

Avanafil: ยาใหม่ในกลุ่ม Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors

จิรัฐดา คำสีเขียว

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี

Avanafil: New Drug in Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors

Jeerisuda Khumsikiew

Division of Pharmacy Practices, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Warin Chamrab

โรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ เป็นปัญหาสุขภาพเพศชายที่สำคัญ เนื่องจากมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และมีผลกระทบต่อความสัมพันธ์ของชีวิตคู่ ในปี พ.ศ. 2542 พบความชุกของโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศในผู้ชายไทย ร้อยละ 37.5 โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามอายุและการมีโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคร่วม ทั้งนี้ยาในกลุ่ม Phosphodiesterase-5 inhibitors เป็นยาหลักในการรักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ มีกลไกการออกฤทธิ์ โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PDE-5 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลาย cGMP ทั้งนี้ การที่ cGMP ไม่ถูกทำลายจะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดแดงจากการเหนี่ยวนำของ nitric oxide และการแข็งตัวขององคชาติตามมา โดย Avanafil เป็นยาใหม่ในกลุ่ม second-generation PDE-5 inhibitors ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นล่าสุด ให้มีการออกฤทธิ์เร็วขึ้น สามารถทานก่อนมีเพศสัมพันธ์เพียง 15-30 นาที และการดูดซึมยา ไม่ถูกรบกวนโดยอาหารไขมันสูง นอกจากนี้ Avanafil ยังมีความเฉพาะเจาะจงกับเอนไซม์ PDE-5 สูง และมีความชอบจับกับ PDE-1, PDE-6, และ PDE-11 ในระดับต่ำ จึงมีความปลอดภัยและมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า Sildenafil, Vardenafil และ Tadalafil ที่มีความชอบจับกับ PDE isozymes อื่นด้วย โดยยาดังกล่าว ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างได้ เช่น ยา Sildenafil และ Vardenafil มีความชอบจับกับ PDE-6 ที่จอประสาทตา ทำให้ผู้ป่วยมีอาการมองเห็นและการรับรู้สีผิดปกติกได้แก่ มองภาพไม่ชัดและมองภาพเป็นสีเขียว-ฟ้า (cyanopsia) ในขณะที่ Tadalafil มีความชอบจับกับ PDE-11 ที่กล้ามเนื้อลาย ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ดังนั้น Avanafil จึงเป็นยาทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศในผู้ป่วยที่เกิดผลไม่พึงประสงค์จาก PDE-5 inhibitors ชนิดเก่า

Erectile dysfunction (ED) is still an essential men's health problem because its affect the quality of life and couple relationship. In year 1999, the prevalence of ED was 37.5 % in Thai men. That prevalence number is expected to grow with important risk factors such as increasing age and cardiovascular diseases. Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors have been used as first-line therapy for ED. The mechanism of action of this drug class is inhibition of the enzyme PDE-5 which is an enzyme breaks down cGMP. Without destroying cGMP, the vasodilatory effect of nitric oxide (NO) is enhanced and subsequently penile erection. Avanafil is a novel second-generation PDE-5 inhibitors which may differentiate itself from other PDE-5 inhibitors with its faster onset (can taken 15-30 minutes before sexual intercourse) and not be affected when eating with high fatty food. Avanafil has been designed to be highly selective Phosphodiesterase type 5 inhibitors and low affinity with PDE-1, PDE-6, and PDE-11. It was noted that avanafil was particularly well tolerated and showed a very low incidence of adverse drug reaction that tend to be reported with PDE-5 inhibitors such as Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil which higher affinity with other PDE isoenzyme. For example, Sildenafil and Vardenafil associated with blurred vision and cyanopsia side effect because there are high affinities with PDE-6. In addition, Tadalafil associated with myalgia and muscle pain because it is high affinity with PDE-11.

บทนำ

ตามนิยามของ The National Institutes of Health Consensus Development Panel on Impotence ระบุว่าโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (Erectile dysfunction) หมายถึงภาวะที่องคชาตไม่แข็งตัวเพียงพอที่จะมีเพศสัมพันธ์ได้ แบ่งออกเป็นภาวะที่องคชาตไม่สามารถแข็งตัวได้ ไม่สามารถแข็งตัวได้เต็มที่ หรือไม่สามารถแข็งตัวได้ตลอดการมีเพศสัมพันธ์¹ โรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศเป็นปัญหาสุขภาพเพศชายที่สำคัญเนื่องจากมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และมีผลกระทบต่อความสัมพันธ์ของชีวิตคู่ โดยมีการประมาณการถึงผู้ได้รับผลกระทบจากโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศจำนวน 30 ล้านคน ในประเทศสหรัฐอเมริกา จากผลการสำรวจในปี พ.ศ.2544-2545 พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุ โดยพบร้อยละ 4 ในผู้ชายอายุ 50 ปี ร้อยละ 17 ในเพศชายอายุ 60 ปี และเพิ่มมากขึ้นเป็นร้อยละ 47 ในเพศชายที่อายุมากกว่า 75 ปี² สำหรับในประเทศไทย จากผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2542 พบว่าความชุกโดยรวมของโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศในผู้ชาย คิดเป็น ร้อยละ 37.5 โดยพบว่ามีร้อยละ 19.1 ที่มีความผิดปกติเล็กน้อย ขณะที่ร้อยละ 13.7 และ 4.7 มีความผิดปกติปานกลางและรุนแรง ทั้งนี้ ความชุกที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอายุ การเป็นโรคเรื้อรังต่างๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจ และปัจจัยการดำเนินชีวิต ได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การดื่มกาแฟ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาการรักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ คือ ยากลุ่ม Phosphodiesterase-5 inhibitors ซึ่งถือเป็นยาหลักในการรักษา ได้แก่ Sildenafil (Viagra®), Tadalafil (Cialis®) และ Vardenafil (Levitra®)³ จากประสิทธิภาพในการรักษา ทำให้ยากลุ่มนี้ได้รับการยอมรับจากแพทย์และผู้ป่วยเป็นอย่างมาก

Avanafil เป็นยาใหม่ในกลุ่ม second-generation PDE-5 inhibitors ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ในเดือนเมษายน พ.ศ. 2555 และออกสู่ท้องตลาดในปีเดียวกัน มีชื่อการค้าว่า Stendra®⁴ ซึ่งถูกพัฒนาขึ้น เพื่อมุ่งให้ง่ายต่อการรับประทาน, มีประสิทธิภาพสูง มีความเฉพาะเจาะจงสูง ออกฤทธิ์เร็ว และมีผลข้างเคียงต่ำ⁷ โดยบทความนี้จะทบทวนและเปรียบเทียบยา Avanafil กับยาอื่นในกลุ่ม Phosphodiesterase-5 inhibitors ที่มีในท้องตลาดที่มีในปัจจุบัน ในแง่ของความเฉพาะเจาะจง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากยา

สรีรวิทยาการแข็งตัวขององคชาต⁸

การแข็งตัวขององคชาตมีความเกี่ยวข้องกับการทำงานของร่างกาย 3 ระบบ ได้แก่ ระบบหลอดเลือด ระบบประสาท

และระบบฮอร์โมน ซึ่งระบบเหล่านี้ ถูกกระตุ้นโดยความต้องการทางเพศ

1. ระบบหลอดเลือด (vascular system) องคชาตประกอบด้วยกล้ามเนื้อ 3 มัด (ชั้น corpora) คือ กล้ามเนื้อ corpora cavernosa 2 มัด และกล้ามเนื้อ corpus spongiosum 1 มัด ซึ่งภายในกล้ามเนื้อทั้ง 3 มัด จะมีโพรงมากมายสำหรับรับเลือดเข้าไปเพื่อให้เกิดการแข็งตัวขององคชาต และถัดออกมาจะเป็นชั้นของ fibrous tissue membrane ที่เรียกว่า tunica albuginea ซึ่งหุ้มชั้น corpora อยู่ เพื่อจำกัดการขยายตัวขององคชาต ในขณะที่องคชาตอ่อนตัว (flaccid state) การไหลเวียนของเลือดระหว่างหลอดเลือดแดงที่นำเลือดเข้าไปใน corpora และหลอดเลือดดำที่นำเลือดออกจาก corpora จะอยู่ในภาวะสมดุลคือ arterial flow เท่ากับ venous outflow แต่ในขณะที่องคชาตแข็งตัว (erection phase) การไหลเวียนของ arterial flow จะเพิ่มขึ้น ทำให้เลือดไหลเข้าไปในโพรง sinusoids ภายใน corpora มากขึ้น ส่งผลให้องคชาตเกิดการขยายตัวได้ และการที่ องคชาตจะสามารถคงการแข็งตัวอยู่ได้นั้น เกิดเนื่องมาจาก การที่หลอดเลือดดำถูกกดโดย corpora ที่ขยายตัวออก ทำให้การไหลออกของเลือดผ่านหลอดเลือดดำลดลง (venous outflow ลดลง) (รูปที่ 1)⁹ การไหลเวียน ของเลือดเข้าไปใน corpora ถูกกระตุ้นโดย acetylcholine (Ach) ซึ่ง Ach ไม่ได้ มีผลโดยตรงต่อการเพิ่ม arterial flow แต่เป็น co-neurotransmitter ที่ทำงานร่วมกับ nonpeptidergic intracellular neurotransmitters เช่น cyclic guanosine monophosphate (cGMP), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) หรือ Vasoactive intestinal polypeptide ต่าง ๆ ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการขยายหลอดเลือด

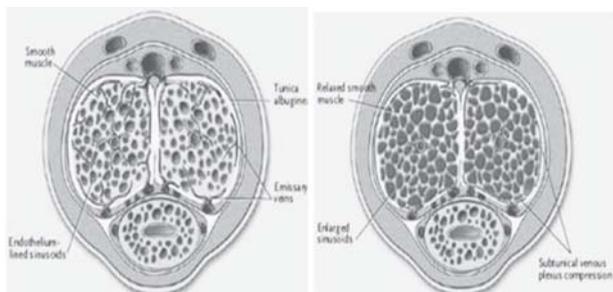
Acetylcholine (Ach) ทำหน้าที่ผ่าน 2 pathway ที่แตกต่างกัน ได้แก่ 1) Ach ที่เกิดจากการที่องคชาตถูกกระตุ้นจะไปเพิ่มการสร้าง nitric oxide (NO) จาก endothelial cells และ nonadrenergic-noncholinergic (NANC) neurons ซึ่ง NO ที่หลั่งออกมาจะมีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ guanylate cyclase ทำให้ cGMP เพิ่มขึ้น และ cGMP ที่เพิ่มขึ้นนี้จะไปทำงานในการลดปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (intracellular calcium) ของหลอดเลือดแดงภายในองคชาต (penile arteries) และโพรง cavernosal sinuses ทำให้กล้ามเนื้อเรียบเหล่านี้ขยายตัวและส่งผลให้เลือดไหลเข้าไปใน corpora มากขึ้น จนเกิดการแข็งตัวขององคชาตได้ 2) Ach กระตุ้นตัวรับที่ cell membrane ของกล้ามเนื้อเรียบแล้วส่งผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ adenylyl cyclase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยน ATP เป็น cAMP (potent muscle relaxant) ทำให้ cAMP เพิ่มมากขึ้น ซึ่ง cAMP ก็ทำงานเช่นเดียวกับ cGMP ในการทำให้องคชาตแข็งตัว

2. ระบบประสาท (nervous system and psychogenic stimuli) ในบางครั้งการแข็งตัวขององคชาตเกิดจากการทำงานของ sacral nerve reflex arc เช่น กรณีที่องคชาตแข็งตัวในขณะที่นอนหลับ เป็นต้น อย่างไรก็ตามการแข็งตัวขององคชาตที่มาจากกระตุ้นทางเพศนั้นจะถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลาง เช่น การเห็นภาพที่กระตุ้นกามารมณ์ การได้ยินคำพูดไพเราะ การได้กลิ่นจำเพาะบางอย่าง ก็สามารถทำให้องคชาตแข็งตัวได้ ซึ่งในกรณีนี้สมองจะส่งสัญญาณประสาทผ่านทางไขสันหลัง เพื่อไปยัง peripheral cholinergic nerve ที่อยู่บริเวณหลอดเลือด corpora ซึ่งประกอบด้วย inhibitory sympathetic neurons (T11-L2), proerectogenic parasympathetic neurons (S2-S4) และ proerectogenic somatic neurons (S2-S4) จึงส่งผลให้เกิดการแข็งตัวขององคชาตได้

3. ระบบฮอร์โมน (hormonal system) testosterone มีผลกระตุ้นความต้องการทางเพศในผู้ชาย ซึ่งความเข้มข้นของ testosterone ในเลือด ปกติมีค่า 300-1,100 นาโนกรัม/เดซิลิตร ดังนั้นในผู้ที่มีระดับ testosterone ต่ำ จึงมักรู้สึกไม่มีแรง อารมณ์ซึมเศร้า และความต้องการทางเพศลดลง เมื่อความต้องการทางเพศลดลงก็ส่งผลให้องคชาตไม่แข็งตัว

