

· 诊疗方案 ·

老年人良性前列腺增生症/下尿路症状
药物治疗共识(2015)

中华医学会老年医学分会 中华老年医学杂志编辑委员会

概 述

下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)是老年男性常见的主诉,严重影响患者的生活质量,并对个人和社会造成沉重的经济负担。LUTS 的发病率随增龄而增加,随着我国人口老龄化,将有更多的老年人受 LUTS 困扰。LUTS 分为储尿期、排尿期和排尿后症状。储尿期症状包括尿频、尿急、尿失禁及夜尿增多等;排尿期症状包括排尿踌躇、排尿困难及间断排尿等;排尿后症状包括排尿不尽、尿后滴沥等。引起 LUTS 的原因主要与前列腺疾病相关,膀胱过度活动症、泌尿系感染、夜尿症等均可导致 LUTS。

良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, BPH)是导致老年男性 LUTS 最常见的一种良性疾病。组织学表现为前列腺间质和腺体成分增生;解剖学表现为前列腺体积增大;临床症状以 LUTS 为主和尿动力学上的膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)。BPH 组织学改变常发生于 40 岁后,60 岁发病率大于 50%,80 岁达 83%^[1]。我国年龄 60 岁及以上的泌尿科门诊患者 BPH 占就诊疾病的构成比为 47.0%^[2]。与组织学表现相类似,老年男性随增龄排尿困难等症状亦增加,约 50%组织学诊断为 BPH 的患者有中、重度 LUTS。在此,我们将 BPH 导致的 LUTS 定义为 BPH/LUTS,以区别其他原因导致的 LUTS。

老年患者除患 BPH/LUTS,常并存其他疾病,如心血管、肾脏、内分泌、呼吸和神经等系统疾病,需同时接受相应治疗。在治疗 BPH/LUTS 同时,我们亦需考虑这些并存疾病,注意药物间的相互作用,避免进一步损害和增加患者已有患病器官

负担。

在 2011 版共识及其他国际指南的基础上,中华医学会老年医学分会组织全国各地的泌尿外科专家、老年医学专家共同参与制定 2015 版老年良性前列腺增生/下尿路症状药物治疗共识。

本共识旨在为临床老年医学科医生提供简捷、实用的 BPH/LUTS 药物治疗指导,进一步提高我国老年医学科医生诊治 BPH/LUTS 患者的实践能力。

BPH/LUTS 的诊断和评估

诊断 BPH 引起的 LUTS 需根据症状、体格检查(尤其是直肠指诊)、影像学检查等综合判断。为明确诊断,我们推荐进行如下评估:询问病史、体格检查(直肠指诊)、前列腺 B 超和尿流率、尿常规、残余尿量及血清前列腺特异性抗原(prostatic specific antigen, PSA)等^[1]。

BPH/LUTS 症状的评估目前主要依据国际前列腺症状评分表(international prostatic symptoms score, IPSS)。临床中 IPSS 评分常同生活质量评分(quality of life, QoL)同时使用, QoL 评分(0~6 分)是了解患者对其目前 LUTS 程度的主观感受,明确 BPH 患者受 LUTS 困扰的程度及是否能够忍受,见表 1。因此, QoL 又称为困扰评分,评分越高,患者的生活质量越差。直肠指诊是 BPH/LUTS 患者重要检查项目之一,可了解前列腺的大小、形态、质地、有无结节和压痛、中央沟是否变浅或消失及肛门括约肌张力情况。超声检查可了解前列腺形态、大小、有无异常回声、突入膀胱的程度,还能精确测定前列腺体积(计算公式为 $0.52 \times \text{前后径} \times \text{左右径} \times \text{上下径}$)。尿流率检查有两项主要指标(参数):最大尿流率(maximum flow rate, Q_{max})和平均尿流率,其中 Q_{max} 更为重要。尿量在 150~200 ml 时进行检查较为准确,重复检查会增加可靠性^[1]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.12.027

作者单位:100730 北京医院泌尿科

通信作者:王建业, Email: wangjy@bjhmoh.cn

表 1 国际前列腺症状评分表和生活质量评分(分)

在最近 1 个月内, 您是否有以下症状	在 5 次中						症状 评分
	0	1	2	3	4	5	
是否经常有尿不尽感	0	1	2	3	4	5	
两次排尿间是否经常<2 h ^a	0	1	2	3	4	5	
是否曾经有间断性排尿	0	1	2	3	4	5	
是否排尿不能等待 ^a	0	1	2	3	4	5	
是否尿线变细	0	1	2	3	4	5	
是否需要用力及使劲才能开始排尿	0	1	2	3	4	5	
从入睡到早起一般需要起来 排尿几次 ^a	0	1	2	3	4	5	

