

SY5. ยาที่ใช้ในภาวะองคชาตไม่แข็งตัว

ทัศนัย สุริยจันทร์

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

I. Vasoactive Drugs***1. ยาฉีดเข้าในองคชาต**

- 1.1 Papaverine
- 1.2 Phentolamine
- 1.3 Prostaglandin E₁
- 1.4 Moxisylyte
- 1.5 Drug combinations

2. ยากิน

- 2.1 Phentolamine
- 2.2 Sildenafil

3. ยาสอดท่อปัสสาวะ

- 3.1 Prostaglandin E₁
- 3.2 Prazosin
- 3.3 Drug combinations

II. Miscellaneous Drugs*

- 1. Apomorphine
- 2. Naltrexone
- 3. Trazodone
- 4. Yohimbine

* partial list

Papaverine (Cerespan®)

Papaverine เป็นอัลคาลอยด์พวก benzylisoquinolines ซึ่งสกัดได้จากยางฝิ่น แต่ยานี้มีผลทางเภสัชวิทยาต่างจากสารพวกฝิ่นอื่นๆ โดยมีฤทธิ์ที่เด่นคือ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว โดยเฉพาะกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด จึงมีการนำมาใช้ในการยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดในการผ่าตัดอวัยวะดังกล่าว ต่อมาพบว่าการฉีด papaverine เข้าในอวัยวะเพศชาย ส่วน corpus cavernosum ทำให้องคชาตแข็งตัวได้ จึงได้นำมาใช้ในการรักษาภาวะอวัยวะเพศชายไม่แข็งตัว

Papaverine ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศชายและที่ผนังหลอดเลือดแดงของอวัยวะดังกล่าวลดลง ซึ่งนำไปสู่การหย่อนตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

และการแข็งตัวขององคชาตในที่สุด กลไกในการทำให้เกิดผลดังกล่าวเกิดจากการที่ papaverine ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterases ทำให้เกิดการคั่งของ cAMP และ cGMP ซึ่งทำหน้าที่เป็น second messenger ซึ่งกระตุ้นเอนไซม์ protein kinases A และ G ซึ่งควบคุมการทำงานของ calcium channels และ gap junctions นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้ง voltage-dependent calcium channels ผลเหล่านี้ทำให้ระดับของแคลเซียมในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบลดลง นำไปสู่การแข็งตัวขององคชาต

Papaverine ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 1-2 ชม. เมื่อฉีดเข้าในอวัยวะเพศให้ระดับสูงสุดในเลือดประมาณ 10-30 นาที หลังให้ยา ระดับดังกล่าวมีค่าประมาณ 1/5 ของระดับสูงสุดในเลือดเมื่อให้ด้วยขนาดเท่ากันทางหลอดเลือด ค่าครึ่งชีวิตของยาในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศนานกว่าค่าเดียวกันในพลาสมา

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการฉีด papaverine เข้าในอวัยวะเพศได้แก่ ปวดบริเวณที่ฉีด ห้อเลือด การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยในอวัยวะเพศ (corporal fibrosis) ซึ่งอาจเกิดจากการระคายเคืองเนื่องจากสารละลายของยามี pH ค่อนข้างต่ำประมาณ 3-4 (ยาคงจะตกตะกอนที่ pH สูงกว่า 5) และการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจากการฉีดยา อาการอื่นๆ ที่อาจพบมีเช่น อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ (นานกว่า 4 ชม.) อาจเนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้นานในอวัยวะดังกล่าว การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminases ในเลือดและตับอักเสบ

Papaverine ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคจิตที่มีอาการรุนแรง ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวนานผิดปกติ เช่น sickle cell anemia, thrombocythemia, polycythemia, multiple myeloma, venous thrombosis, hyperviscosity syndrome และในกรณีอื่นๆเช่น penile angulation, penile implants, Peyronie's disease, corporal fibrosis ควรให้ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่กำลังได้รับยากันเลือดแข็งตัวหรือแอสไพริน ควรแนะนำให้ผู้ป่วยกดยาบริเวณที่ฉีดประมาณ 7-10 นาที หลังให้ยา

