

西地那非的不良反应与安全性监测

【作者】 王剑钧 史亦丽

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R983

【文献标识码】

自 1998 年 3 月在美国批准上市以来, 西地那非 (sildenafil) 作为第一个用于临床治疗男性勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 的口服药, 已在全球范围内用于治疗各种原因引起的 ED, 其疗效和安全性得到广泛的确认^[1-4]。但是, 作为使用方便的治疗 ED 的口服药, 其安全性一直是广大医生和患者关注的问题, 尤其是 ED 和心血管疾病有很多共同的重要危险因素, 包括糖尿病、高血压、血脂异常和吸烟等, 且患者多为中老年人, 可能同时服用多种药物。而西地那非是 5 型磷酸二酯酶 (PDE₅) 的选择性抑制剂, 通过对一氧化氮-环磷酸鸟苷通路的作用而具有血管活性效应。因此, 西地那非给男性患者带来福音的同时, 如何避免严重危害性的不良反应, 加强对患者自身安全性的评估和监测, 一直受到医药管理部门和医患的重视。本文回顾了西地那非自上市以来的不良反应与安全性监测的文献资料, 加以综述, 以有助于西地那非的安全应用。

1 西地那非作用机制与不良反应

西地那非通过选择性抑制 PDE₅, 阻断环磷酸鸟苷 (cGMP) 降解而提高其细胞内浓度, 通过级联作用使海绵体平滑肌松弛, 血流进入海绵窦, 从而增强阴茎勃起。

PDE 在人体内分布广泛, 通过调节作为肽类激素、儿茶酚胺和前列腺素等激素的第二信使环磷酸腺苷 (cAMP) 和 cGMP 的浓度发挥生物效应, 具有多样的生物活性。迄今已发现在哺乳动物组织中 PDE 有 11 个家族成员 (PDE₁-PDE₁₁)^[5,6], 这 11 种 PDE 中 PDE₅、PDE₆ 和 PDE₉ 选择性地水解 cGMP,

PDE₄ 专一性地水解 cAMP, 其余既可水解 cAMP 又可水解 cGMP。PDE 分布在不同组织中, 具有不同的生理功能, 因此, PDE 抑制剂的选择性差异, 可能出现一些相应的不良反应, 如 PDE₁ 主要存在于心血管系统, 对 PDE₁ 的选择性越高, 潮红、发热等不良反应发生率越高; PDE₃ 主要存在于心肌、血小板及平滑肌中, 对 PDE₃ 选择性越高, 头痛、低血压及严重心律失常等其他严重副作用的发生率越高; PDE₄ 主要是水解气道平滑肌内 cAMP, 与气道平滑肌及炎症细胞功能有密切关系; PDE₆ 对在视网膜中将光刺激转变为神经刺激的过程起着重要的作用, 对 PDE₆ 的选择性越高, 视觉障碍的发生率越高; PDE₁₁ 存在于骨骼肌、垂体、内脏、睾丸、肝、肾等部位, 对 PDE₁₁ 的选择性越高, 背痛、肌肉痛等不良反应发生率越高。

人类的 PDE₅ 除主要存在于阴茎海绵窦外, 还分布于血管、内脏和气道平滑肌以及血小板中。西地那非的副作用与 PDE₅ 的全身分布有关, 常见的副作用是因全身血管舒张所致的头痛、潮红、鼻塞、血压轻度下降等症状。另外, 西地那非抑制 50% PDE₅ 活性的浓度为 3.9nmol/L, 明显低于抑制其他 PDE 所需的活性浓度 (PDE₁ 的 1/80; PDE₆ 的 1/10; PDE₉ 和 PDE₁₁ 的 1/700; 其他均低于 1/2000)^[7]。所以, 在健康人群中, 按常规用药, 其心血管副作用报道甚少, 使用比较安全, 且不良反应与剂量有关^[8]; 由于对 PDE₆ 的选择性相对较低, 可出现视物模糊、蓝/绿视、复视、色盲等视觉异常, 严重的出现视觉突然丧失症状, 且与服用的剂量有关, 在服用 25~50mg 的患者中仅有 3% 主诉有这些视力

