



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

# Sildenafil (Viagra) – nytt läkemedel vid erektionssvikt

---

## LEGEMIDLER I PRAKSIS

HANS HEDLUND

Email: [hans.hedlund@klinmed.uio.no](mailto:hans.hedlund@klinmed.uio.no)  
Urologisk seksjon  
Kirurgisk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

---

Sildenafil (Viagra) är en selektiv typ 5-fosfodiesterashämmare, som godkändes december 1999 för behandling av erektionssvikt. Sildenafil, som administreras peroralt, absorberas snabbt med en maximal plasmakoncentration inom en timma efter tablettintag. Sildenafil ger penil erektion endast vid sexuell stimulering. De vanligaste sidoeffekterna, som har rapporterats i 5–15 %, är huvudvärk, flushing, dyspepsi och nasal svullnad. Sildenafil får inte skrivas ut till patienter med retinitis pigmentosa. Kroniskt bruk av nitrater och allvarlig kardiovaskulär sjukdom är absolut kontraindikation för förskrivning av sildenafil. Hos patienter med reducerad njur- och leverfunktion bör sildenafil användas med stor försiktighet.

Med erektionssvikt (erektil dysfunktion) menas oförmåga att uppnå en erektion, som är tillräckligt styv och varar tillräckligt lång tid till, att ett samlag kan genomföras (1, 2). Vaaler et al presenterade nyligen resultatet från en epidemiologisk prevalencestudie i Østfold (Vaaler S, Lökvist H, Svendsen KOB, Furuseth K. Föredrag vid Meeting of the European Society of Impotence Research, 2000, Barcelona, abstract 29). Man fann, att i hela den studerade manliga populationen av 1 182 män, angav 20 % och 13 %, att de hade moderat respektive komplett erektionssvikt. Det är inte mer än 20 år sedan, att implantation av penisprotes i stort sett var den ända aktiva behandlingen, som erbjöds män med erektionssvikt. Forskningsresultaten från de två senaste decenniernas metodiska kartläggning av receptorfunktioner och perifera mekanismer, som reglerar tonus i glatt muskulatur i svällkroppsvävnaden (corpus cavernosum) har starkt bidragit till utveckling av icke-kirurgiska behandlingsalternativ för erektionssvikt (3).

Alprostadil (Caverject) har under de senaste tio åren varit försthandsmedel för män med erektionssvikt, som har instruerats i individuella program med självinjektion. Kombinationslösningar med papaverin och fentolamin som bassubstanser har varit alternativa medel vid injektionsbehandling. Under den senare hälften av 1990-talet har

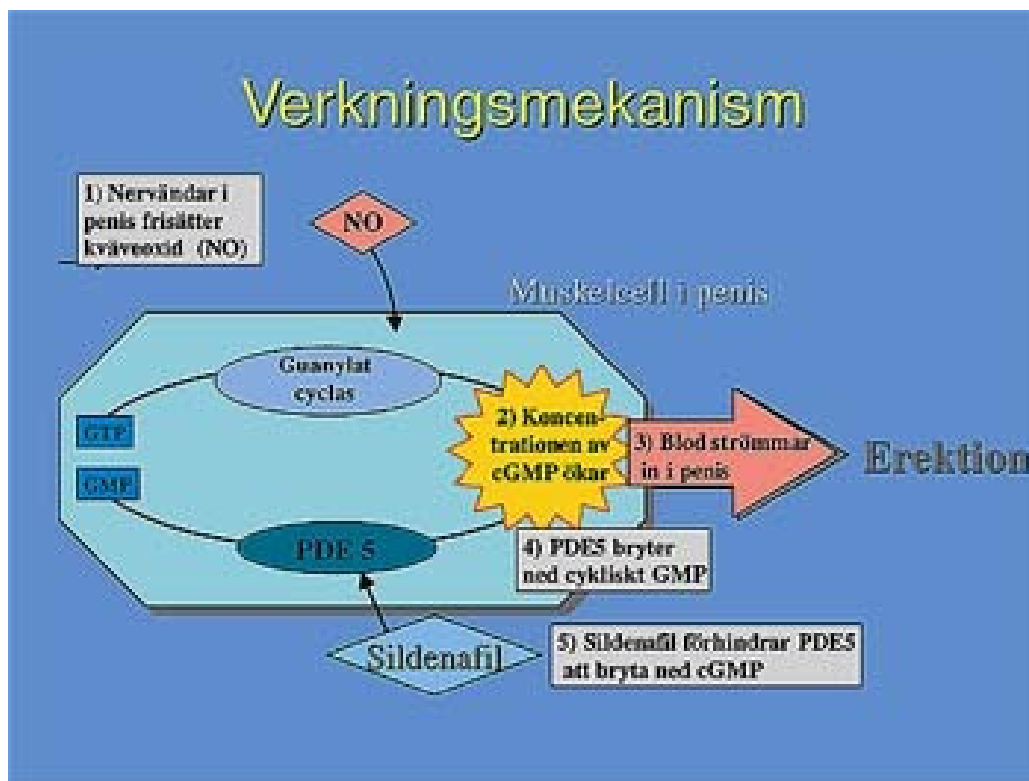
alprostadil dessutom lanserats för intraurethral applikation (medicinskt urethralt system för erektion, MUSE). Alprostadil enligt MUSE (Bondil) har pga sämre klinisk effekt i jämförelse med Caverject fått en begränsad användning vid erektionssvikt (1).

