

과민성방광 환자에서 Propiverine Hydrochloride 40mg의 효과 및 안전성: 전향적, 다기관, 관찰 연구

¹가톨릭대학교, ²동아대학교, ³제주대학교, ⁴관동대학교, ⁵건국대학교, ⁶성균관대학교, ⁷파티마병원,
⁸울산대학교, ⁹한림대학교, ¹⁰계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김수진¹ · 조원열² · 하정식³ · 서주태⁴ · 양상국⁵ · 이규성⁶
이주환⁷ · 주명수⁸ · 김하영⁹ · 박철희¹⁰ · 김준철¹

Efficacy and Safety of Propiverine Hydrochloride 40mg in Treatment of Overactive Bladder : Prospective, Multicenter, Observational study

Su Jin Kim¹, Won Yeal Cho², Jung-Sik Huh³, Ju Tae Seo⁴, Sang-Kuk Yang⁵,
Kyu-Sung Lee⁶, Ju Hwan Lee⁷, Myung-Soo Choo⁸, Ha Young Kim⁹,
Chul Hee Park¹⁰ and Joon Chul Kim¹

From the Department of Urology, ¹The catholic University of Korea College of Medicine,

²Dong-A University College of Medicine, ³Cheju University School of Medicine,

⁴Kwandong University College of Medicine, ⁵Konkuk University College of Medicine,

⁶Sungkyunkwan University School of Medicine, ⁷Daegu Fatima Hospital,

⁸University of Ulsan College of Medicine, ⁹School of Medicine Hallym University,

¹⁰Keimyung University School of Medicine

Purpose : This study aims to compare the efficacy and safety of propiverine hydrochloride (propiverine) 40mg for the treatment of overactive bladder (OAB).

Material and Methods : Total of 284 patients (male:86, female:198) with OAB were included in this study. The patients were treated with propiverine 20mg twice daily or 40mg once daily for 8 weeks. The initial evaluation included with history taking, physical examination, International Prostatic Symptom Score (IPSS), IPSS QoL and consecutive voiding diaries for 3 days. After a 8-week treatment, IPSS, IPSS QoL, patients perception of treatment benefit, global assessment of efficacy by physician and safety were evaluated.

Results : Two hundred eighteen patients were treated with propiverine 20mg twice daily and 66 patients treated with 40mg once daily. The 59 patients had been treated previously with anticholinergics. After a 8-week treatment, IPSS score (total, voiding and storage subscore) and IPSS QoL were improved in all patients ($p<0.05$). After a 8-week with propiverine 40mg once daily, improvement of IPSS score was noted in the patients non-responsive to anticholinergics previously ($p<0.05$). The patients treated with propiverine 40mg once daily showed much more

symptomatic improvements assessed by physicians than 20mg twice daily ($p<0.05$). The overall side effect was noted in the 13.4% patients and the most common side effect was dry mouth.

Conclusion : Propiverine 40mg once daily is considered to reduce the symptom of OAB effectively and can be used safely in the patients with OAB. Treatment with propiverine 40mg is seemed to show more improvement in the unsatisfactory patients with previous anticholinergics.
(J Korean Continence Soc 2008;12:114-20)

Key Words: Overactive bladder, Propiverine hydrochloride, Treatment outcome

서 론

요절박을 특징으로 하는 과민성방광은 성인들에서 흔하게 관찰되는 질환으로 주로 빈뇨와 야간뇨 증상을 동반한다. 2001년 국제요실금학회 (International Continence Society; ICS) 정의에 따르면 과민성방광은 절박성 요실금의 동반여부에 관계없이 요절박을 특징으로 하는 증상 증후군으로 요로 감염, 신경학적 질환등 배뇨근과활동성을 유발하는 다른 기저 질환이 존재하지 않을 때 진단할 수 있다 (1). 과민성방광에서 증상의 양상이나 심한 정도는 남녀간 차이가 있을 수 있으나 발생 비율은 성별에 관계없이 비슷한 것으로 알려져 있다 (2-4). 과민성방광 증상은 환자들의 자유로운 일상 생활을 제한하고 삶의 질 저하를 유발 할 수 있기 때문에 과민성방광 증상의 개선을 위한 여러 치료가 시행되고 있다 (5,6). 방광의 무스카린 수용체에 작용하는 항콜린제는 배뇨근과활동성을 조절하기 위해 우선적으로 선택되며 현재 여러 종류의 약물들이 개발되어 사용되고 있다 (6,7). 과민성방광 증상 조절을 위해 사용되는 항콜린제 중 propiverine hydrochloride (propiverine)는 효과적으로 환자의 증상을 호전시키고 부작용이 적어 일차 치료제로 선택되어 사용되는 약물이다 (8). Propiverine은 투여 용량과 투여 횟수에 따른 효과와 이에 따른 부작용들에 대한 여러 연구를 통해 환자들의 특성에 맞추어 적절한 용량과 방법으로 과민성방광 증상 조절을 위해 사용되고 있다 (9,10). 국내에서는 그동안 주로 propiverine 20mg 이 과민성방광 증상 조절에 사용되어 왔으며, propiverine 40mg 까지 사용 가능한 것으로 되어 있으나 실제로 많이

