

磷酸二酯酶 5 抑制剂的进展与评价

张石革, 梁建华, 马国辉 (北京大学 北京积水潭医院, 北京市 100035)

中图分类号 R986

文献标识码 A

文章编号 1672-2124(2004)03-0133-04

摘要 目的: 评价磷酸二酯酶 5 抑制剂的进展与临床合理应用。方法: 采用近期国内、外相关文献进行综述。结果与结论: 伴随社会的发展, 性健康逐渐引起人们的认识。20 世纪 90 年代一项药物研究的突破, 促使药物的性质由治疗转向提高生活质量。磷酸二酯酶抑制剂可使环磷酸鸟苷的水平增高, 促使男性阴茎勃起, 受得了临床和患者的青睐。西地那非的上市为男性勃起功能障碍的治疗提供了全新的效果, 标志着一个新的里程的开始。

关键词 男性勃起功能障碍; 磷酸二酯酶 5 抑制剂; 研究进展

Evaluation and Research Progress in Inhibitor of Phosphodiesterase Type 5(PDE5)

ZHANG Shige, LIANG Jianhua, MA Guohui (Beijing Jishuitan Hospital Affiliated to Beijing University, Beijing 100035)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the research progress and clinical application of PGE5 inhibitor. METHODS: By collecting and reviewing the literatures at home and abroad. RESULTS & CONCLUSION: With the development of the society, sex health has been gradually paid attention to. PDE5 inhibitor was an breakthrough of drug research in the 90s, of 20th century, which made the characters of the drugs turn from the treatment to the improvement of the life quality. PDE5 inhibitor can increase the level of cyclic guanosine monophosphate (cAMP), promote male penis erect, so it obtains patients,

用外, 还有一定的抗胆碱能及抗 5-羟色胺作用, 有不同程度的中枢神经抑制、嗜睡、头晕、口干等不良反应。临床上常用的第 1 代抗组胺药详见表 4。

第 2 代抗组胺药物不易透过血脑屏障, 一般无中枢神经系统抑制作用, 无抗胆碱能作用, 作用持久, 且均为口服, 用法简单。临床上常用的第 2 代抗组胺药详见表 5。

表 4 常用的第 1 代抗组胺药

药物名称	用法	不良反应
扑尔敏(chlorpheniramine)	口服、肌注	嗜睡
苯海拉明(diphenylramine)	口服、肌注	嗜睡, 青光眼者慎用
去氯羟嗪(decloxizine)	口服	嗜睡
羟嗪(hydroxy zine)	口服	明显嗜睡
赛庚啉(cyproheptadine)	口服	嗜睡, 青光眼及前列腺肥大者禁用

表 5 常用的第 2 代抗组胺药

药物名称	商品名	不良反应
阿斯咪唑(astemizol)	息斯敏	几乎无嗜睡, 过量可诱发心律失常
特非那定(terfenadine)	敏迪	几乎无嗜睡, 过量可诱发心律失常
氯雷他定(loratadine)	开瑞坦	几乎无嗜睡
西替利嗪(cetirizine)	仙特明	几乎无嗜睡
咪唑斯汀(mizolastine)	皿治林	几乎无嗜睡

抗组胺药的应用应严格掌握适应证, 避免滥用。除少数兼有抗白三烯等炎症介质作用的第 2 代抗组胺药外, 大多数抗组

胺药用于 I 型变态反应以外的皮肤病仅具有止痒作用, 不能起到针对病因的治疗作用。

(收稿日期: 2004-05-10)

commendation. Sildenafil sold on the market has provided a perfect result of treating ED, this indicates a new start of course of development.

KEY WORDS male erectile dysfunction(ED); phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE5 inhibitor); research progress

男性勃起功能障碍(Male Erectile Dysfunction, ED)指阴茎持续3个月以上不能勃起或不能维持勃起,达到满意的性生活,在40岁~70岁的男性中发病率高达52%,预计到2005年全球约有近3亿男性患不同程度的ED^[1]。ED依据其病因可分为:(1)心理性勃起功能障碍,由精神紧张、焦虑、抑郁、恐惧、

感情和经验等精神因素所致,其比例为39%;(2)器质性勃起功能障碍,由血管、神经、内分泌和药物因素引起,比例为15.8%;(3)混合性勃起功能障碍,为心理性与器质性共同导致,在ED的总体中的比例最大,约为45.2%。

