

这项研究是为了测定他达拉非给药后，何时才有明显的血压相互作用。这项研究观察到给药的每个前24小时的每个时间点，他达拉非和NTG均有显著的相互作用。在48小时内按照大多数血流动力学指标，未观察到他达拉非和NTG之间的相互作用，但与安慰剂相比，更多他达拉非的受试者在这一时间，血压降低幅度较大。在48小时内，未检测到这一相互作用(见图1)。

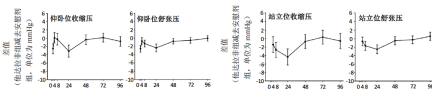


图1：他达拉非20mg 或安慰剂最后一次给药后2(仅安慰剂)、4、8、24、48、72和96小时，舌下含服硝酸甘油引起的平均收缩压最大变化(他达拉非、安慰剂、点估计值和90%CI)

因此，他达拉非不得与硝酸盐类药物同时给药。对于使用他达拉非片的患者，如在治疗危及生命的时期考虑给予硝酸盐类药物，否则至少在接受他达拉非片最后一剂之后的48小时内再考虑给予硝酸盐类药物。即使在这种情况下，只有在具备严密的治疗监控和适当的血液动力学检测下才可以给予硝酸盐类药物(见【禁忌】)。

α-受体阻滞剂——当PDE5抑制剂与α-受体阻滞剂合并用药时，应谨慎。PDE5抑制剂，包括他达拉非片，以及α-肾上腺素受体阻滞剂都具有降低血压作用的血管舒张剂。当血管舒张剂合用时，可能对血压产生叠加作用。对他达拉非与多沙唑啉、坦索罗辛或阿夫唑嗪合用的临床研究进行了研究(见【注意事项】和【用法用量】)。

与α-受体阻滞剂合并给药时的血压影响

6项随机、双盲、交叉的临床药理学试验研究了 he达拉非与α-受体阻滞剂在健康男性受试者中可能发生的药物相互作用(见【用法用量】和【注意事项】)。其中一项研究给予每日口服α-受体阻滞剂(至少7天)的健康男性受试者每次剂量的他达拉非。另两项研究给予每日口服给予他达拉非的男性受试者每日口服α-受体阻滞剂(至少7天)。

多沙唑啉——进行了3项他达拉非与多沙唑啉的临床药理学研究。多沙唑啉是一种α₁-肾上腺素受体阻滞剂。

第一项多沙唑啉研究中在2个周期中采用交叉设计，给予每日一次口服多沙唑啉8mg的健康受试者单次口服剂量20mg的他达拉非或安慰剂(N=18名受试者)。多沙唑啉给药至少7天后，同时给予多沙唑啉和他达拉非或安慰剂(见表1和图2)。

表5：多沙唑啉研究1：收缩压的平均最大降幅(95%CI)

初始安慰剂组的收缩压平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非20mg
仰卧位	3.6 (-1.5, 8.8)
站立位	9.8 (-4.1, 15.3)

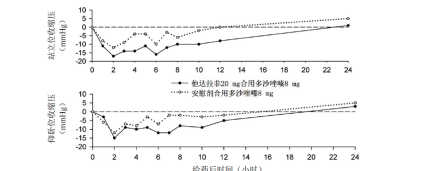


图2：多沙唑啉研究1：收缩压相对于基线的平均值变化

在他达拉非或安慰剂给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，手工测定血压。有一次或多次站立位收缩压小于85mmHg或站立位收缩压较基线的降低超过30mmHg的受试者为异常值。在他达拉非和安慰剂给药后，分别有9名和3名异常者。他达拉非和安慰剂给药后，分别有5名和2名受试者因为站立位收缩压较基线的降低超过30mmHg而成为异常者。同时有5名和1名受试者因为站立位收缩压小于85mmHg而成为异常者。对可能与他达拉非反应有关的严重不良事件进行了评估。安慰剂组没有报告此类不良事件。他达拉非组报告了两例这样的事件。1名受试者给药后7小时出现眩晕并持续了5天左右。这名受试者之前在接受多沙唑啉安慰剂时，曾经发生过一次轻微的眩晕。另1名受试者给药后25分钟出现头晕，持续了1天，无严重后果。