问题	高 兴	满 意	大 致 满 意	可 以 满 意	不 满 意	苦 恼	很 糟
如果在您今后的生活中始终 伴有现在的排尿症状, 您认为如何?	0	1	2	3	4	5	6

注: ^a储尿期症状,其余为排尿期症状;轻度 0~7 分,中度 8~18 分,重度 20~35 分

多项研究结果证实,BPH 为一种缓慢进展的良性疾病,其症状随患者增龄进行性加重,并出现相应的并发症。BPH/LUTS 临床进展内容包括:LUTS 加重而导致患者生活质量下降、Qmax 进行性下降、尿潴留、肾功能不全(上尿路梗阻引起)、尿路感染、血尿、膀胱结石和尿失禁等。BPH/LUTS 临床进展相关危险因素包括年龄、血清 PSA、前列腺体积、Qmax、残余尿量、症状评分、前列腺慢性炎症、代谢综合征和膀胱内前列腺突出度等。BPH/LUTS 临床进展的最后阶段通常需接受外科干预。

BPH/LUTS 的治疗方式包括等待观察、药物治疗和手术治疗。对于轻度 LUTS(IPSS≤7 分)或中度以上 LUTS(IPSS≥8 分),但生活质量尚未受到明显影响的患者可采取等待观察。对于中-重度 BPH/LUTS 尚未出现相关并发症的患者可进行药物治疗。而中-重度 BPH/LUTS 已明显影响患者生活质量,尤其是药物治疗效果不佳或拒绝接受药物治疗的患者,或出现 BPH/LUTS 导致的相关并发症时,建议采用手术治疗。本共识主要探讨 BPH/LUTS 的药物治疗。老年 BPH/LUTS 患者药物治疗的短期目标是缓解 LUTS,长期目标是延缓疾病的临床进展,预防并发症的发生,总体目标是减少药物治疗不良反应的同时保持患者较高的生活质量。

α₁受体阻滞剂

一、作用机制

α₁受体阻滞剂通过抑制位于前列腺和膀胱颈部平滑肌表面的肾上腺素能受体,减轻前列腺张力和膀胱出口动力学梗阻,达到减轻患者症状目的。α₁受体包括 α_{1A}、α_{1B}和 α_{1D}三种亚型:在前列腺及尿道部分以 α_{1A}为主,阻滞 α_{1A}受体可改善排尿期症状并提高尿流率;在膀胱逼尿肌中以 α_{1D}为主,阻滞 α_{1D}受体可改善储尿期症状^[3]。

二、常用药物

对尿路有选择性的 α₁受体阻滞剂为常用药物,包括选择性 α₁受体阻滞剂(多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿夫唑嗪)和高选择性 α₁受体阻滞剂(坦索罗辛 α_{1A}>α_{1D}>α_{1B},赛洛多辛 α_{1A}>α_{1D}>α_{1B})^[4]。

目前,临床中治疗 BPH/LUTS 的主要药物为 α₁受体阻滞剂,患者在服用合适剂量的不同种类 α₁受体阻滞剂后,均可取得类似的临床疗效^[5]。

三、疗效

一项 Meta 分析结果显示,与安慰剂比较,各种 α₁受体阻滞剂能显著改善患者的症状,使症状评分平均改善 30%~40%、Qmax 提高 16%~25%^[6]。

α₁受体阻滞剂的优势在于,治疗后数小时至数天即可改善症状,且不影响前列腺体积和血清 PSA 水平,但采用 I-PSS 评估症状改善应在用药 4~6 周后进行^[7]。MTOPS 和 CombAT 研究结果证实,单独使用 α₁受体阻滞剂具有长期稳定的疗效^[8]。

α₁受体阻滞剂不影响前列腺体积和 PSA 水平,不能减少急性尿潴留的发生。但急性尿潴留 BPH 患者接受 α₁受体阻滞剂治疗后成功拔除导尿管的机会高于安慰剂治疗。年龄不影响 α₁受体阻滞剂的疗效。在短期(1 年内)的研究中,BPH 患者的基线前列腺体积不影响 α₁受体阻滞剂的疗效^[1]。

四、耐受性和安全性

α₁受体亚型的选择性和药代动力学等因素影响药物的不良反应发生率;分布在血管的 α_{1B}亚型,是 α₁受体阻滞剂药物治疗不良反应的中介物^[3]。常见不良反应包括头晕、头痛、乏力、困倦、体位性低血压、异常射精等。体位性低血压更容易发生在老年、合并心血管疾病或同时服用血管活性药物的患者中。服用 α₁受体阻滞剂的患者接受白内障手术时可能出现虹膜松弛综合征。因此建议在白内障手术前停用 α₁受体阻滞剂,但是术前多久停药尚无明确标准^[9]。

