

กลไกการแข็งตัวขององคชาต โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศและการรักษา

ศรินทร ภูนิคม¹, โกวิท คำพิทักษ์², ฉันทนา อารมย์ดี³, ทารีนี อัครวิเชียร¹, จินตนา สัตยาศัย^{1*}

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา ²ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ³ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Mechanisms of Penile Erection, Erectile Dysfunction and Treatment

Kutcharin Phunikhom¹, Kovit Khampitak², Chantana Aromdee³, Tarinee Arkaravichien¹, Jintana Sattayasai^{1*}

¹Department of Pharmacology, ²Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,

³Pharmaceutical Chemistry Division, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Thailand

โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศถือเป็นความผิดปกติที่พบได้ทั่วไป แม้โรคนี้จะไม่คุกคามต่อชีวิตแต่ก็ก่อปัญหาต่อสัมพันธภาพกับคู่สมรสจนอาจทำให้มีปัญหาครอบครัวตามมา สาเหตุของโรคมักเกิดร่วมกันระหว่างโรคทางกายและปัญหาด้านจิตใจ ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยโรคนี้ แพทย์ควรค้นหาโรคทางกาย ซึ่งอาจเป็นสาเหตุร่วม การรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศมีทั้งแบบไม่ใช้ยาและการใช้ยา โดยยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก ได้แก่ ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอร์เอส (phosphodiesterases; PDEs) ส่วนการรักษาอื่นๆ ยังไม่มีการรับรองจากองค์การอาหารและยาเรื่องประสิทธิภาพ การรักษาและความปลอดภัย อย่างไรก็ตามในอนาคตอาจมีการรักษาทางเลือกใหม่ๆ ในการรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศเนื่องจากในปัจจุบันได้มีนักวิจัยทั่วโลกได้มีการศึกษาเพื่อหาวิธีการรักษาใหม่ๆ อยู่ตลอดเวลาซึ่งอาจประสบความสำเร็จในอนาคตอันใกล้

Erectile dysfunction (ED) is a common problem in general populations. Although ED is not life threatening, it is distressing to the sufferers and their partners, and puts a strain on their relationships. The etiology of ED is believed to be multifactorial; both organic and psychological problems. Physicians have to investigate for the etiology and co-morbidity of ED. The treatment is composed of both non-pharmacological and pharmacological therapies. The first line treatment drug is phosphodiesterase inhibitor (PDE-5 inhibitors). However, other therapies have not yet been approved by the Food and Drug Administration regarding the therapeutic efficacy and safety. In addition, there are many researchers around the world are studying for novel therapies; these may be achieved in the near future.

Keyword: erectile dysfunction, penile erection, phosphodiesterase 5 inhibitor

ศรินทร ภูนิคม 2559; 31 (2): 228-239. ♦ Srinagarind Med J 2016; 31 (2): 228-239.

บทนำ

การเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction; ED) หมายถึงการที่อวัยวะเพศของผู้ชายไม่สามารถแข็งตัวอยู่ได้จนสิ้นสุดกิจกรรมการร่วมเพศ ซึ่งในอดีตประชากรทั่วไปคิดว่า เป็นเรื่องปกติของคนสูงอายุ ไม่มีความจำเป็นต้องทำการรักษา แต่ในปัจจุบันนี้ความรู้ทางด้านการแพทย์มีการพัฒนาขึ้นทั้งในด้านการตรวจวินิจฉัยและการรักษา ส่งผลให้ประชากรในประเทศต่าง ๆ มีอายุยืนยาวมากขึ้น ทำให้ประชากรบางส่วนได้เปลี่ยนแนวความคิดเกี่ยวกับปัญหาด้าน