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม Phosphodiesterase-5 inhibitors

ยาในกลุ่ม PDE-5 inhibitors เป็นยาจับประตวนกลุ่มแรก ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ปัจจุบันมียาในกลุ่มนี้ 4 ชนิด ได้แก่ Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil และ Avanafil โดยยาทั้งหมด มีโครงสร้างหลักเป็น heterocyclic nitrogen-containing double-bond system ซึ่งคล้ายกับ purine base ในโครงสร้างของ cGMP (รูปที่ 2)^{8, 10, 11} ทำให้ยากลุ่มนี้ ยับยั้งเอนไซม์ PDEs ในตำแหน่งเดียวกับ cGMP แบบแข่งขัน (reversible competitive antagonist) ซึ่งการยับยั้ง PDE5 จะทำให้ไม่มีการทำลาย cGMP นำไปสู่การขยายของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดไหลเข้าไปใน corpora



รูปที่ 1 ภาพตัดขวางองคชาต⁹ ในระยะอ่อนตัว (Flaccid state) (รูปซ้าย) และ ระยะแข็งตัว (Erection state) (รูปขวา)

มากขึ้น เกิดการแข็งตัวขององคชาตตามมา (รูปที่ 3)¹⁰ โดยยาทุกตัวในกลุ่มมีรายงานถึง clinical efficacy rates ที่มากกว่าร้อยละ 70 ซึ่งยังไม่พบว่ามียาตัวใดในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาตัวอื่น¹⁰

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม Phosphodiesterase-5 Inhibitors

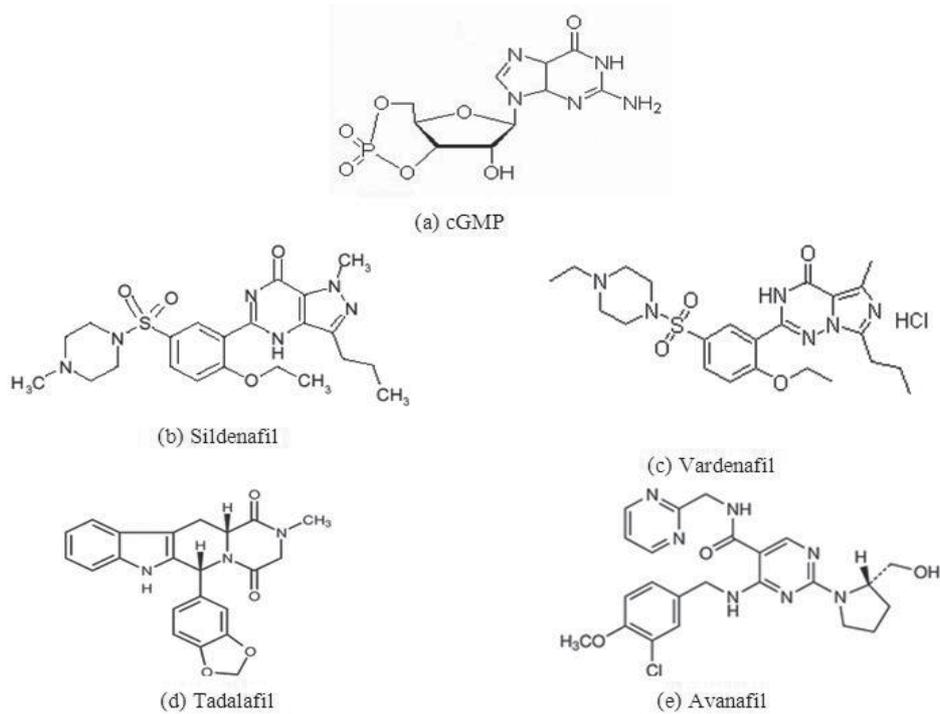
ความแตกต่างของยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้ ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action), ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration of action) ความเฉพาะเจาะจงต่อ PDE isozymes (selectivity ratio) และผลข้างเคียง (ตารางที่ 1 และ 2) โดยพบว่า Sildenafil และ Vardenafil มี onset และ duration of action ที่ใกล้เคียงกัน และประสิทธิภาพของยาลดลงเมื่อให้ร่วมกับอาหารประเภทไขมันสูง ในขณะที่ Tadalafil ไม่ได้รับผลกระทบเมื่อรับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง แต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า^{8, 10, 11} ส่วน Avanafil ไม่ได้รับผลกระทบเมื่อรับประทานร่วมกับอาหารไขมันสูงเช่นเดียวกับ Tadalafil ในขณะที่มีระยะเวลาออกฤทธิ์เร็วที่สุดในกลุ่ม (ประมาณ 15 – 30 นาที)

ความเฉพาะเจาะจงของยากลุ่ม Phosphodiesterase-5 inhibitors

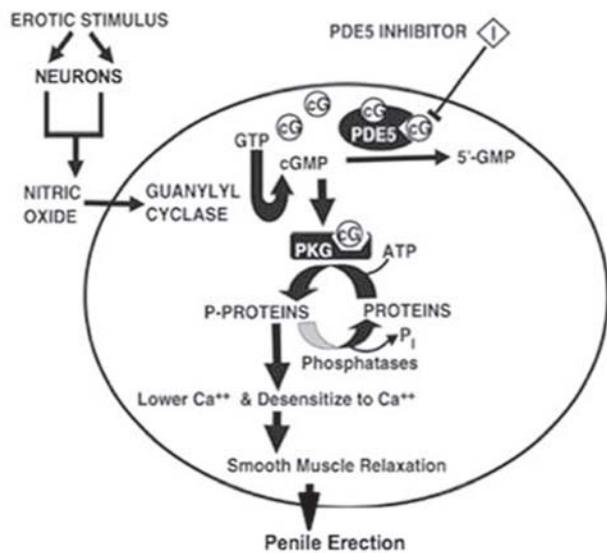
ยากลุ่มนี้มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ PDE-5 ได้สูง โดยพบว่าค่า IC₅₀ ของยา Avanafil เป็น 5.2 nM¹³ ซึ่งต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นในกลุ่ม นั่นคือ มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ PDE-5 ได้สูงที่สุดในกลุ่ม (รูปที่ 4)

