评分比较, 差异均无统计学意义

($P > 0.05$)。各组间症状改善率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组成本/效果比较: 多沙唑嗪组 > 坦索罗辛组 > 特拉唑嗪组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3 及表 4。

表 3 各组患者症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	梗阻评分		刺激评分		IPSS 总评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
特拉唑嗪组($n=54$)	6.23 ± 1.07	4.14 ± 0.81*	9.75 ± 1.73	6.75 ± 1.16*	15.48 ± 2.80	10.89 ± 1.97*
多沙唑嗪组($n=30$)	6.93 ± 1.26	4.56 ± 0.76*	10.03 ± 1.88	6.30 ± 1.09*	16.96 ± 3.13	10.86 ± 1.85*
坦索罗辛组($n=24$)	7.54 ± 1.73	5.16 ± 0.92*	9.87 ± 1.81	6.33 ± 1.02*	17.41 ± 3.54	11.49 ± 1.94*
F 值	1.952	1.281	0.546	0.187	0.473	0.308
P 值	0.147	0.282	0.581	0.829	0.624	0.736

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

表 4 各组症状改善情况及成本/效果比较 [$n(\%)$]

组别	显著改善	中度改善	轻度改善	无改善	总改善	成本/效果
特拉唑嗪组($n=54$)	7(12.96)	18(33.33)	12(22.22)	17(31.48)	37(68.52)	2.76(1.89/0.69)
多沙唑嗪组($n=30$)	4(13.33)	10(33.33)	7(23.33)	9(30.00)	21(70.00)	7.83(5.48/0.70)*
坦索罗辛组($n=24$)	3(12.50)	8(33.33)	5(20.83)	8(33.33)	16(66.67)	5.65(3.76/0.67)*#
χ^2 值					0.692	7.261
P 值					0.409	<0.001

* $P < 0.05$, 与特拉唑嗪组相比; # $P < 0.05$, 与多沙唑嗪组相比。

2.3 治疗前后各组血压比较

治疗后, 各组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)略低于治疗前, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组间 SBP、DBP 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.4 各组不良反应发生情况比较

各组不良反应发生率比较: 多沙唑嗪组 < 坦索罗辛组 < 特拉唑嗪组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 治疗前后各组患者血压比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	SBP		DBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
特拉唑嗪组($n=54$)	138.44 ± 11.35	136.22 ± 11.37	85.26 ± 11.17	84.46 ± 11.82
多沙唑嗪组($n=30$)	139.23 ± 11.14	137.07 ± 9.87	84.90 ± 11.70	84.07 ± 10.62
坦索罗辛组($n=24$)	138.92 ± 12.39	136.50 ± 9.26	85.38 ± 12.29	84.63 ± 8.89
F 值	0.048	0.062	0.013	0.020
P 值	0.953	0.940	0.987	0.980

表6 各组不良反应发生情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	头痛头晕	恶心乏力 嗜睡	心动过速与 体位低血压	异常射精 及其它	合计
特拉唑嗪组(n=54)	6(11.11)	5(9.26)	8(14.81)	4(7.41)	23(42.59)
多沙唑嗪组(n=30)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)*
坦索罗辛组(n=24)	2(8.33)	3(12.50)	4(16.67)	1(4.17)	10(41.67)#
χ^2 值					8.083
P值					0.018