처방되지 않고 있다. 또한 최근 들어 과민성방광 환자에서 항콜린제의 용량 증가를 통하여 치료 효과를 높일 수 있음이 입증되고 있다 (11). 따라서 본 연구를 통해 저자들은 과민성방광 환자에서 propiverine 40mg을 투여 한 후 효과와 안전성에 대해 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

병력이나 신체검사에서 이상 소견이 없는 과민성방광을 주소로 내원한 18세 이상의 성인을 대상으로 요절박과 함께 배뇨일기상 하루 8회 이상의 빈뇨가 있는 환자를 연구에 포함시켰다. 과민성방광으로 항콜린제 치료를 받았으나 치료에 반응하지 않았던 환자도 연구 대상으로 하였다. 위의 유문부 또는 십이장의 폐색, 녹내장, 항콜린제에 대한 과민성으로 약을 복용할 수 없거나 주요 장기에 심각한 질환이 있는 경우 그리고 도뇨관을 가지고 있는 환자는 연구에서 제외하였다. 내원 당시 급성 요로 감염으로 진단되었거나 최근 1년동안 요로감염으로 4회 이상 치료를 받았던 경우, 그리고 간질성 방광염으로 진단 받은 환자도 연구에 포함시키지 않았다. 총 284명 중 남자는 86명 (30.3%), 여자는 198명 (49.7%)이었고 본 연구는 전향적, 다기관, 관찰 연구로 진행되었다.

2. 연구 방법

대상 환자는 의사의 선호도에 따라 8주간 propiverine

hydrochloride 40mg을 1일 1회 또는 20mg을 1일 2회 투여하였다. 8주간의 약물 투여 후 International Prostatic Symptom Score (IPSS)와 IPSS QoL을 측정하였고 치료효과에 대한 환자의 인식, 치료자에 의한 치료의 유효성을 평가하였다. 치료효과에 대한 환자의 인식은 ‘효과 없음’, ‘약간 효과’, ‘많은 효과’로 나누었으며 치료자에 의한 유효성에 대한 평가는 ‘현저히 개선’, ‘중등도 개선’, ‘약간 개선’, ‘불변’, ‘악화’로 나누어 분석하였다. 또한 약제 복용에 따른 부작용을 알아보았다.

3. 통계분석

같은 군에서 통계학적 분석은 paired t-test를 이용하였고 각 군 간의 비교는 student t-test를 이용하여 분석하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

약물 투여 전 모든 환자들이 요절박을 호소하였고 요절박 이외에 환자들이 호소하는 증상으로는 빈뇨, 야간뇨, 절박성 요실금이 빈도순으로 관찰되었다 (Table 1). 전체 284명의 환자 중 이전에 다른 항콜린제를 복용하고 있던 환자는 59명이었으며 이들 중 34명 (57.6%)은 tolterodine, 9명 (16.9%)은 propiverine 20mg, 16명 (22%)은 기타 다른 항콜린제를 복용하였다. 투약 방법은 20 mg을 1일 2회 투여한 경우가 218명, 40mg 을 1일 1회 투여한 경우가 66명이었다.

