

盐酸帕罗西汀联合盐酸坦索罗辛治疗原发性早泄的临床研究

张超, 孙腾达, 李波军, 王明松, 李彦锋[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科, 重庆 400042)

摘要:目的 探讨单独或联合应用盐酸帕罗西汀和盐酸坦索罗辛治疗原发性早泄(PE)的疗效及不良反应。方法 筛选本院男科门诊 PE 患者 225 例, 分成 A、B 和 C 组, 每组 75 例。A 组单用盐酸帕罗西汀, 20 mg/d。B 组单用盐酸坦索罗辛, 0.4 mg/d。C 组同时服用盐酸帕罗西汀和盐酸坦索罗辛, 剂量同 A、B 组。采用问卷调查比较 3 组患者治疗 8 周后与治疗前的平均阴道内射精潜伏期(IELT)以及早泄量表(PEP)中各项指标的改变情况, 并对治疗期间的不良反应进行了总结。结果 共获得 198 例可靠随访数据, 3 组患者平均 IELT 在治疗后较治疗前均显著增加($P < 0.05$), C 组治疗后 IELT 均值增加了 8.15 min; 治疗后增加的倍数(8.02 倍)显著高于 B 组(1.98 倍)和 A 组(6.92 倍)($P < 0.05$)。3 组患者早泄量表中射精控制能力、性交满意度、早泄相关苦恼及早泄相关两性沟通困难 4 项指标评分的平均值, 在治疗后较治疗前均有显著提高; 而 C 组 4 项指标的均值提高更为显著。A、B、C 组患者出现的不良反应分别为 10 例(13.3%)、2 例(2.6%)、9 例(12.0%)。结论 盐酸帕罗西汀和盐酸坦索罗辛联合应用治疗 PE 的有效性、安全性较好。

关键词:原发性早泄; 盐酸帕罗西汀; 盐酸坦索罗辛

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)15-1868-03

Clinical study on the treatment of primary premature ejaculation with paroxetine hydrochloride and tamsalosin

Zhang Chao, Sun Tengda, Li Bojun, Wang Mingsong, Li Yanfeng[△]

(Department of Urology, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effects and adverse events on treatment of primary premature ejaculation(PE) with paroxetine hydrochloride and/or tamsalosin. **Methods** 225 cases of healthy men, a history of lifelong PE and an intravaginal ejaculation latency time(IELT) < 120 sec were included in this study. The patients were divided into three groups(with 75 cases in each group). Group A were given paroxetine hydrochloride 20 mg/d for 8 weeks; group B were given tamsalosin 0.2 mg/d for 8 weeks; group C were given paroxetine hydrochloride and tamsalosin for 8 weeks. The effects and adverse events were evaluated by the overall change and fold increase in average IELT and the mean change in all four measures of the premature ejaculation profile(PEP). **Results** The reliable data from 198 patients were achieved. The mean IELT after treatment were significantly improved in all groups than that of before treatment($P < 0.05$). The mean IELT in group C was increased for 8.15 min after treatment. The increased folds of mean IELT in group C(8.02 folds) was significantly higher than that in group B(1.98 folds) and group A(6.92 folds)($P < 0.01$). The mean PEP scores that include measures of perceived control over ejaculation, satisfaction with sexual intercourse, ejaculation-related personal distress, ejaculation-related interpersonal difficulty were significantly improved in all groups after treatment. The mean PEP scores in group C had more significant improvements than that in group A and B. The prevalence of adverse events in group A, B, C were 10 cases(13.3%), 2 cases(2.6%) and 9 cases(12.0%), respectively. **Conclusion** Paroxetine hydrochloride combined with tamsalosin lead to better therapeutic effects and could be a priority selection for the treatment of primary PE.