在第二项多沙唑啉研究中，给予口服多沙唑啉4mg或8mg/天的健康受试者单次口服剂量为20mg的他达拉非。该研究分成3个部分进行(N=72名受试者)，每个部分均进行3周期交叉。

A部分(N=24)，将受试者的多沙唑啉剂量增加到4mg，每天上午8点给药一次。他达拉非在每天上午8点，下午4点或晚上8点给药，没有安慰剂对照。

B部分(N=24)，将受试者的多沙唑啉剂量增加到4mg，每天晚上8点给药一次。他达拉非在每天上午8点，下午4点或晚上8点给药，没有安慰剂对照。

C部分(N=24)，将受试者的多沙唑啉剂量增加到8mg，每天上午8点给药一次。在这一部分，在上午8点或晚上8点给予他达拉非或安慰剂。

表6和图3给出了安慰剂对照部分(C部分)给药后12小时内扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅。

表6：多沙唑啉研究2(C部分)：收缩压的平均最大降幅

初始安慰剂组的收缩压平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非20mg，上午8点	他达拉非20mg，晚上8点
动态血压监测 (AAMI/AA Ambulatory Blood Pressure Monitoring)	7	8

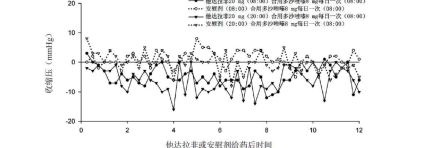


图3：多沙唑啉研究2(C部分)：时间扣除的收缩压相对于基线的平均值变化

他达拉非或安慰剂给药后36小时内，每15-30分钟用动态血压监测(ABPM)测定血压。若在分析期内，记录了每一个或几个收缩压读数<85mmHg，或收缩压相对于时间扣除的基线降低>30mmHg，该受试者为异常者。

C部分中的24名受试者中，在上午8点给予他达拉非或安慰剂后24小时内，16名他达拉非组受试者为异常者。6名安慰剂组受试者为异常者。其中，他达拉非组或安慰剂组分别有5名和2名异常者是因为收缩压<85mmHg，而有15名和4名异常者是因为收缩压相对于基线降低>30mmHg。

晚上8点给药24小时内，17名他达拉非组受试者和7名安慰剂组受试者被划分为异常者。其中，他达拉非组或安慰剂组分别有10名和2名异常者因为收缩压<85mmHg，而有15名和5名异常者是因为收缩压相对于基线的降低>30mmHg。

在他达拉非组或安慰剂组中，均有其他一些受试者在24小时内，被判定为异常者。对可能与血压作用有关的严重不良事件进行了评估。在这项研究中(N=72名受试者)，他达拉非组报告两名(在给药后10小时内开始，出现低血压低血压，持续大约1小时，另1名受试者从给药后11小时开始，头晕，持续了2分钟)。安慰剂组没有出现过此类不良事件。他达拉非组前，一名受试者由于多沙唑啉(期间，出现严重事件(头晕))。

在第三项多沙唑啉研究中，健康受试者(N=45接受交叉；37完成)以双周期交叉设计，接受了一周内每天一次服用他达拉非5mg或安慰剂7天后，多沙唑啉的起始剂量为1mg，在每个周期的最后21天内，逐步增加到4mg/天(7天1mg；7天2mg；7天4mg多沙唑啉)。结果见表7。

表7：多沙唑啉研究3：收缩压的平均最大降幅(95%CI)

收缩压相对于基线平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非5mg
第一天4mg多沙唑啉	仰卧位 2.4 (-6.4, 5.2)
第二天4mg多沙唑啉	站立位 -0.5 (-4.0, 3.1)
第三天4mg多沙唑啉	仰卧位 2.8 (-0.1, 5.7)
	站立位 1.1 (-2.9, 5.0)