ทั้งนี้ พบว่า ยากลุ่ม PDE-5 inhibitors สามารถยับยั้ง PDE isozyme อื่นๆได้ด้วย ซึ่งจากการที่ยา Sildenafil, Vardenafil และ Tadalafil มีความชอบจับกับ PDE isozyme อื่น นอกจาก PDE-5 อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างได้ เช่น Sildenafil และ Vardenafil มีความชอบจับกับ PDE-6 มากกว่า ซึ่ง PDE-6 พบมากที่จอประสาทตา และมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนสัญญาณแสงให้เป็นสัญญาณประสาท ทำให้ผู้ป่วยมีอาการมองเห็นและการรับรู้สีผิดปกติ เช่น มองภาพไม่ชัดและมองภาพเป็นสีเขียว-ฟ้า (cyanopsia) ในขณะที่ Tadalafil มีความชอบจับกับ PDE-11 มากกว่า ซึ่ง PDE-11 พบมากที่กล้ามเนื้อลาย ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ^{8, 14} ส่วน Avanafil มีความจำเพาะเจาะจงสูงต่อเอนไซม์ PDE-5 โดยมีความไม่ชอบจับกับเอนไซม์ PDE-6 เป็น 121 เท่า เมื่อเทียบกับ Sildenafil (16 เท่า) และ Vardenafil (21 เท่า) นอกจากนี้ยังมีความไม่ชอบจับกับ PDE-11 มากกว่า Tadalafil อย่างสูง (มากกว่า 19,000 เท่า และ 25 เท่า ตามลำดับ)¹³

เนื่องจาก Avanafil ค่อนข้างมีความเฉพาะเจาะจงต่อ PDE-5 และมีความชอบจับกับ PDE-1, PDE-6, และ PDE-

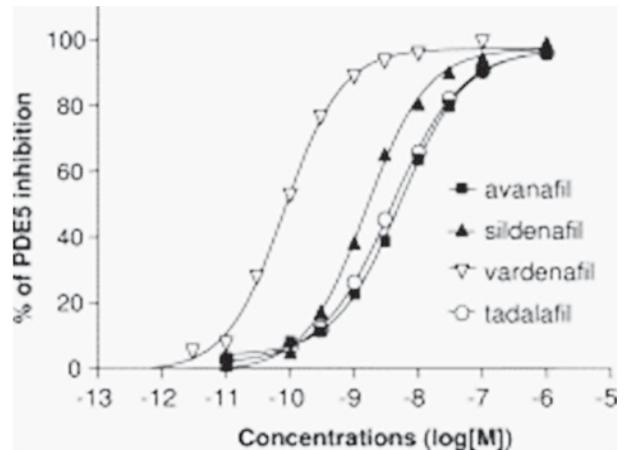


รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยากลุ่ม PDE-5 Inhibitors^{8, 10, 11}



รูปที่ 3 Nitric oxide-cGMP signaling pathway ใน cavernosal smooth muscle¹⁰

- Ca = calcium
- cG = cyclic guanosine
- cGMP = cyclic guanosine monophosphate
- GTP = guanosine triphosphate
- PDE5 = phosphodiesterase 5
- PKG = protein kinase G



รูปที่ 4 ความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ PDE-5 โดยยากลุ่ม PDE-5 inhibitors¹³

หมายเหตุ* ค่า IC₅₀ แสดงถึง ค่าความเข้มข้นของยาที่มีผลยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ PDE-5 ลงได้ ร้อยละ 50 โดยค่า IC₅₀ ยิ่งน้อย แสดงว่ายามีความชอบจับกับเอนไซม์ PDE-5 สูง

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม PDE-5 inhibitors^{8, 10-12}

Parameter	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
Initial dose (mg)	50	10	10	100
Bioavailability (%)	41	15	Undetermined	Undetermined
Onset of action (min)	30-60	30-60	60-120	15-30
Duration of action (h)	Up to 12	Up to 10	Up to 36	Up to 6
Maximum plasma concentration (Cmax) (ng/ml)	560	17	378	747.83
Change in Cmax with food (High fat diets)	29% decrease	20% decrease	No change	No change
Time to maximum concentration (Tmax) (h)	1 (0.5-2.0)	0.7 (0.25-3.00)	2 (0.5-6.0)	0.593 (0.686-0.555)
Volume of distribution (L)	105	208	63	156
Protein binding (percentage bound)	96	95	94	99
Half-life (h)	3-5	4-5	17.5	1.19
Metabolism	CYP3A4 / 2C9	CYP3A4/2C9	CYP3A4	CYP3A4/CYP2C
Active metabolite	Yes	Yes	No	Yes
Percentage excreted in feces/urine	80/13	92/5	61/36	62/21

11 ในระดับต่ำ ทำให้พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการปวดกล้ามเนื้อและผลต่อระบบการไหลเวียนเลือด ในระดับต่ำ (ร้อยละ 2) และไม่มีรายงานความผิดปกติเกี่ยวกับการมองเห็นแต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่า Avanafil มีความปลอดภัยและมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำกว่าจากการที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อ PDE-5 มากกว่าและมีความชอบจับกับ PDE isozymes อื่นๆ ต่ำกว่า¹⁵

ขนาดการใช้ยา Avanafil

- ในผู้ใหญ่: เริ่มต้นที่ขนาด 100 มก. รับประทานก่อนมีเพศสัมพันธ์ 30 นาที ไม่เกินวันละ 1 ครั้ง โดยแนะนำให้ใช้ในขนาดต่ำสุดที่ผู้ป่วยตอบสนอง (สามารถปรับขนาดได้ตามการตอบสนองของผู้ป่วย ได้ตั้งแต่ 50 มก. – 200 มก.)

- ไม่ต้องปรับขนาดการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องหรือตับบกพร่อง ในระดับขั้นอ่อนถึงปานกลาง (Mild to Moderate) ซึ่งผู้ป่วยมี Clcr ณ 30 มล./นาที หรือมี Child-Pugh class A or B

การใช้ยา Avanafil ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในคนกลุ่มนี้

- การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุไม่ต้องปรับขนาดยา
- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องหรือตับบกพร่องในระดับขั้นรุนแรงขึ้นไป (Severe) ซึ่งผู้ป่วยมี Clcr < 30 มล./นาที หรือมีการทำ dialysis หรือมี Child-Pugh class C

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม PDE-5 Inhibitors

อาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม PDE-5 inhibitors ส่วนใหญ่จะมีความคล้ายคลึงกัน มีความรุนแรงของอาการอยู่ใน