สมรรถภาพทางเพศนี้ โดยหันมาสนใจการรักษาเพื่อคงหรือเพิ่มสมรรถภาพทางเพศไว้ ปัญหาการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศถือเป็นปัญหาทางด้านสรีรวิทยา เพศชายบางคนอาจจะมีปัญหาเป็นครั้งคราว บางคนอาจเป็นเรื้อรัง ปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดปัญหานี้ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น การสูบบุหรี่ โรคอ้วน พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 20 ที่มีสาเหตุจากความผิดปกติทางด้านจิตใจ ถึงแม้ว่าการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศจะเป็นปัญหาที่ไม่รุนแรง ไม่คุกคามชีวิต แต่จะทำให้เพศชายขาดความเชื่อมั่นในตัวเอง ทำให้รู้สึกด้อยคุณค่า คุณภาพชีวิต

*Corresponding author: Jintana Sattayasai, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand
E-mail : sjinta@kku.ac.th

แย่งล่ง ก่อให้เกิดปัญหาชีวิตคู่จนอาจนำไปสู่การเกิดปัญหาครอบครัวได้ ในปี ค.ศ.1998 บริษัทไฟเซอร์ (Pfizer) ได้ผลิตยารับประทานเพื่อรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ คือ ซิลเดนาฟิล (Sildenafil) หรือ ไวอากร้า (Viagra®) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอร์ส-5 (phosphodiesterase-5 inhibitor; PDE5I) พบว่าให้ผลการรักษาดีมาก แต่เนื่องจากยานี้มีราคาแพงและก่ออาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่มีปัญหาระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด ประกอบกับขณะนี้มียาอื่นที่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มนี้¹ ปัจจุบันจึงมีการศึกษาเพื่อหาวิธีการรักษาอื่นๆ ที่มีความปลอดภัยมากขึ้นเพื่อเป็นทางเลือกให้ผู้ป่วยโรคนี้

ก. กลไกการแข็งตัวขององคชาติ (normal erection)

การแข็งตัวเต็มที่ขององคชาติเป็นหัวใจสำคัญของการมีเพศสัมพันธ์ ซึ่งการแข็งตัวขององคชาติเป็นเรื่องที่มีความซับซ้อนเบื้องต้นนี้ควรจะมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกายวิภาค และสรีรวิทยาเพื่อจะได้เข้าใจถึงพยาธิสภาพ ตลอดจนการรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ²

1) กายวิภาคขององคชาติ (anatomy of penis)

องคชาติเป็นอวัยวะเพศชายที่เกี่ยวข้องทั้งระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ มีลักษณะเป็นแท่งทรงกระบอก ประกอบด้วยเนื้อเยื่อที่สามารถแข็งตัวได้ (erectile tissue) ที่มีรูพรุนอยู่ 3 แห่ง โดยสองแห่งวางตัวอยู่ในแนวขนานอยู่ด้านหลังเรียกว่า คอร์ปัส คาเวอร์โนซัม (corpus cavernosum) อีกหนึ่งแห่งวางตัวอยู่ทางด้านท้องเรียกว่า คอร์ปัส คาเวอร์โนซัม ยูรีทรา (corpus cavernosum urethra) หรือคอร์ปัส สปองจิโอซัม (corpus spongiosum) ภายในคอร์ปัส สปองจิโอซัมจะมีท่อปัสสาวะอยู่ตรงกลางทอดผ่านตลอดความยาว ภายในของทั้ง 3 แห่งมีเนื้อเยื่อที่สานกันไปมาเป็นช่องของหลอดเลือดอยู่มากมาย เรียกว่า วินัส ไชนูซอยด์ (venous sinusoids) และแทรกสลับด้วย trabeculae ซึ่งเป็น fibroelastic tissue และกล้ามเนื้อเรียบ ภายในเนื้อของคอร์ปัส คาเวอร์โนซัม ทั้งสองแห่งมีหลอดเลือดแดงทะลุผ่านเข้ามา ถัดออกไปเป็นกลุ่มของหลอดเลือดดำเล็กๆ ด้านนอกสุดของแต่ละแห่งถูกล้อมรอบด้วย tunica albuginea ซึ่งเป็น dense fibroelastic connective tissue หุ้มอยู่ และถัดออกมาทั้งสามแห่งถูกหุ้มรอบด้วย deep fascia ซึ่งเป็น fibrous tissue และชั้นนอกสุดเป็นผิวหนังที่หุ้มรอบองคชาติ^{2, 3}

