

· 临床研究 ·

西地那非联合小剂量他达拉非治疗重度勃起功能障碍的临床观察

李航¹, 张刚¹, 王建强¹, 韩湘¹, 张林琳²

(1. 汉中市人民医院泌尿外科, 陕西汉中 723000; 2. 西安交通大学第一附属医院泌尿外科, 陕西西安 710061)

A clinical observation of Sildenafil combined with low-dose Tadalafil in the treatment of severe erectile dysfunction

LI Hang¹, ZHANG Gang¹, WANG Jian-qiang¹, HAN Xiang¹, ZHANG Lin-lin²

(1. Department of Urology, People's Hospital of Hanzhong, Hanzhong 723000; 2. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: Objective To explore a simple and feasible way to treat severe erectile dysfunction (ED). Methods A total of 65 severe ED cases treated during Oct. 2016 and Feb. 2019 were randomly divided into the treatment group ($n=33$) and control group ($n=32$). The control group took 100 mg Sildenafil tablets daily. The treatment group took 100 mg Sildenafil tablets plus 5 mg Tadalafil per day. The curative effects and adverse reactions were observed and compared between the two groups. Results There were statistical differences in IIEF-5 score and EHS score between the two groups ($P<0.05$), and the treatment group had better curative effects than control group. Conclusion The combined use of Sildenafil and Tadalafil has a significant clinical efficacy in the treatment of severe ED compared with single use of Sildenafil. The combined use does not significantly increase side effects, but can effectively improve patients' quality of life, and is worthy of promotion.

KEY WORDS: Sildenafil; Tadalafil; combined use; erectile dysfunction

摘要:目的 探讨重度勃起功能障碍更简单易行的治疗方法。方法 本文选择汉中市人民医院泌尿外科 2016 年 10 月至 2019 年 2 月门诊收治的重勃起功能障碍的 65 例患者。随机分为联合用药组($n=33$)和单一用药组($n=32$)。单一用药组使用西地那非片 100 mg, 按需口服治疗; 联合用药组在单一用药组的基础上, 联合口服他达拉非 5 mg, 每天 1 次。观察比较两组患者的疗效及不良反应发生情况。选用男科国际常用的疗效评估方法: 勃起功能国际问卷(IIEF-5)评分、勃起硬度(EHS)评分, 来评估疗效。结果 联合用药组效果明显优于单一用药组, 两组差异有显著统计学意义($P<0.05$)。结论 西地那非和他达拉非联合使用治疗重度勃起功能障碍, 较单用西地那非临床疗效显著, 并不显著增加副作用。可以有效改善患者生活质量, 值得推广应用。

关键词: 西地那非; 他达拉非; 联合使用; 勃起功能障碍

中图分类号: R698.1

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.05.014

对于男性而言, 勃起功能障碍是发病率比较高的一种疾病, 影响夫妻感情及家庭的和谐与稳定, 对患者心理健康有较大的影响, 常见于各级医院的泌尿男科门诊。随着社会的发展, 勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)的发病率逐渐增加。1995 年全世界约有 1.52 亿男性患有 ED, 而到 2025 年估计患者数将达到 3.22 亿^[1]。近年以来, 该病的治疗以口服 5 型磷酸二酯酶(phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE5i)抑制剂为主要药物, 这类药物的正确使用, 可以帮助患者成功完成性生活, 虽然这类药治疗 ED 疗效肯定, 然而依然有 30% 左右的患者对口服药物治疗效欠理想^[2], 其中, 也许有泌尿系统以外的器质性病变, 如: 糖尿病、高血压、甲亢和以及盆腔、会阴部

外伤或手术等原因。

但我们观察到这些患者中, 绝大多数不存在泌尿系统之外的疾病。这部分患者, 按需口服西地拉非治疗 ED 效果并不十分理想。对这部分患者, 我们尝试使用他达拉非联合西地那非进行治疗, 在规律每日服用小剂量他达拉非的同时, 再按需服用西地那非。探讨对这部分患者联合应用 PDE5i 抑制剂是否可以提高治疗效果, 并观察这种方案的安全性。另外近年来国内外有研究报道, 持续每日口服小剂量他达拉非, 可以修复受损伤的阴茎血管内皮, 从而达到从根本上治疗 ED 的目的^[3-6]。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文选择我院 2016 年 10 月至 2019 年 2 月在汉中市人民医院门诊治疗的重度 ED 65 例的患者。年龄 21~45 岁, 平均(33.9±5.85)

收稿日期: 2019-06-24

修回日期: 2019-12-13

通信作者: 张林琳, 主任医师。E-mail: ZhangLinLin@mail.xjtu.edu.cn

作者简介: 李航, 学士学位, 副主任医师。研究方向: 泌尿男科。

E-mail: hanzhonglihang@126.com

岁;病程12~24个月,平均(17.54±3.42)个月。纳入标准:中青年男性,有正常的性生活,稳定的性伴侣,生殖器正常,无影响勃起功能的心血管系统疾病和糖尿病,无生殖系统和神经系统外伤、手术史;无长期服用特殊药物;性激素正常;勃起功能国际问卷(International Index of Erectile Function-5, IIEF-5)评分,重度<7分;勃起硬度评分(Erectile hardness grading scale, EHS) I级。排除标准:存在明显的心理、精神异常的患者;有心血管、内分泌基础疾病的患者;生殖器畸形患者;不能有效配合研究的患者。

