维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0187-03

枸橼酸西地那非片治疗男性阴茎勃起功能障碍有效性及安全性的临床研究

张唯力[1]，胡自力[1]，姚 晨[2]

(1.重庆医科大学第二临床学院泌尿外科 重庆 400010；2.解放军总医院医学统计教研室 北京 100039)

【摘 要】目的：评估国产枸橼酸西地那非片用于治疗男性勃起功能障碍的有效性及安全性。方法：采用随机双盲、安慰剂平行对照、剂量可调的持续8周的临床研究，72例受试者参加本研究。结果：临床有效率西地那非组为88.89%，安慰剂组为22.22%；西地那非组有85.71%的受试者认为研究药物改善了其勃起功能，显著高于安慰剂组的20.00%；西地那非组的所有受试者的性交成功率为82.01%，显著高于安慰剂组(20.31%)；发生不良事件中西地那非组较安慰剂组高，但均为轻度和短暂的。结论：国产枸橼酸西地那非片为一种安全、有效的治疗男性勃起功能障碍的药物。

【关键词】枸橼酸西地那非；勃起功能障碍；有效性；安全性

【中国图书分类法分类号】R698⁺.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-11-23

Study on efficacy and safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction

ZHANG Weili, et al

(Department of Urology, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and safety of sildenafil on men with erectile dysfunction. *Methods*:This study was a double-blind, randomizes, placebo-controlled, flexible dose study of sildenafil citrate oral tablets taken 8 weeks. A total of 72 subjects were screened and randomized. *Results*: Clinical effective rate was of 88.89% on sildenafil vs 22.22% on placebo. The global assessment question revealed that treatment had improved their erection in 85.71% on sildenafil vs 20.00% on placebo. The proportion of successful attempts at sexual intercourse was 82.01% on sildenafil vs 20.31% on placebo. The incidence of adverse events was higher for sildenafil than for placebo, but sildenafil was well tolerated. *Conclusion*: Oral sildenafil is safe and effective for male erectile dysfunction.

【Key words】Sildenafil citrate; Erectile dysfunction; Efficacy; Safety

男性勃起功能障碍（Erectile dysfunction, ED）是中老年男性的常见病。ED的患病率各家报道从22.8%～73.1%不等[1-4]。枸橼酸西地那非（Sildenafil citrate）是一种治疗ED的口服药物。其作用机制是通过NO/cAMP途径实现的。即通过抑制PED5的水解活性使勃起组织细胞中cGMP增加，而不影响cAMP，从而增加性刺激引起的NO/cAMP的瀑布作用，引起阴茎海绵体平滑肌和阴茎动脉平滑肌松驰、血液流入海绵体，产生勃起[5]。本研究目的是评价国产口服枸橼酸西地那非片治疗ED的有效性和安全性。

1 材料与方法

按照国家药品监督管理局2001XL0006批准文号，2001年3月～6月我们作为参研单位之一、参加了由解放军总医院国家药品研究基地总负责的，对重庆康尔威药物股份有限公司药物研究所开发研制的枸橼酸西地那非II期临床研究。

本试验为随机、双盲、安慰剂平行对照、剂量可调的多中心临床研究。患者为已婚男性、年龄＞22岁；阴茎勃起功能障碍（IIEF5＜21分），病史超过6个月；至少在最近6个月内及本研究过程中受试者夫妻关系稳定，并签署知情同意书。共有72例（36对）受试者进入本研究按1:1随机分配至西地那非组和安慰剂组。试验药品：西地那非片，规格50mg/片；安慰剂对照药：外观、剂型与试验药一致，均由重庆康尔威药业股份有限公司药物研究所提供。

整个研究过程安排5次访视共8周，在第0周（准备期）和第8周末研究结束时让受试者回答勃起功能障碍国际问卷（IIEF）、评价其性功能改善情况。疗程为8周，剂量为性活动前1h服药1或2片（50mg－100mg）。主要研究有效性观察即IIEF和患者总体疗效评价问题；安全性观察为体格检查、血压、心率和实验室检查（血尿常规、血生化检查、肝