2) ระบบหลอดเลือดขององคชาติ (blood supply)

หลอดเลือดที่เข้าสู่องคชาติมาจากแขนงของ internal pudendal arteries (ซึ่งแตกแขนงมาจาก internal iliac (hypogastric) artery) จากนั้นมีการแตกเป็น 4 เส้น คือ (1) the bulbar artery ไปเลี้ยง urethral bulb ด้านหลังของ คอร์ปัส คาเวอร์โนซัม และ bulbourethral gland (2) the urethral (spongiosal) artery ไปเลี้ยง urethral และ corpus spongiosal tissue (3) the deep penile (corpus cavernosal or profunda) artery แทะทะลุ crura และวิ่งอยู่ภายในคอร์ปัส คาเวอร์โนซัม ไปเลี้ยง คอร์ปัส คาเวอร์โนซัม (4) the dorsal artery ไปเลี้ยง ผิวหนังและ glans penis^{2, 3} หลอดเลือด deep arteries เป็นหลอดเลือดหลักที่เข้าไปเลี้ยง cavernous space โดยจะให้แขนงที่มีลักษณะพันเป็นเกลียวคล้ายสปริงในขณะที่ยองคชาติอยู่ในสภาวะอ่อนตัวเรียก helicine arteries ซึ่งจะถ่ายเทเลือดเข้าสู่ cavernous sinus โดยตรง หลังจากนั้นเลือดจะออกจาก erectile tissue เข้าสู่ venous plexus (ที่อยู่ทางด้านในของ tunica albuginea) ที่เชื่อมกับ deep dorsal vein ที่อยู่ใน deep fascia จากนั้นหลอดเลือดดำนี้จะไปเชื่อมกับ prostatic venous plexus เลือดจากส่วนที่ห่อหุ้มองคชาติทางด้านนอก (superficial covering) เทเข้า superficial dorsal vein แล้วเทเข้า superficial external pudendal vein จากนั้นเลือดดำทั้ง superficial และ deep vein จะเทเข้า external iliac vein ต่อไปที่ external pudendal, saphenous และ femoral veins^{2, 3}

3) ระบบประสาทที่ควบคุมองคชาติ (nerve supply)

ระบบประสาทที่มาเลี้ยงองคชาติมีทั้งระบบโซมาติก (somatic nervous system; SNS) และระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system; ANS) ระบบประสาทอัตโนมัติที่มาเลี้ยงองคชาติมีทั้งระบบซิมพาเทติก (sympathetic nerve) และพาราซิมพาเทติก (parasympathetic nerve) โดยเส้นใยประสาทซิมพาเทติก ที่ออกมาจากไขสันหลังระดับ T12-L2 มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ส่วนเส้นใยประสาทพาราซิมพาเทติก ออกมาจากไขสันหลังระดับ S2-4 มีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilatation) และเกิดการแข็งตัวขององคชาติ เส้นใยประสาทจะไปสิ้นสุดที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด กล้ามเนื้อเรียบของเนื้อเยื่อ trabecular รอบ lacunae โดยมีสารสื่อประสาทคือ acetylcholine (Ach)^{2, 3}

4) สรีรวิทยาการแข็งตัวขององคชาต (physiology of erection)

การแข็งตัวขององคชาต เป็นการทำงานร่วมกันของระบบประสาทและหลอดเลือด (neurovascular) ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมน การแข็งตัวขององคชาตต้องอาศัยการทำงานที่ปกติของ 4 ปัจจัยคือ 1) เส้นประสาทที่มาเลี้ยง (intact neuronal innervations) 2) เลือดที่มาเลี้ยง (intact arterial supply) 3) กล้ามเนื้อเรียบที่ copora (appropriately responsive corporal smooth muscle) 4) การอุดตันของหลอดเลือดดำ (intact veno-occlusive mechanics) ในภาวะปกติองคชาตจะมีลักษณะอ่อนตัว และจะมีการตอบสนองเมื่อได้รับการกระตุ้นทางเพศ โดยการตอบสนองขององคชาตประกอบด้วย 4 ระยะได้แก่ excitement, plateau, orgasm และ resolution หรือ detumescence^{2,3}

