

# 持续小剂量他达拉非联合按需口服西地那非治疗勃起功能障碍的疗效及安全性研究

崔洪青, 宋震, 房建正, 邓云飞, 张胜利, 章轶, 王增军\*

(南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 评估持续小剂量口服他达拉非联合按需口服小剂量西地那非治疗男性勃起功能障碍(ED)的疗效及安全性。方法: 将107例ED患者随机分为2组: 单独服用他达拉非组(57例, 他达拉非5 mg 每日1次口服)和他达拉非加服用西地那非联合组(50例, 他达拉非5 mg 每日1次口服, 西地那非50 mg 按需口服)。分别治疗12周, 记录两组患者国际勃起功能指数(IIEF-5)评分, 并评估药物的安全性。结果: 单用他达拉非和他达拉非联合按需服用西地那非均能明显改善ED患者勃起功能, 两组间IIEF-5评分改变比较无差异( $P > 0.05$ ), 其中联合用药对重度ED患者的IIEF-5评分改变两组间有明显统计学差异( $P < 0.05$ )。IIEF-5评分问题2(达到勃起能力即插入成功率)治疗前后两组评分改变差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 每日5 mg他达拉非加按需50 mg西地那非联合服用更能够使患者较快达到满意勃起硬度, 同时通过修复血管内皮功能达到从根本治疗ED的目的, 尤其对重度ED患者能达到较好的疗效。

**[关键词]** 勃起功能障碍; 他达拉非; 西地那非; 联合; 5型磷酸二酯酶抑制剂

**[中图分类号]** R698.1

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)09-1274-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130920

勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)是目前影响男性健康生活的主要问题之一, 随着社会经济不断发展及人口老龄化, 其患病人数不断增加, WHO 预计到2025年ED人数将会从1995年的1.52亿升至3.22亿<sup>[1]</sup>; 其定义为成年男性的阴茎不能勃起进行性交, 或者阴茎虽然能勃起, 但不能维持足够的硬度或持续足够的时间以完成性交, 病程至少持续6个月以上<sup>[2]</sup>。目前普遍认为ED的发病是多因素导致的, 根据病因不同可分为心因性、器质性和混合性3大类, ED的发生和年龄密切相关, 尤其是合并心血管病、糖尿病时, ED的发生率明显增加。磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂是公认的治疗ED的一线首选药物, 目前应用于临床的PDE5抑制剂有3种: 西地那非、伐地那非和他达拉非。国外有研究报道持续小剂量口服他达拉非, 可保持稳定有效的血药浓度, 通过修复损伤的血管内皮, 从而达到从根本上治疗ED的目的<sup>[3-6]</sup>, 而西地那非半衰期短, 起效快, 使阴茎勃起达到IV级硬度的比例超过他达拉非, 临床上多主张按需服用, 但达不到从根本治疗的作用。所以, 本研究探讨持续小剂量他达拉非

联合按需口服西地那非治疗勃起功能障碍的有效性及其安全性, 发现联合用药更能够使患者在性生活时较快达到满意的IV级勃起硬度, 增加患者插入成功率, 明显提高患者的自信心, 同时通过修复血管内皮功能达到从根本治疗ED的目的, 尤其对重度ED患者有明显疗效, 且联合用药未增加不良反应的发生率。现报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择2011年9月~2012年9月至本院泌尿外科和男科门诊就诊的ED患者, 入选病例均临床诊断为ED且病程在6个月以上。先天性生殖器畸形及发育不良, 血压控制欠佳, 需口服硝酸盐类药物, 近6个月有心血管疾病或者中风病史, 严重的血液、肝脏和肾脏病史, 有前列腺癌根治或其他手术外伤导致阴茎不能勃起的患者则排除在试验范围之内。根据国际勃起功能指数(IIEF-5)评分结果将入选患者按照ED轻重程度分为轻度47例(12~21分)、中度31例(8~11分)、重度29例(1~7分)。

### 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, 单用他达拉非组: 57例, 平均年龄33.7

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助(81270685)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zengjunwang@njmu.edu.cn

岁(20~64岁),给予他达拉非(Cialis,礼来制药公司)5 mg,每日1次晚上8点钟左右口服。联合用药组:50例,平均年龄32.9岁(20~62岁),在每日按上述方法服用他达拉非的基础上,性生活前1h加服西地那非(Viagra,辉瑞制药公司)50 mg。治疗前患者均接受为期4周的药物洗脱时间,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。两组患者均持续治疗并随访12周并评估疗效。