ระดับน้อยถึงปานกลางและผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้งานได้โดยไม่ต้องหยุดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็น Class-specific side effects ได้แก่ headache (ร้อยละ 11), facial flushing (ร้อยละ 12) dyspepsia (ร้อยละ 5) nasal congestion (ร้อยละ 3.4) และ dizziness (ร้อยละ 3) ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดแดงในส่วนอื่นๆ ของร่างกาย^{14,16-19} ทั้งนี้ เอนไซม์ PDE-5 พบที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำทั่วร่างกาย ซึ่งฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดทั่วร่างกาย ทำให้ยากลุ่มนี้มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคห่อนสมรรถภาพทางเพศ เนื่องจากปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคห่อนสมรรถภาพทางเพศเป็นปัจจัยเสี่ยงเดียวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคไขมันในเลือดสูง โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และขาดการออกกำลังกาย²⁰

จากการศึกษาพบว่า Sildenafil, Vardenafil และ Avanafil มีผลทำให้ความดันโลหิตลดลง โดย SBP ลดลง 8-10 มม.ปรอท และ DBP ลดลง 3-6 มม.ปรอท เริ่มขึ้นใน 1 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาและคงอยู่ไปนาน 4 ชั่วโมง ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการปรากฏจากผลการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตดังกล่าว ยกเว้นในผู้ป่วยบางรายที่รับประทานยาลดความดันโลหิตหลายตัวหรือรับประทานยากลุ่ม nitrate หรือผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำเดิม จะมีอาการทางคลินิกเนื่องจากความดันโลหิตที่ต่ำลง Tadalafil ไม่มีผลต่อความดันโลหิต แต่มีข้อควรระวังในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเนื่องจากความเสี่ยงต่อโรคหัวใจ (cardiac risk) ที่มีอยู่เดิมจากการมีกิจกรรมทางเพศ^{8, 21} ดังนั้นจึงต้องมีการประเมิน

ตารางที่ 2 Selectivity ratio* ของยากลุ่ม PDE-5 inhibitors ต่อ PDE isozyme ชนิดต่าง ๆ^{12, 13}

PDE isozyme	PDE isozyme selectivity versus PDE5 (fold difference)			
	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
PDE1	10,192	375	1,012	10,500
PDE2	9,808	39,375	27,3810	>25,000
PDE3	>19,231	16,250	26,190	>25,000
PDE4	1,096	3,125	14,286	14,750
PDE5	1	1	1	1
PDE6	121	16	21	550
PDE7B	5,192	13,750	17,857	>25,000
PDE8A	2,308	>62,500	1,000,000	>25,000
PDE9A	>19,231	2,250	16,667	>25,000
PDE10A	1,192	3,375	17,857	8,750
PDE11A	>19,231	4,875	5,952	25

หมายเหตุ* Selectivity ratio หมายถึง สัดส่วนระหว่าง IC50 for PDE-Xi เทียบกับ IC50 for PDE-5 ดังนั้น ถ้า Selectivity ratio มาก แสดงว่ายานั้นมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ PDEs ชนิดนั้นได้ต่ำเมื่อเทียบกับฤทธิ์ของยาในการยับยั้งเอนไซม์ PDE-5

ความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนที่จะมีการใช้ยากลุ่ม PDE-5 inhibitors ตามคำแนะนำของ the Princeton Consensus Guideline Conference II (ตารางที่ 3)²²

Sildenafil และ Vardenafil มีผลทำให้ตามีความไวต่อแสงมากขึ้น มองภาพไม่ชัด และมองเห็นภาพสีฟ้า-เขียวในผู้ป่วยบางราย (ร้อยละ 2 -3) ซึ่งปรากฏการณ์นี้เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ PDE 6 ใน photoreceptor cells ของ retinal rods และ cones โดยเฉพาะอย่างยิ่งมักเกิดในขนาดยาที่มากกว่า 100 มก.²³ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับการมองเห็นมักเกิดในช่วงที่ระดับยาในเลือดสูงที่สุด ทั้งนี้ Tadalafil และ Avanafil มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ PDE 6 ได้น้อย ทำให้ไม่มีรายงานเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับการมองเห็นนี้ อย่างไรก็ตามองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดให้ระบุงการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) ลงในเอกสารกำกับยาของยากลุ่ม PDE5 inhibitors ทุกตัว เนื่องจากยากลุ่มนี้ทำให้ความดันโลหิตลดลง ซึ่งอาจลดเลือดไปเลี้ยง optic nerve นำไปสู่การสูญเสียการมองเห็นอย่างเฉียบพลันและอาจทำให้สูญเสียการมองเห็นถาวร²⁴ ดังนั้น ก่อนจะมีการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ NAION จึงควรได้

ตารางที่ 3 การจัดกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ก่อนทำการรักษาด้วยยากลุ่ม PDE-5 inhibitors ตาม the Second Princeton Consensus Conference²²

ระดับความเสี่ยง	คำอธิบายสภาวะผู้ป่วย	การจัดการ
ต่ำ	<ul style="list-style-type: none"> - ไม่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดและมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจ และหลอดเลือด* < 3 ปัจจัยเสี่ยง - มี well-controlled hypertension - มี mild, stable angina - มี mild congestive heart failure (NYHA class I) - มี mild valvular heart disease - มี myocardial infarction ในช่วง > 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา 	ผู้ป่วยสามารถเริ่มยากลุ่ม PDE-5 inhibitors ได้
ปานกลาง	<ul style="list-style-type: none"> - มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด > 3 ปัจจัยเสี่ยง - มี moderate, stable angina - มี moderate congestive heart failure (NYHA class II) - มี myocardial infarction ในช่วง 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา 	ผู้ป่วยต้องได้รับการทดสอบสมรรถภาพหัวใจด้วยการเดินบนสายพานวิ่งเพื่อประเมินความทนต่อการใช้พลังงานของกล้ามเนื้อหัวใจที่เพิ่มขึ้นจากการทำกิจกรรมทางเพศ
สูง	<ul style="list-style-type: none"> - มี unstable angina หรือมีอาการ angina ในขณะที่ได้รับการรักษาอยู่ - มี uncontrolled hypertension - มี severe congestive heart failure (NYHA class III – IV) - มี myocardial infarction หรือ stroke ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา - moderate หรือ severe valvular heart disease - มีความเสี่ยงสูงต่อ cardiac arrhythmias - มี obstructive hypertrophic cardiomyopathy 	เป็นข้อห้ามใช้ของยากลุ่ม PDE-5 inhibitors; ยังไม่ควรมีกิจกรรมทางเพศ

หมายเหตุ * ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ อายุ เพศชาย โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ พฤติกรรมการดำเนินชีวิตประจำวัน การมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบก่อนวัยอันควร