4.1) Sexual excitement เริ่มจากการถูกกระตุ้นให้เกิดความต้องการทางเพศจากภายนอก เช่น จากการได้ยินเสียงไพเราะ การมองเห็นผู้หญิงสวย การได้รับกลิ่นจำเพาะบางกลิ่นและความนึกคิดทาง erotic หรือการกระตุ้นทางเพศที่ผ่านมาจากไขสันหลัง โดย การสัมผัสที่องคชาตโดยตรง ความคิดจากภายในถูกส่งผ่านไปที่ระบบลิมบิก (limbic system) บริเวณ median preoptic nucleus (MPOA) และที่ paraventricular nucleus (PVN) จากนั้นจะมีการประสานไปที่ midbrain เพื่อการส่งต่อสัญญาณประสาทไป thalamospinal tracts ผ่านไปไขสันหลัง ส่งสัญญาณให้มีการทำงานของระบบพาราซิมพาเทติกที่ขยายประสาทซาครัมขณะเดียวกันก็มีการส่งสัญญาณไปยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่ขยายประสาท thoracolumbar ไปรากประสาท T11-L2 ส่งผ่านไปที่ hypogastric nerves (inhibitory) ปลายประสาทพาราซิมพาเทติกมีการหลั่งสารสื่อประสาท Ach จาก cavernosal nerve endings ไปกระตุ้น endothelial cells ที่อยู่ผนังของ sinusoids มีการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase (eNOS) เปลี่ยน L-arginine ให้เป็น nitric oxide (NO) และ nonadrenergic, noncholinergic (NANC) neurons มีการหลั่งสาร NO ผ่านการทำงานของ neuronal nitric oxide synthase (nNOS) สาร NO (ทั้งที่หลั่งมาจากปลายประสาทและเซลล์เยื่อบุ) จะไปกระตุ้นการทำงานของ guanylate cyclase ทำให้มีการเปลี่ยน guanosine triphosphate ไปเป็น 3',5'-cyclic guanosine monophosphate (3',5'-cGMP) สาร cGMP ไป activates protein kinase G (PKG) เกิด phosphorylates proteins เรียก maxi-potassium channels ผลคือทำให้มี outflow ของ potassium (K^+) ions ไปที่ extracellular space ทำให้เกิด hyperpolarization ตามมา

ส่งผลให้มีการต้านหรือยับยั้ง voltage-dependent calcium (Ca^{++}) channels และมีการเหนี่ยวนำให้เก็บ Ca^{++} ion เข้าไปใน sarcoplasmic reticulum (SR) ทำให้มีการลดลงของ intracellular Ca^{++} ion concentrations (รูปที่ 1)^{2,4} ทำให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ copora ที่องคชาต และกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด (helicine arterioles) ทำให้เลือดไหลเข้าไปในคอร์ปัสคาร์เวอร์โนซัมขององคชาตทำให้ขนาดขององคชาตขยายใหญ่ขึ้น ความดันที่ลดลงภายในหลอดเลือดในองคชาตยิ่งทำให้เลือดไหลมาที่องคชาตมากยิ่งขึ้นจนเกิดการแข็งตัวขององคชาต (penis erection) เลือดแดงที่ไหลเข้ามาทำให้มีการตึงของ tunica albuginea ที่อยู่รอบๆ จนไปกดที่ subtunica และกดหลอดเลือดดำ ส่งผลให้การไหลกลับของเลือดทางหลอดเลือดดำลดลง ยังมีเลือดมาที่องคชาตมากเท่าไร องคชาตก็ยังขยายตัววมโป่งพองและแข็งขึ้นจนเกิด full erection