症状,而服用 100mg 的患者中有 11%,服用超过推荐剂量 100mg 的患者中约为 50%^[9]。

2 西地那非的安全性监测

自美国食品药品监督管理局 (FDA) 1998 年 3 月 28 日批准西地那非上市用于治疗 ED 到 1999 年 7 月止,得到 77 个国家批准,并在 62 个国家和地区上市,2000 年 7 月在我国上市。2005 年已经在全球 123 个国家和地区销售,超过 2300 万的男性服用。自上市以来,各国一直在加强对其安全性的监测。

2.1 ACC/ANA 有关西地那非在心脏病病人中应用的协约文件^[10]

美国 FDA 1998 年 3 月至 1998 年 8 月 26 日止,汇总报告至 FDA 的服用过西地那非死亡的病人总数是 69 人。其中 21 例死于未知的原因,2 例死于脑卒中,46 例可能和心脏事件有关,12 例涉及合并应用硝酸酯类药物。考虑到应用西地那非可能有有关的死亡报道日益增加,1999 年美国心脏病学会美国心脏协会 (ACC/AHA) 汇集了专家组对心血管疾病病人应用西地那非的评论,提出了西地那非在心脏病病人中应用的以下建议:因为可能发生威胁生命的低血压,西地那非绝对禁用于正在应用任何长效硝酸酯类或短效硝酸酯类药物治疗的病人。另外西地那非的心血管作用在以下这些情况下可能有潜在的危险:①未服用硝酸酯类药物但有活动性冠状动脉缺血的病人;②充血性心力衰竭和临界低血压及低血容量状态的病人;③服用复杂的、多种药物抗高血压治疗的病人;④服用其他可延长西地那非半衰期的药物的病人。心血管疾病和勃起功能有着共同危险因素,医生在建议心脏病病人应用西地那非时需谨慎,既要考虑疗效又要注意安全性,注意预防心血管事件的发生。

2.2 西地那非上市后的 ADR 监测

西地那非至今在全球使用近 9 年,上市后监测报告的 ADR 常为轻至中度,主要表现在中枢神经、循环和视觉系统,常见有头痛、面部潮红、焦虑、消化不良、腹部不适、肌痛、骨痛、血尿;循环系

统表现为心律失常、心梗、心脏猝死、脑出血、高血压;视觉系统表现为对光敏感、视力模糊、复视、眼肿、眼压高、蓝/绿视。在全球广泛应用中,有一些罕见的不良反应报道,如血尿、肺出血,肾毒性和癫痫发作,值得临床继续观察。

加拿大于 1999 年 3 月准许西地那非上市,1999 年 3 月 8 日~2000 年 3 月 31 日加拿大药物不良反应监管局 (CADRMP) 收到 48 份报告,涉及 88 例次可疑 ADR,其中心梗 8 例,胸痛 8 例,阴茎异常勃起 7 例,严重不良反应报告 28 例,其中死亡 4 例,生命危险 4 例,残疾或失去劳动力 1 例,需要住院治疗或延长住院 12 例,其他 7 例。因此,CADRMP 提出 6 个月内曾发生心梗、中风或有致死性心律失常者、静位低血压 (BP<90/50mmHg) 或高血压者 (BP>170/110mmHg)、由不稳定性心绞痛引发心功能失调、冠状动脉病患者慎用西地那非。

2002 年 11 月澳大利亚药物不良反应咨询委员会 (ADRAC) 报告了西地那非在澳大利亚上市 3 年多来收到的有关其 ADR 报告 773 份,其中 741 份报告西地那非是惟一可疑的药物,其中头痛 233 例、潮红 139 例、视觉异常 65 例、鼻炎 42 例、胸痛 34 例、头晕 31 例、消化不良 28 例、恶心 27 例、心肌梗死 20 例、腹痛、心悸、阴茎异常勃起各 16 例。因此,ADRAC 提醒处方医生,西地那非禁用于严重心血管疾病、心力衰竭及不稳定心绞痛患者,禁忌与硝酸酯类药物合用。

国内由 15 个城市 36 家医院组成的西地那非 IV 期临床研究组^[8],进行上市后临床观察,随访 2101 名服用西地那非的患者,平均观察期为 65d。观察到的各系统不良事件的特点和类型与说明书中所列及中国 II 期临床试验结果一致,未发现新的不良事件。所有不良事件均为轻度至中度,ADR 发生率依次为潮热 4.1%、头痛 2%、头晕 1.6%、鼻塞 1.1%、视觉异常 0.5%。印强等^[11]报道万艾可非药物依赖性习惯 (附 7 例报告),提示非 ED 患者服用万艾可可引起非药物依赖性习惯,应引起临床医生注意。

