

盐酸达泊西汀联合小剂量他达拉非治疗原发性早泄的前瞻性随机对照临床研究

邢增术¹ 张冲¹ 刘振湘¹ 白志明¹

[摘要] 目的:评价盐酸达泊西汀联合小剂量他达拉非治疗原发性早泄(PE)的临床疗效。方法:收集原发性 PE 患者 97 例,随机分成对照组($n=46$)和治疗组($n=51$),对照组性交前按需口服盐酸达泊西汀 30 mg;治疗组性交前按需口服盐酸达泊西汀片 30 mg,同时每日服用(OAD)小剂量他达拉非片 5 mg,疗程 12 周。嘱患者在治疗期间规律性生活,每月性生活 ≥ 4 次,治疗前后行中国早泄患者性功能评价表 5(CIPE-5)评分及阴道内射精潜伏期(IELT)测评并做好相关记录。结果:与治疗前比较,治疗后两组 CIPE-5 评分及 IELT 均明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,治疗后治疗组的 CIPE-5 评分及 IELT 改善更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间不良事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$),不良事件可自行缓解。结论:盐酸达泊西汀联合小剂量他达拉非治疗原发性 PE 安全有效。

[关键词] 原发性早泄;盐酸达泊西汀;他达拉非

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.08.008

[中图分类号] R698 **[文献标识码]** A

Prospective randomized controlled trial on treatment of primary premature ejaculation with dapoxetine hydrochloride and tadalafil

XING Zengshu ZHANG Chong LIU Zhenxiang BAI Zhiming

(Department of Urology, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou, 570208, China)

Corresponding author: XING Zengshu, E-mail: xingzengshu2006@126.com

Abstract Objective: To assess the clinical efficacy of dapoxetine hydrochloride combined with tadalafil at low dosage in the treatment of primary premature ejaculation. **Method:** Ninety-seven male outpatients with primary premature ejaculation were divided randomly into 2 groups. The control group (46 cases) was only treated with on-demand 30 mg dapoxetine hydrochloride orally before sexual intercourse. The treatment group (51 cases) was treated with dapoxetine hydrochloride in the same way and 5 mg tadalafil orally once a day. All treatments were given for 12 weeks. During the treatment, the patients were required for regular sex no less than 4 times a month, and to make records for CIPE-5 scores and IELT before and after treatment. **Result:** In both groups, CIPE-5 scores and IELT were improved significantly after treatment ($P<0.05$). However, CIPE-5 scores and IELT of the treatment group were improved more significantly than those of the control group ($P<0.05$). There was no statistical difference in incidence of adverse events between two groups ($P>0.05$), and all of adverse events could be relieved by themselves. **Conclusion:** The treatment of dapoxetine hydrochloride combined with tadalafil at low dosage is safe and effective for primary premature ejaculation.

Key words primary premature ejaculation; dapoxetine hydrochloride; tadalafil

早泄(premature ejaculation, PE)是男性较为常见的性功能障碍疾病之一,其患病率为 20%~30%^[1]。PE 病因复杂,其确切的病理机制目前仍未完全清楚。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是现阶段临床治疗 PE 的首选药物。盐酸达泊西汀是美国食品和药物管理局(FDA)和国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的唯一用于临床治疗 PE 的

药物。5 型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDE5i)是治疗男性阴茎勃起功能障碍一线治疗药物,西地那非和他达拉非均为其代表药物。欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)2018 年指南^[2]指出,SSRIs 联合 PDE5i 治疗 PE 疗效优于单独 SSRIs 用药,但其临床研究多集中在西地那非,而关于他达拉非的研究数据较为有限。本研究采用前瞻性随机对照的方法,了解按需服用盐酸达泊西汀联合每日服用小剂量他达拉非治疗原发性 PE 的疗效及安全性,现报告如下。