五、应用建议

推荐使用 α_1 受体阻滞剂治疗 BPH/LUTS, 适用于有中-重度 LUTS 患者。目前主要应用的药物如下。

(一) 选择性 α_1 受体阻滞剂

1. 多沙唑嗪: 剂型分为缓释片和普通片。普通片, 起始剂量 1 次/d, 1 mg 睡前口服, 1~2 周后根据临床反应和耐受情况调整剂量, 维持量 1~8 mg, 1 次/d; 缓释片, 1 次/d, 4 mg 口服, 缓释剂型较普通剂型的体位性低血压等不良事件发生率低 30%。常用剂量可用于肾功能不全的患者和老年患者。

2. 特拉唑嗪: 初始剂量 1 次/d, 1 mg 口服, 睡前服用, 根据患者反应调整给药剂量; 常用维持剂量为 1 次/d, 5~10 mg 口服。肾功能损伤患者无需改变推荐剂量。

3. 阿夫唑嗪: 每次 2.5 mg, 3 次/d。老年患者(>65 岁)起始量应早、晚各 2.5 mg, 最多可增至 10.0 mg/d。对肾功能不全的患者, 起始量应 2.5 mg/次, 2 次/d。随后根据临床反应调整剂量。对轻度和中度肝功能不全的患者, 起始量应 1 次/d, 每次 2.5 mg。

(二) 高选择性 α_1 受体阻滞剂: 具有良好的心血管安全性, 对血压影响相对较小, 出现低血压相关不良反应的风险较低。

1. 坦索罗辛: 0.2~0.4 mg, 1 次/d 口服。目前除了坦索罗辛胶囊, 国内还新上市了坦索罗辛口崩缓释片, 该剂型无需用水送服, 推荐剂量为 0.2~0.4 mg, 1 次/d。在肾功能不全和重度肝功能障碍患者中慎重使用。

2. 赛洛多辛: 每次 4 mg, 2 次/d, 早、晚餐后口服。可根据症状酌情减量。重度肾功能损害患者(肌酐清除率<30 ml/min)禁用; 中度肾功能损害及重度肝功能损害患者慎用。

六、老年患者应用注意事项

(一) 体位性低血压(直立性低血压)

体位性低血压是老年人应用 α_1 受体阻滞剂的药物不良反应。衰弱老人慎用。已有体位性低血压或血压过低的老年人应禁用 α_1 受体阻滞剂。 α_1 受体阻滞剂与其他降压药物合用, 降压作用增强, 需要调整剂量, 进行个体化治疗。

体位性低血压的防治方法: (1) 小剂量开始, 缓慢增加剂量, 停药后需重新用药的患者亦需从小剂量开始; (2) 开始用药和增加药物剂量时应避免突

然改变体位, 且不宜从事危险性作业(如驾驶、机械操作等); (3) 用药期间建议监测立卧位血压, 尤其衰弱的老年人; (4) 用药期间如出现体位性低血压, 应立即减量、停药或更换药物。轻者平卧位、头低位, 补充液体, 多数能缓解。重症者需用活性炭洗胃和使用缩血管药物^[10]。

(二) 神经系统不良反应

1. 帕金森或帕金森叠加综合征、脑干卒中、脊髓病变的老年患者均存在自主神经功能障碍, 体位性低血压是其重要临床症状, α 受体阻滞剂可能会加重低血压, 应慎用。

2. 血流动力学障碍引起的缺血性脑卒中及脑卒中急性期患者, 非选择性 α 受体阻滞剂可加剧脑血流低灌注的发生, 导致脑梗死加重, 此类患者用药应先评估或咨询神经专科医生并分阶段、有计划、个体化地进行治疗^[10]。

(三) 虹膜松弛综合征(intraoperative floppy iris syndrome, IFIS)

2005 年首次报道了白内障手术相关并发症——IFIS^[11], 国外报道 IFIS 的发病率为 1.10~2.96%, 其使白内障手术的风险提高^[11-12]; 服用 α_1 受体阻滞剂与发生虹膜松弛综合征有关, 在 α_1 受体阻滞剂服用患者中 IFIS 的发生比例达 20~63%^[11,13]。研究结果表明, α_1 受体阻滞剂服用的持续时间、剂量和停药间隔与 IFIS 的发生和严重程度无关联^[11,14]。建议在白内障手术前咨询眼科专科医师^[11]。

5 α 还原酶抑制剂

一、作用机制

5 α 还原酶抑制剂通过抑制体内睾酮向双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)的转变, 进而降低前列腺内 DHT 的含量, 达到缩小前列腺体积、改善 LUTS 的治疗目的。5 α 还原酶有两类同工酶: I 型 5 α -还原酶: 主要分布在前列腺以外的组织中(如皮肤或肝脏); II 型 5 α -还原酶: 前列腺内的主要 5 α -还原酶类型, 起主要作用。

