

? RELIS

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

RELIS Sør (Rikshospitalet) tlf: 23 07 53 80 • RELIS Øst (Ullevål US) tlf: 23 01 64 11 • RELIS Vest (Haukeland sykehus) tlf: 55 97 53 60
RELIS Midt-Norge (Regionsykehuset i Trondheim) tlf: 73 55 01 58 • RELIS Nord-Norge (Regionsykehuset i Tromsø) tlf: 77 64 58 92

Antihypertensiva og seksuell dysfunksjon

Spørsmål til RELIS: Pasienter klager over seksuell dysfunksjon under behandling med blodtrykksmedisiner. Hvor hyppig forekommer slike problemer, og er det forskjell mellom medikamentene?

Seksualfunksjonen medieres av det endokrine system, sentralnervesystemet, det perifere nervesystem og det vaskulære system (1,2). Seksuell dysfunksjon omfatter nedsatt libido, nedsatt seksuell tenning, ereksjonssvikt, utsatt eller opphevet ejakulasjon og forsinket eller manglende orgasme. Det endokrine systemet er ansvarlig for libido, først og fremst gjennom testosteron. Testosteron spiller en mindre rolle for erektil funksjon, men både libido og erektil funksjon svekkes av testosteronantagonisme som f.eks. når legemidler gir hyperprolaktemi. Sentralnervesystemet medierer seksualfunksjon ved mekanismer i cortex, hypotalamus og det limbiske system, som gir tenning. Legemidler kan stimulere eller hemme dette, og effekten kan være doseavhengig (f.eks. alkohol). Det perifere nervesystemet gir sensorisk informasjon gjennom det sakrale og torakolumbare autonome system. Mediatorer er f.eks. sympatiske (adrenerge) og parasympatiske (kolinerge) nervebaner. Legemidler og sykdommer (diabetes, alkoholisme, perifer nevropati) som reduserer denne informasjonen påvirker seksualfunksjonen. Nitrogenmonoksyd (NO.) og syklisk GMP regnes som sentrale mediatorer i vasodilatasjon, og legemidler som hemmer syklisk nukleotid-fosfodiesterase 5 (PDE-5), og derved nivået av syklisk GMP, øker evnen til ereksjon.

Det er antydning at legemidler kan være årsak til 25 prosent av tilfellene av mannlig impotens (3). Moulik og Hardy fant i en studie av seksuell dysfunksjon hos diabetikere at erektil dysfunksjon hos disse muligens først og fremst er relatert til høy alder og prevalens av makrovaskulær sykdom og ikke til hypertensjon eller antihypertensiva (4). Det vaskulære system er det som i størst grad påvirker erektil funksjon. Blodårene i corpus cavernosum har en rik tilførsel av både kolinerge og adrenerge nervefibre (2). Forstyrrelser i en av disse fysiologiske prosessene kan føre til tap av erektil funksjon.

Seksuell dysfunksjon er svært vanlig hos menn med kronisk koronar hjertesykdom og forekommer muligens hos så mange som 75 prosent (2). Hvorvidt det er alder og sykdom eller legemidler som er årsak, er ikke alltid lett å fastslå og dysfunksjonen kan også ha forskjellige patofysiologiske årsaker. En viktig årsak til impotens er forstyrrelse av vaskulær forsyning pga. aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom som gir stivere årevegger.

Forholdet mellom erektil dysfunksjon og hypertensjon per se er dårlig klarlagt (2). Selv om koronar hjertesykdom i seg selv kan gi seksuell dysfunksjon, mener man at (enkelte) antihypertensiva også kan ha slik effekt. De fleste klasser av antihypertensiva er rapportert å påvirke seksualfunksjon, med sentralt virkende stoffer (alfametyldopa, guanetidindol og klonidin), ikke-selektive betablokkere, spironolakton (kaliumsparende diuretikum) og tiaziddiuretika som de oftest impliserte. Insidens varierer først og fremst mellom klasser av antihypertensiva da effekten er basert på virkemekanisme, men kan også variere mellom virkestoffer. Eldre dokumentasjon kan også være noe mangelfull da både legemiddelvalg og dose for bl.a. tiazider og betablokkere har endret seg over tid.

Den store variasjonen i prevalens av seksuelle problemer av forskjellige legemidler (ikke bare antihypertensiva) rapportert i litteraturen skyldes sannsynligvis forskjeller i metodologi, f.eks. manglende kontrollgruppe, andre legemidler, aldersforskjeller i studiene og kulturelle og sosioøkonomiske forhold (5).

Diuretika

Effekten på seksualfunksjon er omdiskutert (1). Tiaziddiuretika er kaliumkanalåpnere og gir dilatasjon av arterioler, dette er muligens også virkningsmekanismen ved tiaziduløst impotens. Det anslås at 10–20 prosent av pasienter som

bruker tiazider opplever seksuell dysfunksjon, men mye av dokumentasjonen stammer fra eldre studier der dosene var høye (2). Nå benyttes lavere doser slik at problemet muligens ikke er av like stort omfang. For spironolakton er det en doseavhengig effekt som skyldes legemidlets østrogene og antiandrogene egenskaper.