IPSS 배뇨증상점수가 8주동안 투여 방법에 관계없이

Table 1. Baseline symptoms of patients with overactive bladder

	Total patients (n=284)	
	Male (n=86)	Female (n=198)
Urgency	86 (100)	198 (100)
Frequency	58 (67)	154 (77.9)
Nocturia	35 (41)	94 (47.7)
Urge incontinence	30 (34.9)	82 (41.6)

Figures indicate number of patients, with percentages in parentheses.

propiverine을 복용 후 모든 환자들에서 9.35 ± 1.65 점에서 6.49 ± 1.39 점으로, 이전에 다른 항콜린제를 복용하지 않았던 환자들에서는 9.93 ± 1.65 점에서 7.59 ± 1.65 점으로, 그리고

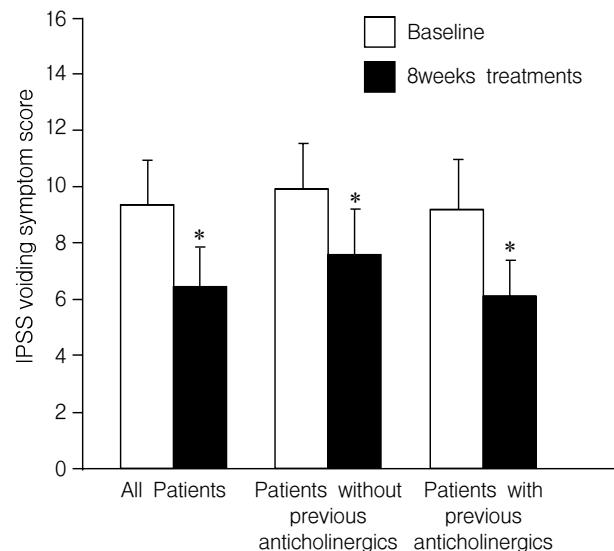


Figure 1. Changes in IPSS voiding symptom score between patients with or without previous anticholinergics
IPSS: International Prostatic symptom Score
* $p < 0.05$ versus baseline

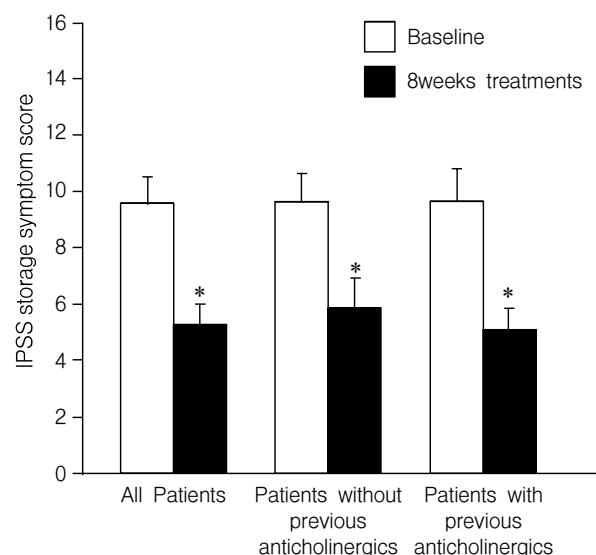


Figure 2. Changes in IPSS storage symptom score and between patients with or without previous anticholinergics
IPSS: International Prostatic symptom Score
* $p < 0.05$ versus baseline

이전에 다른 항콜린제를 투여받았던 경험이 있는 환자에서는 9.24 ± 1.77 점에서 6.14 ± 1.27 점으로 치료 전 보다 모두 의미있게 감소하였다 ($p < 0.05$) (Figure 1). IPSS 저장증상점 수도 8주동안 투여 방법에 관계없이 propiverine을 복용한 모든 환자들에서 9.60 ± 0.93 점에서 5.27 ± 0.8 점으로, 이전에

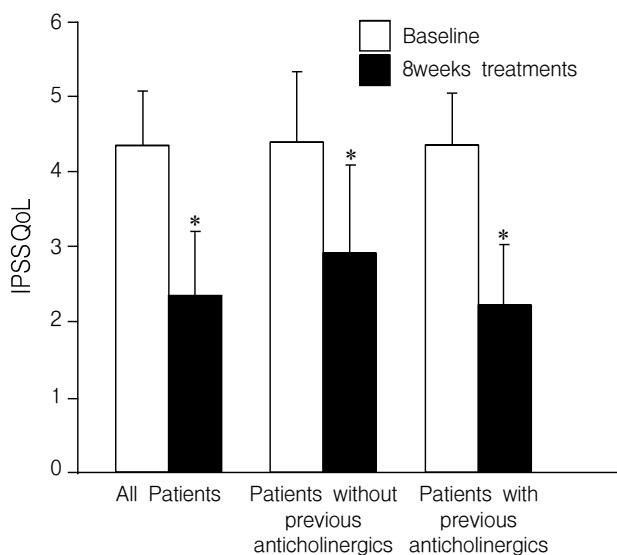


Figure 3. Changes in IPSS QoL between patients with or without previous anticholinergics