在每次多沙唑啉给药的第一天在给药前30和15分钟，及给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，以及在4mg多沙唑啉给药的第七天，手工测定血压。

在多沙唑啉1mg第一次给药时，他达拉非5mg组没有异常者，安慰剂有1名站立位收缩压相对于基线的降低>30mmHg的异常者。

在多沙唑啉2mg第一次给药后，因为站立位收缩压相对于基线的降低>30mmHg，他达拉非5mg组有3名异常者，安慰剂没有异常者。

在多沙唑啉4mg第一次给药后，他达拉非5mg组没有异常者，安慰剂有2名站立位收缩压相对于基线的降低>30mmHg的异常者。多沙唑啉4mg第一次给药后，他达拉非5mg组有1名异常者，安慰剂组有3名异常者。因站立位收缩压<85mmHg，多沙唑啉4mg给药后第七天，他达拉非5mg组没有异常者。安慰剂组有1名受试者站立位收缩压相对于基线降低>30mmHg。1名受试者站立位收缩压<85mmHg，有可能与血压作用有关的不良事件，均为轻度或中度。在这项研究中，共发生两次异常。一名受试者在他达拉非5mg单独给药后，另一名是在他达拉非5mg和多沙唑啉4mg同时给药后。

坦索罗辛——在第二项坦索罗辛研究中，在3个周期中采用交叉设计，给予每日一次服用坦索罗辛(一种选择性肾上腺素α1A受体阻滞剂)0.4mg的健康受试者单次口服剂量10、20mg的他达拉非或安慰剂(N=18名受试者)。坦索罗辛给药至少7天后，在坦索罗辛给药后2小时，给予他达拉非或安慰剂。

表8：坦索罗辛研究1：收缩压的平均最大降幅(95%CI)

初始安慰剂组的收缩压平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非10mg	他达拉非20mg
仰卧位	1.7 (-2.3, 6.0)	2.3 (-2.3, 8.7)
站立位	0.9 (-1.4, 3.2)	

在他达拉非或安慰剂给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，手工测定血压。他达拉非10mg、20mg和他达拉非组分别有2名、2名和1名异常者(在一个或多个时间点，站立位收缩压相对于基线降低>30mmHg的受试者)。没有受试者的站立位收缩压<85mmHg，没有发生可能与血压作用有关的严重不良事件，没有发生眩晕。

在第二项坦索罗辛研究中，每日一次给予健康受试者(N=39接受交叉；35完成)以双周期交叉设计，他达拉非5mg或安慰剂，共14天。在每个周期的最后7天，增加了坦索罗辛0.4mg，每天一次。

表9：坦索罗辛研究2：收缩压的平均最大降幅(95%CI)

初始安慰剂组的收缩压平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非5mg
坦索罗辛第一天	仰卧位 -0.1 (-2.1, 1.9)
	站立位 0.9 (-1.4, 3.2)
坦索罗辛第7天	仰卧位 1.2 (-1.2, 3.6)
	站立位 1.2 (-1.0, 3.5)

在坦索罗辛给药第一天，第6天和第7天前30和15分钟，以及给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，手工测定血压。没有异常者(在一个或多个时间点，站立位收缩压相对于基线降低>30mmHg的受试者)。一名安慰剂联合坦索罗辛的受试者(第7天)，以及一名他达拉非联合坦索罗辛的受试者(第6天)，站立位收缩压<85mmHg，没有发生可能与血压作用有关的严重不良事件，没有发生眩晕。

阿夫唑嗪——在每日一次服用阿夫唑嗪(一种肾上腺素α1A受体阻滞剂)10mg 缓释片的健康受试者中，以2周期交叉设计，给予他达拉非20mg或安慰剂单次口服给药(N=17名完成的受试者)。阿夫唑嗪给药至少7天后，在阿夫唑嗪给药后4小时，给予他达拉非或安慰剂。

表10：阿夫唑嗪研究：收缩压的平均最大降幅(95%CI)

初始安慰剂组的收缩压平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非20mg
仰卧位	2.2 (-4.9, -5.2)
站立位	4.4 (-0.2, 8.9)

