

枸橼酸爱地那非治疗勃起功能障碍的药动学、安全性及有效性研究

吴友良*(解放军第324医院药剂科,重庆 400020)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0128-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.13

摘要 目的:研究枸橼酸爱地那非治疗勃起功能障碍的药动学、安全性及有效性。方法:按照相关标准入选180例男性勃起功能障碍患者,按照随机数字方法分成3组,每组60例,分别给予枸橼酸爱地那非30 mg口服治疗、枸橼酸爱地那非60 mg口服治疗和安慰剂。治疗后,比较3组患者的相关指标。结果:枸橼酸爱地那非30 mg组与60 mg组的 c_{max} 、 $c_{max}/dose$ 、 c_{min} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-36h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $AUC_{0-\infty}/dose$ 相比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。服药前,3组患者的阴茎勃起功能评分(LIEF-EF)、性生活日记提问2(SEP-Q2)和性生活日记提问3(SEP-Q3)情况差异均无统计学意义($P>0.05$);服药4周后,枸橼酸爱地那非30 mg组和60 mg组患者的LIEF-EF评分、SEP-Q2和SEP-Q3情况与同组服药前相比较差异具有统计学意义($P<0.05$),同时,60 mg组患者的LIEF-EF评分、SEP-Q2和SEP-Q3情况与30 mg组相比较差异也具有统计学意义($P<0.05$);3组患者不良反应情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:枸橼酸爱地那非60 mg较30 mg治疗勃起功能障碍的临床效果更好。

关键词 勃起功能障碍;枸橼酸爱地那非;药动学;安全性;有效性

Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Aildenafil Citrate in the Treatment of Erectile Dysfunction

WU You-liang(Dept. of Pharmacy, No. 324 Hospital of PLA, Chongqing 400020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study pharmacokinetics, safety and efficacy of aildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction. METHODS: 180 patients with erectile dysfunction were studied and randomized into 3 groups with 60 patients in each group, i.e. oral administration of aildenafil citrate 30 mg group, oral administration of aildenafil citrate 60 mg group and placebo group. After therapy, the clinical index were compared among 3 groups. RESULTS: There were significant different in c_{max} , $c_{max}/dose$, c_{min} , $t_{1/2}$, AUC_{0-24h} , AUC_{0-36h} , $AUC_{0-\infty}$ and $AUC_{0-\infty}/dose$ between aildenafil citrate 30 mg group and 60 mg group ($P<0.05$). There was no significant different in score of LIEF-EF, SEP-Q2 and SEP-Q3 among 3 groups before treatment ($P>0.05$). However, there were significant different in score of LIEF-EF, SEP-Q2 and SEP-Q3 in aildenafil citrate 30 mg group and 60 mg group, after 4 weeks comared with before treatment ($P<0.05$); meanwhile, there were significant different in score of LIEF-EF, SEP-Q2 and SEP-Q3 between 60 mg group and 30 mg group ($P<0.05$). There was no significant different in the incidence of adverse drug reaction among 3 groups ($P>0.05$). CONCLUSION: The clinical efficacy of aildenafil citrate 60 mg is better than that of aildenafil citrate 30 mg in the treatment of erectile dysfunction.

KEY WORDS Erectile dysfunction; Aildenafil citrate; Pharmacokinetics; Safety; Efficacy

枸橼酸爱地那非(结构式见图1)属于5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂,PDE5抑制剂是目前临床上治疗男性勃起功能障碍(ED)的常用口服药物。枸橼酸爱地那非是国内自主生产的第1种PDE5抑制剂,动物实验及1、2期临床试验均研究发现该药对男性ED具有很好的疗效^[1-3]。本研究旨在研究枸橼酸爱地那非治疗ED的药动学、安全性及有效性,为临床用药提供一定的理论依据。

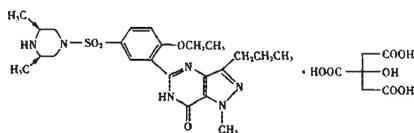


图1 枸橼酸爱地那非的结构式
Fig 1 Structure of aildenafil citrate

1 资料与方法

1.1 一般情况

入选2009年8月—2011年8月期间在我院诊疗的ED患者180例,均为已婚男性,年龄21~67岁,平均(48.4±11.3)

* 副主任药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-68762086。E-mail:wylohp@163.com

岁;体质量55~86 kg,平均(68.7±12.9)kg;身高163~188 cm,平均(165.3±11.5)cm;职业:服务人员55例,文职人员51例,农民43例,军人31例。

