

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
 總編輯：張 慧 真
 主 編：藥品諮詢組
 地 址：台南市勝利路 138 號
 電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
 八十年十月創刊
 新聞局出版事業登記證
 局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Tadalafil

洪伯銘、施景耀

前言

性功能障礙是一個困擾眾多男性的問題，包含了性慾降低、勃起功能障礙、射精困難等。隨著人類壽命的延長、慢性疾病的增加以及對性生活品質的要求，發生性功能障礙的趨勢與日俱增，其中又以勃起功能障礙占多數。

何謂勃起功能障礙？

勃起功能障礙也就是俗稱的陽痿，世界衛生組織將其定義為「男性持續或經常性地無法達到或無法維持足夠的陰莖勃起硬度以進行滿意的性行為」。一般泌尿科醫師會使用“國際勃起功能指標量表 (International Index of Erectile Function, IIEF-5)”來評估病患勃起功能是否有問題。導致的原因主要分為器質性因素與心理性因素兩大類，但在大多數的病患主要是由這兩個原因合併所造成。造成勃起功能障礙的危險因子包括：年齡老化、心血管疾病、糖尿病、高血脂症、荷爾蒙與神經方面的疾病、藥物副作用、陰莖海綿體病變、心理因素、抽菸、肥胖以及久坐不動的生活習慣等。

勃起功能障礙的治療

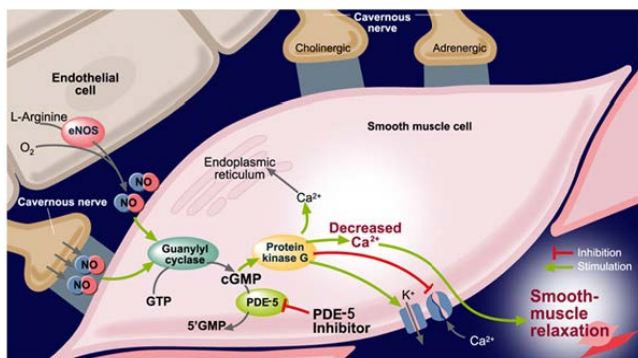
一般泌尿科醫師會依照引起病患勃起功

能障礙的原因而採取不同的治療方式：

1. 藥物副作用所引起：會先評估病患目前的用藥，再決定是否降低藥物的劑量或停止藥物的使用。
2. 心理性因素所造成：給予病患心理諮詢以及治療。
3. 器質性因素所造成：在物理治療方面會使用一些醫療器具，如真空吸引器(vacuum erection device)，但是此種方法較少用。在藥物治療方面，首選藥物為口服第五型磷酸二酯酶(phosphodiesterase-5, PDE-5)抑制劑。若口服藥物效果不佳，則改用陰莖注射劑，如：alprostadil。

PDE-5 抑制劑藥理作用機轉

當正常男性受到性刺激時，內皮細胞與神經細胞會釋放一氧化氮(NO)到陰莖海綿體內的血管平滑肌細胞中。當平滑肌細胞中 NO 的濃度上升會活化 guanylyl cyclase 活性使得 GTP 轉換成 cyclic GMP，而 cyclic GMP 會再活化 protein kinase G 導致細胞內的鈣離子濃度降低，最後造成平滑肌舒張。Cyclic GMP 在平滑肌細胞內會被 PDE-5 這個酵素所分解，而 PDE-5 抑制劑就是抑制 PDE-5 的活性使得 cyclic GMP 不被分解，維持平滑肌細胞內 cyclic GMP 的濃度，最後導致平滑肌舒張讓更多血液流入海棉體內造成陰莖勃起(圖一)。



圖一、PDE-5 抑制劑藥理作用機轉

比較本院口服 PDE-5 抑制劑

目前本院有三種口服 PDE-5 抑制劑，分別為 tadalafil (Cialis[®]) 5 mg、sildenafil (Viagra[®]) 100 mg 以及 vardenafil (Levitra[®]) 20 mg。這三種藥物的藥物動力學特性之比較，請詳見表一。Sildenafil 與 vardenafil 化學結構較相似，且藥動特性相似，建議服用時間為從事性行為前一個小時空腹使用。而 tadalafil 化學結構與藥動特性相較於前兩者略有不同，且半衰期長達 17.5 小時，因此 tadalafil 5 mg 建議每日一次的服藥方式。另有 20 mg 的劑量規格(非本院處方用藥)，則建議從事性行為前再使用即可。