二、常用药物

非那雄胺抑制 II 型 5 α -还原酶, 而度他雄胺可抑制 I 型和 II 型 5 α -还原酶(双重阻滞剂)。非那雄胺可降低血清 DHT 水平 70%, 度他雄胺可降低血清 DHT 水平 95%, 二者对于前列腺内的 DHT 水平的降低幅度为 85%~90%^[15]。

三、疗效

目前的研究结果显示,非那雄胺和度他雄胺在临床疗效方面相似。治疗 2~4 年后,5 α 还原酶抑制剂使 BPH/LUTS 患者的 LUTS 缓解(IPSS 评分变化)约 15%~30%,前列腺体积缩小约 18%~28%,Q_{max} 提高约 1.5~2.0 ml/s^[16]。

5 α 还原酶抑制剂的优势在于,长期服用能够降低 BPH/LUTS 患者发生急性尿潴留和需要手术治疗的风险,延缓疾病进展。5 α 还原酶抑制剂对前列腺体积较大和(或)血清 PSA 水平较高的患者治疗效果更好^[17]。

5 α 还原酶抑制剂的起效时间相对较慢,随机对照试验的结果显示,使用 6~12 个月后获得最大疗效,其长期疗效已得到证实^[18]。

四、耐受性和安全性

5 α 还原酶抑制剂常见的不良反应包括勃起功能障碍、射精异常、性欲低下,其他不良反应包括男性乳房女性化、乳腺痛和皮疹等。研究结果证实,度他雄胺导致的性功能相关不良反应和乳房疼痛并发症发生率明显高于非那雄胺^[19]。

五、应用建议

5 α 还原酶抑制剂适用于前列腺较大和(或)PSA 水平升高的中重度、进展风险高的 BPH/LUTS 患者。

对于具有 BPH/LUTS 高临床进展风险的患者,5 α 还原酶抑制剂可用于延缓 BPH/LUTS 的临床进展,有研究表明,5 α 还原酶抑制剂每增加使用 30 d,急性尿潴留和手术风险可降低 14%和 11%^[20]。5 α 还原酶抑制剂能降低血清 PSA 的水平,服用 6 个月以上可使 PSA 水平减低 50%左右^[21]。对于应用 5 α 还原酶抑制剂的患者进行 PSA 筛查时应考虑药物对于 PSA 的影响,因此在前列腺癌筛查中需要注意 5 α 还原酶抑制剂产生的影响。

目前主要应用的药物:(1)非那雄胺:每次 5 mg,1 次/d;(2)度他雄胺:每次 0.5 mg,1 次/d。两种药物老年患者和肾功能不全患者无需调整剂量。

六、老年患者应用注意事项

最常见的不良反应包括勃起功能障碍、射精异常、性欲低下等。1%~2% 的患者发生男性乳房发育和乳房、乳头触痛^[22]。

M 受体拮抗剂

一、作用机制

M 受体拮抗剂通过选择性作用于膀胱,阻断乙酰胆碱与介导逼尿肌收缩的 M 受体结合,抑制逼尿肌不自主收缩,从而改善膀胱储尿功能。目前,已知人体有 5 种 M 受体亚型(M₁-M₅),其中 M₂ 和 M₃ 受体亚型主要在逼尿肌表达,尽管其中 M₃ 受体在膀胱中仅约占 20%,但它是目前已知唯一直接参与膀胱收缩的重要受体。因此,M 受体拮抗剂对 M₃ 受体的选择性作用尤为重要^[23]。

二、常用药物

M 受体拮抗剂分为非选择性和选择性两种。其中非选择性 M 受体拮抗剂主要包括托特罗定、奥昔布宁;选择性 M₃ 受体拮抗剂主要是索利那新。目前,在国内常用的 M 受体拮抗剂主要有托特罗定和索利那新。

三、疗效

BPH/LUTS 患者以尿急、尿频等储尿期症状为主时,M 受体拮抗剂可以单独应用;在治疗过程中,由于存在可能出现急性尿潴留的风险,应严密随访残余尿量的变化^[24]。一项用于男性膀胱过度活动症(overactive bladder,OAB)患者治疗的临床研究结果表明,M 受体拮抗剂能显著改善患者的尿急、尿失禁次数和排尿次数等^[25]。索利那新等 M 受体拮抗剂长期治疗可持续改善患者 OAB 症状,耐受性良好^[23]。