¹中南大学湘雅医学院附属海口医院泌尿外科(海口, 570208)
通信作者:邢增术, E-mail: xingzengshu2006@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院 2017 年 1 月~2018 年 1 月男科门诊原发性 PE 患者 97 例,年龄 21~46 岁,病程>6 个月。纳入标准:采用中国早泄患者性功能评价表 5 (Chinese index of sexual function for premature ejaculation-5, CIPE-5) 进行评分^[3],以该问卷调查涉及的 5 个问题,包括射精潜伏期(Q4)、控制射精难易程度(Q5)、患者性生活满意度(Q6)、配偶性生活满意度(Q7)、患者性生活焦虑程度(Q10)等分别计分并进行积分,总评分低于 18 分者为 PE 的诊断标准。依据国际性医学会(International Society for Sexual Medicine, ISSM)PE 的定义,筛选原发性 PE 患者:①年龄 18 岁以上;②病程>6 个月;③符合 ISSM 原发性 PE 的诊断标准;④CIPE-5<18 分;⑤有稳定单一异性伴侣,规律性生活(要求每月性生活≥4 次)达半年以上;⑥原发性 PE 未经治疗,若有治疗史者,需停止治疗至少 1 个月以上;⑦夫妻具有良好的依从性。排除标准:①严重的心理异常(包括严重的抑郁症或精神分裂症)者;②近期使用其他 SSRI 类药物、TCAs 药物、其他可能与达泊西汀相互作用的药物(如单胺氧化酶抑制剂)患者;③近期服用硝酸酯类药物;④IIEF-5 评分<22 分;⑤有合并症如高血压病、冠心病、糖尿病、肝硬化等;⑥配偶患有性功能障碍。

1.2 方法

将就诊患者随机分为对照组($n=46$)和治疗组($n=51$),两组患者年龄、CIPE-5 评分、IIEF-5 评分、阴道内射精潜伏期(intravaginal ejaculation latency, IELT)比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。治疗组口服小剂量他达拉非片 5 mg,每日在大约相同时间服用(once daily, OAD),无需考虑何时进行性生活;口服盐酸达泊

西汀片 30 mg,按需服用,于性生活前 1~3 h 至少用 200 ml 水将药片完整吞下。在 24 h 内仅能服用 1 次,餐前或餐后口服。告知患者药物的相关安全问题,尽量避免晕厥或头晕等前驱症状所引起的受伤;对照组只口服盐酸达泊西汀。嘱两组患者治疗期间规律性生活,每月性生活≥4 次,并做好相关记录。疗程 12 周。

1.3 观察指标

主观指标:对 CIPE-5 调查问卷涉及的 5 个问题分别记分并进行积分;客观指标:IELT。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用配对 t 检验或两样本 t 检验,计数资料比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 对照组和治疗组患者一般情况比较 $\bar{x} \pm s$

指标	对照组 ($n=46$)	治疗组 ($n=51$)	P 值
年龄/岁	33.9±12.3	36.1±10.5	>0.05
CIPE-5 评分/分	11.9±2.6	11.3±2.3	>0.05
IIEF-5 评分/分	23.4±0.5	24.2±0.7	>0.05
IELT/s	48.1±10.8	44.3±12.4	>0.05

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 CIPE-5 评分及 IELT 的比较

治疗组和对照组患者治疗前后 CIPE-5 调查问卷包含的 5 个问题(Q4、Q5、Q6、Q7、Q10),以及 IELT 均有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,治疗后治疗组 CIPE-5 评分和 IELT 改善更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗组和对照组患者治疗前后 CIPE-5 评分及 IELT 的比较

组别	Q4	Q5	Q6	Q7	Q10	CIPE-5 评分/分	IELT/s
对照组							
治疗前	2.3±0.7	2.0±0.7	2.2±0.5	2.4±0.7	1.9±0.9	11.9±2.6	48.1±10.8
治疗后	4.2±0.7 ¹⁾	3.8±0.9 ¹⁾	4.1±0.8 ¹⁾	4.1±0.6 ¹⁾	3.9±0.7 ¹⁾	19.2±0.7 ¹⁾	194.9±38.9 ¹⁾
治疗组							
治疗前	2.2±0.7	1.9±0.5	2.3±0.6	1.8±0.7	2.4±0.6	11.3±2.3	44.3±12.4
治疗后	4.8±0.5 ¹⁾	4.7±0.6 ¹⁾	4.8±0.4 ¹⁾	4.8±0.6 ¹⁾	4.6±0.7 ¹⁾	23.8±0.9 ¹⁾²⁾	282.2±73.8 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗期间不良事件发生率的比较

治疗组 6 例(11.8%)出现不良反应,其中头痛 2 例,恶心 1 例,颜面潮红 3 例;对照组 5 例(10.8%)出现不良反应,其中头痛 3 例,恶心 2 例。