2004年, Boshier等^[12]发表了采用处方监测的方法进行临床观察研究, 对英国全科门诊的患者进行的大规模调研进一步证实了西地那非良好的安全性, 资料来自于1999年4月至8月开始治疗的患者, 在22 473例中3951例停用, 145例出现与西地那非相关的不良反应, 其中13例为临床最常见的缺血性心脏病, 指出对心血管疾病患者应用西地那非治疗时, 必须充分考虑其相应风险, 严禁同时服用硝酸酯类药物。

总之, 西地那非不良反应主要危险在心血管方面, 在健康人群中, 西地那非的心血管副作用报道甚少。尽管发生率低, 但一些严重的心血管事件, 包括显著的低血压, 仍可在某些高危人群中发生。由于西地那非本身是否增加心脏病发作的危险性尚不确定, 性生活本身也可能诱发心脏病的发生, 因此对于老年心脑血管疾病患者, 应该谨慎使用。对于有心脏病病史或有显著心血管危险因素如晚期糖尿病和难以控制的高血压患者, 在开始ED治疗前, 建议评估心血管状态, 一些患者可能还需要进行运动试验。这一点对那些恢复性活动的愿望非常强烈, 但又多年没有包括性生活在内的任何剧烈活动的患者尤为重要。对这些患者来说, 恢复性交时突然产生的心血管负荷太大, 确认性活动可能带来的心血管风险对患者非常重要。大量临床研究表明^[1-4], 作为处方药的西地那非, 只要在医生的指导下合理用药, 其安全性和有效性是可以得到保证的。反之, 滥用或超剂量使用, 将不可避免出现严重的不良反应, 对此应引起重视。

2.3 非动脉炎性前部缺血性视神经病变造成的视觉突然丧失

2005年3月, 美国明尼苏达大学医学院的Pomeranz博士在《神经眼科学杂志》上发表了一篇文章题为“服用西地那非(viagra)后短期发生的非动脉前部缺血性视神经病变(nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 7个新发病例报告”的文章^[13]。文章提到, 7名年龄在50~69岁的

患者, 在服用西地那非治疗ED后36h内出现NAION, 导致视觉突然丧失。这7例患者此前均患有高血压、糖尿病、高胆固醇或高脂血症。提示西地那非可能会导致具有动脉硬化危险因素者出现NAION。该研究立即引起业界和媒体的关注, 我国《医药经济报》2005年4月8日对此研究进行了报道。《药物警戒快讯》2005年第4期也刊载了此消息。由此, FDA告戒, 如果病人单眼或双眼突然失明或出现视力减退, 病人应停药就医。正在服用或准备服用这些药的病人, 应告诉医师是否有过严重视力减退史。

3 结语

综上所述, 西地那非的上市后药品再评价, 针对相关的心血管事件及时发布ACC/ANA有关西地那非在心脏病病人中应用的协约文件, 加强西地那非的上市后监测和重视在人群中使用的安全性。NAION造成的视觉突然丧失的报导, 再次说明对于一个新药应当鼓励进行上市后的安全性研究, 因为可能会有预料不到的ADR, 正如社会已从沙立度胺(反应停)和食欲抑制剂(氟苯丙胺和苯叔丁胺)中吸取的教训。医生告诉患者应当警惕任何未预期的或持久的视力症状和任何看来与西地那非相关的血管性事件。眼科医生应对西地那非使用者的视力症状的可能性保持警惕(比如蓝视和光敏感), 这样, 随着时间的推移, 才能形成对于这一药物的更为确切的安全性和危险性的认知, 并且督促患者服用最低的推荐剂量, 避免使用超过生产厂家推荐的使用剂量。

实施上市后药品再评价, 开展重点品种监测, 能够更直接地为药品安全监管提供强有力的技术依据, 达到安全有效使用药品的目的。

【参考文献】

- [1] 许清泉. 万艾可治疗勃起功能障碍的新进展. 中华男科学杂志, 2005, 11(4): 314-316
- [2] 文德元, 王仁顺. 西地那非治疗勃起功能障碍的现状与进展. 医学临床研究, 2005, 22(1): 92-97