1.2 入选及排除标准

入选标准:(1)ED病史超过3个月,即国际勃起功能简化量表(IIEF-5)≤21分;(2)本研究过程中夫妻关系稳定;(3)与受试者签署知情同意书。同时需排除出现以下患者:(1)有明显影响阴茎勃起的生殖器解剖学异常或先天性畸形;(2)首次诊断ED患者;(3)有酒精中毒史或药物滥用史;(4)有严重的心理异常或精神异常者;(5)有严重的心、脑、肺、肝、肾功能严重损害者;(6)有2级以上高血压或低血压患者;(7)有严重的糖尿病、血糖控制不佳者;(8)对枸橼酸爱地那非过敏者。

1.3 治疗方法

在4周清洗期间要求患者有4次以上的性尝试,清洗期后将患者随机数字方法分为枸橼酸爱地那非30 mg组(简称30 mg组)、枸橼酸爱地那非60 mg组(简称60 mg组)和安慰剂组,服用药物治疗12周。具体方法为:性生活前1 h用温水送服研究药物,24 h内剂量不要超过60 mg,每周总剂量不低于120 mg。

1.4 分析指标

比较枸橼酸爱地那非治疗组的药动学指标,其中包括 c_{max} 、 $c_{max}/dose$ 、 c_{min} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-36h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $AUC_{0-\infty}/dose$ (dose)。同时比较3组患者治疗前、后阴茎勃起功能评分(LIEF-EF)、性生活日记提问2(SEP-Q2)及性生活日记提问3(EP-SQ3)评价情况以及药品不良反应情况。其中LIEF-EF为LIEF评分量表中的问题1~5得分相加之和;SEP-Q2:您是否能将您的阴茎插入到性伴侣的阴道?记录SEP-Q3:您阴茎勃起的时间是否足以完成成功的性交?记录SEP-Q2和SEP-Q3均为回答“是”的百分比,上述评价方法参照相关文献报道^[4-5]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验,2组间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者的基线情况

3组患者的年龄、体重、身高、收缩压、舒张压、心率、随机血糖及ED病程等基本情况差异均无统计学意义(见表1,其中1 mm Hg = 133.322 Pa),具有较好的可比性($P > 0.05$)。

表1 3组患者的基线情况($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Baseline information of patients in 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄,岁	体重,kg	身高,cm	收缩压,mm Hg	舒张压,mm Hg	心率,次/min	随机血糖,mmol/L	病程,年
安慰剂组	48.7±11.9	68.3±12.5	164.8±11.8	131.3±13.1	82.5±10.2	72.3±8.5	6.4±1.4	5.2±3.5
30 mg组	48.2±12.4	69.1±12.1	165.6±11.6	131.8±12.6	83.6±11.6	72.9±8.1	6.6±1.8	5.1±3.8
60 mg组	48.4±12.3	68.8±12.6	166.1±11.2	131.2±12.3	81.9±12.1	71.6±9.8	6.2±1.7	5.7±3.9

2.2 枸橼酸爱地那非治疗组的药动学指标比较

30 mg组与60 mg组的 c_{max} 、 $c_{max}/dose$ 、 c_{min} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-36h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $AUC_{0-\infty}/dose$ 相比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),具体详见表2。

表2 枸橼酸爱地那非治疗组的药动学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of pharmacokinetic indicators among aildenafil citrate treatment groups($\bar{x} \pm s$)

指标	30 mg组	60 mg组	P值
c_{max} ,ng/ml	247.3±108.9	938.5±421.6	<0.05
$c_{max}/dose$,ng·ml/mg	8.7±3.1	15.9±7.3	<0.05
c_{min} ,ng/ml	3.5±2.8	13.8±6.9	<0.05
t_{max} ,h	1.3±0.6	1.7±0.8	>0.05
$t_{1/2}$,h	4.7±0.7	3.6±0.5	<0.05
AUC_{0-24h} ,ng·h/ml	1368.3±617.7	5938.4±3112.7	<0.05
AUC_{0-36h} ,ng·h/ml	1408.6±649.3	6047.3±3329.4	<0.05
$AUC_{0-\infty}$,ng·h/ml	1421.8±652.9	6063.2±3329.3	<0.05
$AUC_{0-\infty}/dose$,ng·h/(ml·mg)	46.8±22.3	101.3±55.7	<0.05

2.3 3组患者治疗前、后LIEF-EF、SEP-Q2及SEP-Q3评价情况比较

服药前,3组患者的LIEF-EF评分、SEP-Q2和SEP-Q3情况差异均无统计学意义($P > 0.05$);服药4周后,30 mg组和60 mg组患者的LIEF-EF评分、SEP-Q2与SEP-Q3情况和同组服药前相比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),同时,60 mg组患者的LIEF-EF评分、SEP-Q2和SEP-Q3情况与30 mg组相比较差异也具有统计学意义($P < 0.05$),具体详见表3。