表1 治疗男性勃起功能障碍药物的分类
Tab 1 Classification of the drugs for male erectile dysfunction

作用类型	代表药物	作用机制
中枢启动型	阿扑吗啡 Apomorphine	作用下丘脑性活动中枢,激动多巴胺 D ₂ 受体,启动勃起功能
周围启动型	前列腺素 Prostagladin E	作用外周神经系统,启动阴茎勃起
中枢促进型	甲睾酮(睾丸素) Methyltestosterone	改善中枢神经内环境,激活雄激素受体
	十一酸睾酮 Testosterone Undecanoate	激活雄激素受体,促进勃起功能
周围促进型	酚妥拉明 Phentolamine	抑制肾上腺素受体,改善局部或周围神经系统的内环境,促进阴茎勃起
	育亨宾 Yohimbine	阻断突触前的 α ₂ 受体,减少阴茎静脉血液回流,利于充血勃起
	西地那非 Sildenafil	释放一氧化氮(NO),活化鸟苷酸环化酶,使 GPT 转化为环鸟苷酸,增加海绵体动脉的最大血流
	伐地那非 Vardenafil	抑制磷酸二酯酶 5
	塔达拉非 Tadalafil	抑制磷酸二酯酶 5

表2 磷酸二酯酶 5 抑制剂上市概况
Tab 2 General situation of the inhibitor of phosphodiesterase type 5 on the market

药物名称	商品名称	上市公司	上市年代	首次上市国家
西地那非 Sildenafil	万艾可 Viagra	美国 Pfizer 公司	1998 年 3 月	美国
伐地那非 Vardenafil	Levitra	德国 Bayer 公司	2003 年 9 月	德国
塔达拉非 Tadalafil	Cialis	美国 Eli Lilly 公司	2003 年 10 月	美国

1 磷酸二酯酶 5 抑制剂的作用机制

阴茎的勃起是在外周和中枢神经系统联合作用下以阴茎海绵体平滑肌松弛和血管舒张为目的的血流动力学过程。在性和视觉的刺激下,海绵窦神经和内皮细胞释放一氧化氮(NO),促使环磷酸鸟腺苷酸(cGMP)增多,使细胞内钙离子(Ca²⁺)水平下降,从而导致海绵体平滑肌细胞舒张,流入阴茎的血流增多,海绵窦扩张,静脉的回流减少,阴茎勃起。

一种磷酸二酯酶亚型,主要存在于支气管、阴茎血管平滑肌细胞和血小板中,是阴茎中代谢 cGMP 的同功酶^[2],促使 cGMP 降解为失活的 GMP,终止阴茎勃起的过程,同时参与细胞间的信号传导、细胞内钙水平的调节、心血管的收缩。

PDE5 抑制剂选择性地阻断 cGMP 的降解过程,促使 cGMP 水平升高和持续发挥作用,平滑肌松弛,增加海绵体动脉的最大血流速度和平均血流速度,增加血流量,促使阴茎勃起^[3]。

磷酸二酯酶 5(Phosphodiesterase 5, PDE5)是对 cGMP 专属的

表3 磷酸二酯酶 5 抑制剂的药代动力学参数
Tab 3 Parameter of pharmacokinetics of the inhibitor of phosphodiesterase type 5

药物名称	生物利用度(%)	达峰时间(h)	血浆峰浓度(μg/ml)	血浆半衰期(h)	蛋白结合率(%)	排泄途径
西地那非 Sildenafil	40	空腹 0.5~2 非禁食时 1.5~3	0.44	4	96	80%粪便 13%尿液
伐地那非 Vardenafil	60	10mg 时 0.7 20mg 时 0.9	9.05 20.9	3.9~4.2	95	95%粪便 6%尿液
塔达拉非 Tadalafil	65	0.75~2	40.2	12		

2 磷酸二酯酶 5 抑制剂的临床应用

2.1 西地那非

国外报道, 将 1 218 例阴茎勃起功能障碍的患者随机分成 2 组。试验组 777 例, 口服西地那非, 1 日 25mg ~ 100mg, 于性交前 1h 服用, 连续 14d ~ 28d; 对照组 444 例, 口服安慰剂, 疗程同上。结果试验组有效 544 例, 有效率为 70%; 安慰剂组有效 93 例, 有效率为 21%^[4]。

