

ALPROSTADIL IN ERECTILE DYSFUNCTION

Dhasanai Suriyachan

Armed Forces Research Institute of Medical Sciences, Rajvithi Road, Bangkok 10400, THAILAND

ABSTRACT

The underlying rationale behind pharmacotherapy of erectile dysfunction is to employ drugs that impair contraction or augment relaxation of the cavernous smooth muscle. At present, however, drugs that produce latter effect are more popular than the other. Among these, transurethral alprostadil (synthetic PGE₁ ; MUSE®) and sildenafil (Viagra®) are widely used for the treatment of erectile dysfunction. Transurethral administration of alprostadil at doses ranging from 125-1000 µg is effective in about 60% of patients regardless of the etiology of erectile dysfunction. The most common adverse event reported in approximately 30% of patients was penile pain. This pain was usually mild and only small proportion of patients discontinued the treatment because of it. Minor urethral trauma was found as high as 5% in some reports due to inappropriate administration technique. Such events can be minimized by proper counseling. Other side effects occurred in less than 5% of patients include dizziness and hypotension. Prolonged erection and penile fibrosis were rarely observed. Since the U.S. FDA approval in November 1996, approximately 1.0 million prescriptions for transurethral alprostadil have been filled. The average patient age is 60 years, and approximately 44% of patients have cardiovascular disease. Only one death in association with alprostadil has been reported to the U.S. FDA compared with 30 deaths in patients using sildenafil. More than 2.5 million prescriptions for this drug have been written since its approval by the U.S. FDA in March 1998. Therefore, the exposure-adjusted incidence of drug-associated death with alprostadil seems to be lower than that reported for sildenafil. Reasons for this apparent discrepancy remain unclear. From efficacy and safety standpoint, transurethral alprostadil should be considered as one of the therapeutic options for erectile dysfunction. **Key words :** erectile dysfunction, alprostadil, sildenafil

Address correspondence and reprint requests to: Col. Dhasanai Suriyachan PhD, AFRIMS, 315/6 Rajvithi Road, Bangkok 10400, THAILAND

ภาวะองคชาตไม่แข็งตัว(erectile dysfunction) เป็นความบกพร่องทางเพศชนิดหนึ่งที่อวัยวะเพศชายไม่สามารถแข็งตัวเต็มที่ หรือไม่แข็งพอที่จะร่วมเพศได้ ภาวะดังกล่าวอาจเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าภาวะกามตายด้าน (impotence)¹ ภาวะองคชาตไม่แข็งตัวอาจเกิดจากปัญหาทางร่างกายและ/หรือทางจิตใจ สาเหตุทางร่างกายมีหลายประการ เช่น โรคหรือภาวะผิดปกติบางอย่าง (โรคติดเชื้อ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคตับ โรคไตและระบบทางเดินปัสสาวะ โรคเกี่ยวกับระบบประสาท โรคเกี่ยวกับต่อมไร้ท่อ ฯลฯ) อายุ พันธุกรรม โภชนาการ ยา และสารเคมี การผ่าตัด รังสีรักษา การได้รับบาดเจ็บ ฯลฯ สาเหตุทางจิตใจมักสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยไม่สามารถแสดงสัญชาตญาณทางเพศออกมาได้เนื่องจากความรู้สึกกลัว โกรธ หรือเป็นข้อห้ามทางศีลธรรม นอกจากนี้ยังมีความรู้สึกที่ตนเองไม่เป็นที่รักของผู้อื่น มีความรู้สึกไม่ไว้วางใจคนอื่น บางรายมีความวิตกกังวลซึ่งเป็นผลจากความขัดแย้งภายในจิตใจตั้งแต่วัยเด็กเกี่ยวกับเรื่องเพศ ชีวิตสมรสและความเป็นบิดามารดา เช่น ถูกอบรมเลี้ยงดูอย่างเข้มงวด กวดขันในเรื่องเพศ ถูกสั่งสอนว่าเรื่องเพศเป็นสิ่งสกปรกและน่ารังเกียจ¹

เนื่องจากภาวะองคชาตไม่แข็งตัวไม่ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิต และอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุ ผู้ที่ประสบปัญหาดังกล่าวจำนวนไม่น้อยจึงไม่ขอความช่วยเหลือทางการแพทย์ อย่างไรก็ตามภาวะนี้ทำให้เกิดความวิตกกังวลเมื่อนานเข้าจะเกิดอาการซึมเศร้า ซึ่งอาจนำไปสู่ความไม่ปรองดองในชีวิตสมรส และการแตกแยกของครอบครัวในที่สุด

การบำบัดรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัวมีหลายวิธี เช่น การบำบัดทางจิตเพศ (psycho-sexual therapy) การใช้ยา การใช้อุปกรณ์สุญญากาศ และการผ่าตัด² การจะเลือกใช้วิธีใดขึ้นกับการวินิจฉัยถึงสาเหตุของอาการอวัยวะเพศไม่แข็งตัวและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นดุลยพินิจของแพทย์