4.2) Plateau phase ในระยะนี้ยังคงมีการกระตุ้นผ่านมาทางพาราซิมพาเทติก จะเกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ ischio-cavernosus และกระตุ้น corpus spongiosum และ ต่อมาอื่นๆ เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน เพิ่มความดันที่ intracavernous ผลคือมีการลดลงของ venous blood outflow การทำงานประสานกันนี้ส่งผลให้มีการพองตัวและแข็งตัวขององคชาต จากนั้นจะมีการกระตุ้น corpus spongiosum และต่อมต่างๆจนเหนี่ยวนำให้มีการขยายของ urethral bulb และหลั่งสารหล่อลื่นตามมา

4.3) Orgasm เมื่อถึงจุดสุดยอด จะมีการทำงานของ thoracolumbar spinal reflex ทำให้มีการหดตัวของ vas deferens, ampulla, seminal vesicle และ prostate จากนั้นจะมีการหลั่ง seminal fluid ไปที่ posterior urethra การหดตัวเป็นจังหวะของ bulbocavernosus และกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน จะเหนี่ยวนำให้เกิดการขับ seminal fluid (ejaculation) ขณะเดียวกันก็จะมีการปิดกั้นที่คอกระเพาะปัสสาวะ (bladder neck) เพื่อป้องกันการไหลย้อนกลับของ semen เข้าไปในกระเพาะปัสสาวะ หลังจากปลดปล่อยแล้ว ก็จะเข้าสู่ resolution phase

4.4) Resolution phase หรือ detumescence เป็นผลจากการหยุดปล่อยสารสื่อประสาท จะมีการสลายทำลาย second messengers คือ cGMP ด้วยเอนไซม์ phosphodiesterases (PDEs) และกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก จาก thoracolumbar โดยในระหว่างที่มี ejaculation การหดตัวของ trabecular smooth muscle ทำให้มีการเปิดของระบบหลอดเลือดดำ ทำให้เลือดไหลออกจากองคชาต สารสื่อประสาท norepinephrine ซึ่งจะไป

กระตุ้น alpha-adrenergic receptors ทำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อที่ copora (corporeal smooth muscles) และหลอดเลือดแดงส่งผลให้เลือดมาเลี้ยงลดลงและเพิ่มการไหลกลับของเลือดทางหลอดเลือดดำทำให้องคชาตอ่อนตัว (detumescence หรือ penile flaccidity)²⁻⁴

5) การควบคุมการแข็งตัวขององคชาตโดยระบบประสาท

การแข็งตัวขององคชาตมีทั้งที่เกิดภายใต้อำนาจจิตใจและเกิดนอกเหนือการควบคุมของอำนาจจิตใจ เนื่องจากถูกควบคุมทั้งจากระบบประสาทส่วนกลาง (central control) และการควบคุมเฉพาะที่ (local control หรือ peripheral control)^{2,3}

5.1) ระบบประสาทส่วนกลาง: การควบคุมจากระบบประสาทส่วนกลางของการแข็งตัวขององคชาตอยู่ที่ระบบลิมบิก (olfactory nuclei, medial preoptic area, nucleus accumbens, amygdale, hippocampus) และไฮโปทาลามัส (paraventricular, ventromedial nuclei) เมื่อมีการกระตุ้นทางเพศเกิดขึ้นโดยความคิดเกี่ยวกับเรื่องเพศจากเปลือกสมอง (cerebral cortex) ร่วมกับอิทธิพลของ cognitive inputs เช่น การจินตนาการ ความทรงจำเดิม ความพึงพอใจหรือไม่พึงพอใจ ทำให้การกระตุ้นนี้อาจเป็น erectogenic หรือ erectolytic ทั้งหมดจะถูกตีความใน mid-brain แล้วส่งไปที่ศูนย์การทำงานของพาราซิมพาเทติกในระบบลิมบิกและไฮโปทาลามัส สัญญาณของ sexual impulses ส่งผ่านไปโดย dopaminergic pathways, nitrergic pathways และ oxytocinergic pathways โดยมีฝ่ายสนับสนุนคือฮอร์โมน testosterone จากนั้นจะส่งกระแสประสาทต่อไปที่ substantia nigra ไปยัง ventrolateral pons และลงไป sacral parasympathetic nuclei ออกจากไขสันหลังไปที่ retroperitoneal ไปด้านหลังของทวารหนัก และกระเพาะปัสสาวะแล้วต่อไปที่ต่อมลูกหมาก องคชาตและท่อปัสสาวะ เส้นประสาทจะวิ่งคู่ไปกับหลอดเลือดแดงไปที่ crura ของ corpora โดยมีสารสื่อ