Key words: primary premature ejaculation; paroxetine hydrochloride; tamsalosin

原发性早泄(PE)是一种常见的男性性功能障碍, 其发病率因地域、种族及统计标准的不同而有差异, 波动在 14%~30%^[1-2]。对于 PE 的治疗, 药物治疗仍是首选。主要包括: (1) 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs), 如达帕西汀、盐酸氟西汀、盐酸帕罗西汀等; (2) 局部麻醉剂, 如利多卡因霜剂或 SS 乳膏等; (3) 选择性 α -肾上腺素能受体阻断剂如盐酸坦索罗辛、特拉唑嗪、多沙唑嗪等; (4) 磷酸二酯酶 V 型(PDE5) 抑制剂等^[3-6]。目前, 尽管有不少关于 PE 药物治疗中短期疗效的相关研究, 但是, 尚缺乏公认的药物治疗方案的最佳模式。为此, 作者选择盐酸帕罗西汀及盐酸坦索罗辛两种药物对 PE 进行了治疗, 以探讨单一药物及联合药物治疗 PE 的临床疗效及不良反应, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院男科门诊 PE 患者 225 例, 年龄 18~43 岁, 平均 31.5 岁。纳入标准: 按照国际性学会(ISSM) PE 的诊断标准, 射精往往或总是在插入阴道 1 min 左右; 大多数或每次插入阴道后, 没有延长射精的能力; 有消极的后果, 例如苦恼、痛苦、沮丧和(或)逃避亲密接触等^[3], 且在过去大于 6 个月内具有稳定单一的性伴侣。排除标准: 境遇问题引起的 PE, 有精神紊乱病史需要治疗或正在服用相关药物者, 有自杀倾向者, 有躯体疾病者以及具有其他性功能障碍包括勃起功能障碍, 性交次数少于 1 周 1 次, 性伴侣性功能障碍, 有滥用药物史者, 吸毒者, 或者 30 d 内使用可能引起 PE 的药物者。符合上述筛选条件者, 嘱其性伴侣在 2 周内用秒表记录最近 3 次性

生活的阴道内射精潜伏期(IELT),3 次性交平均 IELT 在 120 s 内者。3 组患者年龄、体质量指数等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 225 例患者按照就诊时间分成 A、B 和 C 组,每组 75 例。A 组单用盐酸帕罗西汀,20.0 mg/d。B 组单用盐酸坦索罗辛,0.2 mg/d。C 组同时服用盐酸帕罗西汀和盐酸坦索罗辛,剂量同 A、B 组。3 组均为每晚饭后服用药物,每日 1 次,连用 8 周。用药前患者根据最近 3 次性生活情况填写 IELT 均值,填写早泄量表(PEP)。按照随机分组服药,服药期间记录每次性生活 IELT。8 周后随访,以最近 3 次性生活 IELT 的均值作为研究终点值,并填写 PEP。PEP 包括性交满意度、射精控制能力、早泄相关苦恼抑郁、早泄相关夫妻沟通困难 4 项。药物不良反应,在所有纳入的患者均做了很好的记录。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计处理,所有计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验。对治疗前后 A、B、C 组间 IELT、PEP 两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IELT 改善情况 研究结束时,共获得 198 例可靠随访数据,A、B、C 3 组分别获得 67 例、69 例、62 例有效数据样本。A 组治疗后 IELT 均值增加了 7.29 min,B 组治疗后 IELT 均值增加了 1.14 min,C 组治疗后 IELT 均值增加了 8.15 min;C 组显著高于 A、B 组($P<0.05$)。从治疗前后 IELT 均值增加的倍数分析显示,A 组(6.92 倍)和 C 组(8.02 倍)均显著高于 B 组(1.98 倍),差异有统计学意义($P<0.05$),且 C 组显著高于 A 组($P<0.05$),见表 1。

2.2 PEP 结果 3 组患者早泄量表射精控制能力、性交满意度、早泄相关苦恼及早泄相关两性沟通困难 4 项指标评分的平均值,在治疗后较治疗前均有显著提高,见表 2;B 组 4 项指标均值的提高幅度最小,而 C 组提高幅度最大。与 A 组相比,C 组早泄量表 4 项指标的平均值改变均有更加明显提高,其中,治疗后 C 组射精控制能力、性交满意度评分均值(2.37、2.47)

均显著高于 A 组该均值(2.16、2.13),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 C 组早泄相关苦恼评分均值(3.00)显著高于 A 组(2.62),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 C 组早泄相关两性沟通困难评分均值(3.35)亦显著高于 A 组(3.22),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 不良反应 A 组发生不良反应 10 例(13.3%),表现为头晕及嗜睡者 8 例,其中 1 例合并恶心、1 例合并性欲下降;其余 2 例表现为口干。B 组发生不良反应 2 例(2.6%),表现为头晕和恶心。C 组发生不良反应 9 例(12.0%),恶心、头晕及嗜睡 6 例,其中 1 例合并口干;勃起功能障碍 1 例;性欲下降 2 例。上述不良反应绝大部分发生于用药初始的 1 周内,1 周后不良反应基本消失。绝大部分患者可耐受,因为药物不良反应导致受试者终止用药 A 组 1 例(从事汽车运输工作),C 组 1 例(从事建筑工作)。3 组患者均未出现严重的不良反应。