作者介绍：张唯力（1957- ），男，主任医师。

主要研究方向：前列腺疾病和男科学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

肾功能、心电图）。

疗效评估：根据对IIEF中问题3和4回答的总分变化，将临床疗效分为4级，即≤0分-无效；1分-好转；2～4分-有效；≥5分-显效，有效+显效=临床总有效率。

安全性评估：严重事件和不良事件如鼻塞、头痛、面部潮红、消化不良、视觉异常等。

统计分析将采用SAS 6.12统计分析软件进行计算。

1.1 一般资料及可比性分析

随机双盲两组（分别为西地那非组和安慰剂组）在年龄、身高、体重、民族、饮酒、吸烟、药物过敏史方面均无明显差异；两组受试者基本情况即在勃起障碍病程、可能病因、发病、夜间勃起、勃起频率不够、勃起硬度不够、勃起时间不够等方面均无明显差异。

1.2 治疗前两组性功能问卷情况

在IIEF15个问题中西地那非组与安慰剂组比较，无显著性差异（$P>0.05$），即在性功能上两组有可比性。

1.3 疗效评价

1.3.1 IIEF问题3和问题4得分比较 除入组时两组间的分值无明显差异外，在治疗8周后、8周与入组时之差均有明显差异，且在组内比较也有明显差异，$P<0.001$，为西地那非组高于安慰剂组。

1.3.2 临床总疗效 从显效、有效、好转，无效四个方面进行了评价，西地那非组的临床总有效率为88.89%，明显高于

表1 临床总疗效

	西地那非组	安慰剂组	秩和统计量	P
显效	28(77.78%)	6(16.67%)	5.217	0.0000
有效	4(11.11%)	2(5.56%)		
好转	0(0.00%)	9(25.00%)		
无效	4(11.11%)	19(52.78%)		
显效+有效	32(88.89%)	8(22.22%)	32.400	0.0000
好转+无效	4(11.11%)	28(77.78%)		

安慰剂组的22.22%的临床总有效率；而无效率安慰剂组为52.78%，明显高于西地那非组的11.11%，$P<0.001$。见表1。

1.3.3 IIEF中问题3、4、5、7、15回答总分比较 这实际上就是将IIEF中的15个问题，简化为5个问题即变成了目前国际上通用的IIEF-5。除入组时西地那非组和安慰剂组总分比较无明显差别外，在治疗后8周，8周与入组时之差比较均有明显差异，$P<0.001$，均为西地那非组高于安慰剂组。

1.3.4 总体疗效评估问题（总评题）和IIEF问题1-15回答增分值比较 在对总体疗效评估问题即对勃起功能的改善率（总评题）的回答中，西地那非组与安慰剂组分别在2周末、4周末和8周末比较，有明显差异，西地那非组的改善明显高于安慰剂组，见表2；在IIEF问题1-15回答增分值比较均有明显差异，西地那非组的增分值明显高于安慰剂组。

1.3.5 两组性交成功率的比较 西地那非组与安慰剂组在

表2 对总体疗效评估问题（总评题）的回答

		西地那非组	安慰剂组	P
2周末	有改善	28(77.78%)	7(19.44%)	0.0000
	无改善	8(22.22%)	29(80.56%)	
4周末	有改善	30(85.71%)	7(20.00%)	0.0000
	无改善	5(14.29%)	28(80.00%)	
8周末	有改善	30(85.71%)	7(20.00%)	0.0000
	无改善	5(14.29%)	28(80.00%)	

表3 两组性交成功率（%）的比较（根据患者日记卡）

	西地那非组	安慰剂组	P
2周末	74.44(43.72)	19.44(40.14)	0.0000
4周末	85.71(35.50)	20.57(40.43)	0.0000
8周末	85.24(35.42)	22.86(42.60)	0.0000
合计	82.01(35.22)	20.31(38.92)	0.0000

用药后的2周末、4周末和8周末，性交成功率的比较有明显差异，西地那非组大于安慰剂组，见表3。

1.4 各组安全性结果

各组安全性结果表明，在西地那非组与安慰剂组治疗前后的血压、心率比较，无显著性差异（P值>0.05）；不良事件发生在西地那非组与安慰剂组分别为12例（33.33%）、2例（5.56%）。常见不良反应为头昏、头痛、面部潮红、发热、口干等，这些不良反应均轻微、短暂，可耐受，且不需处理即可恢复。

2 讨 论

ED的患病率Feldman (1994)报道1290名随机抽取的40～70岁男性（马萨诸塞男性增龄研究、Massachusetts Male Aging Study,MMAS）患病率为52%[1]；Virag（1997）研究18～70岁的男性，患病率为39%[2]；Mekinluy（1998）研究600名40～70岁男性，有71%轻度至完全ED[3]；冷静（1998）报道1582例40岁以上的城市男性ED患病率73.1%[4]。在MMAS的全部样本中，40～70岁男性的患病率是52.0%±1.3%。轻、中、重度（完全）ED的患病率分别是17.2%、25.2%、和9.6%。据结合同期的人群资料推断约1800万40～70岁的美国男性有勃起功能障碍[1]。故ED是中老年男性的常见病。张唯力调查重庆地区990例成年男性自评ED的患病率是21.5%。