รับการประเมินโดยจักษุแพทย์ก่อน ผู้ที่มีความเสี่ยงดังกล่าว ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีต้อหิน macular degeneration และมีภาวะ diabetic retinopathy รวมถึงผู้ที่มีประวัติการสูญเสียการมองเห็นอย่างเฉียบพลันภายหลังจากได้รับยากลุ่ม PDE5 inhibitors ก็ควรได้รับการประเมินภาวะ NAION ก่อนใช้ยาต่อเนื่องเช่นกัน

Tadalafil มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ PDE 11 ซึ่งพบที่กล้ามเนื้อ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ อาการปวดหลัง, ปวดกล้ามเนื้อแขนและขา โดยมักเกิดอาการแบบที่สัมพันธ์กับขนาดยา (ร้อยละ 7 ถึง 30) ในผู้ป่วยที่ได้ขนาดยา 10 ถึง 100 มก.²⁵

อาการองคชาตแข็งตัวยาวนานและทำให้เกิดความเจ็บปวด (Priapism) เป็นอาการที่พบได้น้อยมาก โดยเฉพาะใน Sildenafil, Vardenafil และ Avanafil เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่สั้นกว่า Tadalafil ทั้งนี้อาการ Priapism มักเกิดจากการให้ขนาดยาที่มากเกินไปของยากลุ่ม PDE5 inhibitors ร่วมกับการให้ยาที่มีผลทำให้เกิดการแข็งตัวขององคชาตอื่นๆ

อาการไม่พึงประสงค์จากยา Avanafil

- พบ > ร้อยละ 10 ของผู้ป่วย: Central nervous system ได้แก่ Headache (ร้อยละ 5 -12)
- พบ ร้อยละ 2 – ร้อยละ 10 ของผู้ป่วย:
 - o Cardiovascular ได้แก่ Flushing (ร้อยละ 3-10), ECG abnormal (ร้อยละ 1-3)
 - o Central Nervous System ได้แก่ Dizziness (ร้อยละ 1-2)
 - o Neuromuscular and Skeletal ได้แก่ Back pain (ร้อยละ 1-3)
 - o Respiratory ได้แก่ Nasopharyngitis (ร้อยละ 1-5), Nasal congestion (ร้อยละ 1-3), Upper respiratory infection (ร้อยละ 1-3)
- พบ < ร้อยละ 2 ของผู้ป่วย (Postmarketing และ/หรือ case reports) ได้แก่ Abdominal discomfort, ALT increased, Angina, Arthralgia, Balanitis, Bronchitis, Color vision change, Constipation, Cough, Depression, Diarrhea, DVT, Dyspepsia, Dyspnea (exertional), Epistaxis, Extremity pain, Fatigue, Gastritis, Gastroesophageal reflux, Hearing loss, Hematuria, Hyperglycemia, Hypertension, Hypoglycemia, Hypotension, Influenza, Insomnia, Muscle spasms, Musculoskeletal pain, Myalgia, Nausea, Nephrolithiasis, Nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION), Oropharyngeal pain, Palpitations, Peripheral edema, Pollakiuria, Priapism, Pruritus, Rash, Sinusitis, Sinus congestion, Somnolence, Tinnitus, Urinary tract infection, Vertigo, Vision loss

(temporary or permanent), Vomiting, Wheezing

อันตรกิริยาระหว่างยาของยา Avanafil

- Nitrates: ผู้ป่วยที่รับประทานยากลุ่ม nitrate ร่วมกับยากลุ่ม PDE-5 inhibitors อาจเกิดความดันโลหิตต่ำแบบรุนแรงได้ เนื่องจาก 1) nitrate ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำอยู่แล้ว 2) nitrates เป็น nitric oxide donors ซึ่งกระตุ้นการทำงานของ guanylate cyclase และเพิ่ม cGMP ดังนั้นการให้ยากลุ่ม PDE-5 inhibitors ร่วมกับยากลุ่ม Nitrate จึงเป็นข้อห้ามใช้
- Alpha-Blockers: เป็นข้อควรระวังเมื่อให้ PDE5 inhibitors ร่วมกับ alpha-blockers เนื่องจากทั้งสองมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและทำให้ความดันโลหิตต่ำ เมื่อมีการใช้ร่วมกันก็ทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิต โดยในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำแบบมีอาการทางคลินิกได้ เช่น มึนงง วิงเวียน เป็นลม
- Antihypertensives: PDE5 inhibitors ทุกตัวออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแบบอ่อน ๆ ทั้งนี้ได้มีการทดลองทางเภสัชวิทยาคลินิก ถึงผลของ avanafil ในการเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตกับยา amlodipine และ enalapril พบว่าสามารถลดความดันโลหิตให้ต่ำลงได้อีก 3 – 5 มม.ปรอทเมื่อเทียบกับยาหลอก
- Phosphodiesterase Inhibitors (Tadalafil, Vardenafil, Sildenafil): ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการให้ยาในกลุ่ม PDE5 inhibitors ร่วมกัน ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ avanafil ร่วมกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน
- Alcohol: ทั้ง alcohol และ PDE5 inhibitors ต่างก็มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เมื่อให้ร่วมกันมีผลทำให้ผลลดความดันโลหิตเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าการดื่ม alcohol มากกว่า 3 แก้ว ร่วมกับ avanafil มีผลทำให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนท่า (orthostatic signs and symptoms) ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น การลดลงของความดันโลหิตขณะยืน มึนงง และเวียนศีรษะ
- Strong CYP3A4 Inhibitors: เนื่องจาก avanafil เป็นสารตั้งต้นและถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP 3A4 ดังนั้นระดับยา avanafil จะเพิ่มขึ้นได้ ถ้าได้ร่วมกับ Strong CYP 3A4 inhibitors เช่น ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, nefazadone, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, ritonavir ดังนั้นจึงห้ามใช้ยา avanafil ในผู้ป่วยที่รับประทานยาเหล่านี้อยู่ พบว่าการให้ Ketoconazole (400 มก. ต่อวัน) จะเพิ่มระดับยา จะเพิ่ม AUC และ Cmax ของ avanafil 50 มก. เป็น 13 เท่า และ 3 เท่า นอกจากนี้ทำให้ Half-life ของยาเพิ่มขึ้นเป็น 9 ชม. ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ avanafil ในผู้ป่วยที่ได้รับ Strong CYP3A4 Inhibitors อยู่
- Moderate CYP 3A4 Inhibitors: เนื่องจาก avanafil

เป็นสารตั้งต้นและถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP 3A4 ดังนั้น ระดับยา avanafil จะเพิ่มขึ้นได้ ถ้าได้ร่วมกับ moderate CYP 3A4 inhibitors เช่น erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, verapamil ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ avanafil มากกว่า 50 มก. ใน 24 ชม. ขณะที่ผู้ป่วยใช้ moderate CYP3A4 inhibitors อยู่ พบว่าการให้ Erythromycin (500 มก. 2 ครั้งต่อวัน) จะเพิ่ม Cmax และ AUC ของ avanafil 200 มก. เป็น 2 เท่าและ 3 เท่า นอกจากนี้ทำให้ Half-life ของยาเพิ่มขึ้นเป็น 8 ชม.