Papaverine ใช้ได้ผลใน psychogenic erectile dysfunction (ED) และ neurogenic ED ข้อดีของยานี้คือ ราคาค่อนข้างถูกและเก็บได้ที่อุณหภูมิห้อง ขนาดที่ใช้คือ 15-120 มก. ไม่ควรให้บ่อยกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ยานี้อาจใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น phentolamine, prostaglandin E₁

Phentolamine (Regitine®)

Phentolamine เป็นสารพวก imidazolines มีฤทธิ์เป็น competitive antagonist ของ α_1 - และ α_2 -adrenoceptors โดยมี affinity ต่อ receptors ทั้ง 2 ชนิดพอๆกัน phentolamine ต่อด้านฤทธิ์ในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและหลอดเลือดแดงหดตัว จากการกระตุ้น α_1 -receptors โดย norepinephrine ซึ่งทำให้องคชาตอ่อนตัว การจับของ norepinephrine กับ α_1 -receptors บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ จะกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C ซึ่งจะเปลี่ยน phosphatidylinositol ในเยื่อหุ้มเซลล์ให้เป็น inositoltriphosphate (IP₃) และ diacylglycerol (DAG) IP₃ จะกระตุ้นให้แคลเซียมออกมาจาก mitochondria และ endoplasmic reticulum

ส่วน DAG จะกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase C ซึ่งควบคุมการทำงานของ calcium และ potassium channels รวมทั้ง gap junctions ผลดังกล่าวทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบสูงขึ้น เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้เลือดไหลเข้าสู่เนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่มีลักษณะคล้ายฟองน้ำได้น้อย องคชาติจึงอยู่ในสภาพอ่อนตัว (detumescence) นอกจากนี้ phentolamine ยังมีผลโดยตรงในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

ผลในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวโดย phentolamine ค่อนข้างอ่อน อาจเนื่องจากยานี้ยับยั้ง prejunctional α_2 -receptors ทำให้มีการหลั่งของ norepinephrine จาก presynaptic neurons มากขึ้น ซึ่งทำให้ผลของยาลดลง ยานี้จึงใช้ได้ใน psychogenic ED ที่เกิดจากความเครียดหรือความวิตกกังวลและใน organic ED ที่อาการไม่รุนแรงนัก ปัจจุบันนิยมใช้ phentolamine ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น papaverine และ prostaglandin E_1

Phentolamine มีทั้งรูปยาฉีดเข้าอวัยวะเพศและยากินซึ่งอยู่ในรูปที่เป็นเม็ดละลายได้อย่างรวดเร็ว การให้ยาทั้ง 2 วิธีให้ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดประมาณ 20-30 นาทีหลังให้ยา จากนั้นระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 30 นาที

อาการอันไม่พึงประสงค์มีเช่น ปวดบริเวณที่ฉีด ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยในอวัยวะเพศ หัวใจเต้นเร็ว คัดจมูก ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน แผลในทางเดินอาหาร

ข้อห้ามใช้ของ phentolamine เช่นเดียวกับ papaverine ขนาดที่ใช้เดี่ยวๆ ในรูปของยากินคือ 20-60 มก. ในรูปยาฉีดให้ 10-20 มก. โดยใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น papaverine และ prostaglandin E_1

Prostaglandin E_1 (Alprostadil, Caverject[®], MUSE[®])

Prostaglandins (PGs) มีผลต่อการแข็งตัวหรือการอ่อนตัวของอวัยวะเพศ จากการศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อขององคชาติสังเคราะห์ PGs ได้หลายชนิด PGE_1 และ PGE_2 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่ถูกทำให้หดตัวโดย norepinephrine หรือ $PGF_{2\alpha}$ คลายตัวได้ โดย PGE_1 มีฤทธิ์แรงกว่า PGE_2 ผลในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัวของ PGEs เกิดจากการที่สารดังกล่าวจับกับ receptors บนเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่ง coupled อยู่กับ regulatory G protein (Gs) เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ adenylyl cyclase ซึ่งควบคุมการเปลี่ยน ATP ให้เป็น cAMP ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์อีกตัวหนึ่งคือ protein kinase A ซึ่งจะไปยับยั้ง calcium channels และ gap junctions ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์ลดลง นอกจากนี้ PGE_1 ยังขัดขวางการหลั่งของ norepinephrine จาก adrenergic nerves อีกด้วย ผลต่างๆ ดังกล่าวทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและหลอดเลือดแดงหย่อนตัว นำไปสู่การแข็งตัวขององคชาติ