四、耐受性与安全性

M 受体拮抗剂应用的不良反应包括口干、头晕、便秘、排尿困难和视物模糊等,多发生在用药 2 周内和年龄>66 岁的患者。我们推荐对于急性尿潴留高风险患者[残余尿量>50 ml 和(或)Q_{max}<10 ml/s]M 受体拮抗剂应慎重应用;逼尿肌收缩无力时禁用^[23]。尿潴留、胃潴留、窄角性青光眼及对 M 受体拮抗剂过敏者禁用。

五、应用建议

BPH/LUTS 患者如果无明显的梗阻症状,而且以储尿期症状为主,残余尿量无明显增加时,M 受体拮抗剂可单独应用。

建议从小剂量开始(如索利那新 5 mg/d 或托特罗定 2 mg/d);根据疗效和不良反应的发生情况决定增加或减少药物剂量,根据监测残余尿量或 Q_{max} 防止急性尿潴留的发生。

目前主要应用的药物:(1)索利那新:长效片剂,5~10 mg,1 次/d;(2)托特罗定:缓释剂型,4 mg,1 次/d。

六、老年患者应用注意事项

(一)口干、便秘、头痛与视力模糊:是常见的 M 受体拮抗剂的不良反应。由于阻断了唾液腺的 M 受体,口干最常见。不同 M 受体拮抗剂的口干发生率不同:托特罗定速释片 8%~50%,托特罗定缓释片 7%~34%,索利那新 8%~30%^[24]。

(二)心率加快和认知障碍:心血管系统和中枢神经系统的不良事件最为严重。对于心脏 M2 受体拮抗可引起心率加快、QT 间期延长并导致室性心动过速。大脑中的 M1 受体在认知方面发挥重要作用。M 受体拮抗剂对中枢神经系统的影响表现为认知障碍、头痛等^[25]。

(三)尿潴留的发生风险:对逼尿肌功能受损的老年患者慎用 M 受体拮抗剂,对于急性尿潴留高风险患者(残余尿量 > 50 ml 和(或)Qmax < 10 ml/s)M 受体拮抗剂应慎重应用。

植物制剂

植物制剂适用于 BPH 及相关 LUTS 的治疗,但是植物制剂的作用机制复杂,难以判断具体成分生物活性和疗效的相关性^[26-27]。以循证医学证据为基础的大规模随机对照的临床研究对进一步推动植物制剂在 BPH 治疗中的临床应用有着积极的意义。

去氨加压素

合成的精氨酸-加压素类似物仅用于受夜间多尿(即频率-尿量表记录的夜间尿量/24 h 尿量 > 33%)所致的夜尿症困扰的患者。去氨加压素能减少夜间尿量,延长夜间的首次排尿时间,从而增加患者的睡眠时间。

推荐去氨加压素用于因夜间多尿所致夜尿的治疗,1 次/d,睡前服用。服用去氨加压素前至少 1 h 内和服药后 8 h 应避免饮水。由于去氨加压素能降低血清钠离子浓度,尤其是年龄 > 65 岁的患者,因此在开始治疗后第 3、7 和 30 天应监测患者的血清钠离子浓度;如果钠离子浓度稳定,应间隔 3~6 个月监测 1 次^[28]。心功能不全患者禁用。

中 药

目前应用于 BPH 临床治疗的中药种类较多,有一定的临床疗效,具体请参照中医或中西医结合学会的推荐意见开展治疗。

新进展

一、磷酸二酯酶-5 (Phosphodiesterase types

inhibitor, PDE-5) 抑制剂

PDE-5 抑制剂通过选择性抑制 PDE-5 活性,抑制环磷酸鸟苷的降解和失活,产生环磷酸鸟苷蓄积作用,进而舒张逼尿肌、前列腺和尿道平滑肌。一氧化氮和 PDEs 可能改变脊髓的反射通路及尿道、前列腺或膀胱中的神经传导。此外,长期使用 PDE-5Is 可能会增加下尿路的气血灌注和氧合。

但在国内 PDE-5 抑制剂目前尚无 BPH/LUTS 治疗适应证,本共识暂不推荐使用。

二、 β_3 肾上腺素受体激动剂

β_3 受体是逼尿肌平滑肌细胞表达的主要 β 受体, β_3 肾上腺素受体激动剂刺激这一受体能诱导逼尿肌松弛,从而改善膀胱储尿功能。米拉贝隆是首个目前国际上获得批准用于成人 OAB 治疗的 β_3 受体激动剂,其可改善患者的 OAB 症状,包括尿频、急迫性尿失禁和尿急症状。该药目前已完成在国内的 III 期临床,预计将在中国 2017 年上市。