- CYP 3A4 Substrates: เป็นข้อควรระวังควรเมื่อการสั่งจ่ายยา avanafil ให้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับ CYP3A4 substrates อยู่ เช่น amlodipine พบว่า การให้ avanafil กับ amlodipine จะทำให้ Cmax และ AUC ของ avanafil เพิ่มขึ้น ร้อยละ 22 และร้อยละ 70 Half-life ของยาเพิ่มขึ้นเป็น 10 ชม. และทำให้ Cmax และ AUC ของยา amlodipine ลดลงประมาณร้อยละ 9 และร้อยละ 4 ตามลำดับ ทั้งนี้ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับควรปรับตามการตอบสนองทางคลินิก

- Cytochrome P450 Inducers: ทั้งนี้ ไม่ได้มีการศึกษาผลของ Cytochrome P450 Inducers ต่อฤทธิ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ avanafil แต่อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้มีการใช้ avanafil และ CYP inducers ร่วมกัน (โดย CYP inducers ได้แก่ barbiturates, bosentan, carbamazepine, dexamethasone, phenytoin/fosphenytoin, nevirapine, rifabutin, rifampin, rifapentine, troglitazone)

- Desipramine: จากการเป็น weak inhibitor ของ CYP2D6 ของ avanafil พบว่า avanafil 200 มก. ทำให้ AUC และ Cmax ของ desipramine 50 มก. ซึ่งเป็น CYP2D6 substrate เพิ่มขึ้น ร้อยละ 5.7 และร้อยละ 5.2 ตามลำดับ

- Omeprazole: จากการเป็น weak inhibitor ของ CYP2C19 ของ avanafil พบว่า avanafil 200 มก. ทำให้

AUC และ Cmax ของ omeprazole 40 มก. ซึ่งเป็น CYP2C19 substrate เพิ่มขึ้น ร้อยละ 5.9 และร้อยละ 8.6 ตามลำดับ

- Rosiglitazone: จากการเป็น weak inhibitor ของ CYP2C8 ของ avanafil พบว่า avanafil 200 มก. ทำให้ AUC ของ rosiglitazone 8 มก. ซึ่งเป็น CYP2C8 substrate เพิ่มขึ้น ร้อยละ 2.0 และลด Cmax ลง ร้อยละ 14

ข้อห้ามใช้ของยา Avanafil

- ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม Nitrates อยู่ เนื่องจากการใช้ร่วมกันจะมีผลทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำแบบรุนแรงได้ และหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา ให้ใช้ห่างกันอย่างน้อย 12 ชั่วโมง หลังจากได้ยา avanafil

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาที่เป็น strong CYP3A4 inhibitors ได้แก่ ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir and telithromycin เนื่องจาก Avanafil ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นหลักด้วย CYP 3A4 ดังนั้นการยับยั้ง CYP 3A4 จะมีผลทำให้ลดการกำจัด Avanafil และเพิ่มระดับยา Avanafil ในเลือด ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่ใช้ moderate CYP3A4 inhibitors ได้แก่ erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, and verapamil ขนาดยาสูงสุดของ Avanafil ที่แนะนำคือ 50 มก. และห้ามใช้เกิน 1 ครั้งใน 24 ชม.

- ห้ามใช้ยากลุ่ม PDE5 inhibitors ร่วมกัน เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการให้ยากในกล่ม PDE5 inhibitors ร่วมกัน

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้จอประสาทตาเสื่อม เช่น retinitis pigmentosa

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ (< 90/50 มม.ปรอท) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (> 170/100 มม.ปรอท); ผู้ป่วยที่มีภาวะ unstable angina หรือมี angina ขณะมีเพศสัมพันธ์ life-threatening arrhythmias, stroke, MI, coronary revascularization ในช่วง 6 ที่ผ่านมา; cardiac failure หรือ coronary artery disease ที่มีสาเหตุจาก unstable angina

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา Avanafil หรือแพ้ส่วนประกอบในเม็ดยา Avanafil (Stendra®)

คำเตือนและข้อควรระวังของยา Avanafil

- ความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด: เนื่องจากการมีกิจกรรมทางเพศโดยมีโรคประจำตัวด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเดิม จะทำให้มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงมีข้อควรระวังการใช้ Avanafil ในผู้ป่วยที่มีสภาวะต่อไปนี้

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม PDE-5 inhibitors ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 1)^{6, 25-28}

Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
- Headache	- Flushing	- Headache	- Headache
- Flushing	- Headache	- Dyspepsia	- Flushing
- Dizziness	- Dyspepsia	- Dizziness	- Nasopharyngitis
- Dyspepsia	- Nausea	- Flushing	- Nasal congestion
- Nasal congestion	- Dizziness	- Nasal congestion	- Rhinitis
- Altered vision	- Rhinitis	- Back pain, myalgia	

