
Peroral behandling av erektil dysfunksjon

REDAKSJONELT

STIEN R

I USA har to begivenheter med tilknytning til mannens underliv fått enorm mediedekning de siste måneder: President Bill Clintons påstått mangfoldige kvinnekontakter og lanseringen av sildenafil (Viagra), et nytt peroralt medikament til behandling av erektil dysfunksjon. Intet under at folkeligheten har kombinert de to med slagordet "Take the pill and be like Bill".

Norske miljøer har deltatt i utprøvingen av sildenafil de siste årene. Medikamentet er også søkt registrert i Norge, men Statens legemiddelkontroll vil neppe akselerere behandlingen av søknaden på grunn av medieoppstyret.

Ereksjon er i prinsippet et vaskulært fenomen under meget streng kontroll av det autonome nervesystemet (1). Stivheten i penis besørger av blod under trykk i de to dorsalt beliggende corpora cavernosa. Blodtilførselen skjer via bekkenarterier til den dype penile arterie som avgir arteriae cavernosae. Disse arteriene åpner seg, via arteriaehelicinae, direkte i de kavernøse sinusoider. Disse samler seg igjen til kavernøse venyler, som til slutt penetrerer den kraftige, omsluttende tunica albuginea som fraførende vener.

Veggene i sinusoidene består i det vesentlige av glatte muskelceller, og sinusoidene begrenses mot blodstrømmen av endothel. Corpora cavernosa er rikelig innervert av sympatiske nerver fra nedre torakalnivå og parasympatiske nerver fra S2- til S4-segmentene. I slapp tilstand er penis i stor grad kontrollert av sympatikus med kontraherte tilførende arterier og kontraherte glatte muskler i sinusoidene. Dette gir fri blodstrøm gjennom sinusoidene til de drenerende vener. Ved ereksjon dilateres de tilførende arterier. Veggene i sinusoidene relaxeres, de relaxerte vegger presses ut mot tunica albuginea og de fraførende vener komprimeres. Blodfylde og blodtrykk holder corpora stiv, og lite blodslipper ut på grunn av veneokklusjonsmekanismen.

Ereksjonssvikt kan ha flere årsaker:

- Anatomiske "feil". Dette kan være alt fra medfødte misdannelser eller medfødte krumningsfeil i erigert tilstand (2) til ervervede krumningsfeil (Peyronies sykdom) eller skader på corpora (traumer, stråleskader eller betennelser).

- Vaskulære årsaker. Det vanligste her er nedsatt arteriell blodtilførsel, som ved arteriosklerose. Sviktende veneokklusiv mekanisme (fibrose i corpora?) og arteriovenøse shunter er også muligheter.
- Neurogene årsaker. Perifere nerveskader eller sykdommer (diabetes, alkoholisme eller andre polyneuropatier) fører til en progredierende ereksjonssvikt. Sentrale forstyrrelser i nervesystemet (multipel sklerose, ryggmargsskader, parkinsonisme, slag) fører til problemer med å få ereksjon under erotisk stimulering. Hvis man har ereksjon, er den forkortvarig.
- Psykogene årsaker. Prinsipielt er dette en neurogen årsak. Pasienten har for stor sympatikustonus til atrelaksasjonen av de glatte musklene i corpora kan finne sted. Prestasjonsangst, helst hos unge menn, er det klassiske eksempel. Angst av annen type, depresjoner og alle typer smertetilstander er andre eksempler. Sviktende libido og samlivsproblemer hører også hjemme her.
- Hormonelle forstyrrelser. Meget få erektile dysfunksjoner er forårsaket av hormonforstyrrelser. Mest typisk er prolaktinemi, som effektivt ødelegger ereksjonen. Anabole steroider øker libido, men kan svekke den erektile evne. Testosteron spiller liten rolle for ereksjonen.
- Iatrogene årsaker. En lang rekke medikamenter forstyrrer ereksjonen, blant dem noen av de mest brukte: neuroleptika, antidepressiver og betablokkere. De fleste virker via neurogene mekanismer, neuroleptika også fordi de kan gi prolaktinemi.