2.4 3组患者不良反应情况分析

本研究中一共出现了21例不良反应患者,但均较轻微,予以对症支持治疗后均痊愈,无1例患者因药品不良反应而退出研究。其中30 mg组7例(11.67%)发生9次,60 mg治疗组10

表3 3组患者治疗前、后LIEF-EF、SEP-Q2和SEP-Q3评价情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of LIEF-EF, SEP-Q2 and SEP-Q3 among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	LIEF-EF,分		SEP-Q2,%		SEP-Q3,%	
	服药前	服药4周后	服药前	服药4周后	服药前	服药4周后
安慰剂组	16.5±4.5	15.8±3.7	45.4	53.2	8.4	14.2
30 mg组	17.1±4.2	12.1±3.2 ^①	47.2	75.2 ^①	8.8	50.2 ^①
60 mg组	16.8±4.1	9.6±2.8 ^{①②}	46.6	90.3 ^{①②}	8.1	67.3 ^{①②}

注:①与服药前及安慰剂组相比较: $P < 0.05$;②与30 mg组相比较: $P < 0.05$

note: ① there was statistical significance between treatment group and placebo group before and after treatment; $P < 0.05$; ② there was statistical significance between aildenafil citrate 60 mg group and aildenafil citrate 30 mg group: $P < 0.05$

例(16.67%)发生21次,其主要不良反应为视觉异常、头疼、头晕、面部潮红、恶心等;安慰剂组4例(8.33%)发生7次,其主要不良反应为恶心。上述3组患者不良反应情况差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

动脉血流量减少与静脉回流增加是ED的病理基础。而目前基础研究发现,一氧化碳(NO)递质是海绵体及血管舒张的关键因子^[6]。其具体机制为:中枢及外周神经受刺激引起神经元及血管内皮细胞(NOS)大量合成,进而导致NO释放;后者进入血管平滑肌细胞内与鸟苷酸环化酶(GC)相结合,继发性引起环磷酸鸟苷(cGMP)水平上升;cGMP可以导致细胞内Ca²⁺浓度下降,最终使得阴茎动脉血管及海绵体舒张,血液流入增加,阴茎体积增大;同时,增大的海绵体压迫小静脉,继而引起血液回流也受阻,从而表现为勃起状态^[7-8]。在阴茎勃起功能中起关键作用的cGMP浓度是受GC和磷酸二酯酶(PDE)调节的。PDE抑制剂可以导致细胞内cGMP分解减少,进而维持勃起功能,据此,临床上采用PDE抑制剂治疗勃起功能,并且取得了很好的临床效果,大大提高了人们的生活质量^[9-11]。

目前临床上应用的PDE抑制剂主要是进口药物,而枸橼酸爱地那非是国产自主研发的PDE5高选择性抑制剂。相关动物研究显示,该药可以导致大鼠的首反应潜伏期缩短,勃起持续时间延长,同时,勃起次数也显著增多,海绵体内压显著增高。该药目前已经进入临床试验阶段,赵侠等^[10]研究发现,健康男性志愿者口服枸橼酸爱地那非后是安全的,口服45 mg剂量志愿者的 c_{max} 和 AUC_{0-7} 比口服30 mg剂量志愿者要高。本研究也发现,60 mg组的 c_{max} 、 $c_{max}/dose$ 、 c_{min} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-36h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $AUC_{0-\infty}/dose$ 较30 mg组明显增高,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。另外,我们还发现服药4周后,30 mg组和60 mg组患者的LIEF-EF评分、SEP-Q2和SEP-Q3情况较同组患者服药前明显改善($P < 0.05$);同时,60 mg组患者的LIEF-EF评分、SEP-Q2和SEP-Q3情况与30 mg组患者相比较改善更显著($P < 0.05$)。因此我们认为,枸橼酸爱地那非60 mg治疗男性ED不仅安全可靠,而且临床效果更好。本研究与李文成等^[11]研究保持高度一致。

参考文献

- [1] 赵侠,孙培红,周颖,等.枸橼酸爱地那非片I期临床耐受性研究[J].中国新药杂志,2008,17(17):1535.
- [2] 唐文豪,马潞林,罗康平,等.男性对西地那非、伐地那非和他达拉非认识的研究[J].临床药物治疗杂志,2007,5

超滤法配合LC-MS/MS法监测人血浆中游离型阿德福韦的浓度

谢展雄^{1*}, 陈桂红², 彭巧华¹, 吴铁松¹, 温中明³(1.深圳龙华新区观澜人民医院, 广东深圳 518110; 2.深圳市宝安区西乡人民医院, 广东深圳 518102; 3.深圳光明新区人民医院, 广东深圳 518106)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0130-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.14