การควบคุมการแข็งตัวขององคชาต

การแข็งตัวขององคชาตเป็นกระบวนการอันซับซ้อนซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบต่างๆ คือ ระบบประสาท ระบบกล้ามเนื้อเรียบ ระบบไหลเวียนเลือด และระบบฮอร์โมน³ ความบกพร่องของระบบใดระบบหนึ่งหรือหลายระบบรวมกันจะนำไปสู่ภาวะองคชาตไม่แข็งตัว ระบบประสาทที่ควบคุมการแข็งตัวหรือการอ่อนตัวขององคชาตประกอบด้วยระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย⁴ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสมองส่วน hypothalamus บริเวณ medial preoptic area (MPOA) และ paraventricular nucleus (PVN) ทำหน้าที่เป็น integration center ซึ่งเกี่ยวข้องกับความรู้สึกทางเพศและการแข็งตัวขององคชาต^{5,6} โดยมีสารส่งกระแสประสาท (neurotransmitters) หลายชนิดที่มีบทบาทในการทำให้เกิดภาวะดังกล่าว ตัวอย่างเช่น การกระตุ้น D₂ receptors ของ dopamine โดยยาพวก apomorphine ทำให้เกิดการแข็งตัวขององคชาตในคนปกติและในผู้เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ^{7,8} แต่ผลการรักษาของยานี้ไม่ค่อยแน่นอนและยาทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์หลายอย่าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม และวิงเวียน จึงไม่

นิยมใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว ต่อมาพบว่าผลของ apomorphine ถูกยับยั้งได้โดย oxytocin antagonists^{9,10} และ dopamine antagonists ไม่สามารถยับยั้งผลในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัว เมื่อฉีด oxytocin เข้าใน PVN¹¹ จึงสรุปได้ว่า apomorphine ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่งของ oxytocin จากเซลล์ประสาท และผลของ dopamine ในการทำให้องคชาตแข็งตัวเกิดจากการที่สารดังกล่าวกระตุ้น oxytocinergic neurons ใน PVN^{12,13} ผลของ oxytocin อาจเกิดขึ้นโดยผ่านสารส่งกระแสประสาทที่มีฤทธิ์ค่อนข้างแรงในการกระตุ้นการแข็งตัวขององคชาต คือ nitric oxide (NO) เพราะมีหลักฐานว่า dopamine agonists เพิ่มการสร้าง NO ใน PVN ซึ่งสัมพันธ์กับการแข็งตัวของอวัยวะเพศ นอกจากนี้สารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase ซึ่งควบคุมการสร้าง NO สามารถต้านฤทธิ์ของ apomorphine และ oxytocin ในการทำให้เกิดการแข็งตัวขององคชาต^{14,15}

สารส่งกระแสประสาทในสมองอีกชนิดหนึ่งที่มีบทบาทต่อพฤติกรรมทางเพศ คือ norepinephrine การกระตุ้น α_2 -adrenoceptors ทำให้ความต้องการทางเพศในหนูเพศผู้ลดลง^{16,17} การให้สารที่ยับยั้ง receptors ดังกล่าวเช่น yohimbine จะกระตุ้นความต้องการทางเพศและการแข็งตัวขององคชาต^{16,18,19} ได้มีการนำ yohimbine มาทดลองใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว แต่ผลที่ได้ไม่เป็นที่น่าพอใจนัก^{20,21} ดังนั้นบทบาทของ α_2 -adrenoceptors และ

norepinephrine ในสมองต่อการควบคุมการแข็งตัวขององคชาตจึงไม่เด่นชัด

สารส่งกระแสประสาทอีกตัวหนึ่งที่มีผลต่อพฤติกรรมทางเพศ คือ 5-hydroxy-tryptamine (5-HT; serotonin) แต่บทบาทของสารนี้ต่อความรู้สึกทางเพศและการแข็งตัวขององคชาตค่อนข้างสลับซับซ้อน เพราะ receptors ของ 5-HT มีหลายชนิด กระจายอยู่ตามส่วนต่างๆของสมอง นอกจากนี้สัตว์ทดลองชนิดต่างๆ ตอบสนองต่อผลของสารดังกล่าวต่างกันไป²² ดังนั้น 5-HT อาจมีผลกระตุ้นหรือยับยั้งสมรรถภาพทางเพศ ขึ้นกับการจับของสารนี้กับ receptor ว่าเป็น receptor ชนิดใดและที่บริเวณใดของสมอง

เมื่อมีสิ่งเร้าทางเพศ กระแสประสาทจากสมองจะถูกส่งไปที่ศูนย์ควบคุมการแข็งตัวขององคชาต (erection center) ในไขสันหลังบริเวณ T11-L2 และ S2-S4³ Pathway ที่มีต้นตอจากไขสันหลังส่วน T11-L2 เป็นระบบประสาท sympathetic ซึ่งควบคุมการอ่อนตัวของอวัยวะเพศ (detumescence) ส่วน pathway ที่มาจากไขสันหลังส่วน S2-S4 เป็นระบบประสาท parasympathetic ซึ่งเกี่ยวข้องกับการพองตัวขององคชาต (tumescence) ระบบประสาททั้งสองเป็นส่วนประกอบของ cavernous nerves ซึ่งไปเลี้ยงเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่มีลักษณะคล้ายฟองน้ำ คือ corpora cavernosa และ corpus spongiosum³

นอกจากระบบประสาทอัตโนมัติดังกล่าวมาแล้ว ยังมีระบบประสาทอีกระบบหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้และการทำงานของกล้ามเนื้อที่ควบคุมการหลั่งของน้ำกาม ระบบนี้คือ somatic pathway ซึ่ง