PGE_1 ที่นำมาใช้ในภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวได้จากการสังเคราะห์มีชื่อเรียกว่า alprostadil ในระยะแรกยานี้อยู่ในรูปของยาฉีดเข้าอวัยวะเพศ (intracavernous injection, Caverject[®]) จากการศึกษาโดยคณะผู้วิจัย จำนวน 5 คณะ ในผู้ป่วยกามตายด้านจากสาเหตุต่างๆ จำนวน

618 คน พบว่ายานี้ใช้ได้ผลในประมาณ 70% ของผู้ป่วย โดยใช้ขนาด 10 หรือ 20 ไมโครกรัม อวัยวะเพศจะเริ่มแข็งตัวหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 10 นาที และแข็งอยู่เป็นเวลา 0.5-6 ชม. (ประมาณ 2 ชม.โดยเฉลี่ย) ผลของยาลดลงในผู้ป่วยโรคเบาหวานหรือมีภาวะเลือดซึมออกทางหลอดเลือดดำในอวัยวะเพศ (venous leakage)

อาการอันไม่พึงประสงค์ของ alprostadil ชนิดฉีดคือ ปวดองคชาติ ซึ่งพบบ่อยกว่าอาการอื่นๆ ห่อเลือด อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย ผลเสียต่างๆ เหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนเลิกใช้ยา

ต่อมาได้มีการพัฒนารูปแบบและวิธีการให้ alprostadil โดยให้สอดทางท่อปัสสาวะ (Medicated Urethral System for Erection, MUSE[®]) ด้วยยา alprostadil ในรูปกึ่งของแข็งมีลักษณะเป็นเม็ดเล็ก ๆ บรรจุในอุปกรณ์สำหรับสอดทำด้วยพลาสติก การให้ยาทางท่อปัสสาวะ ยาจะถูกดูดซึมผ่านเซลล์ท่อปัสสาวะเข้าสู่เนื้อเยื่อ corpus spongiosum ซึ่งห่อหุ้มท่อปัสสาวะอยู่ จากนั้นยาจะกระจายเข้าสู่ corpora cavernosa ทางหลอดเลือดที่เชื่อมระหว่างส่วนทั้งสองขององคชาติ การดูดซึมยาจากท่อปัสสาวะเกิดขึ้นค่อนข้างเร็วโดยประมาณ 80% ของขนาดที่ให้ถูกดูดซึมภายใน 10 นาที alprostadil ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase ในเนื้อเยื่อ corpora cavernosa ท่อปัสสาวะและต่อมลูกหมาก

Alprostadil ชนิดสอดท่อปัสสาวะใช้ได้ผลในประมาณ 60% ของผู้ป่วยที่มีภาวะองคชาติไม่แข็งตัวจากสาเหตุต่างๆ เทียบกับยาหลอกที่ได้ผลประมาณ 16% ขนาดที่ใช้อยู่ระหว่าง 125-1000 ไมโครกรัม ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์และให้ผลสูงสุดมีค่าประมาณ 7 และ 21-24 นาที หลังให้ยาตามลำดับ อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ขึ้นกับขนาดของยา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปวดองคชาติเช่นเดียวกับการให้ยาโดยการฉีดเข้าอวัยวะเพศ ทั้งนี้เนื่องจาก PGE₁ กระตุ้น pain receptors ในองคชาติให้ไวมากขึ้นต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดการปวด อาการอื่นๆ ที่พบมีเช่น การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะ ความดันเลือดต่ำ วิงเวียน ซึ่งพบบ่อยกว่าการให้ยาโดยการฉีด สำหรับผลเสียอื่นๆ เช่น การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยและอวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติพบน้อยกว่าการให้ยาโดยวิธีฉีด การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะที่อาจพบได้บ่อยถึง 5% เกิดจากการใช้ยาไม่ถูกวิธี แก้ไขด้วยการให้คำแนะนำที่ถูกต้อง ควรปรับขนาดของยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดอุบัติการณ์ของความดันเลือดต่ำ