摘要 目的:建立一种快速、准确、灵敏度高、专属性强的测定人血中游离型阿德福韦浓度的方法。方法:应用超滤法处理样品,配合高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)检测技术,以(R)-9-(2-磷酸甲氧基丙基)腺嘌呤(PMPA)为内标,采用正离子方式检测,选择多反应监测(MRM)模式扫描,检测离子通道为阿德福韦 m/z 274.2→226.1 和 PMPA m/z 288.4→176.2。结果:阿德福韦和 PMPA 的保留时间分别是 3.78 min 和 3.54 min。阿德福韦血药浓度在 0.25~50.00 ng/ml 范围内线性关系良好,定量限为 0.25 ng/ml,平均加样回收率为 92.2%~93.2%,日内、日间 RSD 均 <10%,稳定性试验的 RSD <10%。结论:本方法分析时间短、专属性好、准确度高,可用于阿德福韦临床血药浓度监测。

关键词 阿德福韦; 高效液相色谱-串联质谱法; 超滤法; 游离型; 血药浓度

Monitoring of Free Adefovir in Human Plasma by Ultrafiltration Coupled with LC-MS/MS Method

XIE Zhan-xiong¹, CHEN Gui-hong², PENG Qiao-hua¹, WU Tie-song¹, WEN Zhong-ming³ (1.Shenzhen Longhua New District Guanlan People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518110, China; 2.Shenzhen Bao'an District Xixiang People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518102, China; 3.Shenzhen Guangming New District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518106, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a fast, accurate, sensitive and specific, method for the determination of free adefovir in human plasma. METHODS: Using PMPA as the internal standard, ultrafiltration was adopted for sample process and coupled with LC-MS/MS. The detection condition was as follows: positive ion mode detection, MRM mode scan and detection channels m/z 274.2→226.1 and m/z 288.4→176.2 for adefovir and PMPA, respectively. RESULTS: The retention time of adefovir and PMPA were 3.78 min and 3.54 min, respectively. The linear ranges of adefovir were 0.25-50.00 ng/ml, and limit of quantification was 0.25 ng/ml. The average recoveries were 92.2%-93.2%, and RSD of intra-day and inter-day were less than 10%. RSD of stability test were all less than 10%. CONCLUSIONS: The analysis time of the method is short and the method has high specificity, accuracy. It can be used for plasma concentration monitoring of adefovir.

KEY WORDS Adefovir; LC-MS/MS; Ultrafiltration; Free; Plasma concentration

阿德福韦(Adefovir, 结构式见图 1A)为核苷逆转录酶抑制剂,具有广谱抗病毒活性^[1]。但阿德福韦口服生物利用度低,临床以其酯类衍生物阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil)作为

前体药物应用于临床。阿德福韦酯为阿德福韦的双特戊酸甲酯,在体内水解为阿德福韦而发挥其广谱抗病毒作用,用于慢性乙型肝炎的治疗^[2]。研究表明,阿德福韦具有明显的剂量

(2):28.

- [3] 张贤生,梁朝朝,蒋云仙,等.他达拉非治疗勃起功能障碍伴早泄患者的临床研究[J].生殖与避孕,2007,27(5):351.
- [4] Brock GB, McMahan CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses[J]. *J Urol*, 2002, 168(4 Pt 1): 1332.
- [5] Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(12): 2159.
- [6] Wang J, Jiang Y, Wang YW, et al. Liquid chromatography and mass spectrometry assay to determine the pharmacokinetics of aildenafil in human plasma[J]. *J Pharm*

Biomed Anal, 2007, 44: 231.

- [7] Probert B, Moreland, Hsieh G, et al. The biochemical and neurologic basis for the treatment of male erectile dysfunction[J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2011, 296: 225.
- [8] 于满,于爱军.西地那非治疗各种疾病伴发阴茎勃起功能障碍的研究进展[J].中国男科学杂志,2007,21(1):53.
- [9] 戴宇平.勃起功能障碍诊治的新进展[J].新医学,2007,38(10):6347.
- [10] 赵侠,孙培红,周颖,等.健康男性多次口服枸橼酸爱地那非药代动力学和安全性[J].中国临床药理学杂志,2009,25(2):120.
- [11] 李文成,刘军,刘宝顺,等.枸橼酸爱地那非治疗勃起功能障碍的疗效和安全性观察[J].山东医药,2009,49(22):6.

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-28015466-8022。E-mail:xiez200905@163.com

(收稿日期:2012-05-22 修回日期:2012-10-24)