ประสาทคือ Ach เส้นใยประสาทจะไปสิ้นสุดที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด กล้ามเนื้อเรียบของเนื้อเยื่อ trabecular รอบ lacunae ทำให้หลอดเลือดแดงในองคชาตขยายตัวจนเกิดการแข็งตัวขององคชาตตามมา ในขณะที่หลังกระแสประสาทพาราซิมพาเทติกจากชาย ประสาทซาคัมก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวขององคชาตได้เช่นกัน^{2,3} สารสื่อประสาทที่หลังจากระบบประสาทส่วนกลางที่มีผลต่อการเกิดการแข็งตัวขององคชาตได้แก่ dopamine, oxytocin, glutamic acid, hexareline peptide, VGF peptides, adrenocorticotropine, Ach, sexual hormone, excitatory amino acids, noradrenaline, NO ส่วนสารหรือสารสื่อที่มีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวขององคชาต ได้แก่ 5-Hydroxytryptamine (5-HT หรือ serotonin), GABA, Opioid peptides, endocannabinoids, prolactin (ตารางที่ 1)

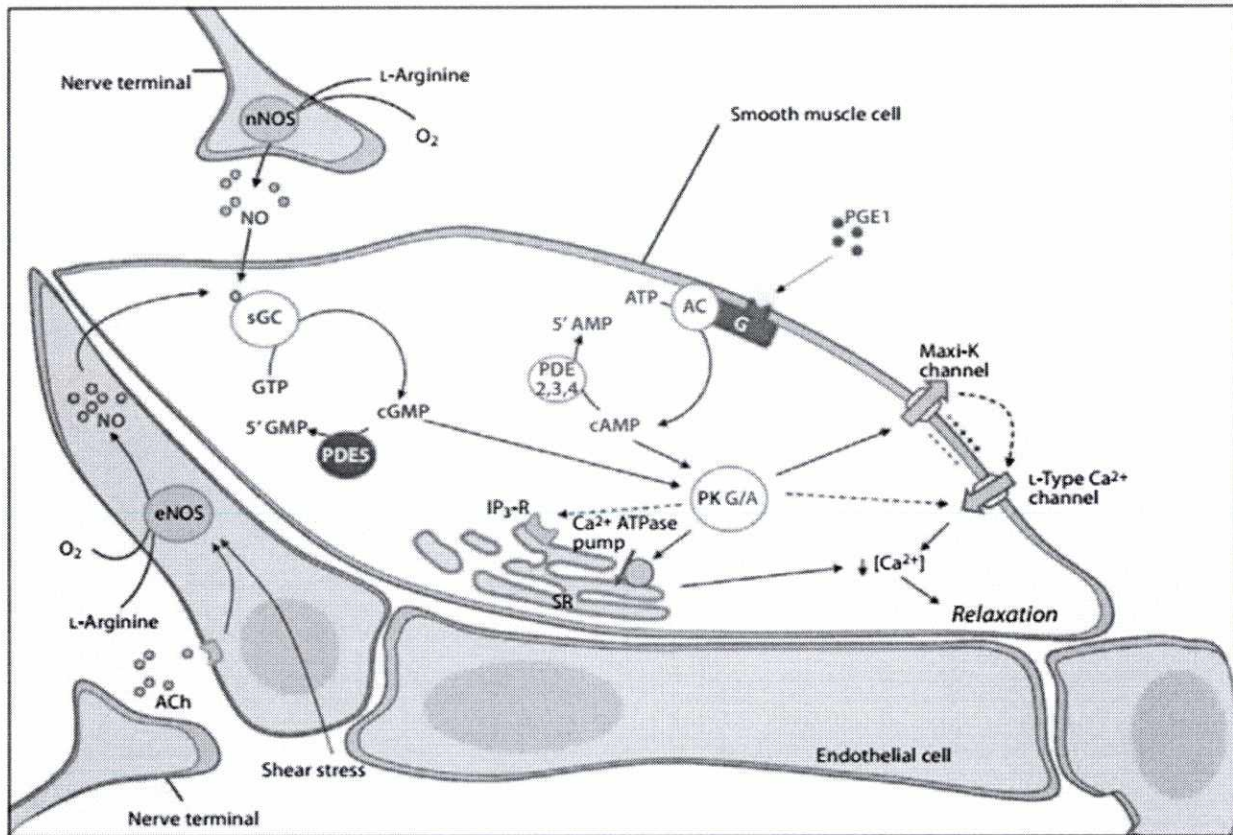
5.2) การควบคุมเฉพาะที่: อยู่ภายใต้การควบคุมของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก มีปลายประสาทเป็น NANC และการกระตุ้นโดยตรงที่องคชาตส่งสัญญาณผ่านเส้นประสาทโซมาติก มี NO เป็น neurotransmitter มีบทบาทสำคัญต่อการแข็งตัวขององคชาตที่ sinusoids และ penile vessels จะมีเซลล์เยื่อบุที่สามารถหลั่ง NO (การสร้างนี้อยู่ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมน testosterone และเยื่อบุหรือ neuronal nitric oxide synthase (eNOS หรือ nNOS) มีสาร L-arginine เป็นสารตั้งต้น NO จะส่งผลให้มีการสร้าง second-messenger molecule คือ 3', 5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) โดยเปลี่ยนแปลงมาจาก GTP และสารนี้จะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ protein kinase G (PKG) ส่งผลให้มีการเกิด physiologic penile erection โดยการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบขององคชาต^{2,4}