* $P < 0.05$,与特拉唑嗪组相比;# $P < 0.05$,与多沙唑嗪组相比。

3 讨论

与前列腺增生相关的LUTS不仅严重影响患者的生活质量,而且每年预防性护理的巨大成本也造成了社会和经济负担^[6-9]。 α 受体阻滞剂是治疗BPH伴LUTS的一线药物,目前常用的 α -受体阻滞剂药物有特拉唑嗪片、多沙唑嗪控释片和坦索罗辛片等。这3种 α 受体阻滞剂药物的作用机制略有不同^[10-15]。本研究结果显示,各组治疗后 Q_{max} 、 Q_{ave} 、TPV、PVR、梗阻评分、刺激评分、IPSS总评分均较治疗前有改善($P < 0.05$)。说明目前临床使用的3种 α 受体阻滞剂均可改善尿流动力学与LUTS,与相关文献^[16]报道相符。治疗后各组间 Q_{max} 、 Q_{ave} 、TPV、PVR、梗阻评分、刺激评分、IPSS总评分及症状改善率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。提示特拉唑嗪片、多沙唑嗪控释片和坦索罗辛片对尿流动力学与LUTS的治疗作用基本相同,这与Kirby等^[16]研究结果不同。其原因可能是:(1)IPSS评分是基于BPH伴LUTS患者的主观感受作出的,并不是客观评价指标,不同患者对症状的容忍阈值不同,导致在IPSS评价中因个体差异而产生主观偏差。(2)样本量存在差异,服用多沙唑嗪缓释剂和坦索罗辛的患者较少。虽然样本量足够进行统计分析,但增加样本量是否会影响研究结果,还需要进一步研究。(3)不同药物的起效时间不同,特拉唑嗪可在短时间内有效缓解刺激症状,而坦索罗辛则需要相对较长的时间。在本研究中,三组患者的药物治疗时间均超过24个月,所以疗效基本相同。

在本研究结果显示,特拉唑嗪、多沙唑嗪缓释剂和坦索罗辛治疗良性小体积BPH伴LUTS患者的症状改善幅度无显著差异。然而,这3种药物之间存在价格差异。根据国际文献对特拉唑嗪、多沙唑嗪、坦索罗辛的价格比较,特拉唑嗪是性价比最高的药物。在北京市大兴区人民医院,特拉唑嗪治疗的日均费用为1.89元;多沙唑嗪日均费用为5.48元;

坦索罗辛日均费用为3.76元。在疗效相同且不考虑副作用的情况下,多沙唑嗪组成本/效果为7.83,高于坦索罗辛组的5.65和特拉唑嗪组的2.76;坦索罗辛组成本/效果高于特拉唑嗪组;差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见从药物经济学的角度,特拉唑嗪优于坦索罗辛,坦索罗辛优于多沙唑嗪。

3种 α 受体阻滞剂中特拉唑嗪片和多沙唑嗪控释片均为长效的 α 受体阻滞剂,体内半衰期分别为12h和16h。其中多沙唑嗪控释片更加精确地控制血浆药物水平,改善药物动力学特性,延长了药物的达峰时间,所以有更好的血浆峰谷比值,显著减少首剂效应的发生和体位性低血压等副作用。Kirby等^[16]研究表明,多沙唑嗪可减少头晕、乏力和体位性低血压等不良事件的发生率。本研究结果显示,各组治疗前后SBP、DBP比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多沙唑嗪组不良反应发生率低于坦索罗辛组或坦索罗辛组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上,特拉唑嗪、多沙唑嗪、坦索罗辛单用均可有效改善小体积BPH伴LUTS患者的症状,3种 α 受体阻滞剂疗效基本相同,但从药物经济学角度,特拉唑嗪最优,安全性角度多沙唑嗪最优,可根据患者需求进行选择。

参考文献

- [1] Ferré-Dolcet L, Frigotto L, Contiero B, et al. Prostatic fluid composition and semen quality in dogs with benign prostatic hyperplasia undergoing treatment with osaterone acetate [J]. *Reproduction in Domestic Animals*, 2022, 57(1): 72-79.
- [2] Wang JF, Guo JH, Zhu HB, et al. Application of ureteral access sheath in the operation of middle and lower ureteral calculi in patients with massive benign prostatic hyperplasia [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2022, 60(2): 164-168.
- [3] 关义满, 房勤茂, 邓荷萍, 等. 超声评估 $\alpha 1$ -受体阻滞剂联合5 α -睾酮还原酶抑制剂治疗良性前列腺增生的效果 [J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(4): 888-892.
- [4] Tsunemori H, Sugimoto M. Effects of inflammatory prostatitis on the development and progression of benign prostatic hyperplasia: A literature review [J]. *International Journal of Urology*, 2021, 28(11): 1086-1092.
- [5] 张心如, 徐月敏, 陈宾峰. 尿动力学检查及IPSS评分对判断腔内前列腺手术效果的价值 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2007, 22(12): 888-891.
- [6] So WZ, Wang Z, Tiong HY, Wang, et al. Letter to the Editor-Resüm for benign prostatic hyperplasia; no or low rates of post-operative ejaculatory dysfunction? [J]. *International Urology and Nephrology*, 2022, 54(1): 97-98.

(下转第817页)