IPSS: International Prostatic symptom Score, QoL: Quality of Life

* $p < 0.05$ versus baseline

다른 항콜린제를 복용하지 않았던 환자들에서는 9.63 ± 1.07 점에서 5.29 ± 1.06 점으로, 그리고 이전에 다른 항콜린제를 투여받았던 경험이 있는 환자에서는 9.65 ± 1.20 점에서 5.12 ± 0.8 점으로 치료 전 보다 모두 의미있게 감소하였다 ($p < 0.05$) (Figure 2). IPSS QoL 점수는 8주동안 투여 방법에 관계없이 propiverine을 복용 후 모든 환자들에서 4.35 ± 0.71 점에서 2.37 ± 0.82 점으로, 이전에 다른 항콜린제를 복용하지 않았던 환자들에서는 4.40 ± 0.94 점에서 2.92 ± 1.8 점으로, 그리고 이전에 다른 항콜린제를 투여받았던 경험이 있는 환자에서는 4.34 ± 0.71 점에서 2.23 ± 0.82 점으로 치료 전

Table 2. Post treatment-baseline differences in IPSS symptom score

	20mg twice daily (n=218)	40mg once daily (n=66)
Voiding symptom score	-2.33 ± 2.2	$-4.62 \pm 2.6^*$
Storage symptom score	-4.01 ± 1.6	$-5.51 \pm 2.0^*$
QoL	-1.84 ± 1.6	$-2.38 \pm 1.4^*$

IPSS: International Prostatic symptom Score, QoL: Quality of Life

Values are means \pm SD.

* $p < 0.05$ versus 20 mg twice daily

Table 3. The overall satisfaction of patients and global assessment of efficacy by physicians

	20mg twice daily (n=218)	40mg once daily (n=66)
Overall satisfaction of patients (%)		
Overall benefit	88.9	88.7
Much benefit	43.2	56.4
A little benefit	45.7	32.3
No benefit	11.1	11.3
Global assessment of efficacy by physicians (%)		
Overall improvement	97.7	96.9
Significant improvement	27.1	48.5 [*]
Moderate improvement	36.2	13.6
Mild improvement	23.4	21.2
Unchanged	9.6	13.6
Worsened	1.4	0.0

* $p < 0.05$ versus 20 mg twice daily

보다 모두 의미있게 감소하였다 ($p<0.05$) (Figure 3).

약제 투여 방법에 따른 효과 판정에서는 40mg 1일 1회 투여한 경우에 치료 후의 IPSS의 배뇨증상점수와 저장증상점수 그리고 IPSS QoL이 모두 20 mg 1일 2회 투여한 경우보다 더 감소하여 40 mg 1일 1회 투여한 경우에 더 효과가 있었다 ($p<0.05$) (Table 2).

Propiverine의 투여 방법에 관계없이 전체 환자 중 치료 효과에 대한 환자의 인식은 ‘약간 효과’ 이상을 보인 환자가 83.1% 이었으며, 유효성 평가에서 ‘약간 개선’ 이상을 보인 경우가 83.8% 이었다. 전체 환자 중 치료 효과에 대한 환자의 인식에 있어서 40mg 1일 1회 투여한 환자와 20mg 1일 2회 투여한 환자사이에 차이가 없었다. 치료자에 의해 치료 효과에 대한 유효성 평가시 40mg 1일 1회 투여한 환자가 20mg 1일 2회 투여한 환자에서 보다 현저한 증상의 개선을 보였다 ($p<0.05$) (Table 3).

부작용은 34명 (13.4%)에서 발견되었으며, 입마름은 20명 (7%), 배뇨통은 7명 (2.5%), 변비 4명 (1.4%), 안면홍조, 부종과 시야 장애 등은 7명 (2.5%)으로 관찰되었다. 대부분 경미한 입마름을 호소하였던 총 20명의 환자들 중 17명은 propiverine 20mg 1일 2회, 3명은 40mg 1일 1회 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 그러나 약제 투여 방법에 따른 부작용의 차이는 없었다.