在ED的首选治疗中，口服给药具有有效，安

维普资讯 http://www.cqvip.com

全、简单易接受的优点，根据作用部位，又可分为两大类：中枢性和周围性、作用于外围使阴茎平滑肌松驰的药物机理为：阴茎海绵体平滑肌松驰主要是由上皮交感神经末梢释放的NO介导。NO刺激鸟苷酸环化酶、使鸟苷三磷酸（GPT）转化为环鸟苷单磷酸（cGMP），平滑肌细胞中的钙含量降低、使平滑肌松驰、阴茎勃起。磷酸二酯酶（PDE）可分解cGMP和cAMP、使cGMP转化为无活性的GMP。阻断PDE的药物能增强cGMP的作用，促进勃起。体外研究发现西地那非是高度选择性磷酸二酯酶V型（PDE5）抑制剂。是通过NO/ cGMP途径实现。即通过抑制PDE5的水解活性使勃起组织细胞中cGMP增加、而不影响cAMP，从而增加性刺激引起NO/ cGMP的瀑布作用、引起阴茎海绵体平滑肌和阴茎小动脉平滑肌松驰，血液流入海绵体产生勃起[6]。我国的多中心随机双盲安慰剂对照剂量可调的西地那非临床研究（1999），在随机分组的628名受试者中，614名（97.8%）完成了研究，其中西地那非组461名，安慰剂组155名、西地那非总有效率为81%，显著高于安慰剂的总有效率为40%（$P<0.001$）。对于不同病因的ED，西地那非组和安慰剂组的总有效率分别如下：心理性81%和42%；器质性84%和32%；混合性：79%和41%。由此可见西地那非对各类病因的勃起功能障碍的总效率相似，均高于安慰剂对相应病因的勃起功能障碍的总有效率（$P<0.0001$）[5]。

本研究在IIEF问题3和4得分比较，即判断获得勃起和维持勃起的能力，西地那非组明显高于安慰剂组，故西地那非组与安慰剂组治疗ED的总有效率分别为88.89%和22.22%，其中显效77.78%和16.67%，有效11.11%和5.56%，统计学处理两组差异有显著性（$P<0.0001$），表明西地那非组临床疗效显著。

IIEF问题3、4、5、7、15回答总分比较，在治疗后8周、8周与入组时之差比较均有明显差异，均为西地那非组高于安慰剂组；在总体疗效评估、IIEF问题1～15平均分和增分值比较，均是西地那非组高于安慰剂组；西地那非组和安慰剂组性交成功率在用药后2周末、4周末和8周末，西地那非组大于安慰剂组，西地那非组的性交成功率（82.01%）明显高于安慰剂组（20.31%），$P<0.0001$，有显著差异。说明西地那非组不论在提高男子总体性功能，还是在性交成功率方面都有显著的疗效。

安全性评价结果显示：西地那非组和安慰剂组的血压、心率在治疗前后无差异；虽然西地那非组不良反应发生率较安慰剂组高，但不良反应均为轻微和短暂的，且不需任何处理即可恢复，表明该药有良好的安全性和可接受性。

综上所述，1.西地那非是一种有效治疗ED的药物。2.西地那非服用方便、作用自然、疗效突出。3.西地那非副作用小，有良好的安全性和可接受性。

参 考 文 献

[1] Feldman HA. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study [J]. J Urol, 1994;151:54-61.

[2] Virag R, Beck Ardilly L. Nosology, epidemiology, clinical quantification of erectile dysfunction[J]. Rev Med Interne, 1997; 18 (s):10-13.

[3] Mckinlay JB. International differences in the epidemiology of male erectile dysfunciton[J].Int J Impot Res, 1998;10(s):311.

[4] 冷 静，王益鑫，黄旭元，等. 上海市1582例中老年男子勃起功能障碍流行病学调查[J]. 中国男科学杂志，2000; 14(1):29-31.

[5] 郭应禄. 男性生殖常见疾病 [M]. 北京：北京医科大学出版社，2000;58-92.

[6] Boolell M, Gepiattee S, Gingell JC, et al. Sildenafil,a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction[J]. Br J Urol, 1996;78:257-261.