- [3] 李铮, 吴正沐. 西地那非治疗勃起功能障碍的临床进展. 中华男科学杂志, 2005, 11 (6): 473-476
- [4] 陈国强. 西地那非在心血管疾病患者应用的安全性研究进展. 中华男科学杂志, 2005, 11 (3): 223-225
- [5] 赵志方, 王嘉陵. 磷酸二酯酶及其抑制剂. 国外医学分子生物学分册, 2000, 22 (2): 92-96
- [6] 田慧等. 新的磷酸二酯酶及其功能. 中国临床药理学杂志, 2003, 86 (12): 458-460
- [7] 陈巧云, 王楠, 姚峰, 等. 磷酸二酯酶 5 抑制剂治疗勃起功能障碍的疗效和安全性比较. 中华男科学杂志, 2004, 10 (4): 302-304
- [8] 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
- 全性和疗效的临床应用研究. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24 (2)
- [9] Michael F Marmor, MD. Sildenafil (Viagra) and Ophthalmology. Arch Ophthalmol 1999, 117: 518-519
- [10] 胡大一, 周鹏. ACC/AHA 专家协约文件——西地那非在心血管疾病病人中的应用. 中国医药导刊, 2000, 2 (3): 13-18
- [11] 印强, 刘学军, 赵立明, 等. 万艾可非药物依赖性习惯 (附 7 例报告). 中国性科学, 2004, 13 (7): 18-19
- [12] Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of sildenafil for male erectile dysfunction: experience gained in general practice use in England in 1999, BJU international, 2004, 93: 796-801

文章编号: 1672-3384 (2007) -02-0057-03

非那雄胺治疗良性前列腺增生的安全性

【作者】 裴振峨

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【中图分类号】 R983

【文献标识码】 B

非那雄胺 (finasteride) 是一种四氮杂甾体化合物, 具有竞争性和选择性抑制 5α 还原酶活性。临床上主要用于治疗良性前列腺增生 (benign prostatic hypertrophy, BPH), 可作为中度增大无并发症 BPH 病人的首选治疗药物, 特别是前列腺较大 ($>40\text{mL}$) 的病人更适合。最近小剂量非那雄胺还被用于治疗男性型脱发。

1 药理学和药动学

男性体内主要的雄激素为睾酮, 可以在 $5\alpha_2$ 还原酶 ($5\alpha_2\text{R}$) 的作用下转变成双氢睾酮 (DHT)。已知 $5\alpha_2\text{R}$ 分 I 型和 II 型两种同功酶, 人类 I 型 $5\alpha_2\text{R}$ 主要分布于皮肤皮脂腺, II 型主要分布于前列腺、精囊、附睾和毛囊部位。非那雄胺是 II 型 $5\alpha_2\text{R}$ 抑制剂, 其分子结构与睾酮相似, 可与 $5\alpha_2\text{R}$ 竞争性结合, 慢慢与 II 型 $5\alpha_2\text{R}$ 形成稳定的酶复合物, 这一复合物的循环过程非常缓慢 ($t_{1/2}$ 为 30d),

阻断睾酮转化为双氢睾酮, 有效地降低前列腺和头皮、毛囊等处的双氢睾酮水平, 因此能够有效地治疗良性前列腺增生和男性脱发^[1]。

本品不影响其他激素 (包括促卵泡素, 促黄体激素、皮质激素、雌二醇、催乳素和甲状腺素) 的水平, 也不抑制肾上腺素的生成和血浆中脂质变化, 骨矿物质密度的变化。

非那雄胺口服吸收迅速, 与食物同服可延缓吸收速度, 但不影响吸收程度。多次用药有蓄积作用。达稳态的时间超过 17d, 但确切的时间尚不清楚。单剂量口服 1~5mg, 生物利用度 63%~80%, 与食物同服不影响总的生物利用度, 血浆 t_{max} 为 1~2h, 峰浓度分别为 $9.2\mu\text{g/L}$ 和 $37\mu\text{g/L}$, AUC 为 $349\sim385\mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{h})$, 血浆半衰期 $t_{1/2}$ 为 6~8h, 静脉滴注 5mg, 平均稳态分布容积为 76L。可透过血脑屏障。在精液中仅发现少量 (最高浓度为 $21\mu\text{g/L}$), 且不