

- [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
- 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  $5\alpha$  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<sup>[1]</sup>。

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  $t_{\text{max}}$  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

在精液中蓄积。与血浆蛋白结合率高达 90%，体内分布广泛，易透过血脑屏障。经肝脏 P450 酶代谢，57%经粪便排出，39%由尿液排出。

2 不良反应

非那雄胺一般耐受性良好，不良反应通常较轻微，主要以泌尿系统为主，包括性欲减退、阳痿、射精量减少等，中止服用非那雄胺后这些不良反应症状基本消失，也有些患者在继续用药的过程中这些不良反应会自行消失，这与机体对非那雄胺的耐受性增强有关。此外，非那雄胺的不良反应还有乳房触痛，乳房肿大，男性女性化，脱皮，麻木，睾丸疼痛，皮疹、瘙痒、荨麻疹、口唇肿胀等过敏反应。有些患者服用非那雄胺的第 3 个月可观察到男性女性化现象，阳痿和射精障碍、性欲减退等不良反应，可在服用非那雄胺的第 1 个月即可观察到，同时阳痿也是非那雄胺撤除治疗时较为普遍的不良反应。

2.1 非那雄胺与坦洛新的安全性比较

在 Lee E<sup>[2]</sup>比较非那雄胺与坦洛新的安全性研究中，共纳入病例 205 例，其中非那雄胺组 102 例，坦洛新组 103 例。结果显示：坦洛新的耐受性好，只有 4 例（3.9%）出现了不良反应（头痛、下肢水肿、呼吸困难、鼻塞各 1 例）；而非那雄胺组 23 例，共发生了 28 例次不良反应，包括性功能减退（15 例次）、阳痿（5 例次）、性欲减退（4 例次）、射精量减少（3 例次）、稀便（1 例次）等。坦洛新组有 1 例（0.97%）因呼吸困难退出试验，而非那雄胺组有 6 例（5.88%）因为性功能减退而退出试验。两组之间不良反应差异具有统计学意义（ $P<0.001$ ），提示坦洛新的安全性优于非那雄胺。

2.2 非那雄胺与特拉唑嗪的安全性比较

在 Herbert<sup>[5]</sup>比较非那雄胺与特拉唑嗪的安全性研究中（见表 1），阳痿和性欲减退在非那雄胺组的发生率明显高于特拉唑嗪组，但  $P$  值均大于 0.05，没有统计学意义。这可能由于分析纳入文献的样本量偏小，发生不良反应的病例数也少，从而导致结果无统计学差异。因此，尚需开展新的大样本高质量随机对照试验并纳入分析，以得出确切结论。

在 Herbert<sup>[5]</sup>的研究中，特拉唑嗪组比非那雄胺组更易发生乏力（ $P=0.002$ ）、鼻炎（ $P=0.02$ ）、直立性低血压（ $P<0.001$ ），差异均有统计学意义。非那雄胺及两药联用组发生阳痿及性欲减退明显高于特拉唑嗪组，两药联用组射精障碍明显高于其他组。提示两药联用时，各自的不良反应均会发生，射精障碍发生增多。

刘奕芳等<sup>[6]</sup>对 2001 年~2003 年上海市医院治疗良性前列腺增生药物利用分析结果表明，治疗良性前列腺增生的化学药物，按使用量和按金额费用排序排列前三位均为非那雄胺、坦洛新、特拉唑嗪。3 种药物中，非那雄胺最易引起性功能减退，非那雄胺和特拉唑嗪联合治疗 BPH 不良反应高于单药，结合有效性评价，尚需开展高质量的临床研究，特别是长期联用的有效性和安全性综合评价。

3 非那雄胺上市情况

非那雄胺是美国默沙东制药有限公司于 20 世纪 80 年代研制开发，1992 年 7 月获得美国食品与药品管理局（FDA）批准上市，用于治疗前列腺增生的药物。1998 年初，非那雄胺又被美国 FDA 批准用于治疗男性型脱发。2002 年，全球已有 140 多万名男