Store prevalensundersøkelser har gitt forbausende høye tall for forekomsten av ereksjonsforstyrrelser. 10% av befolkningen ser ut til å ha en alvorlig svekket til opphevet funksjon (3), opptil 50% har noen grad av forstyrrelse. Anatomiske og hormonelle årsaker er sjeldne. Neurogene årsaker dominerer i de yngre aldersgruppene, vaskulære i de eldre. Eksakt diagnostikk har vært mangelfull i de fleste publiserte oversikter, tendensen er at psykogene årsaker stadig blir lavere estimert (10-20%). Likevel vil organiske årsaker alltid ha en psykogen overbygning, og flere årsaker er ofte regelen.

Lenge var personer med erektile dysfunksjoner henvist til psykiaterens sofa, uten at gunstige behandlingsresultater er kommet derfra. Fysiske remedier av typen vakuumpumper, penisringer og støttekondomer er forsøkt i stort antall, med dårlig virkning. Norske menn har ikke akseptert denne type behandling i vesentlig grad.

Kirurgisk intervensjon har fortsatt en plass der hvor vaskulære problemer er vesentlig årsak. Dels er det snakk om arteriekirurgi, dels om lukking av venøse fistler, men mest handler det om innsetting av penisproteser (4). I de siste 15 år har man i økende grad fått innsyn i ereksjonsfysiologien og dermed også mulighetene for å manipulere denne ved hjelp av medikamenter (5). Hittil har de perorale farmaka vært lite virksomme. Sympatisk virkende alfaagonister (yohimbin) og dopaminagonister (dopa, apomorfin, bromokriptin) har effekt i beskjeden grad, men med til dels betydelige bivirkninger.

Selvinjeksjon av stoffer som gir relaksasjon av glatte muskler i corpora cavernosa er i dag det mest effektive behandlingsalternativ i Norge. De fleste av disse stoffene gir inhibisjon av den alfaadrenergmedierte kontraksjon av de samme muskler. De lettest tilgjengelige stoffer er prostaglandin E1 og papaverin, den siste oftest i kombinasjon med fentolamin. Neuropeptider kan gi

tilsvarende effekt. Ved ikke-vaskulær årsak til ereksjonssvikten gir disse metodene godt resultat i 70-80% av tilfellene. Problemene ligger i selve metoden (injeksjon) samt tilbøyelighet til priapisme, smerter og fibrose i penis.

Intraurethral applikasjon av prostaglandin E1 har også gitt godt resultat i 40% av forsøkene (5). Midlet er foreløpig ikke registrert i Norge. Det har lenge vært kjent fra blokkeringsforsøk at nervesystemets kontroll av ereksjonen har vært mediert gjennom nerver som verken er adrenerge eller kolinerge.

Transmittersubstansen i dettenonadrenerge nonkolinerge (NANC) systemet er nå temmelig sikkert identifisert til å være nitrogenoksid (NO). Den gassen frigjøres både fra nerveender og sinusoidenes endotel (6). Nitrogenoksidet starter en kaskade av reaksjoner, som ender med redusert intracellulært kalsium og relaksasjon av de glatte muskelcellene i corpora. Denne kaskaden er ikke fullstendig kjent, men en viktig "second messenger" er sykklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Andre fosfater deltar i liknende kaskader (ATP til cAMP med liknende relakserende effekt). Mengden cGMP reguleres av en fosfodiesterase som konverterer cGMP til det inaktive GMP. Det nye vidundermiddel mot ereksjonssvikt, sildenafil, er en hemmer av fosfodiesterasen, med økt konsentrasjon av cGMP til følge. Fosfodiesteraser er utbredt i hele organismen og involvert i reguleringen av kontraktiliteten av glatt muskulatur. For øyeblikket er sju forskjellige genfamilier med nærmere 50 esteraser beskrevet i forskjellige dyrearter. Hos menneske er fosfodiesterase 1 (PDE1) vesentlig lokalisert i hjerte og blodkar, PDE2 i corpus cavernosum, PDE3 i corpus cavernosum, PDE4 i skjelettmuskler, PDE5 i corpus cavernosum og PDE6 i retina.

Sildenafil er en meget potent hemmer av PDE5. Den har ti ganger større effekt på PDE5 enn på PDE6 og hundre ganger større effekt på PDE5 enn på PDE1. På de andre fosfodiesterasene er effekten i fysiologiske konsentrasjoner knapt målbar (7).

Sildenafil gir i seg selv ingen ereksjon, vellykket bruk forutsetter et fungerende lokalt system som reagerer på erotisk stimulering. Nitrogenoksid må først frigjøres og cGMP dannes før sildenafil har noen effekt. Ereksjonen blir på denne måte mer naturlig. Effekten av sildenafil er størst ca. en time etter inntak, men effekten kan spores i opptil ett døgn.