在他达拉非或安慰剂给药后1、2、3、4、6、8、10、20和24小时，手工测定血压。他达拉非20mg组有1名异常者(站立位收缩压小于85mmHg)。没有受试者在一个或多个时间点站立位收缩压较基线的降低超过30mmHg，没有发生可能与血压作用有关的严重不良事件。没有发生眩晕。

依那普利——PDE5抑制剂，包括他达拉非，是轻度的系统血管扩张剂。为评估他达拉非对特定的抗高血压药物(依那普利、血管紧张素II受体阻滞剂、卡托普利和美托洛尔)的降压作用的影响，进行了临床药理学研究。他达拉非与这些药物合用后，相对于安慰剂，血压略有降低(见【注意事项】)。

与抗高血压药物合并给药时的血压影响

依那普利——一项研究评估了依那普利(5mg，每日一次)与他达拉非10mg的相互作用。他达拉非非依那普利的血液无显著影响，依那普利对他达拉非的血液无显著影响。在服用依那普利的受试者中，因为他达拉非导致的仰卧位收缩 / 舒张压相对于安慰剂的平均降幅为3/2mmHg。

卡托普利——一项研究评估了卡托普利(10-200mg，每日一次)与他达拉非10mg的相互作用。他达拉非非卡托普利的血液无显著影响，卡托普利对他达拉非的血液无显著影响。在服用卡托普利的受试者中，因为他达拉非导致的仰卧位收缩 / 舒张压相对于安慰剂的平均降幅为3/2mmHg。

血管紧张素II受体阻滞剂(使用或不使用其他抗高血压药物)——一项研究评估了血管紧张素II受体阻滞剂与他达拉非20mg的相互作用。研究中的受试者服用已上市的血管紧张素II受体阻滞剂，单独，或作为复方产品的一部分之一，或多药联合治疗方案的一部分。给药后，动态血压测定发现，他达拉非和安慰剂的舒张压无差异为8.4mmHg。

卡托普利——一项研究评估了卡托普利(10-200mg，每日一次)与他达拉非10mg的相互作用。给药后，在服用卡托普利的受试者中，与安慰剂相比，他达拉非10mg引起仰卧位收缩压 / 舒张压平均降低为6/4mmHg。

依那普利——一项研究评估了依那普利(10-200mg，每日一次)与他达拉非10mg的相互作用。给药后，在服用依那普利的受试者中，与安慰剂相比，他达拉非10mg引起仰卧位收缩压 / 舒张压平均降低为4/1mmHg。

美托洛尔——一项研究评估了美托洛尔(25-200mg，每日一次)与他达拉非10mg的相互作用。给药后，在服用美托洛尔的受试者中，与安慰剂相比，他达拉非10mg引起仰卧位收缩压 / 舒张压平均降低为5/3mmHg。

酒精——酒精与PDE5抑制剂联合使用可能会导致轻度的血管扩张。轻度血管扩张可能，其各自的降低血压作用可能产生叠加效应(如5个单位或更多)。合并他达拉非片可能增加直立性低血压和晕厥的可能性，包括心率加快，直立性血压降低，头晕及头痛。他达拉非不影响酒精的血液浓度，酒精也不影响他达拉非的血液浓度(见【注意事项】)。

与酒精同时给药时的血压影响

酒精和PDE5抑制剂，包括他达拉非，都是轻度的系统血管扩张剂。在3项临床药理学研究中评估了他达拉非与酒精的相互作用。其中2项研究，给予的酒精剂量为0.7g/kg，相当于体重为80kg的男性饮用6盎司80度(美国酒度)的伏特加(相当于180毫升40度的白酒)，其中一项研究对他达拉非的剂量为10mg，而另一项研究为20mg。在这两项研究中，所有受试者在给药后10分钟内，饮尽全部剂量的酒精。其中一项研究证实了血液酒精浓度为0.08%，在两项研究中，他达拉非合并酒精与单独服用酒精，有更多的患者发生了临床上显著的低血压。某些受试者发生了直立性头晕。在某些患者中观察到直立性低血压。当他达拉非20mg与两种剂量的酒精合用时(0.6g/kg，相当于体重为80kg的男性饮用4盎司80度(美国酒度)的伏特加(相当于120毫升40度的白酒)，在10分钟内饮尽)，并未观察到直立性低血压，头晕的发生率与酒精单独相似，酒精的降压作用没有增强。