联合治疗

一、 α_1 受体阻滞剂和 5 α 还原酶抑制剂

(一)作用机制: α_1 受体阻滞剂和 5 α 还原酶抑制剂联合治疗的目标是联合两种药物的不同效应以产生协同作用,从而改善症状,预防疾病进展。

(二)常用药物:常用选择包括一种 α_1 受体阻滞剂和一种 5 α 还原酶抑制剂。

(三)疗效:于 α_1 -受体阻滞剂与 5 α 还原酶抑制剂长期(1 年以上)联合治疗的前瞻性随机对照研究(MTOPS 研究和 CombAT 研究等)证实了联合治疗在降低前列腺增生临床进展风险方面优于任何一种单独药物治疗,在 LUTS 和 Qmax 的改善方面有更好的疗效,而且与 α_1 -受体阻滞剂单独治疗相比较,联合治疗可降低患者急性尿潴留或 BPH 需要接受手术治疗的风险^[29-31]。早期联合治疗较延迟联合治疗更能降低患者 BPH 进展风险^[32]。在缩小前列腺体积方面,联合治疗与单用 5 α 还原酶抑制剂效果相似。

(四)耐受性和安全性:联合治疗时患者可能面临 α_1 -受体阻滞剂和 5 α 还原酶抑制剂所产生的不良反应,总的不良反应发生率高于单独药物治疗。

(五)应用建议: α_1 -受体阻滞剂联合 5 α 还原酶抑制剂治疗适用于有中-重度 LUTS 并且有 BPH 进展风险患者的长期治疗。采用联合治疗前应充分考虑具体患者 BPH 临床进展的危险性、患者的意愿、经济状况、联合治疗带来的费用增长及不良

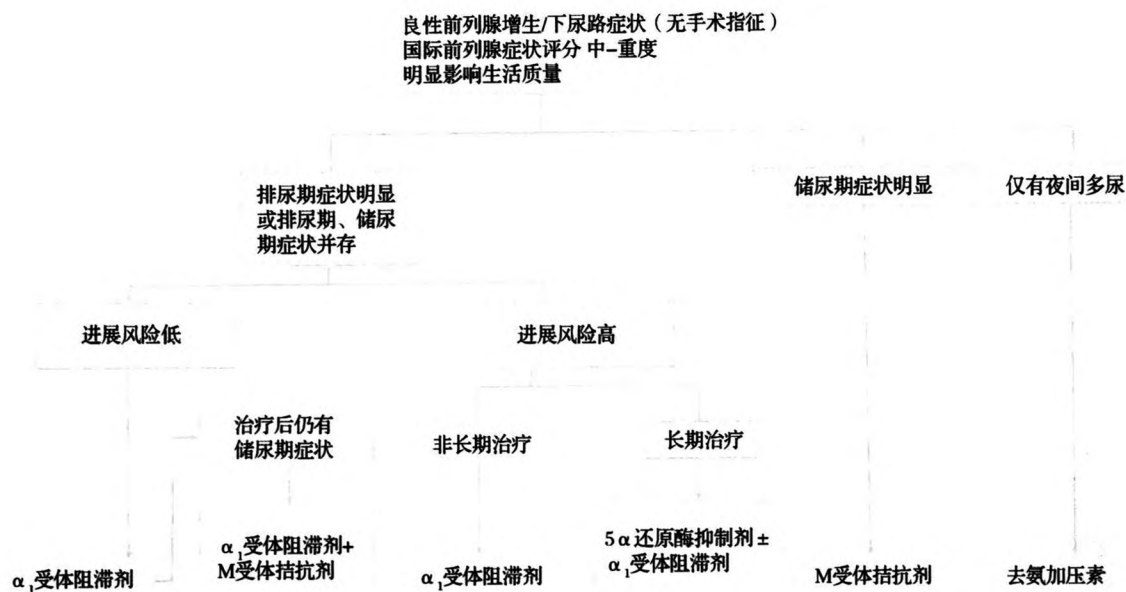


图 1 老年人 BPH 诊治流程图

反应等。

（六）老年患者应用注意事项：两药合用无药物相互作用，注意事项参见前述药物。

二、 α_1 受体阻滞剂和 M 受体拮抗剂联合应用

（一）作用机制： α_1 受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂同时拮抗下尿路的 α_1 肾上腺素能受体和胆碱能受体（主要是 M_2 、 M_3 受体），从而使两种药物的效果达到协同作用。

（二）常用药物：常用选择包括 1 种 α_1 受体阻滞剂和 1 种 M 受体拮抗剂。

（三）疗效： α_1 -受体阻滞剂治疗 BPH 患者 LUTS 症状 4~6 周时，如果储尿期症状改善不明显，加用 M 受体拮抗剂能够显著改善尿急、尿频、夜尿等症状。目前多数研究中联合治疗疗程为 4~12 周。

有研究结果显示， α_1 -受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂联合治疗的疗效优于 α_1 -受体阻滞剂单独应用。