Betablokkere

Betablokkere forventes å gi seksuell dysfunksjon pga. sin virkning på det sympatiske og vaskulære system (1,4). Effekten synes å være relatert til grad av betablokkade, lipidløselighet og selektivitet og synes å være mindre uttalt med stoffer som er mindre lipofile og mere kardioselektive som f.eks. atenolol og metoprolol (3). Flere mekanismer kan være involvert, f.eks. redusert sentral sympatisk aktivitet, redusert vasodilatasjon i corpus cavernosum, effekter på luteiniserende hormon og testosteronutskillelse, og mulige sederende og depressive bivirkninger av betablokkere (5). Dokumentasjonen spriker imidlertid og flere studier har ikke funnet noen sammenheng. I en meta-analyse av 475 artikler ble det funnet seks randomiserte, placebokontrollerte artikler (til sammen 15000 pasienter) hvor forekomst av seksuell dysfunksjon var analysert (6). Forekomsten var 21,6 prosent i betablokkergruppen og 17,4 prosent i placebogruppen. Økningen i seponering pga. seksuell dysfunksjon var imidlertid bare to per 1000 pasienter per år. Tidligere var behandlingsmål total betablokkade og da var nok problemet større enn i dag. Silvestri og medarbeidere har nylig undersøkt rapportering av erektil dysfunksjon hos pasienter som fikk betablokkere, om dette hadde sammenheng med kjennskap til dette som bivirkning og effekt av placebo (7). De fant at problemet stort sett var psykologisk da det forekom hyppigere hos de som kjente til at dette var en bivirkning og omtrent ikke-eksisterende hos de som ikke visste hvilket legemiddel de tok. Kjennskap til at legemidlet kunne gi seksuell dysfunksjon gjorde pasientene engstelige, og det mener forfatteren kan være årsak til problemene.

Kalsiumkanalblokkere

Seksuell dysfunksjon er ikke rapportert å være noe problem med kalsiumkanalblokkere (1,2,3). Det kan imidlertid være forskjeller mellom de tre underklassene (dihydropyridiner, fenyalkylaminer og benzotiazepiner), avhengig av hvor de virker (3). Dihydropyridiner som f.eks. amlodipin og nifedipin, virker primært perifert og kan derfor i sterkere grad interagere med skjelettmuskulatur i bulbocavernosus og glatt muskulatur i vas deferens og seminalvesikler. Dette kan blokkere transporten av semen til uretra og dermed forårsake vanskeligheter med ejakulasjon.

ACE-hemmere

ACE-hemmere har ingen effekt på det autonome nervesystem og forventes derfor å ha liten effekt på erektil funk-

sjon. ACE-hemmere er vist å øke produksjon av NO (8), noe som kan tenkes å motvirke eventuelle negative effekter på erektil funksjon. Det stemmer også med klinisk erfaring. Seksuell dysfunksjon er ikke rapportert å være noe problem med ACE-hemmere.

Angiotensin-II-antagonister

Det finnes hypoteser om at denne gruppen antihypertensiva kan bedre erektil dysfunksjon. Effekten kan, ihvertfall delvis, skyldes at de blokkerer angiotensin-II som man nylig har identifisert som en viktig mediator av detumescens (avsvelling) og derigjennom muligens erektil dysfunksjon (5). Også angiotensin-II-antagonister øker produksjonen av NO (9). Det må understrekes at vi har begrenset erfaring med angiotensin-II-antagonister i vanlig klinisk bruk.

Andre

I denne gruppen finnes bl.a. sympatolytika som metyldopa, guanetidindin og klonidin. Metyldopa har en dopaminlignende struktur og slik effekt er derfor forventet (1).

Konklusjon

Nedsatt seksualfunksjon er svært vanlig hos menn med kronisk koronar hjertesykdom og forekommer muligens hos så mange som 75 prosent. Hvorvidt det er alder og sykdom eller legemidler som er årsak, er ikke alltid lett å fastslå og dysfunksjonen kan også ha forskjellige patofysiologiske årsaker. Dokumentasjonen for antihypertensivas påvirkning av seksualfunksjon er begrenset, men for enkelte klasser, som diuretika og betablokkere, kan virkemekanismen gi en fysiologisk forklaring. Godt kontrollerte dobbeltblinde placebokontrollerte studier gir lavere insidens enn andre kilder for bl.a. betablokkere og tiazider. Det er så langt ikke vist at angiotensin-II-antagonister er bedre enn f.eks. ACE-hemmere og enkelte kalsiumkanalblokkere. Sparsomme data tyder imidlertid på at blokkering av angiotensin-II kan føre til bedring i erektil funksjon.

Referanser

1. Tomas DR. Medications and sexual function. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 553-62.
2. Keene LC et al. Drug-related erectile dysfunction. *Adv Drug React Toxicol Rev* 1999; 18(1): 5-24.
3. Drugdex® System. Drug consult. Drug-induced sexual dysfunction. MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 118 expires 12/03.
4. Moulik PK, Hardy KJ. Hypertension, anti-hypertensive drug therapy and erectile dysfunction in diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(4): 290-3.
5. Ferrario CM. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens* 2002; IV(VI): 424-32.
6. Ko DT, Herbert PR, Coffey CS et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7.
7. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24: 1928-32.
8. Gryglewski RJ, Swies J, Uraz W et al. Mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitor induced thrombolysis in Wistar rats. *Thromb Res* 2003; 110: 323-9.
9. Kalinowski L, Matys T, Chabielska E et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension* 2002; 40: 521-7.

Kirsten Myhr, leder, cand.pharm., MPH

RELIS Øst legemiddelinformasjonscenter

Odd Brørs, seksjonsoverlege, dr.med.

Seksjon for klinisk farmakologi og toksikologi, Ullevål universitetssykehus