他达拉非并不会影响酒精的血液浓度，酒精也不会影响他达拉非的血液浓度。

其他药物对他达拉非的作用(见【用法用量】和【注意事项】)。

抗凝剂——抗凝剂(奎宁化锂 / 奎宁化锂)与他达拉非同时给药时会降低他达拉非的表观吸收率，但他对他达拉非的AUC没有影响。

止吐药(如红霉素)——与红霉素联合给药后，胃pH值显著升高，对药代动力学没有显著影响。

细胞色素P450抑制——他达拉非片是CYP3A4的底物，主要由CYP3A4代谢。研究表明初期CYP3A4的抑制剂会增加他达拉非的暴露水平。

CYP3A4(如酮康唑)——相对于他达拉非20mg单独给药，CYP3A4的强效选择性抑制剂酮康唑(400mg/天)能使他达拉非20mg单给药的AUC增加312%，Cmax(Maximum observed plasma concentration)增加22%，相对于他达拉非10mg单独给药，酮康唑(200mg/天)能使他达拉非10mg单给药的AUC增加107%，Cmax增加15%(见【用法用量】)。

尽管未对特定的相互作用进行研究，其他CYP3A4抑制剂，如红霉素，伊曲康唑和葡萄柚汁，也可能增加他达拉非的暴露水平。

HIV蛋白酶抑制剂——利托那韦(500mg或600mg，每天两次稳定剂)，是CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6的抑制剂，相对于单独他达拉非单独给药，能使他达拉非20mg单给药的AUC增加32%，Cmax降低30%。利托那韦(200mg每天两次)，相对于他达拉非20mg单给药的AUC增加124%，Cmax无变化。尽管尚未对特定的相互作用进行研究，其他HIV蛋白酶抑制剂也很可能会增加他达拉非的暴露水平(见【用法用量】)。

细胞色素P450诱导——研究表明，能够诱导CYP3A4的药物，可以降低他达拉非的暴露水平。

CYP3A4(如利福平)——利福平(600mg/天)，是CYP3A4诱导剂，对他达拉非10mg单独给药相比，能使他达拉非的AUC降低88%，Cmax降低46%。尽管未对特定的相互作用进行研究，其他CYP3A4诱导剂，如卡马西平，苯妥英和苯巴比妥，也可能降低他达拉非的暴露水平。无调整剂量的他达拉非和安慰剂联合给药，他达拉非单独给药的暴露水平降低，会随每日一次服用他达拉非片的疗效，而疗效降低的幅度是未知的。

他达拉非片对其他药物的作用

阿司匹林——他达拉非不会增强阿司匹林引起的出血时间延长。

细胞色素P450底物——对经细胞色素P450(CYP)同工酶代谢的药物，预期他达拉非片不会显著影响其药代动力学特性。研究表明，他达拉非不会抑制或诱导P450同工酶CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP2E1。

CYP1A2(如茶碱)——他达拉非对茶碱的药代动力学没有显著影响。他达拉非与茶碱合并给药时，会降低茶碱清除率的心率加快(3次/分钟)。

CYP2C9(如华法林)——他达拉非对5-华法林对5-华法林的AUC无显著影响，对华法林引起的凝血酶原时间变化没有影响。

CYP3A4(如咪达唑仑或咪达唑仑)——他达拉非对咪达唑仑或咪达唑仑的AUC无显著影响。

P-糖蛋白(如地塞米松)——他达拉非(40mg每日一次)联合给药10天，在健康受试者中对地塞米松(0.25mg/天)的稳态药代动力学无显著影响。

在健康受试者单次口服500mg，患者每日多次口服总剂量100mg，其不良事件与较低剂量时类似。若发生药物过量，应采用标准的支持治疗。血液透析对他达拉非的清除消除不大。