（四）耐受性和安全性： α_1 -受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂联合治疗时，可能出现两类药物各自的不良反应，但是不会导致有临床意义的残余尿量增加（6~24 ml），影响 Q_{max} 不明显。对于既往有急性尿潴留病史，或急性尿潴留高风险患者（残余尿量 > 50 ml 和（或） Q_{max} < 10 ml/s）的 BPH/LUTS 患者，M 受体拮抗剂应谨慎联合使用^[24]。

（五）应用建议：针对储尿期症状与排尿期症状共存的男性患者， α_1 受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂

进行联合治疗的方案有两种。

1. 先用 α_1 受体阻滞剂单药治疗 4~6 周，若储尿期症状改善不佳，再加用 M 受体拮抗剂，据疗效和不良反应的情况决定增加或减少药物剂量，监测残余尿量或 Q_{max} ，防止急性尿潴留的发生。

2. 采用 α_1 受体阻滞剂与 M 受体拮抗剂同期联合治疗，根据疗效和不良反应的发生情况决定增加或减少药物剂量，监测残余尿量或 Q_{max} ；在存在明显 BOO 的患者中慎用此方案^[33]。

（六）老年患者应用注意事项：两药合用无药物相互作用，注意事项参见前述药物。

老年人 BPH 诊治流程见图 1。

撰写组成员和指导专家（按姓氏汉语拼音排序）：陈新宇（浙江医院消化内科）、董碧蓉（四川大学华西医院老年病科）、方宁远（上海市交通大学医学院附属仁济医院老年科）、高海青（山东大学齐鲁医院老年病科）、郝文科（广东省人民医院肾内科）、廖利民（北京博爱医院泌尿科）、齐隽（上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科）、王东文（山西医科大学第一医院泌尿外科）、王建业（北京医院泌尿外科）、王林（天津医科大学第二医院干部保健科）、于普林（北京医院老年医学研究所）、张存泰（武汉同济医院心血管内科）、张大磊（北京医院泌尿外科）、张祥华（北京大学首钢医院泌尿外科）、张耀光（北京医院泌尿外科）、郑松柏（复旦大学附属华东医院消化科）

利益相关说明：本专家建议编写过程得到安斯泰来制药（中国）有限公司、默沙东（中国）有限公司、雅培制药有限公司、辉瑞制药有限公司、第一三共制药有限公司支持。

参 考 文 献

[1] Na Yanguan, Ye Zhangqun, Sun Yinhao, et al. The

- guideline of diagnosis and treatment of Chinese urological disease[M] 2014:1-628. (in Chinese)中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:1-628.
- [2] Wu N, Yu PL, Wang JY, et al. The investigation of benign prostatic hyperplasia and its related factors in geriatrics department of eleven cities in China[J]. Chin J Geriatr, 2009, 28: 774-776. (in Chinese)吴楠, 于普林, 王建业, 等. 中国 11 城市医院老年科就诊良性前列腺增生患者患病情况及相关因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28: 774-776.
- [3] Schwinn DA, Roehrborn CG. α_1 -Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms[J]. Int J Urol, 2008, 15: 193-199.
- [4] Homma Y, Gotoh M, Yokoyama O, et al. JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia [J]. Int J Urol, 2011, 18: 1-33.
- [5] Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. State of the art on the efficacy and tolerability of α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia[J]. Urology, 2004, 64: 1081-1088.
- [6] Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction [J]. Eur Urol, 1999, 36:1-13.
- [7] Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, et al. Urodynamic and clinical effects of terazosin in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction. A stratified analysis[J]. Urology, 1997, 49:197-205.
- [8] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia[J]. N Engl J Med, 2003, 349: 2387-2398.
- [9] Abdel-Aziz S, Mamalis N: Intraoperative floppy iris syndrome[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2009, 20: 37.
- [10] Zhu G, Wang JY, Wang DW, et al. The elderly benign prostatic hyperplasia/urinary tract symptoms under treatment [J]. Chin J Geriatr, 2011, 30: 889-893. (in Chinese)朱刚, 王建业, 王东文, 等. 老年人良性前列腺增生/下尿路症状药物治疗共识[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30: 889-893.
- [11] Chang D, Campbell J. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin[J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31: 664.
- [12] Horvath K, Vultur F. Correlation between urological α_1 -AR antagonist medication and changed intraoperative iris behavior [J]. International Ophthalmology, 2011, 31:99-104.
- [13] Srinivasan S, Radomski S, Chung J, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome during cataract surgery in men using α_1 -blockers for benign prostatic hypertrophy[J]. Cataract & Refractive, 2007, 33:1826-1827.
- [14] Cheung C, Awan M, Sandramouli S. Prevalence and clinical findings of tamsulosin-associated intraoperative floppy-iris syndrome[J]. Cataract & Refractive, 2006, 32:1336-1339.
- [15] Andriole G, Bruchovsky N, Chung L, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. J Urol, 2004, 172: 1399.
- [16] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study [J]. Eur Urol, 2010, 57: 123-231.
- [17] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia[J]. Urology, 2002, 60:434-441.
- [18] Ekman P. Maximum efficacy of finasteride is obtained within 6 months and maintained over 6 years. Follow-up of the Scandinavian Open-extension Study. The Scandinavian Finasteride Study Group [J]. Eur Urol, 1998, 33:312-317.
- [19] Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, et al. A 5 year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride[J]. Inter J Clin Pract, 2012, 66: 1052-1055.
- [20] Eaddy M, Kruep E, Lunacsek O, et al. Establishing the clinical and economic benefits of adherence to 5- α -reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia: an assessment of Medicare and Medicaid patients[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2012, 13: 2593-2600.
- [21] Andriole GL, Guess HA, Epstein JL, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study [J]. Urology, 1998, 52:192-201.
- [22] Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate[J]. Clin Ther, 2007, 29:17-25.
- [23] M Receptor Antagonist Clinical Application of Editorial Committee Expert consensus. The elderly benign prostatic hyperplasia/urinary tract symptoms under treatment[J]. Chin J Urol, 2014, 35:81-86. (in Chinese)M 受体拮抗剂临床应用专家共识编写组. M 受体拮抗剂临床应用专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35:81-86.
- [24] Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction[J]. J Urol, 2006, 175: 999-1004.
- [25] Chapple CR, Martinez-Garcia 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: 464-470.
- [26] Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, et al. The