ประกอบด้วย dorsal nerves และ pudendal nerves

กลไกในการแข็งตัวขององคชาต คือ การหย่อนตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดง และ sinusoids ของ corpora cavernosa (cavernous smooth muscle) เมื่อกล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว หลอดเลือดแดงขยายตัว เลือดจะไหลเข้าสู่ sinusoids อย่างมาก ทำให้ sinusoids มีขนาดใหญ่ขึ้น เป็นผลให้อวัยวะเพศพองตัวขึ้น sinusoids จะกดหลอดเลือดดำที่อยู่ระหว่าง sinusoids ให้ตีบลง ทำให้เลือดไหลออกไม่ได้ เลือดจึงถูกขังอยู่ภายในเนื้อเยื่อขององคชาต ทำให้อวัยวะดังกล่าวแข็งตัวพร้อมที่จะมีเพศสัมพันธ์ได้ การทำงานของกล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศถูกควบคุมโดยสารส่งกระแสประสาทของระบบประสาทอัตโนมัติ และสารอื่นๆที่ถูกสร้างขึ้นในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบและในเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelium)

ในส่วนของระบบประสาท para-sympathetic ที่ควบคุมการแข็งตัวของอวัยวะเพศชาย มีสารส่งกระแสประสาทที่เกี่ยวข้องคือ acetylcholine, nitric oxide, และ vasoactive intestinal polypeptide (VIP)³ Acetylcholine อาจไม่มีผลโดยตรงต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศเพราะการให้ atropine ไม่มีผลยับยั้งการแข็งตัวขององคชาตเมื่อถูกกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าในสัตว์ทดลอง²³ หรือโดยสิ่งเร้าอารมณ์เพศในคน²⁴ อย่างไรก็ตาม acetylcholine มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของ corpora cavernosa คลายตัว ซึ่งนำไปสู่การแข็งตัวของอวัยวะเพศเมื่อมีเซลล์บุผนังหลอดเลือดอยู่ด้วย^{25,26} ผลดังกล่าวถูก

ขัดขวางโดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS)^{27,28} จึงสรุปได้ว่า acetylcholine กระตุ้นเซลล์บุผนังหลอดเลือดให้หลั่ง NO ซึ่งเป็นสารส่งกระแสประสาทที่มีบทบาทสำคัญในการทำให้องคชาตแข็งตัว²⁹⁻³¹ เมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ NO ที่ถูกหลั่งจากปลายประสาทพวก non-adrenergic-noncholinergic (NANC)^{32,33} และเซลล์บุผนังหลอดเลือดจะผ่านเข้าไปในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและไปกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase ซึ่งเปลี่ยน GTP ให้เป็น cGMP^{29,34} สารนี้ทำหน้าที่เป็น second messenger ทำให้ระดับของแคลเซียมในเซลล์ลดลง ซึ่งเป็นกุญแจสำคัญที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของ corpora cavernosa หย่อนตัว ซึ่งนำไปสู่การแข็งตัวของอวัยวะเพศ^{29,35} กลไกที่แท้จริงในการลดระดับแคลเซียมโดย NO-cGMP ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ protein kinase G (PKG) ซึ่งควบคุมระบบต่างๆที่มีผลต่อระดับแคลเซียมในเซลล์ เช่น calcium และ potassium channels และ gap junctions³⁵ การลดลงของระดับแคลเซียมในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของกล้ามเนื้อดังกล่าว เช่น phosphorylase b kinase และ myosin light chain kinase^{36,37} เป็นเหตุให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว cGMP ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น GMP โดยเอนไซม์ phosphodiesterase (PDE) ซึ่งเป็น isozyme เอนไซม์ที่พบมากและมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลง cGMP โดยเนื้อเยื่อของ องคชาตคือ PDE5 ข้อมูลดังกล่าวนำไปสู่การพัฒนาที่ใช้ในภาวะอวัยวะ

เพศไม่แข็งตัว คือ sildenafil (Viagra®) ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ PDE5^{38,39}

บทบาทของ VIP ต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศไม่เด่นชัดเหมือนกับผลของ NO VIP ถูกหลั่งจาก NANC เช่นเดียวกับ NO⁴⁰ และทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศของสัตว์ทดลองบางชนิด เช่น กระต่าย หย่อนตัว⁴⁰ แต่การฉีดสารดังกล่าวเข้าในองคชาตของคนปกติหรือผู้ที่เสื่อมสมรรถภาพทางเพศไม่ทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวพอที่จะร่วมเพศได้⁴¹⁻⁴³ อย่างไรก็ตาม การให้ VIP ด้วยขนาดที่สูงขึ้นร่วมกับยาอื่นๆ เช่น phentolamine ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง α -adrenoceptors ในสมองและในกล้ามเนื้อเรียบขององคชาต² ทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวพอที่จะมีเพศสัมพันธ์ได้^{44,45}

ในส่วนของระบบประสาท sympathetic มี norepinephrine เป็นสารส่งกระแสประสาทที่สำคัญ ระบบประสาทนี้ควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดงและ sinusoids ทำให้เลือดไหลเข้าสู่เนื้อเยื่อของอวัยวะเพศจำนวนไม่มากนัก องคชาตจึงอยู่ในสภาพอ่อนตัว ในภาวะปกติ^{25,46} receptors ที่มีบทบาทสำคัญต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศ คือ α_1 -adrenoceptors ส่วนบนกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดแดง คือ α_1 - และ α_2 -adrenoceptors⁴⁷ การจับ α_1 -adrenoceptors บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ corpora cavernosa โดย norepinephrine จะกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C ให้เปลี่ยน phosphatidylinositol ซึ่งอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเป็น inositol triphosphate