表一、院內 PDE-5 抑制劑

藥名	Tadalafil	Sildenafil	Vardenafil
商品名	Cialis 5mg	Viagra 100mg	Levitra 20mg
治療劑量(mg)	2.5-5	25-100	5-20
頻次	QD	PRN	PRN
達最高血中濃度(時)	2	1	1
半衰期(時)	17.5	4-5	3-5
作用時間(時)	26-36	4	4
起始作用時間(分)	16-45	~30	25
代謝途徑	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4

在副作用方面，tadalafil、sildenafil 及 vardenafil 都可能會造成頭痛、潮紅及消化不良的症狀。另外，sildenafil 對於視網膜的 PDE-6 亦有抑制效果，因此會有視力模糊的副作用。而 tadalafil 會抑制在肌肉的 PDE-11，因此有肌肉疼痛的副作用。這三種藥物與硝酸鹽類藥物併用時會造成低血壓，所以是使用上的禁忌。

Tadalafil 5 mg QD 與 20 mg PRN 的差異

本院於 101 年 4 月 12 日開始使用 tadalafil 5 mg 取代原先 tadalafil 20 mg。為什麼會有如此的藥品異動?以下將從三個方面來說明使用 tadalafil 5 mg QD 是優於 20 mg PRN。

- 治療效果：**由 D. H. Kang 等人在 2012 發表的報告指出，分別給予病患 tadalafil 20 mg PRN (Group 1: n=84) 以及 tadalafil 5 mg QD (Group 2: n=84) 治療 12 週後，以病患 IIEF-5 表的分數來評估治療效果，可以看出 Group 2 病患的分數明顯比 Group 1 病患高(15.9 ± 6.2 vs 14.1 ± 6.2, p=0.032)。此外，在治療 12 週後以病患的 successful penetration rate 以及 intercourse completion rate 來評估療效，同樣也是 Group 2 病患的效果優於 Group 1 病患(successful penetration rate : 81.8% vs 64.7%, p= 0.025; intercourse completion rate : 77.3% vs 60.3%, p=0.034)。
- 副作用的發生率：**Tadalafil 常見的副作用包括：頭痛、消化不良以及肌肉疼痛，常常對使用的病患造成困擾。而使用較低劑量的 tadalafil 就理論上來說發生副作用的機率也較低。Hartmut Porst 等人於 2012 年發表的系統性文獻回顧中即發現使用 5 mg QD 的副作用發生率比 20 mg PRN 來的低(如：頭痛；4% vs 21%)。

3. **心理因素**:不管是病患本身或者是他的性伴侶對於計畫性的性行為,亦即在服用 tadalafil 20 mg 後,需要遷就於藥效的作用時間而感到被剝奪了性生活上的自主性;相對地,藉由每日一次規律地服用 tadalafil 5 mg,則可以將使用藥物來改善勃起功能障礙與性生活的自主性作適當的區分。此外,Althof SE 等人於 2010 年所做的研究亦發現服用 tadalafil 5mg 比服用 placebo,不論是病患或是其性伴侶對於性生活的滿意度都有很大的提升 (successful penetration rate:病患: 56.6% vs 20.6%, $p<0.001$; 伴侶: 58.4% vs 36.5%, $p<0.001$; intercourse completion rate:病患: 75.9% vs 50.9%, $p<0.001$; 伴侶: 88.5% vs 76.7%, $p<0.001$)。

結論

Tadalafil 5 mg 只需每天固定時間服用,因為半衰期長達 17.5 個小時,藥物會在血中有穩定的濃度,當有性刺激時即可立刻發揮藥效,可以在短時間內達到陰莖勃起狀態以進行性生活,不僅擺脫以往需提前服藥的困擾,對於性功能障礙改善的效果也比 20 mg 劑型較好。藥價方面,20 mg 與 5 mg 劑型若以每週進行兩次性行為來比,則花費藥價相差無幾。

因此使用 tadalafil 5 mg 來治療勃起功能障礙,對許多長期受到性功能障礙所苦的男性朋友是另一種選擇!

參考資料

1. Mary Lee. Erectile Dysfunction. In: DiPiro JT editors. Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 8th ed. Mc Graw-Hill press; 2011. p.1437-54.
2. Kang DH, Lee JY, et al. Comparison of efficacy for erectile function and lower urinary tract symptoms of tadalafil 20 mg on-demand and 5 mg once daily in patients with erectile dysfunction. Int J Clin Pract. 2012; 66:813-20.
3. Porst H, Hell-Momeni K, et al. Chronic PDE-5 inhibition in patients with erectile dysfunction - a treatment approach using tadalafil once-daily. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13:1481-94.
4. Althof SE, Rubio-Aurioles E, et al. Impact of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction--including a report of the partners' evaluation. Urology. 2010; 75: 1358-63.