ข้อห้ามใช้ของ alprostadil ชนิดฉีดและชนิดสอดท่อปัสสาวะ เช่นเดียวกับยาฉีดเข้าอวัยวะเพศอื่นๆ ที่กล่าวมาแล้ว สำหรับยาสอดท่อปัสสาวะ มีข้อห้ามใช้เพิ่มเติมในผู้ที่มีความผิดปกติของอวัยวะเพศ เช่น ท่อปัสสาวะตีบหรือมีการติดเชื่อในท่อปัสสาวะ หัวองคชาติอักเสบ (balanitis) ช่องเปิดของท่อ-ปัสสาวะผิดปกติ (hypospadias) การมีเพศสัมพันธ์กับหญิงตั้งครรภ์ ยกเว้นในรายที่สวมถุงยางอนามัย

ควรเก็บยาในตู้เย็นเพื่อมิให้เสื่อมคุณภาพก่อนเวลาอันควร

Moxisylyte (Thymoxamine , Opilon[®])

Moxisylyte เป็น α_1 -adrenergic blocker ออกฤทธิ์ยับยั้งผลของ norepinephrine ในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและหลอดเลือดแดงหดตัว เป็นผลให้เกิดการแข็งตัวขององคชาต moxisylyte มีฤทธิ์อ่อนกว่า papaverine และ prostaglandin E₁ ยาใช้ได้ผลใน neurogenic และ psychogenic ED โดยเฉพาะเมื่อใช้ที่บ้านภายใต้บรรยากาศที่ไร้อารมณ์ทางเพศ ข้อดีอีกประการหนึ่งของยานี้คือ ไม่ค่อยทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่น ปวดอวัยวะเพศ การแข็งตัวขององคชาตนานผิดปกติ และการเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยในอวัยวะดังกล่าวเมื่อเทียบกับยาลีดอื่น ๆ อาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่อาจพบมีเช่น ปวดบริเวณที่ฉีด ห้อเลือด วิงเวียน ความดันเลือดต่ำ

ขนาดที่ใช้คือ 10-20 มก.

Drug combinations

บางครั้งการใช้ยาเดี่ยวๆ ไม่ได้ผลในการแก้ไขภาวะองคชาตไม่แข็งตัว การเพิ่มขนาดของยาทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ได้บ่อยและรุนแรงขึ้น จึงได้มีการนำยามาใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันจึงเสริมฤทธิ์กันโดยทั่วไปการใช้ยาร่วมกันให้ผลในการรักษาดีกว่ายาเดี่ยวๆ โดยเฉพาะในภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือด (vasculogenic ED) ซึ่งไม่ค่อยตอบสนองต่อยา นอกจากนี้การใช้ยาร่วมกันสามารถลดขนาดของยาแต่ละชนิดลงได้ ทำให้อุบัติการณ์ของอาการอื่นไม่พึงประสงค์ของยาลดลงด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ยาร่วมกันก็มีข้อเสียเช่น ไม่มียาเตรียมที่เป็นยาสำเร็จรูปที่ใช้ได้ทันที แต่แพทย์หรือเภสัชกรต้องผสมยาเองก่อนฉีดให้กับผู้ป่วยหรือ แนะนำให้ไปฉีดเองที่บ้าน ทำให้ไม่ค่อยสะดวก นอกจากนี้บางตัวเช่น papaverine ที่เป็นส่วนประกอบของยาผสมมีผลต่อความคงตัวของยาอื่นๆ เช่น prostaglandin E₁ ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพของยาผสมลดลง (รายละเอียดดูในบรรณานุกรม ลำดับที่ 22) ตัวอย่างของยาผสมที่ใช้ฉีดเข้าอวัยวะเพศ (vasoactive cocktails) เช่น papaverine+phentolamine, papaverine+prostaglandin E₁, phentolamine+prostaglandin E₁, papaverine+phentolamine+prostaglandin E₁, papaverine+phentolamine+prostaglandin E₁+atropine สำหรับยาสอดท่อปัสสาวะที่ใช้ร่วมกันมีเช่น prostaglandin E₁+prazosin (α_1 -adrenergic blocker)