根据 IIEF-5 量表做测评,分析治疗前后的各项观察指标。计算 IIEF-5 问题 2、3 的得分与基线评分变化,两者之和变化 $\geq 5$ 分为显效,2~4分为有效,服药总有效率为有效率和显效率之和<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件分析数据,采用成组设计的 *t* 检验和方差分析。计量数据均以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学

意义。

## 2 结果

两组间患者的平均年龄为 33.1 岁,年龄比较无统计学差异( $P = 0.58$ ),患者的 ED 严重程度多为轻度,多数患者主诉发病前有正常的阴茎勃起和性功能,根据患者主诉及详细的临床检查多数患者的病因是心理性或混合性原因引起。

治疗前两组间患者 IIEF-5 评分无统计学差异( $P = 0.93$ )。与治疗前相比两组评分明显提高( $P < 0.05$ ,表 1),两组间评分改变无明显统计学差异( $P = 0.09$ )。两组间轻度和中度 ED 患者评分改变相似,而联合用药组重度 ED 患者评分改变明显高于单独服用他达拉非组重度 ED 患者( $P < 0.05$ ,表 1)。其中重度 ED 的问题 2 评分之和改变也有明显统计学差异,与 IIEF-5 评分改变是一致的。

表 1 两组患者 IIEF-5 基线评分和改变

(分,  $\bar{x} \pm s$ )

	单独用药组(n=57)		联合用药组(n=50)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IIEF-5 评分	10.4 $\pm$ 3.9	18.3 $\pm$ 5.2*	10.5 $\pm$ 3.6	19.9 $\pm$ 4.9*
轻度	18.3 $\pm$ 1.1	22.4 $\pm$ 1.3*	18.2 $\pm$ 1.0	23.3 $\pm$ 0.8*
中度	13.9 $\pm$ 1.3	21.1 $\pm$ 1.9*	13.8 $\pm$ 1.3	21.7 $\pm$ 1.5*
重度	3.7 $\pm$ 1.4	13.3 $\pm$ 4.2*	4.3 $\pm$ 1.6	17.4 $\pm$ 5.1**
Q2 和 Q3 评分	4.5 $\pm$ 2.6	7.7 $\pm$ 2.1*	4.1 $\pm$ 2.3	8.5 $\pm$ 1.4*
Q2	2.5 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 0.8*	2.4 $\pm$ 1.3	4.5 $\pm$ 0.4**
Q3	2.0 $\pm$ 1.3	3.7 $\pm$ 1.1*	2.2 $\pm$ 1.2	4.1 $\pm$ 0.9*

Q2: 问题 2,“你受到性刺激而有阴茎勃起时,有多少次能插入阴道?”;Q3:问题 3,“你性交时阴茎插入后,有多少次能够维持勃起状态?”。组内与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;组间治疗后比较,\*\* $P < 0.05$ 。

经过 12 周的治疗他达拉非单独服用组 IIEF-5 问题 2 和问题 3 得分改变 $\geq 5$ 分者(显效)14 例,> 2 分者(有效)32 例,二者之和(总有效率)46 例,占 80.7%,联合用药组 IIEF-5 问题 2 和问题 3 得分改变 $\geq 5$ 分者(显效)17 例,> 2 分者(有效)27 例,二者之和(总有效率)44 例,占 88.0%。

两组药物相关不良反应发生率类似,单独用药组为 24.6%(头痛 5 例,肌肉疼痛 4 例,面色潮红 3 例,消化道不适 2 例),联合用药组为 26.0%(面色潮红 6 例,头痛 4 例,肌肉酸痛 2 例,消化道不适 1 例),多为一过性反应,均自行缓解,不需处理。

## 3 讨论

ED 是最常见的男性性功能障碍之一。近年来,有研究认为 ED 是许多重大疾病(如心脑血管疾病、高血压病、代谢性疾病、糖尿病等)的临床表现甚至

是首发症状<sup>[8]</sup>。有报道发现 ED 的发病率呈上升趋势,40~70 岁男性 ED 的发病率约为 52%,ED 患者的生活质量明显下降,常伴有自身焦虑、抑郁和自尊心的下降<sup>[9-10]</sup>。