【临床药理学】

药代动力学

临床药理学

健康受试者中，在2.5-20mg剂量范围内，他达拉非AUC随剂量成比例地增加。每日用药一次，在5天内达到稳态血液浓度。暴露水平大约是单次用药后的1.6倍。在一项单剂量的健康男性受试者研究中，测定了他达拉非20mg单次给药，以及5mg单次和每日一次多次给药后的平均他达拉非浓度(见图4)。

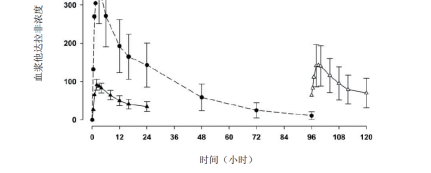


图4：他达拉非20mg 单次给药以及5mg 单次和每日一次多次给药后，血浆他达拉非浓度(平均值±SD)

吸收——单次口服他达拉非，他达拉非在30分钟-6小时(中位时间2小时)达到平均最大观测血浆浓度(C_{max})。口服他达拉非片非经胃肠道吸收。他达拉非片在胃肠道吸收良好。他达拉非的吸收率和程度不受食物的影响，所以他达拉非片可以与或不与食物同服。

分布——口服给药后的平均表观分布容积约为63升，说明他达拉非分布广泛。在治疗浓度下，血浆内94%的他达拉非与血浆蛋白结合。

在健康受试者中，只有不到0.005%的药物量在尿液中排泄。

他达拉非的主要由CYP3A4代谢为1-羟基他达拉非和1-羟基他达拉非。主要的循环代谢产物为甲氧基他达拉非和甲氧基他达拉非。甲氧基他达拉非和甲氧基他达拉非的10%。体外数据表明，观察到的代谢产物不会产生药理学活性。

消除——在健康受试者口服他达拉非非清除率约为2.5L/小时，平均半衰期为17.5小时。他达拉非主要以无活性的代谢产物形式排泄，主要从粪便(约61%的剂量)，少部分从尿中排出(约36%的剂量)。

老年人——健康老年受试者(65岁或以上)口服他达拉非非清除率较低，使得AUC比19-45岁的健康受试者高25%，对C_{max}没有影响。无需根据年龄单独调整剂量，但应考虑到某些年龄较大个体对药物的灵敏度较低(见【用法用量】)。

临床患者——在患有糖尿病的患者中给予他达拉非10mg，AUC比健康受试者降低约19%，C_{max}降低约5%，无需调整剂量。

肝损害

在临床药理学研究中，他达拉非给药剂量为10mg，在轻度和中度肝损害受试者(Child-Pugh A级或B级)的AUC与健康受试者相似。对肝损害的患者每服用超过10mg他达拉非的剂量，目前尚无资料。关于重度肝损害(Child-Pugh分级C)患者的数据有限。(见【用法用量】和【注意事项】)。

肾损害

在单剂量他达拉非5-150mg的临床药理学研究中，他达拉非的AUC在轻度(肌酐清除率51-80ml/min)或中度(肌酐清除率31-50ml/min)肾损害患者中增加了一倍。在进行血液透析的终末期肾损害受试者中，10或20mg他达拉非单次给药后，C_{max}增加了2倍，AUC增加了2.7-4.1倍。肾功能受损的受试者，总肾小球滤过率(滤过率<葡萄糖酸酐化)的暴露水平与肾功能正常者的2-4倍。透析(在给药后24-30小时进行)对他达拉非或代谢清除没有影响。在一项剂量为10mg的临床研究(N=28中，中度肾损害的患者患者发育痛作为限制性不良事件。剂量为5mg时，肾病的严重性和严重程度，与一般人群没有显著差异。在进行透析的患者中，服用10-20mg他达拉非没有报告肾病的病例(见【用法用量】和【注意事项】)。