Sildenafil (Viagra[®])

Sildenafil เป็น derivative ของ 4-methylpiperazine ยานี้อยู่ในรูปของยาเกิน ซึ่งได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและไทย เมื่อปี 1998 แต่ยานี้ไม่ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในร้านขายยาแผนปัจจุบัน และแพทย์บางสาขาเท่านั้นที่สั่งใช้ยานี้ได้

กลไกการออกฤทธิ์ของ sildenafil เกี่ยวข้องกับ nitric oxide (NO) ซึ่งเป็น neurotransmitter ที่มีฤทธิ์ค่อนข้างแรงในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัว เมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ NO จะถูกหลั่งจากปลายประสาทพวก nonadrenergic-noncholinergic (NANC) neurons และจากเซลล์บุผนังหลอดเลือด และผนังของ sinusoids ใน corpora cavernosa เมื่อ NO ผ่านเข้าไปในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและผนังหลอดเลือดแดง จะกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase ซึ่งเปลี่ยน GTP ให้เป็น cGMP สารนี้จะกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase G ซึ่งจะทำให้เกิด phosphorylation และ inactivation ของเอนไซม์ myosin light chain kinase นอกจากนี้ cGMP ยังทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ลดลง โดยทำให้แคลเซียมจับกับโปรตีนมากขึ้น ผลต่างๆ เหล่านี้ นำไปสู่การหย่อนตัวของกล้ามเนื้อเรียบ sildenafil ทำให้ระดับของ cGMP เพิ่มขึ้นโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cGMP-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5) ซึ่งควบคุมการเปลี่ยน cGMP ให้เป็น GMP ในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศ ดังนั้นยานี้จะใช้ได้ผลต่อเมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ ซึ่งทำให้เกิดการหลั่งของ NO และการเพิ่มขึ้นของ cGMP ซึ่งเป็น second messenger ในการทำให้องคชาติแข็งตัว

Sildenafil ถูกดูดซึมได้ค่อนข้างเร็วจากทางเดินอาหาร แต่มีค่า absolute bioavailability ค่อนข้างต่ำประมาณ 40% เนื่องจากยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงก่อนถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ระดับสูงสุดในเลือดเกิดขึ้นหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 1 ชม. เมื่อให้ขณะท้องว่าง ยาจะถูกดูดซึมช้าลงเมื่อให้พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง Vd ของ sildenafil มีค่าเท่ากับ 105 ลิตร แสดงว่ายากระจายได้ดีไปทั่วร่างกาย จากการทดลองในหนู (rat) พบว่ายาถูกสะสมในเนื้อเยื่อที่มี melanin สูง เช่น สมองส่วน substantia nigra, retina และ pigmented skin แสดงว่า sildenafil จับกับ melanin ได้ดี ความเข้มข้นของ sildenafil ในสมองมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50% ของความเข้มข้นของยาในเลือด แสดงว่ายากระจายเข้าในสมองได้มากพอสมควร ในคนพบปริมาณยาในน้ำอสุจิ น้อยมากประมาณ 0.001% ของขนาดที่ให้ ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณ 96% และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชม.

Sildenafil ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ ยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C9 N-desmethyl metabolite มีประสิทธิภาพประมาณ 50% ของยาแม่ในการยับยั้ง PDE5 metabolites ของยาถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ มีบางส่วนถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ความเข้มข้นของ sildenafil ในพลาสมาสูงขึ้นในผู้สูงอายุ (>65 ปี) ผู้ที่มีพยาธิสภาพของตับและไต (cirrhosis, severe renal impairment ซึ่งมีค่า creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มล./นาท) และผู้ที่ได้รับยาที่ขัดขวางการเปลี่ยนแปลง sildenafil โดย CYP3A4 เช่น ketoconazole, erythromycin และ cimetidine ผู้ป่วยเหล่านี้ควรเริ่มใช้ยาด้วยขนาดต่ำๆ เช่น 25 มก.