(IP₃) และ diacylglycerol (DAG) ซึ่งทำหน้าที่เป็น second messengers IP₃ จะกระตุ้นให้แคลเซียมออกจาก mitochondria และ endoplasmic reticulum ส่วน DAG จะกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase C (PKC) ซึ่งควบคุมการทำงานของ calcium และ potassium channels และ gap junctions³⁵ เป็นผลให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ การให้ยาที่ยับยั้งเฉพาะ α_1 -adrenoceptors เช่น prazosin หรือยาที่ยับยั้งทั้ง α_1 และ α_2 -adrenoceptors เช่น phentolamine โดยฉีดเข้าในองคชาตจะทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวและแข็งตัวได้⁴⁷ ยาเหล่านี้ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว โดยใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น prostaglandin E₁^{48,49}

นอกจากสารส่งกระแสประสาทต่างๆ ที่กล่าวมาแล้ว ยังมีสารอื่นๆ ที่มีบทบาทต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศ ตัวอย่างเช่น prostaglandins (PGs) ซึ่งเนื้อเยื่อขององคชาตสังเคราะห์ PGs ได้หลายชนิด^{50,51} นอกจากนี้ยังพบเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลง PGs คือ prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase ในเนื้อเยื่อดังกล่าวด้วย⁵² จากการศึกษาพบว่า PGE₁ และ PGE₂ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่ถูกทำให้หดตัวโดย norepinephrine หรือ PGF_{2 α} คลายตัวได้โดย PGE₁ ออกฤทธิ์แรงกว่า PGE₂^{53,54} การทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวของ PGEs เกิดจากการจับของสารดังกล่าวกับ receptors บนเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่ง coupled อยู่กับ regulatory G protein (G_i)⁵⁵ เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ adenylyl cyclase

ซึ่งควบคุมการเปลี่ยน ATP ให้เป็น cAMP cAMP จะไปกระตุ้นเอนไซม์อีกตัวหนึ่ง คือ cAMP-dependent protein kinase A (PKA) ซึ่งจะไปยับยั้ง calcium channels และ gap junctions ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์ลดลง^{35,56} นอกจากนี้ยังพบว่า PGE₁ ขัดขวางการหลั่งของ norepinephrine จาก adrenergic nerves⁵⁷ ผลดังกล่าวนำไปสู่การคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

ALPROSTADIL

ได้มีการนำ PGE₁ มาใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว PGE₁ ที่ได้จากการสังเคราะห์มีชื่อเรียกว่า alprostadil² ในระยะแรกยานี้อยู่ในรูปของยาฉีดเข้าเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศ (intra-cavernous injection; Caverject®) ขนาดที่ใช้อยู่ระหว่าง 1-40 ไมโครกรัม⁵⁸ ภาวะองคชาตไม่แข็งตัวที่เกิดจากการบาดเจ็บของกระดูกสันหลังตอบสนองต่อยานี้ค่อนข้างดีโดยใช้อย่างขนาดต่ำๆ เพียง 1 หรือ 2 ไมโครกรัม⁵⁹ จากการรวบรวมข้อมูลของคณะผู้วิจัยจำนวน 5 คณะ ที่ศึกษาผลของ alprostadil ในผู้ป่วยกามตายต่ำจำนวน 618 คน โดยใช้ขนาด 10 หรือ 20 ไมโครกรัม พบว่าได้ผลร้อยละ 61.0-79.0 เฉลี่ยร้อยละ 71.0 อวัยวะเพศจะเริ่มแข็งตัวหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 10 นาที และแข็งอยู่เป็นเวลา 0.5-6 ชม. (ประมาณ 2 ชม.โดยเฉลี่ย)⁵⁸ ผลของยาลดลงในผู้ป่วยโรคเบาหวาน^{60,61} หรือมีภาวะเลือดซึมออกทางหลอดเลือดดำในอวัยวะเพศ (venous leakage)⁶⁰ Alprostadil เป็นยาฉีดเข้า องคชาตเพื่อรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัวมานานแรกที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะ

กรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา²

อย่างไรก็ดี alprostadil ในรูปของยาฉีดก็มีข้อเสียหลายประการ เช่น การยอมรับของผู้ป่วย ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ไม่ยอมรับการรักษาเพราะกลัวเจ็บหรือเกรงว่าจะเกิดอันตรายจากการฉีดยาเข้าในอวัยวะเพศ ผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองต่อยา นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดองคชาต ซึ่งพบบ่อยกว่าอาการอื่นๆ โดยพบตั้งแต่ร้อยละ 16.8-80.0⁶²⁻⁶⁷ ห้อเลือด (ร้อยละ 1.5-8.0)^{62,66} อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ (นานกว่า 4 ชม.; ร้อยละ 1.3-6.0)^{58,62,66} การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย (ร้อยละ 2.0)⁶⁶ เนื่องจากผลเสียต่างๆ ดังกล่าวมาแล้ว ทำให้อัตราการเลิกใช้ยาภายใน 6 เดือนแรกค่อนข้างสูง ประมาณร้อยละ 70.0^{68,69} ต่อมาได้มีการปรับปรุงรูปแบบและวิธีการให้ยา โดยให้ทางท่อปัสสาวะ (Medicated Urethral System for Erection; MUSE®)⁷⁰ ด้วยยา alprostadil ในรูปกึ่งของแข็งได้รับการบรรจุในอุปกรณ์สำหรับสอดยาทำด้วยพลาสติก การให้ยาทางท่อปัสสาวะ ยาจะถูกดูดซึมผ่านเซลล์บุท่อปัสสาวะเข้าสู่เนื้อเยื่อ corpus spongiosum ซึ่งห่อหุ้มท่อปัสสาวะอยู่ จากนั้นยาจะกระจายเข้าสู่ corpora cavernosa ทางหลอดเลือดที่เชื่อมระหว่างส่วนทั้งสองขององคชาต^{71,72} การดูดซึมยาจากท่อปัสสาวะเกิดขึ้นค่อนข้างเร็วโดยประมาณร้อยละ 80.0 ของขนาดที่ให้ถูกดูดซึมภายใน 10 นาที⁷³ Alprostadil ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase ในเนื้อเยื่อ corpora cavernosa ท่อปัสสาวะและต่อมลูกหมาก