对血压的影响

与安慰剂相比，健康男性受试者服用他达拉非20mg后，仰卧位收缩压和舒张压(平均最大降幅分别为1.6/0.8mmHg)和在站立位收缩压和舒张压(平均最大降幅分别为0.2/4.6mmHg)均无显著差别。此外，心率也无显著变化。

对运动量或精力的影响

一项单剂的临床药理学试验研究了他达拉非对心功能、血流动力学和运动量的影响。这项盲态的交叉设计试验共有23名患有稳定冠心病以及证实运动诱导性心脏病的患者。主要终点为心脏缺血的发生时间。总运动时间的平均差异为3秒(他达拉非10mg vs 安慰剂)，没有临床意义。进一步的统计学分析表明，对于缺血发生时间，他达拉非不改变受试者。值得注意的是，在试验期间，他达拉非组受试者在运动后舌下含服硝酸甘油，观察到临床无显著差别。符合他达拉非能加强硝酸酯类药物作用的特点。

对视力的影响

采用Farnsworth-Munsell 100-hue 颜色试验，证实了单次口服剂量的磷酸二酯酶抑制剂，可使色觉产生一过性的临床相关性损伤(见【副作用】)。在接近血液浓度时达到最大效应。这一结果与视网膜和视神经的光学有关的PDE6的作用是一致的。在一项评估他达拉非40mg单次给药对视力影响的研究中(N=50)，没有观察到对视力、眼压或瞳孔直径的影响。在所有他达拉非片的临床研究中，色觉变化的报告罕见(<0.1%的患者)。

对精子数量的影响

在男性中进行了3项试验，每天服用他达拉非10mg(连续6个月)和20mg(连续6个月)和连续9个月研究对他达拉非对精子的影响。在3项研究中，均未观察到对精子形态或精液活力的不良影响。在10mg他达拉非的6个月研究，以及20mg他达拉非的9个月研究中，结果表明平均精子浓度相对于安慰剂有所降低，但这些差异并无临床意义。而在20mg他达拉非的6个月的研究中，并未观察到这一效应。此外，与安慰剂相比，10或20mg他达拉非对性激素、睾酮、促黄体激素或促卵泡激素均无不良影响。

对勃起功能的影响

在30名年龄在18-53岁的健康男性受试者中，开展了一项随机、双盲、安慰剂和阳性药(伊布利特特纳特纳特)对照的交叉研究。评价100mg他达拉非单次给药与血浆浓度时对应QT的时间。他达拉非相对于安慰剂的平均QTc(Fridericia QT校正)变化为3.5毫秒(双侧90%CI为-1.9, 5.1)。他达拉非相对于安慰剂的平均QTc(个QT校正)变化为2.8毫秒(双侧90%CI为-1.2, 4.8)。选择100mg剂量的他达拉非(暴露量最高的剂量)，是因为该剂量产生暴露水平超过了他达拉非CYP3A4抑制剂联合用药或在肾损害患者中观察到的暴露水平。在这项研究中，与安慰剂相比，100mg他达拉非心率平均增加3.1次/分。

血液动力学在中国试验数据

在44名中国健康男性受试者中开展了一项双盲、平行组、安慰剂对照、单剂量他达拉非10mg和20mg、交叉的血液动力学试验。研究了在中国健康男性单次服用10mg或20mg他达拉非的药代动力学特征(结果参见图5，表11)。

表11：单剂量口服10mg和20mg他达拉非后药代动力学参数的几何平均值(CV%)

药代动力学参数	10mg他达拉非	20mg他达拉非
C _{max} (ng/mL)	172 (23.5)	274 (23.5)
t _{max} ^a (h)	3.00 (1.00-4.00)	4.00 (0.50-4.00)
t _{1/2} ^b (h)	17.9 (11-33.3)	18.7 (10.8-33.7)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	3750 (28.2)	7180 (9.9)
AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	3820 (28.2)	7270 (11.8)
CL/F (L/h)	2.61 (29.2)	2.71 (31.8)
V _d /F (L)	67.6 (62.4)	73.2 (20.0)