未见其他不良反应,无需特殊治疗上述不良事件即可自行缓解或消失,两组患者治疗期间不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前,不同学术组织或个人对原发性PE的定义不尽相同,一直存在争议。2013年ISSM更新了原发性PE的定义^[4]:①从初次性交开始,射精往往或总是在插入阴道前或插入阴道后1 min内发生;②总是或几乎总是不能控制/延迟射精;③消极的身心影响,如苦恼、忧虑、沮丧和(或)躲避性生活等。原发性PE发病原因错综复杂,相关的治疗方法有心理/行为治疗、药物治疗、手术治疗等,但有效性和安全性有待证实。

研究表明^[5~7],5-羟色胺(5-HT)参与了大脑射精中枢的兴奋和射精反射。5-HT受体有14个亚型,其中5-HT_{2C}和5-HT_{1A}在射精的中枢控制中起关键作用,前者具有延迟作用,后者为促进作用。原发性PE可解释为5-HT_{2C}受体敏感性下降和(或)5-HT_{1A}受体敏感性升高。SSRIs达泊西汀在分子水平与5-HT再摄取转运体特异性结合,使突触间隙内5-HT浓度急剧增高,升高的5-HT与突触后膜受体5-HT_{2c}结合,发挥延迟射精的功效。达泊西汀是一种按需服用的SSRIs,也是CFDA批准的唯一用于治疗PE的药物,它的药代动力学特点是可快速达到血药高峰 T_{max} (1.3 h),半衰期短,因而适合按需治疗PE。

PDE5i可减少环鸟苷酸(cGMP)的水解而提高其浓度,促使阴茎海绵体平滑肌舒张而增加阴茎动脉血流,促进阴茎勃起。近年来有大量的临床试验证明PDE5i用于治疗原发性PE获得较好的治疗效果,但其药理机制仍未明确,可能机制如下^[8]:①中枢机制:经NO/cGMP信号通路作用于下丘脑内侧视前区,使中枢交感神经冲动的传入减少,从而抑制射精反射的发生。②外周机制:激活NO/cGMP或cAMP信号通路发挥作用,抑制精囊、输精管的肾上腺素能神经的传导,激活钙离子活性的钾通道而直接作用于精囊腺平滑肌,从而使精囊、输精管、前列腺及尿道的收缩受到抑制。有研究认为,IELT与勃起持续时间关系密切,随着勃起持续时间的延长,IELT也相应延长^[9]。PDE5i可通过延长阴茎勃起持续时间从而延长IELT。也有报道认为,PDE5i未能延长IELT,但可通过提高患者射精控制能力和性生活满意度,缓解性生活焦虑情绪,缩短第2次勃起和射精的不应期,增强患者的性生活自信心^[10]。目前,PDE5i治疗PE的机制仍有待进一步研究。

为探索治疗原发性PE的新方法,本研究采用前瞻性随机对照的方法,按需服用盐酸达泊西汀联合每日服用小剂量他达拉非。结果显示,按需服用盐酸达泊西汀对PE有良好的治疗效果,治疗前后CIPE-5调查问卷中5项主观指标以及客观指标

IELT均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不仅如此,联合应用小剂量他达拉非治疗PE,并未见不良事件发生率增加,与单用达泊西汀治疗PE时差异无统计学意义($P > 0.05$),表明联合用药是安全有效的。Jiann等^[11]的研究发现,其4周有效率为70.4%,末次随访时有效率为74.6%。更值得关注的是,按需服用盐酸达泊西汀联合小剂量他达拉非后对原发性PE的治疗效果更为明显。近期多项研究也提示盐酸达泊西汀联合PDE5i治疗原发性PE疗效好,且安全性与单独应用盐酸达泊西汀治疗差异无统计学意义^[12,13]。因此,对于单独应用盐酸达泊西汀治疗PE而疗效不佳的患者,可考虑联合每日服用小剂量他达拉非的方案进行治疗。

综上所述,按需服用盐酸达泊西汀联合每日服用小剂量他达拉非是治疗原发性PE安全有效的方法,值得临床推广,但后续仍需进行临床研究以寻求进一步的循证医学证据。

[参考文献]

- 1 Saitz T R, Serefoglu E C. The epidemiology of premature ejaculation[J]. Transl Androl Urol, 2016, 5(4): 409-415.
- 2 Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. EAU male sexual dysfunction guidelines for premature ejaculation (version 1, 2018) [OL]. <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>.
- 3 袁亦铭, 辛钟成, 金泰乙, 等. 中国早泄患者性功能评价表对早泄患者的多维评估[J]. 中国男科学杂志, 2003, 17(5): 302-306.
- 4 Althof S E, McMahon C G, Waldinger M D, et al. An update of the International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation[J]. J Sex Med, 2014, 11(6): 1392-1422.
- 5 Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: A review [J]. J Sex Med, 2006, 3 Suppl 4: 318-323.
- 6 Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation [J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 804-814.
- 7 Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention [J]. Trends Neurosci, 2007, 30(2): 79-84.
- 8 Martyn-St James M, Cooper K, Ren S, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Eur Urol Focus, 2017, 3(1): 119-129.
- 9 Aversa A, Francomano D, Bruziches R, et al. Is there a role for phosphodiesterase type-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation? [J]. Int J Impot Res, 2011, 23(1): 17-23.