ในการศึกษาผลของ sildenafil ในผู้ป่วยกามตายด้านจากสาเหตุต่างๆ ด้วยขนาด 25, 50 และ 100 มก. เป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ายาใช้ได้ผลในการทำให้องคชาติแข็งตัวพอที่จะร่วมเพศได้ใน 56, 77 และ 84% ของผู้ป่วยตามลำดับเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 25 ที่ตอบสนองต่อยาหลอก อัตราความสำเร็จในการมีเพศสัมพันธ์พบประมาณ 69% ของจำนวนครั้งที่พยายามหลังให้

ยาติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอกที่ได้ผลใน 22 % ของผู้ป่วย (บรรณานุกรมลำดับที่ 10)

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ sildenafil คือปวดศีรษะ หน้าแดง อาหารไม่ย่อย ที่พบรองลงมาคือ คัดจมูก ความผิดปกติของสายตา (เห็นแสงจ้าและไม่สามารถบอกความแตกต่างระหว่างสีน้ำเงินกับสีเขียว) การติดเชื้ของทางเดินปัสสาวะ ท้องเดิน วิงเวียน ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ผื่นขึ้น อุบัติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ขึ้นกับขนาดของยา ควรใช้ sildenafil ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่เป็โรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ที่มีความผิดปกติของอวัยวะเพศ เช่น penile angulation, cavernosal fibrosis หรือ Peyronie's disease ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวนานผิดปกติ (sickle cell anemia, multiple myeloma, etc.) และในผู้ที่มีความผิดปกติของจอตา

ห้ามใช้ sildenafil ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างรุนแรง ในผู้ที่มีภาวะ retinitis pigmentosa และในผู้ที่กำลังได้รับยาลดความดันเลือดพวก organic nitrates เพราะ sildenafil จะเสริมฤทธิ์ของยาดังกล่าวจนอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ความตายได้ จนถึงปัจจุบันมีรายงานผู้เสียชีวิตจากการใช้ยาดังกล่าวมากกว่า 100 ราย โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ดังนั้นก่อนใช้ยานี้แพทย์ควรซักประวัติ ตรวจร่างกายและวิเคราะห์ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างรอบคอบ

ขนาดที่ใช้คือ 50 มก. ประมาณ 1 ชม. ก่อนมีเพศสัมพันธ์แต่อาจให้ได้ตั้งแต่ 4-0.5 ชม. ก่อนร่วมเพศ อาจปรับขนาดได้ถึง 100 มก. หรือลดลงเหลือ 25 มก.ต่อวัน ไม่ควรใช้เกินวันละครั้ง ยาทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวประมาณ 25-60 นาที หลังเริ่มให้ยา ฤทธิ์คงอยู่ได้นานประมาณ 4 ชม.

Apomorphine

Apomorphine ได้จากการสังเคราะห์จาก morphine ยานี้มีผลหลายอย่างเช่น การกระตุ้นให้อาเจียน การทำให้วังและการทำให้อวัยวะเพศชายแข็งตัว ซึ่งผลอย่างหลังนี้เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้น D₂ receptor ของ dopamine ใน paraventricular nucleus ของ hypothalamus ทำให้ threshold ของ reflex เกี่ยวกับการแข็งตัวขององคชาตและการหลั่งน้ำกามลดลง นอกจากนี้ apomorphine อาจออกฤทธิ์ผ่านสารอีกตัวหนึ่งคือ oxytocin เพราะ oxytocin antagonists ด้านฤทธิ์ในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวของ apomorphine ผลของ apomorphine และ oxytocin ถูกยับยั้งได้โดยสารที่ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase ดังนั้นการกระตุ้นการแข็งตัวขององคชาตโดย apomorphine หรือ oxytocin อาจเกิดจากการกระตุ้น neurons ที่การทำงานต้องอาศัย NO