表 1 治疗前和治疗后各组的平均阴道内 IELT 时间

| 组别 | n | 平均 IELT 治疗前(min) | 平均 IELT 治疗后(min) | 平均 IELT 增加倍数 | 平均 IELT 增加值 |
|-----|----|------------------|------------------------|--------------------|-------------|
| A 组 | 67 | 1.23±0.51 | 8.52±6.29 ^b | 6.92 ^c | 7.29 |
| B 组 | 69 | 1.16±0.51 | 2.30±2.04 ^a | 1.98 | 1.14 |
| C 组 | 62 | 1.16±0.71 | 9.31±6.19 ^b | 8.02 ^{cd} | 8.15 |

^a: $P<0.01$,与治疗前比较;^b: $P<0.01$,与治疗前比较;^c: $P<0.01$,与 B 组比较;^d: $P<0.01$,与 A 组比较。

2.4 停药后短期内随访 3 组患者在用药 8 周逐渐减量停药后,各组患者早泄症状均出现明显反弹。停药约 1 周内,回访患者 IELT 值,A 组 36 例(A 组获得改善的患者共有 53 例)回复到 1~2 min,11 例回复到 2~4 min,有 6 例仍然维持用药期间的疗效。C 组 38 例(C 组获得改善的患者共有 59 例)回复到 1~2 min,12 例回复到 2~4 min,有 9 例仍然维持用药期间的疗效。

表 2 治疗前和治疗后各组的 PEP 得分[n(%)]

| 组别 | n | 控制射精能力得分均值 Δ (SE) | | 性交满意度得分均值 Δ (SE) | | 早泄相关苦恼得分均值 Δ (SE) | | 早泄相关两性沟通困难得分均值 Δ (SE) | |
|-----|----|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | 基线值 | 研究终点 | 基线值 | 研究终点 | 基线值 | 研究终点 | 基线值 | 研究终点 |
| A 组 | 67 | 0.90(0.74) | 2.16(1.24) ^a | 0.87(1.20) | 2.13(1.30) ^a | 1.68(1.18) | 2.62(1.10) ^a | 2.60(1.09) | 3.22(0.08) ^a |
| B 组 | 69 | 0.90(0.87) | 1.15(0.86) ^b | 1.04(0.93) | 1.15(0.86) ^b | 1.78(1.02) | 2.23(1.12) ^a | 2.30(1.18) | 2.88(1.24) ^a |
| C 组 | 62 | 0.84(0.83) | 2.37(1.32) ^{bc} | 0.97(1.22) | 2.47(1.30) ^{bc} | 1.61(1.13) | 3.00(1.15) ^{cd} | 2.53(1.14) | 3.35(1.13) ^{bc} |

^a: $P<0.01$,与治疗前比较;^b: $P<0.01$,与治疗前比较;^c: $P<0.01$,与 A 组比较;^d: $P<0.01$,与 A 组比较;^e: $P<0.05$,与 A 组比较; Δ :标注的问题已经过设计,得分越高表明结果越好。

3 讨 论

单独运用早泄治疗一线药物的临床研究已有不少。而联合应用 SSRIs 盐酸帕罗西汀和 α -受体阻滞剂盐酸坦索罗辛的研究尚较少,本研究选用这两种药物,以探讨其在早泄治疗中,联合用药及单独用药的有效性及安全性。根据既往研究结果显示^[7-9],本研究为每日服药,治疗周期为 8 周。

本研究发现,盐酸帕罗西汀可使患者平均 IELT 较治疗前显著提高($P<0.05$),IELT 的增加在 1~30 min,其均值增加达 7.29 min,其增加倍数约 6.92 倍。同时,PEP 中 4 项指标在治疗后均有显著提高,在性交满意度和射精控制能力方面提

高最显著。相关研究表明,盐酸帕罗西汀治疗早泄 IELT 值增加倍数波动在 5.9~13.2 倍^[7-9],一项 Meta 分析显示其 IELT 提高倍数在 8.8 倍左右,其结果较本研究提高效果好。

盐酸坦索罗辛是一种高选择性、长效 α -肾上腺素能受体阻滞剂。而射精过程的重要部分精囊有肾上腺素能受体的表达,因此,阻滞精囊上肾上腺素能受体可能具有延长射精的作用^[10]。本研究结果证实,盐酸坦索罗辛可显著提高平均 IELT 值($P<0.05$),IELT 的增加在 0.3~10 min,其均值增加为 1.14 min,增加倍数约 1.98 倍。PEP 量表 4 项指标也均有明显提高,有研究表明,在 α 受体阻滞剂治疗早泄的研究中,盐