在人体中目前发现磷酸二酯酶(PDE)共有 11 种亚型,广泛地分布在机体的各个部位。其中 PDE5 在阴茎海绵体及血管平滑肌细胞中特异性高表达,而在外周血管及血小板等处只是微量表达<sup>[11]</sup>。西地那非和他达拉非作为高选择性 PDE5 抑制剂可选择性抑制 PDE5 活性,降低阴茎内环磷酸鸟苷(cGMP)的水解速度,提高阴茎海绵体平滑肌细胞内 GMP 浓度,使阴茎海绵体平滑肌松弛,血管舒张,血流量增加,阴茎勃起,从而达到治疗 ED 的效果<sup>[12]</sup>。但西地那非和他达拉非除对 PDE5 以外的其他 PDE 也有不同程度的抑制作用,西地那非对 PDE5 的选择性抑制能力是对其他 PDE 的 10 倍,他达拉非对

PDE11 则有很强抑制性,对其他 PDE 的选择性抑制,则在临床治疗上产生一定的不良反应。

同时,西地那非和他达拉非的药物代谢动力学不相同。患者服用西地那非后可迅速吸收,生物利用度较高,药物消除半衰期为 4 h 左右。Arslan 等<sup>[13]</sup>研究应用口服西地那非结合多普勒超声检测,观察到口服西地那非后给予视觉色情刺激,在 75~90 min 海绵体动脉血流达到高峰。从而从血流动力学上证实,在性交前 1.0~1.5 h 服用西地那非可达到浓度高峰。与西地那非相比,他达拉非的半衰期长达 17.5 h,作用维持时间 24~36 h,且饮食对其吸收速度和程度均无影响。

本研究以 IIEF-5 评分作为疗效评判指标,结果显示单用他达拉非组和两药联合组均有明显疗效。其中重度 ED 患者的 IIEF-5 评分改变两组间比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),联合用药组重度 ED 患者的评分明显高于单用他达拉非组的患者。故认为每日服用 5 mg 他达拉非在持续修复血管内皮功能的时,性生活前加服 50 mg 西地那非,可保证阴茎能快速充分勃起,完成满意的性交,增强自信心,达到治愈目的。

本次研究中最常出现的不良反应主要有头晕头痛、面色潮红和肌肉疼痛,不良反应总发生率单独用药组为 24.6%,联合用药组为 26.0%,无明显统计学差异,未见有视觉异常及其他不良反应。大多不良反应为轻度并自行缓解。

本研究结果表明,5 mg 他达拉非长期服用以及 5 mg 他达拉非长期服用联合西地那非 50 mg 按需服用均能改善阴茎血管内皮功能,修复损伤的内皮细胞,可达到远期的治疗效果,并具有良好的安全性和耐受性。联合用药可达到最大的协同作用,显效时间更快,更高程度地恢复患者的勃起功能,使其更加接近自然勃起,性生活插入成功率更高,患者的自信心恢复更快,不良反应没有增加;尤其对重度 ED 患者联合用药有着更加明显的疗效,值得临床上进一步推广。

#### [参考文献]

[1] Aytal A, 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] Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update [J]. Eur Urol, 2006,49(5):806-815
- [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, Kingsberg 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] 徐伟东,刘智勇,盛夏. 长期小剂量服用他达拉非治疗男性勃起功能障碍的疗效及不良反应 [J]. 中华男科学杂志, 2011,17(6):531-534
- [7] 西地那非 IV 期临床研究组. 西地那非治疗勃起功能障碍的安全性和疗效的临床应用研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2003,24(2):134-137
- [8] 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
- [9] Mekinlay Melnik T, Abdo CH, de Moraes JF, et al. Satisfaction with the treatment, confidence and 'naturalness' in engaging in sexual activity in men with psychogenic erectile dysfunction: preliminary results of a randomized controlled trial of three therapeutic approaches [J]. BJU Int, 2012,109(8):1213-1219
- [10] Corona G, Mondaini N, Ungar A, et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient [J]. J Sex Med, 2011,8(12):3418-3432
- [11] Mostafa T. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors: nonerectogenic beneficial uses [J]. J Sex Med, 2008,5(11):2502-2518
- [12] Burnett AL. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response [J]. Int J Impot Res, 2004,16(Suppl1):S15-S19
- [13] 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

[收稿日期] 2013-02-09