^{52, 73, 74} ปริมาณร้อยละ 96.0 ของ alprostadil ที่ให้โดยการฉีดเข้าอวัยวะเพศ ด้วยขนาด 20 ไมโครกรัมถูกเปลี่ยนแปลง ภายใน 60 นาที การให้ยาโดยวิธีดังกล่าวไม่ ทำให้ความเข้มข้นของ PGE₁ ในกระแส เลือดเพิ่มขึ้น⁷⁴

จากการศึกษาผลของการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะในผู้ป่วยภาวะ องค์กรขาดไม่แข็งตัวจากสาเหตุต่างๆ จำนวน 2,212 คน โดยคณะผู้วิจัยจำนวน 4 คณะ⁷⁵⁻⁷⁸ พบสรุปได้ดังนี้ ยาสามารถทำให้ อวัยวะเพศแข็งตัวเพียงพอที่จะร่วมเพศได้ (ค่า Erection Assessment Scale, EAS ตั้ง แต่ 4 ขึ้นไป)^{79, 80} หรือสามารถมีเพศ สัมพันธ์ได้อย่างน้อย 1 ครั้งเมื่อกลับไป รักษาตัวเองที่บ้านตลอดช่วงเวลาของการ ศึกษา (0.5-3 เดือน) ร้อยละ 49.2-70.3 (เฉลี่ยร้อยละ 62.3) เมื่อทดสอบที่คลินิก และระหว่างร้อยละ 57.1-69.0 (เฉลี่ยร้อย ละ 63.7) เมื่อประเมินที่บ้าน ขนาดของยา ที่ใช้มี 4 ขนาดคือ 125, 250, 500 และ 1000 ไมโครกรัม⁷⁵⁻⁷⁸ ระยะเวลาที่ยาเริ่ม ออกฤทธิ์และให้ผลสูงสุดมีค่าประมาณ 7 และ 21-24 นาทีหลังให้ยาตามลำดับ⁷⁶ อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นตาม ขนาดของยา⁷⁵⁻⁷⁷ เช่นเดียวกับระยะเวลาใน การออกฤทธิ์^{75, 76} นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะได้ผลกับผู้ป่วย ปริมาณร้อยละ 58.0-68.0 ที่เคยถอนตัว หรือประสบความล้มเหลวจากการใช้ยาฉีด เข้าอวัยวะเพศ⁸¹

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวดองคชาต พบร้อยละ 12.5-38.9

ของผู้ป่วย⁷⁶⁻⁷⁸ หรือร้อยละ 9.1-18.3 ของ จำนวนครั้งของการให้ยา^{75, 76, 78} แต่ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง ผู้ป่วยสามารถใช้ยาต่อ ไปได้^{75, 76} อาการอื่นๆที่พบบ่อยเช่น ความดัน เลือดต่ำ (ร้อยละ 0.4-3.3) วิงเวียน (ร้อย ละ 0.9-2.4) การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะมี เลือดออกเล็กน้อย (ร้อยละ 0.6-5.1) อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ (ร้อยละ 0.6-1.5) ไม่พบการติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะหรือการเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย อุบัติ การณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ เช่น ปวด องค์กรขาดและความดันเลือดต่ำขึ้นกับขนาด ของยา^{75, 76} Alprostadil ที่ความเข้มข้น ประมาณ 5-10 เท่าของความเข้มข้นของยา ในท่อปัสสาวะไม่มีผลต่อการเคลื่อนที่ การมี ชีวิตและความแข็งแรงของเยื่อของเชื้ออสุจิ⁸²

จากการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัย ในการใช้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะในผู้ ป่วยที่มีภาวะองค์กรขาดไม่แข็งตัวจำนวน 2,591 คน โดยศูนย์วิจัยต่างๆทั้งในสหรัฐ และยุโรปเป็นเวลา 2 ปี พบอุบัติการณ์ของ อาการอันไม่พึงประสงค์ดังนี้⁸³ ปวดอวัยวะ เพศ (ร้อยละ 29.0) การบาดเจ็บของท่อ ปัสสาวะมีเลือดออกเล็กน้อย (ร้อยละ 5.0) ความดันเลือดต่ำ (ร้อยละ 3.0) วิงเวียน (ร้อยละ 2.0-4.0) การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย (ร้อยละ 1.4) อวัยวะเพศแข็งตัวนานกว่า 6 ชม. (< ร้อยละ 0.1) การติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะ (ร้อยละ 1.4) ซึ่งใกล้เคียงกับอัตรา การติดเชื้อดังกล่าวที่เกิดขึ้นเองในคนปกติ กลุ่มอายุเดียวกัน⁸³ จะเห็นได้ว่าอาการอันไม่ พึงประสงค์ส่วนใหญ่จากการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะ เป็นผลเฉพาะที่ คือเกิดขึ้น ภายในองคชาตของผู้ที่ได้รับยา