- proved the erectile function in rats with diabetic erectile dysfunction[J]. 2010,7(12):3868—3878.
- 17 Andersson K E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction[J]. Pharmacol Rev,2011,63(4):811—859.
- 18 Corona G,Isidori A M,Buvat J,et al. Testosterone supplementation and sexual function;a meta-analysis study[J]. J Sex Med,2014,11(6):1577—1592.
- 19 El-Sakka A I. What is the current role of intracavernosal injection in management of erectile dysfunction? [J]. Int J Impot Res,2016,28(3):88—95.
- 20 Pahlajani G,Raina R,Jones S,et al. Vacuum erection devices revisited;its emerging role in the treatment of erectile dysfunction and early penile rehabilitation following prostate cancer therapy[J]. J Sex Med,2012,9(4):1182—1189.
- 21 吴清剑,陈伟,杨帆,等. 长链非编码 RNA KCNQ1DN 对尿源干细胞的干性调控研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017,32(4):290—293,297.
- 22 Liu G,Pareta R A,Wu R,et al. Skeletal myogenic differentiation of urine-derived stem cells and angiogenesis using microbeads loaded with growth factors[J]. Biomaterials,2013,34(4):1311—1326.
- 23 Liu G,Wang X,Sun X,et al. The effect of urine-derived stem cells expressing VEGF loaded in collagen hydrogels on myogenesis and innervation following after subcutaneous implantation in nude mice[J]. Biomaterials, 2013,34(34):8617—8629.
- 24 Ouyang B,Sun X,Han D,et al. Human urine-derived stem cells alone or genetically-modified with FGF2 Improve type 2 diabetic erectile dysfunction in a rat model [J]. PLoS One,2014,9(3):e92825.
- 25 Hammes H P. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Horm Metab Res,2005,37 Suppl 1: 39—43.
- 26 Gratzke C,Angulo J,Chitale K,et al. Anatomy,physiology,and pathophysiology of erectile dysfunction[J]. J Sex Med,2010,7(1 Pt 2):445—475.

(收稿日期:2018-07-23)

(上接第 622 页)

- 13 Leung L, Ho K L, Tam P C, et al. Subinguinal microsurgical varicocelectomy for male factor subfertility: ten-year experience [J]. Hong Kong Med J, 2013, 19(4):334—340.
- 14 Cho K S, Seo J T. Effect of varicocelectomy on male infertility[J]. Korean J Urol, 2014, 55(11):703—709.
- 15 Wang J, Xia S J, Liu Z H, et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele;a meta-analysis[J]. Asian J Androl, 2015, 17(1):74—80.
- 16 Grober E D, Chan P T, Zini A, et al. Microsurgical treatment of persistent or recurrent varicocele[J]. Fertil Steril, 2004, 82(3):718—722.
- 17 Chawla A, Kulkarni G, Kamal K, et al. Microsurgical varicocelectomy for recurrent or persistent varicoceles associated with orchalgia [J]. Urology, 2005, 66(5): 1072—1074.
- 18 Cayan S, Akbay E. Fate of Recurrent or Persistent Varicocele in the Era of Assisted Reproduction Technology: Microsurgical Subinguinal Redo Varicocelectomy Versus Observation[J]. Urology, 2018, 117:64—69.

(收稿日期:2018-07-02)

(上接第 625 页)

- 10 Martyn-St James M, Cooper K, Ren S, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Eur Urol Focus, 2017, 3(1):119—129.
- 11 Jiann B R, Huang Y J. Assessing satisfaction in men with premature ejaculation after dapoxetine treatment in real-world practice [J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(11):1326—1333.
- 12 Abu EI-Hamd M, Abdelhamed A. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial[J]. Andrologia, 2018.
- 13 Bai Y, Pu C, Han P, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Plus Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Urology, 2015, 86(4):758—764.

(收稿日期:2018-05-21)