고 찰

과민성방광의 치료 약물로 사용되고 있는 propiverine은 방광근세포에서 칼슘의 유입을 억제하여 방광근의 불수의 적 수축을 억제하고 방광의 수축에 관여하는 무스카린 수용체를 길항하는 항콜린작용을 하여 배뇨근과활동성을 조절하는 역할을 한다 (12). 그동안의 연구 결과를 통해 과민성방광 환자에서 propiverine을 투여 한 후 방광기능검사에서 방광 용적의 증가가 관찰되었으며 배뇨일기에서는 24시간 동안 배뇨 횟수의 감소와 요절박 정도의 호전이 관찰되었다 (9,10). 저자들의 경우 propiverine 투여 전과 후에 IPSS 측정을 통해 과민성방광 환자의 증상 변화를 비교하였고 투여 방법에 관계없이 배뇨증상점수와 저장증상점수가 모두 치료후 의미있는 호전을 보였다. 특히 저장증상점수가 배뇨증상점수보다 더 많이 감소하여 propiverine이 과민성방광 증상을 효과적으로 조절함을 알 수 있었다. Jünemann 등 (10)은 속효성 propiverine 15mg

을 1일 2회, 지속형 propiverine 30mg을 1일 1회 투여하고 32일 후 propiverine의 투여 방법에 따른 효과와 부작용에 대해 연구한 결과 propiverine 투여 방법에 관계없이 배뇨일기에서 배뇨 횟수와 요절박의 횟수가 치료 후 의미있게 감소됨을 보고하였다. 또한 배뇨일기에서 1회 배뇨량의 증가가 관찰되었으며 이러한 결과는 두 군에서 동일하게 위 약군에 비해 호전이 되었다고 한다. 그리고 King's Health Questionnaire에 의한 삶의 질이 호전된 정도, 치료 효과에 대한 환자의 인식 그리고 치료자에 의한 유효성 평가에서도 약제 투여방법에 관계없이 비슷한 정도의 호전을 보였다고 하였다. 그러나 저자들의 경우에는 propiverine 40mg을 1일 1회 투여한 환자에서 IPSS 배뇨증상점수, 저장증상점수와 IPSS QoL 점수 모두 20mg 1일 2회 투여한 환자에서 보다 유의하게 호전됨이 관찰되었다. 치료 효과에 대한 환자의 인식은 투여 방법에 관계없이 환자들이 두 경우에서 비슷한 정도로 호전되었다고 느끼고 있었으나 치료자에 의한 유효성 평가에서는 40mg 1일 1회 투여한 경우에서 더 효과가 있었다. 그 이유로는 propiverine 40mg 을 1회 투여하면 20mg을 1일 2회 투여한 경우보다 체내에서 최대 유효 혈중농도를 더 높일 수 있어 propiverine 40mg 투여가 과민성 방광 증상을 좀 더 효과적으로 조절할 가능성이 있을 것으로 생각된다. 따라서 propiverine 40mg을 1일 1회 복용하는 것이 20mg 1일 2회 복용보다 편리하고 더 높은 유효성이 관찰되므로 propiverine 40mg이 과민성 방광 증상 조절에 더 효과적일 것으로 생각된다.

그리고 저자들은 Jünemann 등 (10)과는 다르게 이전에 과민성방광으로 다른 종류의 항콜린제 또는 propiverine 20mg을 복용하였으나 치료에 반응이 없었던 환자들도 대상으로 하였다. 다른 종류의 항콜린제를 복용한 경험이 있는 환자들에서도 투여한 용량에 관계없이 propiverine을 8주간 복용 후 유의한 증상의 호전이 관찰되었다. 뿐만 아니라 propiverine 20mg을 복용한 경험이 있는 환자들에서도 propiverine 40mg 1일 1회 복용 후 증상의 호전을 보였다.