เอนไซม์ PDEs มีความสำคัญในการควบคุมการออกฤทธิ์ของ cGMP (ทำหน้าที่เป็น second-messenger ใน

ตารางที่ 1 แสดงสารที่มีอิทธิพลต่อการหดตัวและการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบขององคชาต²

Neurotransmitter	Source	Receptor	Second messenger	CSM Ca ²⁺	CSM response
Norepinephrine (NE)	adrenergic	Alpha-receptor	IP3/DAG/ Ca ²⁺ / PKC	Increase	Contraction
Endothelium (ET ₁)	EC, SMC?	ETA, B	IP3/DAG/ Ca ²⁺ / PKC	Increase	Contraction
Ach	cholinergic	M ₂ , M ₃	NO/GC/cGMP/ PKG	Decrease	Relaxation
NO	NANC (Nitredgic)	GC, K channel	GC/cGMP/PKG	Decrease	Relaxation
VIP	NANC (Vipergic)	VIP	AC/cAMP/PKA	Decrease	Relaxation
PGE ₁	EC, SMC?	EP	AC/cAMP/PKA	Decrease	Relaxation

CSM=corporeal smooth muscle; EC=endothelial cell; IP3=inositol triphosphate; DAG=diacylglycerol; PKC=protein kinase C; Ach=acetylcholine; M=muscarinic; NO=nitric oxide; VIP=vasoactive intestinal polypeptide; PGE₁=prostaglandin E₁; NANC=nonadrenergic, noncholinergic; GC=guanylate cyclase; AC=adrenylate cyclase; PKA=protein kinase A



รูปที่ 1 แสดงการตอบสนองโดยการหลั่ง NO เมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ⁶

ร่างกาย) ภายในเซลล์ โดยผ่านกระบวนการ hydrolysis (ไปเป็น 5'-GMP) เอนไซม์ PDEs มีหลายรูปแบบ (มี isoforms ที่แตกต่างกันไปตามหน้าที่จำเพาะของมัน) การออกฤทธิ์ของ cGMP ในองคชาต (ถูกสลายโดยเอนไซม์ PDE5 isoform) ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบทำให้เกิดการแข็งตัวขององคชาต^{2,5}

