

## 依帕司他联合西地那非治疗2型糖尿病勃起功能障碍的疗效观察

陈雅君

鞍钢集团总医院 药剂科, 辽宁 鞍山 114021

**摘要:** **目的** 观察依帕司他联合西地那非治疗2型糖尿病勃起功能障碍的临床疗效。**方法** 选取鞍钢集团总医院2013年1月—2014年1月收治的2型糖尿病并发勃起功能障碍患者60例,随机分为对照组和治疗组,每组30例。两组患者均给予常规治疗控制血糖。对照组患者在性生活前1h服用枸橼酸西地那非片,首次使用时推荐剂量为50mg,根据后期个体疗效情况调节剂量,范围在25~100mg。每日最多服用1次,每周至少1次但不超过4次。治疗组在对照组基础上口服依帕司他片,1片/次,3次/d。两组共治疗3个月。治疗后6个月进行复诊。按勃起功能国际指数问卷表(IIEF-5)评分及硬度等级评定阴茎勃起变化,测定腓总神经运动传导速度(PNCV)和胫神经运动传导速度(TNCV)。记录两组发生的不良反应情况。**结果** 两组治疗后及复诊时IIEF-5评分均较治疗前明显提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组治疗后和复诊时勃起硬度Ⅳ级人数显著多于治疗前,Ⅰ级人数少于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );复诊时治疗组患者勃起硬度Ⅳ级人数显著多于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 依帕司他联合西地那非治疗2型糖尿病勃起功能障碍具有较好的临床疗效,可以改善患者预后生活质量,值得临床推广应用。

**关键词:** 枸橼酸西地那非片;依帕司他片;勃起功能障碍;2型糖尿病;IIEF-5评分

**中图分类号:** R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)02-0195-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.019

## Clinical observation of epalrestat combined with sildenafil in treatment of type 2 diabetes complicated with erectile dysfunction

CHEN Ya-jun

Department of Pharmacy, Ansteel Group Hospital, Anshan 114021, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy of epalrestat combined with sildenafil in treatment of type 2 diabetes complicated with erectile dysfunction. **Methods** The patients with type 2 diabetes complicated with erectile dysfunction (60 cases) of Ansteel Group Hospital from January 2013 to January 2014 were randomly divided into control ( $n=30$ ) and treatment ( $n=30$ ) groups. Patients in two groups were given conventional treatment to control blood glucose. The patients in the control group were *po* administered with Citrate Sildenafil Tablets 1 h before sexual intercourse. For the first time, the recommended dosage was 50 mg, and then the adjusting dosage ranged from 25 mg to 100 mg according to the individual effect. The patients took the drugs at least once daily but not more than four times a week. The patients in the treatment group were *po* administered with Epalrestat Tablets at the basis of control group, 1 tablet/time, three times daily. The patients in the two groups were treated for 3 months. All patients were accepted appointment 6 months after treatment. Changes of penile erection were evaluated according to International Index of Erectile Function Questionnaire (IIEF-5) and hardness level, and conduction velocity of common peroneal nerve (PNCV) and tibial nerve (TNCV) were determinate. The situations of adverse reactions in the two groups were recorded. **Results** IIEF-5 scores in two groups were significantly increased after treatment and follow-up, and the difference was statistically significant in the same group ( $P<0.05$ ). And the degree of the improvement in the treatment group was better than that of control group, with significant difference between two groups ( $P<0.05$ ). The number of erectile hardness grade Ⅳ after treatment and follow-up was significantly more than that before treatment, while the number of erectile hardness grade Ⅰ was less than that before treatment, and the difference was statistically significant in the same group ( $P<0.05$ ). The number of erectile hardness grade Ⅳ follow-up in the treatment group was

收稿日期: 2014-12-11

作者简介: 陈雅君, 工作于鞍钢集团总医院。

significantly more than that in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance about the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** Epalrestat combined with sildenafil has the good clinical effect in treatment of type 2 diabetes complicated with erectile dysfunction, and can improve the prognosis life quality of patients, which is worth clinical promotion.