Apomorphine ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวในรูปของยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังด้วยขนาด 0.25-1.0 มก. ซึ่งใช้ได้ผลค่อนข้างดีใน psychogenic ED แต่ผลต่อ ED ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ไม่ค่อยแน่นอน ยามีข้อเสียคือ ออกฤทธิ์ได้ไม่นานและทำให้เกิดอาการอันไม่พึง

ประสงค์ได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน หวานนอน ง่วงซึม ทำให้ยาไม่ค่อยได้รับความนิยมน ต่อมาได้มีการพัฒนารูปแบบของยาโดยทำเป็นยาเม็ดอมใต้ลิ้น ขนาดที่ใช้คือ 4-6 มก. พบว่ายาเตรียมดังกล่าวใช้ได้ผลใน psychogenic ED ผลข้างเคียงเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ลดลง แต่อาการหวานนอนยังพบค่อนข้างบ่อย ขณะนี้ apomorphine ในรูปของยาอมใต้ลิ้นกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกใน phase III ในประเทศสหรัฐอเมริกา

Naltrexone (ReVia®)

บทบาทของสารพวก opiates ในระบบประสาทส่วนกลางต่อพฤติกรรมทางเพศ สังเกตได้จากผู้ที่ติดยาเสพติดพวกเฮโรอีนหรือมอร์ฟิน ระหว่างเสพยาบุคคลเหล่านี้มักมีความต้องการทางเพศน้อยลงและสมรรถภาพทางเพศลดลง ซึ่งตรงข้ามกับขณะที่เกิดอาการถอนยา (ลงแดง) ซึ่งมักพบการแข็งตัวขององคชาติและการหลั่งของน้ำกามซึ่งเกิดขึ้นเอง ต่อมาพบว่าทำให้ μ -opiate antagonists ทำให้เกิดการแข็งตัวของอวัยวะเพศในสัตว์ทดลองบางอย่างเช่น ลิงและในอาสาสมัครยาที่ได้รับความสนใจคือ naltrexone เพราะออกฤทธิ์ได้แรงและนานกว่า naloxone ยานี้ใช้ได้ผลใน psychogenic ED แต่ไม่ค่อยได้ผลใน organic ED ขนาดที่ใช้คือ 50 มก./วัน

Trazodone (Desirel®)

โดยทั่วไป trazodone ใช้เป็นยาด้านอาการซึมเศร้า (antidepressant) แต่พบว่าผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยานี้มีอาการองคชาติแข็งตัวนานผิดปกติ จึงได้นำยานี้มาใช้ในภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวกลไกในการทำให้เกิดผลดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากฤทธิ์ในการขัดขวาง reuptake ของ serotonin (5-HT) การกระตุ้น 5-HT_{2c} receptors และการยับยั้ง α_1 -adrenergic receptors ขนาดที่ใช้คือ 50 มก. วันละ 3 ครั้งหรือ 75-150 มก. ก่อนนอน trazodone มีผลทำให้ อวัยวะเพศแข็งตัวตอนกลางคืน (nocturnal erection) ผู้ป่วยบางรายจึงนิยมนำยานี้ก่อนนอนเพื่อให้องคชาติแข็งตัวตอนรุ่งเช้า เพื่อประกอบกิจทางเพศโดยปราศจากอาการง่วงซึม ซึ่งพบบ่อยจากการใช้ยาดังกล่าว ผลเสียอื่นๆ ที่อาจพบมีเช่น วิงเวียน ปวดศีรษะ รู้สึกไม่สบายในท้อง ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ หัวใจเต้นช้าหรือเร็ว ท้องผูกหรือท้องเดิน นอนไม่หลับ อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ trazodone มีฤทธิ์ค่อนข้างอ่อนในการกระตุ้นการแข็งตัวขององคชาติ จึงมีผู้นำยานี้ไปใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่มีผลต่อการแข็งตัวของอวัยวะดังกล่าวเช่น yohimbine

Yohimbine (Yocon®)