- o ผู้ป่วยที่มี left ventricular outflow obstruction (เช่น aortic stenosis, idiopathic hypertrophic subaortic stenosis) และผู้ที่มีความบกพร่องในระบบการควบคุมความดันโลหิตของระบบประสาทส่วนกลางอย่างรุนแรงโดยเฉพาะมี ความไวต่อฤทธิ์ของยาขยายหลอดเลือดต่าง ๆ
 - o ผู้ป่วยที่เป็น myocardial infarction, stroke, life-threatening arrhythmia, or coronary revascularization ในช่วง 6 เดือนก่อนหน้า
 - o ผู้ป่วยที่มี resting hypotension (BP < 90/50 มม.ปรอท) หรือ hypertension (BP > 170/100 มม.ปรอท)
 - o ผู้ป่วยที่มี unstable angina, angina with sexual intercourse, หรือผู้ป่วย CHF ที่มี NYHA ณ Class 2 ขึ้นไป
- อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ: มีรายงานการเกิดอวัยวะเพศแข็งตัวนานเกิน 4 ชม. และมี priapism (มีความรู้สึกเจ็บปวดนานเกิน 6 ชม.) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นในกลุ่ม PDE-5 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีอาการอวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติมากกว่า 4 ชม. ต้องมาพบแพทย์ทันทีเนื่องจากอาจเกิดการเสียหายของเนื้อเยื่อองคชาตและสูญเสียสมรรถภาพทางเพศได้ โดยต้องมีการใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางกายวิภาคขององคชาต (เช่น angulation, cavernosal fibrosis, Peyronie's disease) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงที่อาจทำให้เกิด priapism ได้มาก (เช่น sickle cell anemia, multiple myeloma, leukemia)
- ความผิดปกติด้านการมองเห็น: มีรายงานการเกิดความผิดปกติทางการมองเห็นที่ทำให้เกิดการสูญเสียด้านการมองเห็นอย่างถาวรในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม PDE-5 inhibitors เช่น Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องมาพบแพทย์ทันที
- การสูญเสียการได้ยิน: มีรายงานการลดลงของการได้ยินอย่างฉับพลันหรือการสูญเสียการได้ยินโดยมาพร้อมกับอาการหูอื้อหรือมีเสียงในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม PDE-5 inhibitors โดยผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวต้องหยุดการรับประทานยาและพบแพทย์ทันที ทั้งนี้ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อ NAION เช่น การมี cup-to-disc ratio ต่ำ ("crowded disc") โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง สูบบุหรี่และมีอายุมากกว่า 50 ปี
- ความดันโลหิตต่ำแบบมีอาการ: หลีกเสี่ยงหรือจำกัดการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ในขณะที่การใช้ยา Avanafil นอกจากนี้ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Alpha-Blockers โดยผู้ป่วยควรมีความดันโลหิตที่คงที่ก่อนเริ่มยา Avanafil และควรเริ่มยา Avanafil ในขนาดต่ำที่สุดที่แนะนำ

- การมีเลือดออกผิดปกติ: ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ เนื่องจากยังไม่ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สรุป

โรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (Erectile Dysfunction) เป็นภาวะโรคที่พบได้บ่อยในชายสูงอายุ และมีความชุกสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรังต่าง ๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจ ซึ่งยาในกลุ่ม PDE-5 Inhibitors ได้แก่ Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil และ Avanafil ถือเป็นยาหลักในการรักษา โดยยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน แต่มีความแตกต่างในด้านเภสัชจลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ โดย Avanafil เป็นยาใหม่ที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้มีผลในการออกฤทธิ์ที่เร็วและลดอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างของยาเก่าในกลุ่ม แต่อย่างไรก็ตามยานี้ก็ยังคงต้องระมัดระวังในการใช้ผู้ป่วย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งมักจะมีการใช้ยากลับเสี่ยงที่อาจจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและทำให้ผู้ป่วยเกิดความดันโลหิตต่ำรุนแรงจนอาจอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นจึงต้องมีการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนที่จะมีการใช้ยาสั่งใช้ยากลับนี้ ซึ่งเป็นอีกเหตุผลที่ทำให้ยากลับนี้ถูกจัดเป็นยาควบคุมพิเศษและจะต้องสั่งใช้โดยแพทย์เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 270: 83-90.
2. Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ. Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. Arch Intern Med 2006; 166: 207-12.
3. An epidemiological study of erectile dysfunction in Thailand (Part 1: Prevalence). Thai Erectile Dysfunction Epidemiologic Study Group (TEDES). J Med Assoc Thai 2000; 83: 872-9.
4. Kongkanand A. Prevalence of erectile dysfunction in Thailand. Thai Erectile Dysfunction Epidemiological Study Group. Int J Androl 2000; 23 (Suppl 2): 77-80.
5. Masson P, Lambert SM, Brown M, Shabsigh R. PDE-5 inhibitors: current status and future trends. Urol Clin North Am 2005; 32: 511-25.
6. US Food and Drug Administration. FDA approves Stendra for erectile dysfunction. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm302140.htm>. [Accessed Dec 17, 2012].
7. Hanash KA. Comparative results of goal oriented therapy for erectile dysfunction. J Urol 1997; 157: 2135-8.

8. Lee M. Erectile Dysfunction. In: Dipro JT, ed. Textbook of pharmacotherapy: A pathophysiologic approach, ed 6. Philadelphia: McGraw-Hill, 2002: 1511-31.
9. McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 357: 2472-81.
10. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol* 2005; 174: 230-9.
11. Alwaal A, Al-Mannie R, Carrier S. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 435-43.
12. Saenz de Tejada I, Angulo J, Gadau M, Florio V. Comparative selectivity profiles of tadalafil, sildenafil and vardenafil using an in vitro phosphodiesterase activity assay. *Int J Impot Res* 2002; 14 (Suppl 3): S25.
13. Kotera J, Mochida H, Inoue H, Noto T, Fujishige K, Sasaki T, Kobayashi T, Kojima K, Yee S, Yamada Y, Kikkawa K, Omori K. Avanafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction. *J Urol* 2012; 188: 668-74.
14. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *New Engl J Med* 1998; 338: 1397-404.
15. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K, et al. Selectivity of Avanafil, a PDE5 Inhibitor for the Treatment of Erectile Dysfunction: Implications for Clinical Safety and Improved Tolerability. *J Sex Med* 2012; 9: 2122-9.
16. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, et al. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Androl* 2002; 23: 763-71.
17. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, et al. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003; 61 (Suppl. 1): 8-14.
18. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, Carrier S, Denne JS, Walker DJ, et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU Int* 2004; 93: 1276-81.
19. Jung J, Choi S, Cho SH, Ghim JL, Hwang A, Kim U, et al. Tolerability and pharmacokinetics of avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2010; 32: 1178-87.
20. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *PrevMed* 2000; 30: 328-38.
21. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3149-55.
22. Rosen RC, Jackson G, Kostis JB. Erectile dysfunction and cardiac disease: Recommendations of the Second Princeton Conference. *Curr Urol Rep* 2006; 7: 490-6.
23. Marmor MF, Kessler R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: 153-62.
24. Laties A, Sharlip I. Ocular safety in patients using sildenafil citrate therapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006;3: 12-27.
25. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil—Review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435-46.
26. US Food and Drug Administration. Viagra (Sildenafil Citrate) Prescribing Information. Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020895s021lbl.pdf>. [Accessed Dec 17, 2012].
27. US Food and Drug Administration. Levitra (vardenafil HCl). Summary of product characteristics. Available from: http://www.levitra.co.uk/levitra_smpc.htm. [Accessed Dec 17, 2012].
28. US Food and Drug Administration. Cialis (tadalafil). Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cialis/cialis.htm>. [Accessed Dec 17, 2012].