表 1. 非那雄胺与特拉唑嗪治疗 BPH 引起头晕、阳痿、性欲减退的分析

| 不良反应表现 | 受试组（例） |       | 发生不良反应（例） |       | 异质性<br>(P 值) | OR   | 统计学差异<br>(P 值) | 不良反应发生<br>率较高组 |
|--------|--------|-------|-----------|-------|--------------|------|----------------|----------------|
|        | 非那雄胺组  | 特拉唑嗪组 | 非那雄胺组     | 特拉唑嗪组 |              |      |                |                |
| 头晕     | 334    | 329   | 26        | 81    | 无 (0.82)     | 0.26 | 有 (<0.001)     | 特拉唑嗪组          |
| 阳痿     | 357    | 344   | 30        | 18    | 无 (0.79)     | 1.67 | 无 (0.09)       |                |
| 性欲减退   | 357    | 344   | 15        | 10    | 无 (0.27)     | 1.46 | 无 (0.36)       |                |

性脱发患者使用该药。目前，美国默沙东制药公司的非那雄胺已在 112 个国家注册，约有 1000 多万人服用过该药。

1993 年，非那雄胺获准进入中国市场。目前，我国共有 11 个非那雄胺进口批准文号，进口厂商分别为默沙东公司在英国、澳大利亚等地的生产厂商。此外，中美杭州默沙东公司也分装进口非那雄胺。我国市场上，默沙东公司有 2 种不同规格的非那雄胺，治疗前列腺增生的片剂其商品名为“保列治”，规格为每片 5mg；治疗男性型脱发的片剂其商品名为“保法止”，规格为每片 1mg。这 2 种片剂均为处方药，须凭医师处方才能购买。

在我国目前前列腺增生治疗药物的市场上，非那雄胺独占鳌头，地位十分稳固。非那雄胺于 1994 年在我国获得药品行政保护，2001 年 8 月保护期到期。由于看好非那雄胺广阔的发展前景和巨大的市场潜力，近年来我国企业纷纷研制开发该药。目

前，我国一共有非那雄胺药品批准文号 67 个，其中原料药 30 个，普通片剂 27 个，胶囊剂 9 个，分散片剂 1 个。自 2002 年 12 月至今，全国共有 11 家制药公司的非那雄胺原料药通过国家食品药品监督管理局（SFDA）《药品生产质量管理规范》（GMP）认证。

【参考文献】

[1] 崔京，黄建，方银杏. 非那雄胺的药理和临床应用. 国外医药：合成药、生化药、制剂分册，2002，23(1)：35

[2] Lee E. Comparison of tamsulosin and finasteride for lower urinarytract symptoms associated with benign prostatic hyperplasion in Korean patients. Int Med Res, 2002，30：584

[3] Herbert L. The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl Med, 1996，335 (8)：533

[4] 刘奕芳，钱曾培，童如镜. 2001 年~2003 年上海市医院治疗良性前列腺增生药物利用分析. 中国医院用药评价与分析，2004 年，4 (3) 149-151

(上接第 61 页)

同时服用蛋白酶抑制剂 Ritonavir 会显著增加西地那非的血药浓度 (AUC 增加 11 倍)。

【禁忌证】 ①西地那非可以增强硝酸酯类的降压作用，有潜在致命性低血压的危险，且国外已有多例死亡病例的报道。故服用任何硝酸酯类的患者，无论规律服用还是间断服用，均为其禁忌证。常见的硝酸酯类药物见表 1。

②已知对本品中任何成分过敏的患者

【药物过量的处置】 健康志愿者曾单次服用 800mg 本品，不良事件与低剂量时相同，但发生率增加。药物过量时，应采取常规支持疗法。由于药物的蛋白结合率高，血液透析疗法不会增加清除

率。

表 1 常见的硝酸酯类药物的商品名

| 种类      | 商品名  |
|---------|--|
| 硝酸甘油    | 硝酸甘油 (片剂、喷雾剂、软膏、贴膜、针剂)<br>耐绞宁、帖保宁、保欣宁                                      |
| 硝酸异山梨醇酯 | 消心痛、异舒吉气雾剂/针剂、可络地、心痛治、<br>长效消心痛、异速凯他、纳得乐、宁托乐、尼托罗、<br>易顺脉 (胶囊、喷雾剂)          |
| 单硝酸异山梨酯 | 安心脉、巨功再佳、单硝酸异山梨醇酯、依姆多、<br>丽珠欣乐、莫诺美他、莫诺确特、德明、异乐定、<br>异乐定长效、益辛保、德脉宁、艾狄莫尼、开伟夫 |
| 三硝酸甘油酯  | 疗通脉缓释胶囊 (长效疗通脉)、尼采贴  |
| 戊四硝酸酯   | 长效硝酸甘油、四硝季戊醇   |