- role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update [J]. Eur Urol, 2011, 60: 94-105.
- [27] Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder [J]. BJU Int, 2007, 100: 987-1006.
- [28] Fourcade RO, Théret N, Taieb C, et al. Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four European countries [J]. BJU Int, 2008, 101:1111-1118.
- [29] Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction [J]. Euro Urol, 2013, 64: 118-140.
- [30] Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater [J]. J Urol, 2006, 175:217-220.
- [31] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study [J]. Eur Urol, 2010, 57:123-131.
- [32] Morlock R, Goodwin B, Gomez RG, et al. Clinical progression, acute urinary retention, prostate-related surgeries, and costs in patients with benign prostatic hyperplasia taking early versus delayed combination 5 α -reductase inhibitor therapy and α -blocker therapy: a retrospective analysis [J]. Clinical Therapeutics, 2013, 35:624-633.
- [33] Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, et al. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction [J]. Euro Urol, 2013, 64:118-140.
- (收稿日期:2015-11-20)
(本文编辑:段春波)

· 征订启事 ·

欢迎订阅《中华老年医学杂志》

《中华老年医学杂志》是中华医学会主办的国家级老年医学专业学术期刊,以反映我国老年医学领域的重大进展、促进国内外老年医学学术交流为宗旨,主要报道我国老年医学基础、临床研究的重大学术成果,交流临床诊疗经验,介绍国际老年医学研究进展。《中华老年医学杂志》作为核心期刊被国内主要检索机构和数据库收录,并被评为中国科协优秀科技期刊。本刊内容广泛,信息量大,栏目设置合理。主要栏目有临床研究、基础研究、调查研究、专家论坛、临床病理(例)讨论、经验交流、国际学术动态、综述、讲座等。《中华老年医学杂志》以国内高、中级老年医学工作者为主要读者对象,是老年医学工作者必备的案头杂志,也是广大医务工作者进行学习和交流的重要途径。

《中华老年医学杂志》1982年2月创刊,现为月刊,2016年定价每期18.00元,全年12期,共216元。每月14日出版,由全国各地邮局发行(邮发代号:2-57)。

欢迎广大读者到当地邮局订阅或直接汇款至北京医院,具体账号可咨询我刊编辑部,地址:100010北京市东城区大佛寺东街6号院内《中华老年医学杂志》编辑部,电话:(010)-64012981 转8001,传真:(010)85111151。

本刊编辑部特此严正声明:(1)我刊官方网站为 www.chinjgeriatr.com,刊发论文均经严格的同行评议。(2)我刊所有论文均经中华医学会远程投稿系统在线投稿(<http://www.cma.org.cn>),无任何其他投稿、采编方式。(3)稿件投稿成功后,一般会经过“初审-退作者修改-复审-作者再次修改-录用”过程,此过程均通过中华医学会远程稿件处理系统进行操作。如作者在投稿后3个月内未接到稿件处理通知,可及时与本刊编辑部联系。(4)稿件录用后,本刊收取版面费账号唯一开户银行名称“北京医院”。