Anderson 등 (13)이 절박성요실금 환자를 대상으로 시행한 연구 결과에 의하면 oxybutynin 투여 용량을 5mg에서 30mg (지속형 oxybutynin) 또는 20mg (속효성 oxybutynin)으로 증가시킬수록 요실금 횟수가 감소하였고 약 40%의 환자에서 치료 후 요실금이 소실되었다고 하였다. 따라서 항콜린제에 치료에 반응하지 않는 과민성방광 환자에서 투여 용량을 증가시키는 것이 증상 조절에 효과가 있을

것으로 생각되며 (11) propiverine 20mg 투여에 반응하지 않는 환자에게 40mg 투여가 과민성방광 증상 조절에 더 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 또한 Mazur 등 (9)이 요 절박 또는 절박성 요실금이 관찰된 환자에게 21일간 propiverine을 투여 한 후 용량 증가에 따른 효과와 부작용에 대해 알아본 바에 의하면, 용량을 증가시킬수록 과민성방광 증상은 호전 되었으나 항콜린제 사용에 의한 부작용의 발생 빈도가 증가함이 관찰되었다. 따라서 항콜린제 투여 용량을 증가시킬수록 효과와 함께 부작용도 증가하므로 현재의 투여 용량에 반응하지 않는 과민성방광 환자에서 항콜린제의 투여 용량을 증가시키려 할 경우 약물 투여 후 효과와 부작용을 고려하여 적절한 투여 용량을 결정해야 할 것으로 생각된다 (11,14,15).

항콜린제의 흔한 부작용으로는 입마름, 변비, 두통, 시야장애 등이 있다 (8,12,14-16). Propiverine 투여 후 항콜린 작용에 의한 부작용은 약 21-33.1%의 빈도로 발생하고 다른 항콜린제를 투여한 경우와 비교시 유사한 빈도의 부작용이 관찰된다 (8,10,16-19). 본 연구에서도 항콜린제에 의한 부작용의 빈도가 높지 않게 관찰되었으며 또한 투여 방법에 따른 전체 부작용의 발생 빈도는 차이가 없었다. 부작용 중 입마름이 가장 흔한 부작용으로 대부분 경한 정도로 관찰되어 propiverine 40mg이 과민성방광 환자들에게 안전하게 투여 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

과민성방광 환자에서 propiverine 40mg의 투여는 특이할 만한 부작용의 증가 없이 의미 있는 효과를 나타내는 것으로 생각되며 이전의 다른 약제에 잘 반응하지 않는 환자에서 더 나은 효과를 가지는 것으로 생각된다.

Reference

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327-36
- Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004;64 (Suppl 1):2-6
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-14
- Tubaro A, Palleschi G. Overactive bladder: epidemiology and social impact. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:507-11
- Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Vella M. Management of overactive bladder syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:481-6
- Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007;100:987-1006
- Madersbacher H, Murtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (nonneurogenic and neurogenic). *World J Urol* 2001;19:324-35
- Mazur D, Wehnert J, Dorschner W, Schubert G, Herfurth G, Alken RG. Clinical and urodynamic effects of propiverine in patients suffering from urgency and urge incontinence. A multicentre dose-optimizing study. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:289-94
- Jünenmann KP, Hessdörfer E, Unamba-Oparah I, Berse M, Brünjes R, Madersbacher H, et al. Propiverine hydrochloride immediate and extended release: comparison of efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Urol Int* 2006;77:334-9
- Macdiarmid SA. Overactive bladder: improving the efficacy of anticholinergics by dose escalation. *Curr Urol Rep* 2007;8:364-9
- Wuest M, Hecht J, Christ T, Braeter M, Schoeberl C, Hakenberg OW, et al. Pharmacodynamics of propiverine and three of its main metabolites on detrusor contraction. *Br J Pharmacol* 2005;145:608-19
- Anderson RU, Mobley D, Blank B, Saltzstein D, Susset J, Brown JS. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. *J Urol* 1999;161:1809-12
- Staskin DR, Macdiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: the issue of treatment tolerability. *Am J Med* 2006;119 (Suppl 1):9-15
- MacDiarmid SA, Staskin DR, MacDiarmid SA. How to

- choose the initial drug treatment for overactive bladder.
Curr Urol Rep 2007;8:364-9
- 16) Roberts RG, Garely AD, Bavendam T. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in adults. Am J Manag Care 2005;11 (Suppl 4): S158-62
- 17) Jünemann KP, Halaska M, Rittstein T, Mürtz G, Schnabel F, Brünjes R, et al. Propiverine versus tolterodine: efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. Eur Urol 2005;48:478-82
- 18) Rudy D, Cline K, Harris R, Goldberg K, Dmochowski R. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. Urology 2006; 67:275-80
- 19) Abramov Y, Sand PK. Oxybutynin for treatment of urge urinary incontinence and overactive bladder: an updated review. Expert Opin Pharmacother 2004;5:2351-9