**Key words:** Citrate Sildenafil Tablets; Epalrestat Tablets; erectile dysfunction; type 2 diabetes; IIEF-5 score

勃起功能障碍是指男性阴茎海绵体充血量不足, 不能使阴茎正常维持硬度, 这不仅使男性丧失自信, 而且严重影响夫妻生活<sup>[1]</sup>。勃起功能障碍是2型糖尿病患者的常见并发症, 常在诊断为糖尿病的10年内出现。随着国内人们生活方式的改变, 糖尿病的发病率越来越高, 所以勃起功能障碍的发病率也逐渐上升, 且症状较严重<sup>[2]</sup>。西地那非是一种有效的磷酸二酯酶选择性抑制剂, 口服后可快速吸收且耐受性较好, 但受糖尿病内分泌因素的影响效果常常大打折扣。本研究采用依帕司他联合西地那非治疗2型糖尿病勃起功能障碍取得了较好的临床疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

选取鞍钢集团总医院2013年1月—2014年1月收治的2型糖尿病并发勃起功能障碍患者60例为研究对象, 年龄44~68岁, 平均年龄( $53.7 \pm 7.1$ )岁, 糖尿病史1~10年, 平均病程( $4.5 \pm 2.0$ )年, 勃起功能障碍病程1.5~7月, 平均病程( $3.3 \pm 1.6$ )月。所有患者均签署知情同意书。

**纳入标准** 所有患者均符合1999年WHO对糖尿病诊断标准: 空腹血糖量 $\geq 7$  mmol/L, 餐后2 h血糖(75 g葡萄糖负荷剂量的口服糖耐量试验) $\geq 11.1$  mmol/L、随机血糖量 $\geq 11.1$  mmol/L、患者具有典型的高血糖症状, 糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ ; 正常已婚男性, 其配偶无其他疾病且对西地那非不过敏者。经国际勃起功能指数评定得分达到21分以下者<sup>[3]</sup>。

**排除标准** 对西地那非过敏患者; 有性传播疾病患者; 有心脏病及心肌梗死患者; 因为生殖器发育情况不能正常勃起者; 做过阴茎假体植入者。

### 1.2 药物

枸橼酸西地那非片由辉瑞制药有限公司生产, 规格25 mg/片, 产品批号45883003; 依帕司他片由扬子江药业集团南京海陵药业有限公司生产, 规格50 mg/片, 产品批号970116。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组30例。其中, 治疗组年龄44~65岁,

平均年龄( $55.3 \pm 6.5$ )岁, 糖尿病病程1~10年, 平均病程( $4.2 \pm 3.1$ )年, 勃起功能障碍病程3~5月, 平均病程( $3.1 \pm 1.1$ )月。对照组年龄46~68岁, 平均年龄( $52.6 \pm 7.5$ )岁, 糖尿病病程2~8年, 平均病程( $4.7 \pm 2.7$ )年, 勃起功能障碍病程1.5~7月, 平均病程( $3.5 \pm 1.3$ )月。两组患者年龄范围、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均给予常规的糖尿病治疗, 控制饮食, 药物治疗控制血糖、血压及血红蛋白量于正常范围。对照组患者在性生活前1 h服用枸橼酸西地那非片, 首次使用时推荐剂量为50 mg, 根据后期个体疗效情况调节剂量, 范围在25~100 mg。每日最多服用1次, 每周至少1次但不超过4次。治疗组在对照组基础上口服依帕司他片, 1片/次, 3次/d。两组共治疗3个月。治疗后6个月进行复诊。

### 1.4 疗效评判标准

勃起功能国际指数问卷表(IIEF-5)评分<sup>[3]</sup>: 当得分达到22~25分表示未患勃起功能障碍; 得分17~21分时患轻度勃起功能障碍; 得分12~16分时患轻至中度勃起功能障碍; 8~11分表示患中度勃起功能障碍; 5~7分为重度勃起功能障碍。

勃起硬度评定标准<sup>[4]</sup>: 硬度为I级时, 阴茎体积变大, 但硬度不够; II级时硬度低不能插入阴道; III级勃起程度较大, 但硬度不够; IV级时, 阴茎完全勃起, 硬度很大。

使用肌电图测定腓总神经运动传导速度(PNCV)和胫神经运动传导速度(TNCV), 可反映神经组织的功能状态, 对于糖尿病引发的勃起功能障碍的病因有一定的辅助参考价值。