^a平均值(范围)。^b几何平均值(范围)。

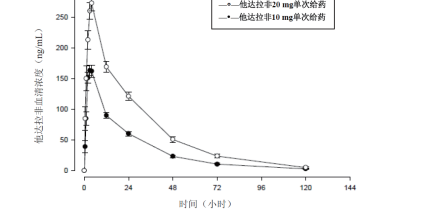


图5：单剂量口服10mg和20mg他达拉非后，血浆他达拉非浓度-时间曲线(平均值±SD)

【副作用】

药物作用

性刺激过程中，阴茎因阴茎动脉和阴茎海绵体平滑肌松弛引起阴茎血流增加而勃起。这一反应通过神经系统和内皮细胞释放的一氧化氮(NO)介导。NO刺激平滑肌细胞合成环鸟苷(cGMP, Cyclic Guanosine Monophosphate)，cGMP导致平滑肌松弛，增加阴茎海绵体充血。抑制磷酸二酯酶(PDE5)，可增加cGMP的降解，从而抑制勃起。

PDE5存在于阴茎海绵体平滑肌、骨骼肌、心脏、肾上腺、肾脏、脑、心脏和腺体中。体外研究显示他达拉非是PDE5的选择性抑制剂。由于需要性刺激启动局部释放NO，因此无性刺激，他达拉非对PDE5的抑制无影响。

PDE5抑制可影响阴茎海绵体和前列腺内的cGMP浓度。在前列腺和膀胱的平滑肌及无血管中也观察到类似的情况。减轻BPH症状的作用可能与此前类似。

他达拉非对PDE5的作用对其他组织也有影响。骨骼肌和其他组织中PDE1、PDE2、PDE4和PDE7的作用强1000倍以上；对心脏组织、血管中PDE3的作用强1000倍以上；对比视网膜炎与光传导的PDE5的作用强约700倍；对比PDE8、PDE9和PDE10的作用强2000倍以上；对比PDE1A1的作用强14倍；比PDE11A4的作用强14倍。PDE11存在于小鼠视网膜、肾、肾上腺和其他组织中。在体外，他达拉非能够抑制小鼠PDE11A1，在治疗浓度下，对PDE11A4的活性抑制程度较低。抑制PDE11对于人类的生理作用和临床影响尚不明确。

毒理研究

一般毒性

小鼠、大鼠和给予他达拉非可可见血管炎。当暴露他达拉非暴露量达人体最大推荐剂量(MHRD)20mg时(暴露量(AUC)的2-33倍时)，小鼠和大鼠脾脏、脾脏和脾脏淋巴结可见淋巴坏死和出血。当达到1-54倍时，大鼠中观察到动脉炎(升高)；12个月毒性试验中，当达到14-18倍时未见毒性性动脉炎。2只大鼠出现了白细胞(中性粒细胞)显著减少和小血小板降低及炎症反应，停药后2周后恢复。

生殖毒性

他达拉非Ames试验、小鼠淋巴瘤正向突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

生殖毒性：大鼠或雄性大鼠经口给予他达拉非400mg/kg/天(以暴露他达拉非暴露量计算相当于MRHD的14或26倍)。未见对生育力、生殖行为或生殖器官形态的影响。给予他达拉非连续3-12个月，20%-100%的动物出现了与给药相关的不可逆的细胞精管上皮细胞变性和萎缩。≥10mg/kg/天剂量的40%-75%的动物出现精子生成数量减少。当暴露他达拉非在未观察到毒性反应性(NOAEL)时的系统暴露量与MRHD剂量下的相似。大鼠或小鼠连续2年给予他达拉非400mg/kg/天，未见与给药相关的毒性反应。

大鼠或小鼠在发育期开始给予他达拉非，暴露量(AUC)达MRHD的11倍时，未见致畸性、胚胎毒性或致畸性。

一项大鼠围产期发育毒性试验中，当母体给药高于10倍MRHD暴露量(AUC)的他达拉非，幼仔出生后生存率降低；在暴露水平高于16倍MRHD暴露水平时，出现母体毒性，但存活幼仔生长和发育