1.2 方法 根据就诊顺序按照数字随机分组方法将病例随机分为2组。单一用药组:32例,平均年龄34.78岁,按需性生活前60~90 min口服,西地那非100 mg。联合用药组:33例,平均33.21岁,在持续每日服用他达拉非5 mg的基础上,性生活前60~90 min加服西地那非100 mg。治疗过程中患者不接受任何其他对性功能有影响的治疗措施,包括使用各种中成药及理疗。两组患者均持续治疗并随访8周评估疗效。

两组患者一般性资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 两组患者一般性资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	病程(月)
单一用药组	32	34.78±6.63	17.72±3.62
联合用药组	33	33.21±5.08	17.36±3.21
<i>t</i> 值		1.073	0.419
<i>P</i> 值		0.287	0.677

1.3 疗效评估 使用下列3种国际常用的男科疗效评估方法,对初诊和末次访视时的患者勃起功能情况进行评分比较,得出不同治疗方案的疗效。①总体疗效评估:询问患者“经过8周内的治疗是否使勃起得到改善?”,计算回答“是”的患者百分率。②患者治疗满意度:询问患者“总的来说,你对这一治疗的满意程度如何?”。评价共分5级:非常满意、满意、不确定、

不满意、非常不满意。③IIEF-5评分的改善情况:对初治患者进行IIEF-5治疗前后评分分析^[7]。以及较直观的勃起硬度分级EHS。

1.4 统计学方法 采用SPSS21.0统计软件进行数据的分析整理,计数资料以例数和百分数(%)进行描述,统计推断等级资料组间比较用非参数秩和检验;符合正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较用独立样本*t*检验分析,组内治疗前后比较用配对样本*t*检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体治疗效果 治疗结束时勃起功能改善者100%;治疗满意度:末次访视时对治疗非常满意者14例(21.53%),满意47例(72.3%),总满意率93.83%(61例);IIEF-5评分改善:初治者65例治疗前IIEF-5总分(5.98±0.79)分,末次访视时(18.38±1.01)分,平均提高(12.4±1.8)分;EHS由治疗前的I级提高到Ⅲ~Ⅳ。

2.2 两组患者 IIEF-5、EHS 治疗前后比较 所有病例均完成8周治疗,性生活频率2~4次/周,两组治疗前的IIEF-5、EHS比较差异无统计学意义($P>0.05$),组内比较,治疗后的IIEF-5、EHS显著高于治疗前($P<0.05$);组间比较,联合用药组治疗后的IIEF-5、EHS显著高于单独用药组($P<0.01$,表2、3)。即两组治疗均有效,但联合用药组效果较单一用药组更加显著。

2.2 两组患者的不良反应率比较 两组不良反应率差异无显著性统计学意义($P>0.05$,表4)。

表2 两组患者治疗前后 IIEF-5 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
单一用药组	32	5.91±0.78	14.47±1.19	-38.976	0.000
联合用药组	33	6.03±0.81	22.30±0.85	-89.970	0.000
<i>t</i> 值		-0.630	-30.634		
<i>P</i> 值		0.531	0.000		

表3 两组患者治疗前后 EHS 分级比较

[例(%)]

组别	<i>n</i>	治疗前				治疗后				<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
		I	II	III	IV	I	II	III	IV		
单一用药组	32	32(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	25(78.1)	7(21.9)	0(0.0)	-7.618	0.000
联合用药组	33	33(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(15.2)	28(84.8)	-7.815	0.000
<i>Z</i> 值			0.000					-7.236			
<i>P</i> 值			1.000					0.000			

表4 两组患者不良反应率比较 [例(%)]

组别	n	面色潮红	头晕头痛	肌肉疼痛	合计	χ^2 值	P值
单一用药组	32	4(12.50)	2(6.25)	1(3.13)	21.87	0.255	0.614
联合用药组	33	5(15.20)	3(9.10)	1(3.00)	27.27		

3 讨论

ED是男科门诊最常见的男性功能障碍之一,严重影响患者的身体健康及心理健康,且影响夫妻感情及家庭的和谐与稳定,日益引起人们的重视。近年来有关ED的统计学数据表明,ED在我国的发病率逐年升高,其中30~50岁的ED患者有较高比例,达60%以上^[8]。另外随着基础研究的不断深入,认为ED是心脑血管疾病、高血压病、代谢性疾病、糖尿病的首发症状,ED患者常存在内皮细胞功能损伤^[9-10]。勃起功能是男性健康的晴雨表。