### 1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、晕眩、眼花、面部潮红等不良反应发生。

### 1.6 统计学方法

研究数据均采用SPSS 15.0统计软件进行统一处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行 $t$ 检验; 计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组 IIEF-5 评分比较

两组治疗后及复诊时 IIEF-5 评分均较治疗前明显提高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组 IIEF-5 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

Table 1 Comparison on IIEF-5 score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

组别	治疗前	治疗后	复诊时
对照	12.75 ± 4.75	17.64 ± 4.75*	18.65 ± 3.46*
治疗	12.48 ± 4.11	20.02 ± 4.01* <sup>▲</sup>	22.46 ± 3.75* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in same time of treatment

### 2.2 两组勃起硬度比较

治疗后两组患者阴茎硬度均明显增加, 治疗组

治疗后和复诊时患者勃起硬度 IV 级人数显著多于治疗前, I 级人数少于治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 复诊时治疗组勃起硬度 IV 级人数显著多于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 PNCV 和 TNCV 比较

治疗后及复诊时, 两组患者 PNCV、TNCV 均较治疗前有所增加, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 不良反应

治疗过程中, 对照组 2 例有头痛感, 1 例患者偶感晕眩眼花, 2 例面部潮红; 治疗组头痛、头晕 2 例, 面部潮红 3 例。患者对不良反应均能耐受, 通过及时调整给药剂量, 对患者健康及治疗进程没有造成影响, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 2 两组勃起硬度比较

Table 2 Comparison on erectile hardness between two groups

组别	观察时间	I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例
对照	治疗前	12	12	6	0
	治疗后	7*	15	7	1
	复诊时	4*	16	6	4*
治疗	治疗前	10	12	8	0
	治疗后	3* <sup>▲</sup>	12	13* <sup>▲</sup>	2
	复诊时	0* <sup>▲</sup>	10	12* <sup>▲</sup>	8* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in same time of treatment

表 3 两组 PNCV 和 TNCV 比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

Table 3 Comparison on PNCV and TNCV between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

组别	PNCV/(m·s <sup>-1</sup> )			TNCV/(m·s <sup>-1</sup> )		
	治疗前	治疗后	复诊时	治疗前	治疗后	复诊时
对照	41.25 ± 3.95	45.41 ± 4.23*	47.11 ± 3.32*	37.89 ± 4.31	41.55 ± 4.05*	43.63 ± 4.57*
治疗	41.57 ± 3.64	49.46 ± 4.57* <sup>▲</sup>	50.32 ± 3.47* <sup>▲</sup>	37.23 ± 4.85	46.53 ± 4.75* <sup>▲</sup>	47.16 ± 4.47* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in same time of treatment

## 3 讨论

勃起功能障碍常见原因大多为心理性, 如抑郁症等可引发性欲下降, 勃起功能障碍, 此外疾病也可引起勃起功能障碍<sup>[5]</sup>。糖尿病的并发症很多, 勃起功能障碍即为其一, 且糖尿病患者勃起功能障碍患病率高达 25%~70%<sup>[6]</sup>。其发病主要由阴茎自身

情况、血管问题或内分泌系统等原因造成。糖尿病患者的内分泌情况紊乱, 引起睾丸间质细胞减少, 间质细胞是雄激素产生的主要场所, 细胞内内质网合成较少, 使患者体内雄激素水平降低<sup>[7]</sup>。其次阴茎海绵体的平滑肌改变也是引发勃起功能障碍的原因, 平滑肌细胞受到损伤或者平滑肌收缩、舒张能