Yohimbine เป็นอัลคาลอยด์พวก indolealkylamines พบในเปลือกของต้น *Pausinystalia yohimbe* และในรากของ *Rauwolfia serpentina* ซึ่งเป็นแหล่งกำเนิดของยาอีกชนิดหนึ่งคือ reserpine ยาทั้งสองมีสูตรโครงสร้างคล้ายกัน yohimbine ถูกนำมาใช้เป็นยาเร้ากำหนัด (aphrodisiac) นานมาแล้ว ในระหว่างทศวรรษที่ 60 ได้มีการใช้ yohimbine อย่างกว้างขวางโดย

ใช้ร่วมกับ methyl testosterone และสารสกัดจากเมล็ดสะลงใจ (Nux vomica) ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว การศึกษาทางคลินิกของยานี้เริ่มเมื่อประมาณปี 1982

Yohimbine ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง presynaptic α_2 -adrenoceptors ทำให้มีการหลั่งของ norepinephrine มากขึ้นในสมอง ทำให้องคชาตแข็งตัวได้ดีขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ การฉีดยานี้เข้าในอวัยวะเพศไม่มีผลทำให้อวัยวะดังกล่าวแข็งตัว yohimbine ใช้ได้ผลใน psychogenic ED และ organic ED ที่อาการไม่รุนแรง ขนาดที่ใช้คือ 5-10 มก. วันละ 3 ครั้งทางปาก ยาจะเริ่มให้ผลในการรักษาหลังให้ติดต่อกันไปแล้วประมาณ 2-3 สัปดาห์ เพราะยาถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ onset ของยาค่อนข้างนาน บางคนจึงเชื่อว่าฤทธิ์ของ yohimbine เกิดจาก metabolite(s) ของยา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจพบมีเช่น วิงเวียน วิตกกังวล นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ คลื่นไส้

เอกสารอ้างอิง

1. Barada JH, McKimmy RM. Vasoactive pharmacotherapy. In : Bennett AH, editor. Impotence: diagnosis and management of erectile dysfunction. Philadelphia : W.B.Saunders, 1994: 229-250.
2. Bechara A, Casabe A, Cheliz G, et al. Prostaglandin E_1 versus mixture of prostaglandin E_1 , papaverine and phentolamine in nonresponders to high papaverine plus phentolamine doses. *J Urol* 1996; 155: 913-914.
3. Becker AJ, Stief CG, Machtens S, et al. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 159: 1214-1216.
4. 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.
5. Doherty PC. Oral, transdermal, and transurethral therapies for erectile dysfunction. In: Hellstrom WJG, editor. Male infertility and dysfunction. New York: Springer-Verlag, 1997: 452-467.
6. Eardley I. New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 122-127.
7. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998; 159: 433-436.
8. Fallon B. Intracavernous injection therapy for male erectile dysfunction. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 833-845.
9. Floth A, Schramek P. Intracavernous injection of prostaglandin E_1 in combination with papaverine: enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E_1 alone. *J Urol* 1991; 145: 56-59.
10. 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.
11. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996; 334: 873-877.
12. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, et al. editors. Campbell's urology. 7thed. Philadelphia : W.B.Saunders, 1998: 1157-1179.
13. Lue TF, Broderick G. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, et al., editors. Campbell's urology 7thed. Philadelphia : W.B.Saunders, 1998: 1181-1214.
14. Lue TF. Editorial comment. *J Urol* 1998; 160: 1945.
15. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999; 161: 5-11.
16. Montorsi F, Guazzoni G, Rigatti P, Pozza G. Pharmacological management of erectile dysfunction. *Drugs* 1995; 50: 465-479.

17. Morales A, Heaton JPW, Johnston B, Adams M. Oral and topical treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 879-886.
18. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998; 81: 424-431.
19. 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.
20. Peterson CA, Bennett AH, Hellstrom WJG, et al. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin and alprostadil - prazosin combinations. *J Urol* 1998; 159: 1523-1528.
21. Porst H. The rationale for prostaglandin E₁ in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996; 155: 802-815.
22. Soli M, Bertaccini A, Carparelli F, et al. Vasoactive cocktails for erectile dysfunction: chemical stability of PGE₁, papaverine and phentolamine. *J Urol* 1998; 160: 551-555.