จากข้อมูลข้างต้นพอสรุปได้ว่า การใช้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัวให้ผลต่ำกว่าการให้ยาโดยการฉีดเข้าอวัยวะเพศ แม้ว่าบางรายงานพบประสิทธิผลของยาก่อนข้างต่ำ คือได้ผลเพียงร้อยละ 49.2 เมื่อประเมินที่คลินิกโดยใช้ค่า EAS ตั้งแต่ 4 เป็นจุดตัด แต่มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 63.6 ที่สามารถมีเพศสัมพันธ์ได้⁷⁵ แสดงว่าผู้ป่วยบางรายที่มีค่า EAS ต่ำกว่า 4 องคชาตก็แข็งตัวพอที่จะร่วมเพศได้ ในด้านการยอมรับของผู้ป่วย การให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะน่าจะได้รับการยอมรับมากกว่าการฉีดยาเข้าทางอวัยวะเพศ เพราะให้สะดวกกว่าและไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวดจากการฉีดยา นอกจากนี้การให้ยาทางท่อปัสสาวะทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์บางอย่างน้อยกว่าการฉีด เช่น อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยและห่อเลือด อย่างไรก็ตามการให้โดยวิธีดังกล่าว อาจทำให้เกิดผลเสียบางอย่างน้อยกว่าการให้โดยการฉีด เช่น การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะ ความดันเลือดต่ำ และวิงเวียน สำหรับอุบัติการณ์ของการปวดองคชาตจากการให้ยาโดยวิธีการทั้ง 2 แบบไม่ต่างกันอย่างชัดเจน การที่อุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าวค่อนข้างสูงจากการใช้ alprostadil เนื่องจาก PGE_1 กระตุ้น pain receptors ให้ไวมากขึ้นต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดอาการปวด⁸⁴ การให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะควรปรับขนาดให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อหลีกเลี่ยงอาการอันไม่พึงประสงค์ เช่น ความดันเลือดต่ำ และควรแนะนำผู้ป่วยให้ใช้ยาอย่างถูกวิธีเพื่อลดอุบัติการณ์ของการบาดเจ็บของท่อปัสสาวะซึ่งมัก

พบเมื่อผู้ป่วยนำยาไปใช้ที่บ้าน^{76,85} ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของอวัยวะเพศ เช่น ท่อปัสสาวะตีบหรือมีการติดเชื่อในท่อปัสสาวะ หัวองคชาตอักเสบ (balanitis) อวัยวะเพศโค้งงอหรือมีช่องเปิดของท่อปัสสาวะผิดปกติ (hypospadias) ในผู้ที่มีภาวะผิดปกติของเม็ดเลือดแดง (sickle cell) มีเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดมากเกินไป และ multiple myeloma เพราะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวนานผิดปกติ^{2,85} การมีเพศสัมพันธ์กับหญิงตั้งครรภ์ยกเว้นในรายที่สวมถุงยางอนามัย และในผู้ที่แพทย์ไม่แนะนำให้มีกิจกรรมทางเพศ⁸⁶

ปัจจุบันยาที่ใช้ในภาวะองคชาตไม่แข็งตัวที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากคือ sildenafil เพราะใช้สะดวกเนื่องจากเป็นยากินและให้ผลการรักษาค่อนข้างดี³⁹ อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะ หน้าแดง อาหารไม่ย่อย ที่พบรองลงมาคือ เยื่อจมูกอักเสบ และการรบกวนการมองเห็น³⁹ อุบัติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นตามขนาดของยา³⁹ นับตั้งแต่ sildenafil ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนมีนาคม 2541 มีใบสั่งสำหรับยานี้จำนวนมากถึง 2.5 ล้านใบ⁸⁶ และมีรายงานการเสียชีวิตของผู้ป่วยจำนวน 30 รายที่อาจเกี่ยวข้องกับการใช้ยาดังกล่าว สาเหตุของการตายส่วนใหญ่มาจากความผิดปกติของระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือด เช่น หัวใจและปอดหยุดทำงาน กล้ามเนื้อหัวใจตาย และ stroke⁸⁶ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างรุนแรง ไม่ควรใช้ยานี้ รวมทั้งผู้ที่กำลังได้รับยา

พวก organic nitrates ซึ่ง sildenafil เสริมฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของยาสูบดังกล่าวซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงตายได้ นอกจากนี้ผู้ที่มิโรคหรือภาวะผิดปกติของจอตา (retina) ต้องระมัดระวัง โดยเฉพาะการใช้ยานี้ในระยะยาว⁶⁶

สำหรับ alprostadil ชนิดใส่ทางท่อปัสสาวะ หลังจากได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนพฤศจิกายน 2539 จนถึงปัจจุบันได้มีใบสั่งยานี้แล้วประมาณ

1.0 ล้านใบ สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 60 ปี และประมาณร้อยละ 44.0 มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย มีรายงานว่าผู้ป่วยเสียชีวิตที่อาจเกิดจากใช้ alprostadil จำนวน 1 ราย (FDA MedWatch) อุบัติการณ์ของการตายจากการใช้ยานี้ต่ำกว่าการใช้ sildenafil ซึ่งยังไม่ทราบเหตุผลที่แน่ชัด เมื่อพิจารณาในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย alprostadil น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว

เอกสารอ้างอิง

1. ไพรรัตน์ พุทธชาติคุณากร, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์. เล่มที่ 1 พิมพ์ครั้งที่ 2. เชียงใหม่: ธนบรรณการพิมพ์, 2534.
2. Lue TF, Broderick G. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In : Walsh PC, et al., editors. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998:1181-1214.
3. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In : Walsh PC, et al., editors. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia : W.B.Saunders, 1998:1157-1179.
4. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, et al. Neural control of penile erection. Urol Clin N Amer 1995; 22: 747-766.
5. Sachs BD, Meisel RL. The physiology of male sexual behavior. In : Knobil E, Neill JD, Ewing LL, editors. The Physiology of Reproduction. New York : Raven Press, 1988; 1393-1423.
6. Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. Neuroscience 1993; 55: 263-280.
7. Danjou P, Alexandre L, Warot D, et al. Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 733-739.
8. Heaton JPW, Morales A, Adams MA, et al. Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. Urology 1995 ; 45 : 200-206.
9. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. Eur J Pharmacol 1989; 164:565.
10. Melis MR, Stancampiano R, Argiolas A. Hippocampal oxytocin mediates apomorphine-induced penile erection and yawning. Pharmacol Biochem Behav 1992; 42: 61-66.
11. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Oxytocin-induced penile erection and yawning : site of action in the brain. Brain Res 1986 ; 398 : 259-265.
12. Argiolas A. Oxytocin stimulation of penile erection. Pharmacology, site, and mechanism of action. Ann NY Acad Sci 1992; 652: 194-203.
13. Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R. Role of central oxytocinergic pathways in the expression of penile erection. Regul Peptides 1993; 45:139-142.
14. Melis MR, Succu S, Argiolas A. Dopamine agonists increase nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus : correlation with penile erection and yawning. Eur J Neurosci 1996; 8: 2056-2063.

15. Melis MR, Argiolas A. Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res Bull* 1993; 32: 71-74.
16. Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Evidence for the modulation of sexual behavior by α -adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology* 1985; 41: 36-43.
17. Benelli A, Arletti R, Basaglia R, et al. Male sexual behaviour : further studies on the role of α 2-adrenoceptors. *Pharmacol Res* 1993; 28: 35-45.
18. Smith ER, Lee RL, Schnur SL, et al. Alpha-2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior. I. Mating behavior. *Physiol Behav* 1987; 41: 7-14.
19. Smith ER, Lee RL, Schnur SL, et al. Alpha-2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior. II. Erectile and ejaculatory reflexes. *Physiol Behav* 1987; 41: 15-20.
20. Morales A, Condra M, Owen JA, et al. Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence ? Results of a controlled trial. *J Urol* 1987; 137: 1168-1172.
21. Susset JG, Tessier CD, Wincze J, et al. Effect of yohimbine hydrochloride on erectile impotence : a double-blind study. *J Urol* 1989; 141: 1360-1363.
22. de Groat WC, Booth AM. Neural control of penile erection. In : Maggi CA, editor. *The Autonomic Nervous System. Nervous Control of the Urogenital System*. London: Harwood, 1993: 465-513.
23. Stief C, Benard F, Bosch R, et al. Acetylcholine as a possible neurotransmitter in penile erection. *J Urol* 1989; 141: 1444-1448.
24. Wagner G, Uhrenholdt A. Blood flow measurement by the clearance method in the human corpus cavernosum in the flaccid and erect states. In: Zornigotti AW, Rossi G, editors. *Vasculogenic Impotence*. Springfield : Charles C. Thomas, 1980: 41-46.
25. Hedlund H, Andersson KE. Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol* 1985; 5: 81-88.
26. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, et al. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254 : H459-H467.
27. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Basal and acetylcholine-stimulated nitric oxide formation mediates relaxation of rabbit cavernous smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 1429-1433.
28. Azadzi KM, Kim N, Brown ML, et al. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol* 1992; 147: 220-225.
29. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 843-850.
30. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Characterization of inhibitory neurotransmission in the isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *J Physiol (Lond.)* 1992; 449: 295-311.
31. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, et al. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1992; 147: 1650-1655.
32. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, et al. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 112-118.
33. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90-94.
34. Sparwasser C, Drescher P, Will JA, et al. Smooth muscle tone regulation in rabbit cavernosal and spongiosal tissue by cyclic AMP- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *J Urol* 1994; 152: 2159-2163.
35. Christ GJ. The penis as a vascular organ. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 727-745.
36. Johnson RM, Lincoln TM. Effects of nitroprusside, glyceryl trinitrate, and 8-bromo cyclic GMP on phosphorylase a formation and myosin light chain phosphorylation in rat aorta. *Mol Pharmacol* 1985; 27: 333-342.
37. Lincoln TM, Laks J, Johnson RM. Ultraviolet radiation-induced decreases in tension and phosphorylase a formation in rat aorta. *J Cyclic Nucleotide Prot Phosphor Res* 1985; 10: 525-533.

38. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 47 - 52.
39. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397 - 1404.
40. Kim YC, Kim JH, Davies MG, et al. Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1995; 153: 807 - 810.
41. Wagner G, Gerstenberg T. Intracavernous injection of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) does not produce erection in man per se. *World J Urol* 1987; 5: 17-177.
42. Kiely EA, Bloom SR, Williams G. Penile response to intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide alone and in combination with other vasoactive agents. *Br J Urol* 1989; 64: 191-194.
43. Roy JB, Petrone RL, Said SI. A Clinical trial of intracavernous vasoactive intestinal peptide to induce penile erection. *J Urol* 1990; 143: 302-304.
44. Gerstenberg TC, Metz P, Ottesen B, et al. Intracavernous self-injection with vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine in the management of erectile failure. *J Urol* 1992; 147: 1277-1279.
45. Dinsmore WW, Alderdice DK. Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intra-cavernosal agents. *Br J Urol* 1998; 81: 437-440.
46. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, et al. Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol* 1990; 143: 1264-1266.
47. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
48. Eardley I. New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 122-127.
49. Peterson CA, Bennett AH, Hellstrom WJG, et al. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin and alprostadil-prazosin combinations. *J Urol* 1998; 159: 1523-1528.
50. Melman A, Maayani S, Schwartzman M. Prostaglandin synthesis as a putative biochemical correlate of spontaneous myotonic oscillations in the isolated human penile erectile tissue. *J Urol* 1986; 135: 361A.
51. Barada JH, McKimmy RM. Vasoactive pharmacotherapy. In: Bennett AH, editor. *Impotence :diagnosis and management of erectile dysfunction*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994: 229- 250.
52. Roy AC, Adaikan PG, Sen DK, et al. Prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase activity in human penile corpora cavernosa and its significance in prostaglandin-mediated penile erection. *Br J Urol* 1989; 64: 180-182.
53. Hedlund H, Andersson KE. Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J Urol* 1985; 134: 1245-1250.
54. Kirkeby HJ, Andersson KE, Forman A. Comparison of the effects of prostanoids on human penile circumflex veins and corpus cavernosum tissue. *Br J Urol* 1993; 72: 220-225.
55. Ross EM. Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York : McGraw-Hill, 1996: 29-41.
56. Derouet H, Eckert R, Trautwein W, et al. Muscular cavernous single cell analysis in patients with venoocclusive dysfunction. *Eur Urol* 1994; 25: 145-150.
57. Molderings GJ, van Ahlen H, Gothert M. Modulation of noradrenaline release in human corpus cavernosum by presynaptic prostaglandin receptors. *Int J Impot Res* 1992; 4: 19-25.
58. Fallon B. Intracavernous injection therapy for male erectile dysfunction. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 833-845.
59. Earle CM, Keogh EJ, Ker JK, et al. The role of intracavernosal vasoactive agents to overcome impotence due to spinal cord injury. *Paraplegia* 1992; 30: 273-276.
60. Hwang TIS, Yang CR, Wang SJ, et al. Impotence evaluated by the use of prostaglandin E₁. *J Urol* 1989; 141: 1357-1359.
61. Valdevenito R, Melman A. Intracavernous self-injection pharmacotherapy program: analysis of results and complications. *Int J Impot Res* 1994; 6: 81 - 91.

62. Linet OI, Neff LL. Intracavernous prostaglandin E₁ in erectile dysfunction. *Clin Invest* 1994; 72: 139-149.
63. Junemann KP, Alken P. Pharmacotherapy of erectile dysfunction : a review. *Int J Impot Res* 1989; 1: 71-93.
64. Ravnik-Oblak M, Oblak C, Vodusek DB, et al. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ in impotence diabetic men. *Int J Impot Res* 1990; 2: 143-150.
65. Floth A, Schramek P. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ in combination with papaverine : enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E₁ alone. *J Urol* 1991; 145: 56 - 59.
66. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996; 334: 873 - 877.
67. Lee LM, Stevenson RWD, Szasz G. Prostaglandin E₁ versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence : a double-blind comparison. *J Urol* 1989; 141: 549 - 550.
68. Gerber GS, Levine LA. Pharmacological erection program using prostaglandin E₁. *J Urol* 1991; 146: 786 - 789.
69. Irwin MB, Kata EJ. High attrition rate with intracavernous injection of prostaglandin E₁ for impotency. *Urology* 1994; 43: 84 - 87.
70. Padma-Nathan H, Bennett A, Gesundheit N, et al. Treatment of erectile dysfunction by the medicated urethral system for erection (MUSE). *J Urol* 1995; 153: 472.
71. Vardi Y, Saenz de Tejada I. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997; 49: 749-752.
72. Tam PY, Keller T, Poppiti R, et al. Hemodynamic effects of transurethral alprostadil measured by color duplex ultrasonography in men with erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 160: 1321 - 1324.
73. Gesundheit N, Azzam SM, Balabanov G, et al. The pharmacokinetics of transurethral alprostadil (prostaglandin E₁) in men with erectile dysfunction. The 12th Congress of the European Association of Urology; Sept 1 - 4 1996 ; Paris.
74. van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, et al. Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. *J Urol* 1994; 151: 1227-1230.
75. Hellstrom WJG, Bennett AH, Gesundheit N, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the erectile response to transurethral alprostadil. *Urology* 1996; 48: 851-856.
76. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997; 336: 1-7.
77. Williams G, Abbou CC, Amar ET, et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil therapy in men with erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 889-894.
78. Costabile RA, Spevak M, Fishman IJ, et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1325-1328.
79. Waldhauser M, Schramek P. Efficiency and side effects of prostaglandin E₁ in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1988; 140: 525-527.
80. Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, et al. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ for the treatment of erectile impotence. *J Urol* 1989; 141: 323-325.
81. Engel JD, McVary KT. Transurethral alprostadil as therapy for patients who withdrew from or failed prior intracavernous injection therapy. *Urology* 1998; 51: 687-692.
82. Hellstrom WJG, Wang R, Peterson CA, et al. Effects of alprostadil and prazosin on motility, viability and membrane integrity of human sperm. *J Urol* 1998; 159: 1559 - 1562.
83. Labasky RC, Spivack AP. Transurethral alprostadil for the treatment of erectile dysfunction : two - year safety update. The 93rd Annual Meeting of the American Urological Association; May 30 - June 4 1998 ; San Diego, California.
84. Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids, Eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York : McGraw-Hill, 1996: 600-617.
85. Lue TF, Saenz de Tejada I, editors. *MUSE® (alprostadil) urethral suppository*. California : Vivus Inc., 1996.
86. Lue TF. Editorial comment. *J Urol* 1998; 160: 1945.