ED的发病原因比较复杂,身体的多个部位出现疾病都会引起此病,而且不良的心理状态更会加重病情,尽管PDE5i的出现给此病的治疗创造了突破性进展。然而依旧有很多无基础疾病、无明显心理疾病的患者对使用单一品种的PDE5i效果不佳的局面。所以,本文针对此类群体展开临床研究,优化诊治方案,得到了较理想的效果。

西地那非和他达拉非是高选择性PDE5i抑制剂,可挑选抑制PDE5i活性,减慢阴茎内环磷酸鸟苷(cGMP)的水解,增强阴茎海绵体平滑肌细胞内GMP浓度,让阴茎海绵体平滑肌松弛、血管舒张、血流量增加、阴茎勃起,继而取得比较好的治疗效果^[11]。这两种药物在代谢过程中,其动力学原理不一样。使用西地那非之后能够在短时间内吸收,药物的半衰期约4h。

有学者通过多普勒超声检测口服西地那非后给予视觉色情刺激时阴茎海绵体动脉血流的改变情况。发现在75~90min后阴茎海绵体动脉血液流量达到峰值,继而从血流动力学角度取得证明,在性生活前1.0~1.5h使用西地那非可能取得浓度峰值^[12]。与之相比,他达拉非要达成其半衰期状态,需要17.5h,可持续生效24~36h,在服用期间无需调整饮食。每日服用,可以增强性欲、改善晨勃。这一研究中常见的不良反应包含头晕、头痛、面部潮红以及肌肉的痛感,而出现此反应的比例:单一用药组为21.87%,联合用药组为27.27%,从统计学角度看,两者副作用的差异并不具有统计学意义。很多不良反应会自行减轻,无需治疗。该不良反应中的一些症状,究竟是在性兴奋时的正常生理反应,还是药物的不良反应,尚需甄别。

该研究以IIEF-5、EHS这两个国际通用的评估勃起功能的指标作为参考。结果显示单用西地那非与西地那非和他达拉非联合用药均有疗效。其中,对于重度ED患者来说,IIEF-5评分的改变有着明显的统计学差别($P<0.05$),联合用药组的数值要高。我们认为,每日使用5mg他达拉非,能够通过治疗血管内皮功能损害,从而改善勃起功能,性生活前60~90min配合服用100mg西地那非,能够让阴茎在短时间内达到更有效勃起,更好地完成性生活,提升患者的自信,达到治疗的目标。另外当勃起功能改善后,可以明显增强患者的自信心,同时去除了导致ED的心因性因素。

另外我们考虑经过一段时间的治疗,根据疗效,是否可以将西地那非逐渐减量,最终停掉,单用他达拉非。这将是我们的下一步的研究方向。

参考文献:

- [1] AYTALA, MCKINLAY JB, KRANE RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences [J]. BJU Int, 1999, 84(1): 50-56.
- [2] MONCADA I, MARTINEZ-SALAMANCA JI, ALLONA, et al. Current role of penile implants for erectile dysfunction [J]. Curr Opin Urol, 2004, 14(6): 375-380.
- [3] SEFTEL A, GOLDFISCHER E, KIM ED, et al. Onset of efficacy of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: A randomized, double-blind, placebo controlled trial [J]. J Urol, 2011, 185(1): 243-248.
- [4] ALTHOF SE, RUBIO-AURIOLES E, KLINGSERG S, et al. Impact of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction including a report of the partners' evaluation [J]. Urology, 2010, 75(6): 1358-1363.
- [5] CHENG E. Real-life safety and efficacy of vardenafil in the treatment of erectile dysfunction—results from 30010 U. S. patients [J]. J Sex Med, 2007, 4(2): 432-439.
- [6] 黄燕平, 郑伏甫, 姚凤娟. 小剂量每日服用他达拉非改善勃起功能障碍患者内皮舒张功能及勃起硬度的研究 [J]. 中华男科学杂志, 2010, 16(11): 1052-1055.
- [7] ROSEN RC, CAPPELLERI JC, SMITH MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction [J]. Int J Impot Res, 1999, 11: 319-326.
- [8] 刘德风, 姜辉, 洪轶. 近3年来中国11个城市门诊勃起功能障碍患者的流行病学变化 [J]. 中华男科学杂志, 2009, 15(8): 724-726.
- [9] HATZICHRISTOU D, GAMBLA M, RUBIO-AURIOLES E, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction [J]. Diabet Med, 2008, 25(2): 138-146.
- [10] COSTAC, VIRAGR. The endothelial-erectile dysfunction connection: An essential update [J]. J Sex Med, 2009, 6(9): 2390-2404.
- [11] BURNETT AL. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response [J]. Int J Impot Res, 2004, 16(Suppl1): S15-S19.
- [12] ARSLAN D, ESEN A, SECIL M, et al. A new method for the evaluation of erectile dysfunction: sildenafil plus Doppler ultrasonography [J]. J Urol, 2001, 166: 181-184.

(编辑 何宏灵)