Det er gjort omfattende forsøk med sildenafil på uselekterte pasienter med erektil dysfunksjon, på pasienter med diabetes, multipel sklerose og ryggmargsskader. Mange av seriene er gjort dobbeltblindt. I uselekterte forsøk har svikten hos "et overveiende antall" organiske årsaker. I de blandede gruppene er resultatene god effekt av sildenafil hos 60-70%, mot en effekt på 20-25% av placebo (8). Diabetikere har en noe lavere rate med godt resultat (52%), 10% av placebo. Ryggmargsskadede har de gunstigste resultatene, med 80% vellykket behandling med sildenafil og 10% med placebo. Undertegnede ser erfaring med ryggmargsskadede viser at det er meget vanskelig å kalle forsøkene dobbeltblinde. Nesten alle merket omgående forskjellen mellom aktivt stoff og placebo.

Behandlingen forutsetter altså nok blodtilførsel til penis og fungerende nerveterminaler. Dette siste illustreres av svakere effekt hos diabetikere (perifer nervesvikt) enn hos ryggmargsskadede (velfungerende perifere nerver med

mulighypersensitivitet).

Indikasjonsområdet for sildenafil synes foreløpig å være neurogene ereksjonsforstyrrelser, eventuelt lette vaskulære og psykogene. Forsøk hos kvinner med neurogene lubrikasjonsforstyrrelser pågår også.

På bakgrunn av utbredelsen av fosfodiesteraser i nesten alle organer er den rapporterte bivirkningsfrekvensen lav(8). Den vasodilaterende effekten er hyppigst beskrevet i form av migrenelignende hodepiner og flushing (10%). Enkeltepasienter avstår fra videre behandling, spesielt på grunn av hodepinen. Nesetetthet er også en bivirkning i denne gruppe. Dyspepsi og myalgier er rapportert hos opptil 5%. En spesiell virkning er effekten på fargesynet. Pasientene beretter om en dreining av fargoppfatningen i retning av blåtoner. Antakelig skyldes dette effekt på retinas PDE6. Alle bivirkninger har vært reversible. Fargesynsforandringene skjer nesten utelukkende ved doser på 100 mg eller mer. Det ser også ut til at best effekt på ereksjonen finnes ved bruk av en slik dose.

Synergistiske effekter med andre medikamenter er lite kjent, men må forventes. Medikamenter som avgir nitrater(nitroglyserin) må foreløpig antas å være kontraindisert sammen med sildenafil. Den mulige kardilaterende effekten av sildenafil hos pasienter med hjerte- og karsykdommer kan tenkes å være uheldig. Kraftig fysisk aktivitet (samleie) hos hjertepasienter kombinert med mulig inntak av større doser enn foreskrevet (et ønske om å øke effekten) kan tenkes å ligge bak rapportene om dødsfall etter bruk av sildenafil.

Sildenafil er intet afrodisiakum. Stoffet fungerer som en forsterkning av normal seksuell stimulering og forutsetter også en sådan for å virke. Skal det da brukes av personer uten egentlig erektil dysfunksjon, men med ønske om kraftigere eller lengvarende prestasjoner? Vi kan se for oss seksuelle subkulturer der man vil ønske å utnytte det nye stoffet til medikamentell eksperimentering med sitt seksualliv. Ved innbrudd hos utprøvere er bare sildenafilstjålet. Dette, sammen med stive svartebørspriser på gaten allerede, antyder at de nye vidundermidlene mot ereksjonssvikt ikke bare vil løse problemer.

Ragnar Stien

LITTERATUR

1. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 52: 191-236.
2. Klevmark B, Talseth T, Eri LM, Borchgrevink HHC, Kolbenstvedt A. Medfødt bøyning av den erigerte penis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 683-5.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
4. Vaage S, Klevmark B. Semirigide penisimplantater ved erektil impotens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 842-3.
5. Wagner G, de Tejada IS. Update on male erectile dysfunction. *BMJ* 1998; 316: 678-82.
6. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998; 81: 424-31.
7. Eardley I. The role of phosphodiesterase inhibitors in impotence. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1803-10.

8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA and the Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med 1998; 338: 1397-404.

Publisert: 30. juni 1998. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 13. februar 2026.