Peroral behandling med läkemedel vid erektionssvikt är inte helt nytt. Yohimbin, som är en selektiv alfa 2-adrenerg receptorantagonist, har varit i kliniskt bruk i flera decennier närmast som afrodisiac. Fentolamin (Vasomax), som är en icke-selektiv alfa-adrenerg antagonist, har fått en ny renässans efter att ha varit i kortvarigt kliniskt bruk för ca 20 år sedan. Dock anses båda substanserna ha en förhållandevis låg grad av klinisk effekt. Upptäckten av sildenafil (Viagra) har revolutionerat hela utrednings- och behandlingskonceptet vid erektionssvikt (4) och inställningen i stort till sexuell dysfunktion hos både män och kvinnor.

## Sildenafil

### VERKNINGSMEKANISM

Lokal frisättning av kväveoxid (NO) från huvudsakligen nerver, men i viss grad också från endotel, är en viktig faktor, som koordinerar förmågan till relaxation av glatt muskulatur i corpus cavernosum och skapar grunden för tumescens och erektion (3). Second messenger cykliskt GMP intar en väsentlig roll i corpus cavernosumvävnadens förmåga att relaxera och skapar därför det basala underlaget för en rigid erektion. Processen att cykliskt GMP kontinuerligt finns tillhands regleras bla av corpus cavernosumvävnadens egenförmåga att generera NO, som delvis styrs av neurogent NO-synthas. Aktivt cykliskt GMP bryts ner genom en naturlig process till inaktivt cykliskt GMP. Sildenafil, som är en selektiv fosfodiesteras (PDE) 5-hämmare, förhindrar nedbrytningen av aktivt cykliskt GMP (fig 1). Corpus cavernosumvävnaden behåller därigenom sin naturliga potential till relaxation (5, 6). Essensen med sildenafil är, att det krävs sexuell stimulering för att skapa penil erektion. Sildenafil är upp till > 8 500 gånger mer selektiv för PDE 5 än för andra humana fosfodiesteraser och > 10 gånger mer selektiv för PDE-5 än PDE-6.



**Figur 1** Schematisk översikt av sildenafilens verkningsmekanism (utlånad av Pfizer Norge AS)  
FARMAKODYNAMIK

Sildenafil ger en lätt sänkning av blodtrycket (ca 10 mm Hg) hos friska försökspersoner. I kombination med sublinguallt administrerat glyceroltrinitrat mättes kraftigare sänkning av systoliskt blodtryck (>25 mm Hg). Eftersom båda substanserna har effekt på nivån av cykliskt GMP ska kombination med sildenafil och andra nitrater alltid undvikas. Detta gäller särskilt hos patienter med instabil angina och i övrigt känd kardiovaskulär sjukdom

Sildenafil kan förändra färgseendet (blått/grönt) genom påverkan på retinalt PDE-6 (6). Denna bieffekt förklaras av sildenafiles sämre selektivitet mellan PDE-5 och PDE-6. Därför ska inte sildenafil ordineras till patienter med retinitis pigmentosa.

#### FARMAKOKINETIK

Oralt sildenafil absorberas snabbt med maximal plasmakoncentration efter en timma och 41 % biotillgänglighet. Halveringstiden ligger mellan tre till fem timmar. Huvudsakligen utsöndras sildenafil genom sina metaboliter med ca 80 % i faeces och 13 % i urinen. Sildenafil ackumuleras inte vid daglig administrering (6).

Hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion men också hos äldre friska män reduceras clearance för sildenafil. Därför ska sildenafil förskrivas med stor försiktighet vid njur- och leversjukdom.