国外另一项为期 1 年的开放性延期研究中, 2 618 例勃起功能障碍者继续服用本品治疗 1 年, 1 次 50mg, 前后总计疗程 2 年 ~ 3 年。结果 98.9% 的患者在治疗结束时报告有勃起功能改善, 满意率 96.6%^[5]。

国内报道, I 期和 II 期临床研究表明, 614 例器质性、功能性或复合性阴茎勃起功能障碍患者口服西地那非, 治疗总有效率为 81%, 其中对心理性阴茎勃起功能障碍患者的有效率为 81%, 器质性为 84%, 复合性为 79%^[6]。

由全国 36 家医院组织的临床研究组进行了上市后临床监察(PMS), 对 2 101 例因勃起功能障碍而口服西地那非者进行随访, 平均观察期为 65d(6d ~ 310d)。结果符合方案的 2 006 例纳入疗效分析, 总体疗效评估末次访视时勃起功能改善者 1 850 例, 改善率 92%, 其中对心理性、器质性或复合性阴茎勃起功能障碍者的改善率分别为 94.7%、85.5% 或 91.3%; 治疗满意度中, 非常满意者 323 例, 满意者 1 391 例, 总满意率 85.4%, 其中对心理性、器质性或复合性阴茎勃起功能障碍者的满意率分别为 89.1%、77.3% 或 83.6%。总有效率为 82.3%。2 101 例中不良反应事件的发生率依次为潮热 4.1%、头痛 2.0%、头晕 1.6%、鼻塞 1.1%、视觉异常 0.5%。^[7]

2.2 伐地那非

在体外试验显示, 伐地那非对 PDE5 的选择性高且抑制活性(IC₅₀)为 0.7nmol/L, 较西地那非强 10 倍^[8]。在国外进行的一项多中心、随机、双盲和安慰剂对照临床研究中, 580 例轻至重度 ED 者参加, 平均 ED 的病史为 2.8 年。随机分为 4 组, 分别口服 5mg、10mg、20mg 或安慰剂, 连续 12 周。结果显示, 各组患者均改善了阴茎的勃起状况, 疗效明显优于安慰剂($P < 0.001$); 伐地那非组患者的性交成功率大于 70%, 而安慰剂组仅为 40%($P < 0.001$), 且疗效与剂量相关^[9]。

一项双盲、随机、安慰剂对照的三重交叉研究中, 21 例受试者服用伐地那非 20mg、40mg 或安慰剂。用药 2min 后开始实施视觉性刺激, 测定阴茎勃起的持续时间。与安慰剂组 34.6min 比较, 本品 20mg 和 40mg 组阴茎勃起率达 60% 以上, 且持续时间分别为 42.9min 和 49.3min, 有明显改善($P < 0.001$)。在刺激阴茎勃起硬度和膨胀度方面也明显优于安慰剂组($P < 0.001$)^[10]。

另一多中心、双盲、安慰剂对照的临床研究中, 旨在比较服用伐地那非 5mg、10mg 和 20mg 等 3 种剂量的 ED 患者在治疗前、治疗 4 周和 12 周的勃起功能的国际问卷(IIEF), 有 580 例 ED 患者参加了为期 12 周的研究, 结果发现 4 周后, 各剂量组患者在勃起功能、达到性高潮及满意度等方面均有出色的效果, 且能持续到 12 周后。患者不论病因、病情程度、年龄及是否曾服用西地那非, 其平均勃起功能评分均好于安慰剂组($P < 0.01$)。但 3 种剂量组间无明显的差异^[11]。

本品尚可显著地改善糖尿病所致 ED 患者的阴茎勃起功能。452 例有 6 个月以上的轻至重度勃起功能障碍病史的 1 型或 2 型糖尿病患者, 随机接受 10mg、20mg 或安慰剂, 12 周后根据 IIEF 及勃起功能评估问卷调查(GAQ)来结果评价各组疗效。GAQ 评分显示 3 组分别有 57%、72% 和 13% 的患者阴茎勃起功能获得改善, 与安慰剂组比有显著性差异($P < 0.001$), 且与剂量相关($P = 0.02$)。IIEF 评分分别为 17.1、19.0 和 12.6 与安慰剂组比有显著性差异($P < 0.001$), 同样与剂量相关($P = 0.03$)^[12]。