酸坦索罗辛可以使 IELT 增加约 4 倍^[11-12]。其治疗效果较本研究效果好。

本研究进一步探讨了联合应用这两种药物的疗效。结果表明,联合用药患者平均 IELT 值增加的倍数显著高于单独用药 A 组和 B 组($P < 0.05$),平均 IELT 值由用药前基线值的 1.16 min 增加到 9.31 min,IELT 值增加达 8.02 倍。而且,联合用药 C 组治疗后早泄量表 4 项指标的改善也显著优于单独用药的两组。证实联合应用盐酸帕罗西汀和盐酸坦索罗辛治疗 PE 患者,效果明显好于单独应用盐酸帕罗西汀,更远远好于盐酸坦索罗辛。从不良反应的发生率来看,联合用药 4 组患者的不良反应发生率为 12.0%,虽高于单用盐酸坦索罗辛组,但与单用帕罗西汀组差异不大。本研究联合用药后不良反应的发生率与相关文献报道^[13]差异不大,而且绝大部分患者的不良反应发生于用药初始的 1 周内,1 周后不良反应基本消失。联合用药后没有明显增加患者的不良反应发生率,疗效指标有较明显的提高,是一种值得推荐的早泄治疗方式。

参考文献:

- [1] Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners[J]. J Sex Med, 2005, 2(3): 358-367.
- [2] Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the global study of sexual attitudes and behaviors[J]. Int J Impot Res, 2005, 17(1): 39-57.
- [3] McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the international society for sexual medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation[J]. J Sex Med, 2008, 5(7): 1590-1606.
- [4] Althof SE, Abdo CH, Dean J, et al. International society for sexual medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation[J]. J Sex Med, 2010, 7(9): 2947-2969.
- [5] Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment[J]. Drugs, 2007, 67(4): 547-568.
- [6] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation[J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 804-814.
- [7] Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, et al. a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men[J]. BJU Int, 2006, 98(5): 1019-1024.
- [8] Moreland AJ, Makela EH. Selective serotonin uptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation[J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(718): 1296-1301.
- [9] Waldinger MD, van de Plas A, Pattij T, et al. The selective serotonin re-uptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment[J]. Psychopharmacology, 2002, 160(3): 283-289.
- [10] Revicki DA, Margolis MK, Fisher W, et al. Investigation of the effects of alpha1-adrenoceptor antagonism and L-type calcium channel blockade on ejaculation and vas deferens and seminal vesicle contractility in vitro[J]. J Sex Med, 2012, 9(1): 159-168.
- [11] Kobayashi K, Masumori N, Hisasue S, et al. Inhibition of Seminal emission is the main cause of an-ejaculation induced by a new highly selective alpha1A-blocker in normal volunteers[J]. J Sex Med, 2008, 5(9): 2185-2190.
- [12] Akin Y, Gulmez H, Ates M, et al. Comparison of alpha blockers in treatment of premature ejaculation: a pilot clinical trial[J]. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2013, 15(10): 1380-1385.
- [13] Gokce A, Halis F, Demirtas A, et al. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong prematureejaculators: a double-blind laboratory setting study[J]. BJU Int, 2011, 107(8): 1274-1277.

(收稿日期:2014-01-08 修回日期:2014-03-14)

(上接第 1867 页)

- of non-divided intercostal muscle flap and intercostal nerve cryoanalgesia treatments for post-oesophagectomy neuropathic pain control[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(3): 64-70.
- [9] 刘磊,支修益,刘宝东,等.肋间神经冷冻术在老年患者开胸手术后的疗效[J].中国老年学杂志,2010,30(19): 2826-2827.
 - [10] 王莉,冯艺,杨拔贤,等.开胸手术后患者肋间神经冷冻镇痛与硬膜外镇痛对凝血功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2005,25(10): 725-728.
 - [11] 魏玉磊,石文君,崔玉环,等.肋间神经冷冻镇痛在开胸术后镇痛中的应用[J].实用医学杂志,2009,25(19): 3249-3251.
 - [12] 刘俊成,沈回春,胡同晨.肋间神经冷冻在开胸术后镇痛效果观察[J].中国综合临床,2011,27(1): 98-99.
 - [13] Sepsasa E, Misthosa P, Anagnostopulub M, et al. The role of intercostal cryoanalgesia in post-thoracotomy analgesia[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 16(6): 814-818.
 - [14] 魏玉磊,石文君,崔玉环,等.肋间神经阻滞联合肋间神经冷冻用于开胸术后镇痛[J].中国疼痛医学杂志,2010,6(3): 179-180.
 - [15] 倪斌,马海涛,周加华,等.肋间神经冷冻对开胸术后切口处感觉近远期的影响[J].中华胸心血管外科杂志,2011, 27(10): 615-617.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-18)