#### KLINIK

Den kliniska effekten av sildenafil har väl dokumenterats i ett stort antal randomiserade och placebo-kontrollerade studier. Goldstein visade tidigt (7), att sildenafil i doser 25 – 100 mg gav erektion och förbättrade förmågan till att genomföra samlag hos män med erektionssvikt av både organisk och psykogen orsak. Sammantaget rapporteras sildenafil ge förbättrad erektion hos 77 % jämfört med 20 % för placebo (4). Hos diabetespatienter med erektionssvikt är samma siffror 59 % respektive 15 % (6). Sildenafil har också god effekt på patienter med spinala skador och erektionssvikt. Det bör påpekas, att det av naturliga skäl ännu saknas erfarenheter från kliniska långtidsstudier. Den vanliga startdosen för sildenafil är 50 mg. Maximal dygnsdos är som regel 100 mg. Hos patienter med spinala skador rekommenderas 25 mg som begynnelsesdos. Sildenafil tas i engångsdoser en till flera gånger i veckan.

#### BIVERKNINGAR

Sildenafil tolereras i stort sett väl. Flera multicenterstudier rapporterar utsatt aktiv behandling pga sidoeffekter i låga tal, tex 2,8 % jämfört med 2,6 % för placebo (6). De vanligaste biverkningarna är huvudvärk (16 %), flushing (10 %), dyspepsi (7 %), nasal svullnad (4 %) och diarre (3 %), som alla är dosberoende och upphör efter seponerad behandling. Detsamma gäller för förändrat blå-grönt färgseende, som har rapporterats hos ca 3 % av behandlade patienter. Däremot är sildenafil direkt kontraindicerat hos män med allvarlig kardiovaskulär sjukdom. American Heart Association och American College of Cardiologists poängterar stor tillbakahållenhets med sildenafil generellt för hjärtsjuka patienter, särskilt för patienter med instabil angina med risk för intermittent administrering av nitrater, och för patienter med komplex antihypertensiv terapi (4, 6). Det är rapporterat till Food and Drug Administration (FDA) 130 dödsfall av män, som har tagit sildenafil, av totalt > 6 miljoner utfärdade recept på substansen. Av dessa patienter avled 48 män av okänd orsak. Övriga dödsfall hade känd kronisk eller akut hjärtsjukdom. Sildenafil bör användas med stor försiktighet av patienter med reducerad lever- och njurfunktion.

## Konklusion

Erektionssvikt är betydligt vanligare än, vad man tidigare har känt till. I flera epidemiologiska studier antyds siffror kring 30 % hos den manliga populationen i fertil ålder. Tidigare behandlingstillbud som i form av injektionsbehandling med vasoaktiva substanser (alprostadil) har förr eller senare blivit mindre attraktiva. Sildenafil har öppnat vägen för ett nytt applikationsätt och har skapat en mer vidsträckt syn på erektil och sexuell dysfunktion. Vi kan i dag erbjuda kombinationsbehandling, där varje patient kan få

”skraddarsytt” sitt eget behandlingsprogram (8). Dopaminreceptoragonisten apomorfin har tex till skillnad från sildenafil en centralnervøs effekt. Hos vissa pasienter med ereksionssvikt kan dositrerete kombinasjoner med sildenafil og apomorfin vara mera fördelaktige än, att tex dosen av sildenafil ökas. Det finns ännu inte några tunga data, som direkt stöder hypotesen, att sildenafil har klinisk effekt på kvinner med sexuell dysfunksjon. Preliminära resultat indikerer ökad lubrikasjon vid inlag av sildenafil. Vi talar om, att vissa pasientgrupper (tex diabetiker) bör vara berättigade till forskrivning av sildenafil med refusion. Detta är fortfarande en omtvistad fråga.

---

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

---

#### HUVUDBUDSKAP

- Sildenafil ges peroralt i enstaka dygnsdoser på 25 – 100 mg
  - Sildenafil ger endast ereksjon ved sexuell stimulering
  - Sildenafil är kontraindicert ved grav kardiovaskulær sjukdom og hos pasienter, som använder läkemedel, som frigör nitrater
- 

#### LITTERATUR

1. Wagner G, Saenz de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. *BMJ* 1998; 316: 678 – 82.
  2. Montague DK, Barada JH, Belker AM, Levine LA, Nadig PW, Roehrborn CG et al. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *J Urol* 1996; 156: 2007 – 11.
  3. Andersson K-E, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 78: 191 – 236.
  4. Steers WD. Viagra – after one year. *Urology* 1999; 54: 12 – 7.
  5. Sandberg M, Natarajan V. Fosfodiesterase 5 – enzymet som hemmes av sildenafil (Viagra). *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 945 – 9.
  6. Langtry HD, Markham A. Sildenafil. A review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999; 57: 967 – 89.
  7. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397 – 404.
  8. Eardley I. New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 122 – 7.
- 

Publisert: 20. september 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeförening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. desember 2023.