前列腺切除术后约有 40% 的患者遗留有勃起功能障碍。一项多中心随机双盲研究中, 440 例于 0.5 年 ~ 5 年前行保留性功能的根治性前列腺切除术后 ED 患者, 随机接受伐地那非 10mg 和 20mg 或安慰剂治疗, 根据 3 个月后 IIEF、阴茎勃起功能及性交成功率和前 4 周的 GAQ 结果显示, 保留双侧神经血管束手术组在服药后分别有 60%、71% 和 12% 患者勃起功能改善^[13]。

2.3 塔达拉非

塔达拉非对 PDE5 有更好的选择性, 作用维持时间将达到 36h。348 例轻至重度的 ED 患者随机服用塔达拉非 20mg 或安慰剂。结果显示, 与安慰剂相比, 在服后 24h 和 36h 进行的性交成功率得到明显的改善, 36h 内多数男子有两次性交成功的结果。其所致的不良反应发生率为 5%, 主要为头痛、消化不良。另一临床研究比较本品与安慰剂的疗效, 212 例 ED 患者随机服用塔达拉非或安慰剂。结果前者阴茎勃起的成功率为 88%, 而后者仅为 28%^[14]。

国外将 3 种 PDE5 抑制剂西地那非、伐地那非和塔达拉非的药动力学参数(包括达峰时间、峰浓度、血浆半衰期、持续时间)进行比较, 认为伐地那非对 PDE5 的抑制效能最强, 西地那非和塔达拉非次之。3 种药的最大有效药物浓度下的性交成功率依次为 51%、66.7% 和 70.2%, 此结果与塔达拉非的作用时间和半衰期较长、血药浓度较高有关。此外 3 种药对视觉的影响程度不同, 出现异常改变的比率西地那非为 1% ~ 11%。伐地那非 ≤ 2%, 而后者几乎不产生任何的影响^[15]。

3 磷酸二酯酶 5 抑制剂的合理应用

3.1 磷酸二酯酶 5 抑制剂的主要不良反应

不良反应主要表现在中枢神经、循环和视觉系统 3 个方面, 中枢神经系统常见有头痛、面颊部潮红、焦虑、消化不良、腹部不适、肌肉疼痛、骨骼疼痛、血尿; 循环系统表现为心律失常、心肌梗死、心脏猝死、脑血管出血、高血压; 视觉系统表现为对光敏感、视力模糊、复视、眼部肿胀、眼内压升高、视物蓝绿模糊, 但多轻微且为一过性。

国外报道, 欧洲进行的一项临床研究中, 311 例患者口服西地那非, 结果 271 例反应良好, 仅 12 例发生不良反应(仅 3 例确定与药物有关)。

国外对 76 例慢性稳定型冠状动脉疾病者进行性健康问卷调查(SHIM), 结果显示 75% 患者出现 ED, 其中 25% 较严重。PDE5 抑制剂治疗病情稳定的冠状动脉疾病患者 ED 安全有效, 对心血管系统有长远裨益^[16]。另一研究对应用伐地那非的 141 例缺血性冠心病伴 ED 患者在性交活动中对心功能的影响, 10mg 组和安慰剂组相比, 不会增加患者在性交活动时产生

心脏缺血的危险^[17]。

3.2 磷酸二酯酶 5 抑制剂的禁忌证

(1) 18 岁以下的儿童禁用, 对妇女暂不推荐使用。
(2) 对任一组分的 PDE5 抑制剂过敏者禁用。
(3) 在 6 个月内发生过心肌梗死、中风、致死性心律失常、低血压($B_p < 12/6.5 \text{ kPa}$)或高血压($B_p > 24/15 \text{ kPa}$)者、不稳定心绞痛者、冠状动脉病和视网膜色素沉着患者慎用。

(4) 阴茎解剖畸形(阴茎弯曲、阴茎海绵体纤维变性或有硬结)者慎用。不宜进行性生活的人群(急性冠状动脉综合征、冠状动脉明显缺血、心力衰竭、急性心肌梗死、中风、心律失常者)忌用。