力下降,均可引起勃起功能障碍。另外阴茎充血才能勃起,患糖尿病时,小动脉管腔狭窄甚至阻塞,导致充血量减少,勃起硬度不够。

西地那非是磷酸二酯酶受体的选择性抑制剂,NO是体内一种扩血管物质,机体在受到性刺激时,阴茎血管受到产生的NO作用而充血勃起<sup>[8]</sup>。产生NO的主要部位为内皮细胞及神经末梢,当NO释放后可与阴茎海绵体上的受体特异性结合,在 $Mn^{2+}$ 的作用下,鸟苷酸环化酶被特异激活,三磷酸鸟苷聚合为环单磷酸鸟苷,激活蛋白激酶G及蛋白激酶A,激活物使细胞内游离的 $Ca^{2+}$ 水平下降,使海绵体平滑肌舒张,动脉血立刻充盈阴茎,使之勃起<sup>[9-10]</sup>。而磷酸二酯酶可使环单磷酸鸟苷水解为三磷酸鸟苷,阻断阴茎勃起,西地那非则抑制磷酸二酯酶受体,维持阴茎勃起。临床应用西地那非治疗勃起功能障碍主要是恢复正常性功能,当产生性冲动时阴茎自然勃起,同时具有延时效果。在性活动前1 h服用,短时间起效,且能被身体完全代谢排出。通过口服可被迅速吸收,而且在人体内利用度较高,代谢以肝脏为主,部分从尿液代谢。对大多数患者,推荐初始剂量为50 mg,每日最多服用1次;药效持久达4~8 h。对于部分耐受患者,可适当加大剂量,但不得超过100 mg。对于肾脏及肝部有病史者,应适当减少剂量,以25 mg为宜。醛糖还原酶可限制神经细胞利用葡萄糖产生的山梨醇和果糖,使两者在胞内大量堆积,使细胞发生水肿,甚至坏死<sup>[11]</sup>。依帕司他为近年来推广的新型醛糖还原酶抑制剂,改善糖尿病患者多元醇代谢的紊乱,减少山梨醇和果糖堆积,加快阴茎神经传导,在治疗糖尿病周围神经病变导致的勃起功能障碍作用明显,与西地那非联用治疗勃起功能障碍已有相关文献报道<sup>[12]</sup>。

本研究显示,两组治疗后及6个月复诊时IIEF-5评分、勃起硬度及PNCV、TNCV较治疗前均明显改善,差异有统计学意义,且治疗组各项指标较对照组改善明显。两组不良反应发生率差异不具有统计学意义,提示依帕司他联合西地那非治疗糖尿病勃起功能障碍的疗效优于单独使用西地那非。

综上所述,依帕司他联合西地那非治疗2型糖尿病合并勃起功能障碍具有较好的临床疗效,可改善患者预后生活质量,值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] Chen C J, Kuo T, Tseng Y, et al. Combined cardiac sympathetic excitation and vagal impairment in patients with on organic erectile dysfunction [J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(2): 348-352.
- [2] 郭玉岩, 王海燕, 兰立强, 等. 糖尿病勃起功能障碍研究进展 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2012, 8(1): 7-10.
- [3] Stellato R K, Feldmam H A, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23: 490-494.
- [4] Malavige L S, Levy J C. Erectile dysfunction in diabetes mellitus [J]. *J Sex Med*, 2009, 6(5): 1232-1247.
- [5] 王文斌. 老年糖尿病患者的并发症与治疗 [J]. *中国中医药资讯*, 2011, 3(10): 352.
- [6] 高 国, 徐计秀, 王东文, 等. 西地那非治疗2型糖尿病性勃起功能障碍的探讨 [J]. *中国现代医生*, 2010, 48(10): 41-43.
- [7] 王瑜歆, 杨月明, 杨 华. 糖尿病并发症治疗药物的药理作用 [J]. *中国药物评价*, 2012, 29(4): 313-316.
- [8] 陈翠霞. 老年2型糖尿病患者并发症的临床分析 [J]. *临床医学*, 2012, 25(3): 158-159.
- [9] Goldstein I, Young J M, Fischer J, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double blind placebo controlled fixed dose study [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 777-783.
- [10] 张兴源, 潘连军. 西地那非和酚妥拉明治疗勃起功能障碍的临床疗效比较 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(12): 1385-1388.
- [11] 祝 炼, 高明松, 谢海鹰. 依帕司他联合西地那非治疗与西地那非单药治疗2型糖尿病勃起功能障碍影响的比较 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(23): 1960-1962.
- [12] 沈 思. 依帕司他联合西地那非治疗与西地那非单药对2型糖尿病勃起功能障碍的疗效对比探究 [J]. *中外医学研究*, 2013, 11(14): 17-18.