(5) 对镰状细胞贫血症、多发性骨髓瘤及白血病患者, 或有生殖器官疾病或畸形者、严重肝功能受损、需透析的终末期肾脏病患者要慎用。有出血性疾病或胃溃疡、遗传性色素性视网膜炎、脊髓损伤等中枢神经系统疾病、盆腔手术或创伤及接受放疗者慎用。如果用药后在性生活时出现眩晕、恶心和胸痛, 要立刻停止。

(6) 性功能正常者忌用, 因不会使阴茎的勃起时间更长或更加频繁。

3.3 磷酸二酯酶 5 抑制剂的药物相互作用

(1) 磷酸二酯酶 5 抑制剂可扩张血管, 增加硝酸酯类药的降压作用, 正在使用硝酸甘油、硝酸山梨酯、硝普钠或其他有机硝酸盐药、降压药者禁用。

(2) 与肝药酶 $P_{450} 3A4$ 抑制剂红霉素、交沙霉素、克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑等药联合应用, 可增加血浆浓度和药-时曲线下面积, 宜酌减剂量。

4 讨论

西地那非上市后疗效的确切与市场效应的成功, 更激发着制药公司研制新药与剂型的积极性。在药物的作用类型上, 加大了对中枢和外周启动型、中枢和外周促进型药物进行筛选, 尤其是对高选择性磷酸二酯酶 5(PDE5)抑制剂(包括吡唑并嘧啶酮类、四环类、喹唑啉类)的研究力度; 此外, 对各种药物的剂型和给药方法(舌下、喷雾、鼻腔、直肠给药)也在投入精力改进; 在结构修饰上, 对西地那非的改造, 其中有些化合物对 PDE5 的抑制活性(IC_{50})为 0.48 nmol/L , 活性提高了 4 倍~5 倍^[18], 选择性增加了 8 倍~1 000 倍。相信不久的将来, 会有更多的药品上市(包括对 PDE6 的抑制剂)。

参考文献

- [1] Stark S, Sachse R, Liedl T, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction[J]. *Euro Urol*, 2001, 40(2): 181.
- [2] Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5 target of sildenafil[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(3): 13 729.
- [3] O'Leary MP, Fowler FJ. A brief male sexual function inventory for urology[J]. *Urology*, 1995, 46: 697.
- [4] Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(20): 1 397.
- [5] Padma-Nathan H, Eardley I, Maytom M. Long-term efficacy

of Viagra(sildenafil citrate): results after 2(3) years of treatment[J]. *Int J Impotence Res*, 2001, 13(Suppl 1): s21.

- [6] 郭云禄, 朱积川, 潘天明, 等. 口服西地那非治疗勃起功能障碍疗效和安全性的临床研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2001, 22(7): 389.
- [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.
- [8] Klotz T, Sachse R, Heidrich A, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in ED patients; a rigiscan and pharmacokinetic study[J]. *World J Urol*, 2001, 19(1): 32.
- [9] Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new oral selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction; the first at-home clinical trial[J]. *Int J Impot Res*, 2001, 13(4): 192.
- [10] Stark S, Sachse R, Liedl T, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction after a single oral dose[J]. *Euro Urol*, 2001, 40(2): 181.
- [11] Porst H, Young JM, Schmidt AC, et al. Efficiency and tolerability of Vardenafil for treatment of erectile dysfunction in patient subgroups[J]. *Urology*, 2003, 62(3): 519.
- [12] Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase 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.
- [13] Bock G, Nehra A, Lipshultz LL, et al. Safety and efficacy of vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy[J]. *European Urology*, 2002, (1): 152.
- [14] Cialis demonstrates extended duration in clinical trials in ED[J]. <http://www.prous.com>, 2001-05-03.
- [15] Kim NN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: a biochemical and clinical correlation survey[J]. *Int J Impot Res*, 2003, 15(suppl 5): S13.
- [16] Klone RA, Mullin SH, Shook T, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: How common and should we treat[J]? *Urology*, 2003, 170(Suppl 8): S46.
- [17] Bittar N, Glasser S, Narayan P, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(11): 2 006.
- [18] Rotella DP, Sun Z, Zhu Y, et al. N-3-substituted imidazoquinazolinones: potent and selective PDE5 inhibitor as potential agents for treatment of erectile dysfunction[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(7): 1 257.

(收稿日期: 2004-05-17)