ข. โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction)

โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศเป็นความผิดปกติอย่างหนึ่งของการตอบสนองทางเพศ (sexual dysfunctions) อาจพบเพียงหนึ่งหรือหลายแบบ ความบกพร่องของการตอบสนองทางเพศทุกชนิดเป็นผลจากความผิดปกติทางร่างกาย (biological) พอๆ กับทางสังคม (sociological)⁵ ดังนั้นการมองภาพโดยรวมจะช่วยให้สามารถอธิบายถึงสาเหตุการเกิดตลอดจนให้การรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁴ โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ในเพศชายประกอบด้วย

Disorders of sexual desire: การไม่มีความปรารถนาในเรื่องเพศ มักเจอว่าผู้ป่วยมีภาวะซึมเศร้า น้อยแล้ว มีความไม่ลงรอยกับคู่ครองและมักจะมีอาการผิดปกติแบบเป็นๆหายๆ

เกิดจากหลายสาเหตุ เช่นการพร่องฮอร์โมนเพศชาย ฮอร์โมนโปรแลคตินเกิน อาการข้างเคียงจากยา เช่นยารักษาโรคซึมเศร้า ยารักษาโรคทางจิตเวช^{2,6}

Erectile dysfunction: คือโรคที่ผู้ชายไม่สามารถทำให้องคชาตแข็งตัวหรือทำให้แข็งตัวได้แล้วแต่ไม่สามารถที่จะคงการแข็งตัวนั้นไว้จนสิ้นสุดกิจกรรมการร่วมเพศที่ตนพึงพอใจ^{2,6}

Premature ejaculation: การหลั่งเร็วกว่าปกติคือชายที่มีการหลั่งน้ำอสุจิก่อนการสอดใส่องคชาตหรือทันทีที่สอดใส่องคชาตเข้าอวัยวะเพศของคู่ครอง โดยไม่สามารถควบคุมหรือชะลอการหลั่งได้ เป็นความผิดปกติทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยในเพศชาย^{2,6}

โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ คือโรคที่ผู้ชายไม่สามารถทำให้องคชาตแข็งตัว หรือทำให้แข็งตัวได้แล้วแต่ไม่สามารถที่จะคงการแข็งตัวนั้นไว้จนสิ้นสุดการร่วมเพศที่ตนพึงพอใจจากหลายๆการศึกษาพบว่าโรคนี้มีความชุกมากและอาจเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในอนาคตโดยเฉพาะในประเทศพัฒนาแล้ว การค้นหาสาเหตุของโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศเป็นสิ่งที่มีความสำคัญเพื่อที่จะได้วางแผนการรักษาที่เหมาะสม

สิ่งอื่นใด การค้นหาสาเหตุของโรคอาจจะทำให้พบปัจจัยเสี่ยงบางอย่างที่สามารถแก้ไขได้และอาจจะพบโรคอื่นที่เราไม่ได้คาดคิดเป็นสาเหตุของโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

1) วิทยาการระบาด (epidemiology)

อุบัติการณ์ของการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศนี้พบถึงร้อยละ 52 ในเพศชายช่วงอายุ 40-70 ปี ร้อยละ 5 ในเพศชายอายุ 40 ปีขึ้นไป และร้อยละ 15-25 ในชายอายุ 65 ปีขึ้นไป อัตราการเกิด 26 ต่อ 1,000 คน คาดว่าทั่วโลกมีผู้ชายที่มีปัญหานี้ 150 ล้านคน⁷ และอาจเพิ่มเป็น 322 ล้านคนในปี ค.ศ. 2025⁸ จากการศึกษาโดย the Massachusetts Male Aging Study (MMAS)⁵ พบว่าเกิดกับเพศชายช่วงอายุ 40-70 ปีถึงร้อยละ 52 การศึกษาในยุโรปโดย European Male Aging Study (EMAS) พบว่าอัตราการเกิดร้อยละ 5 ในชายอายุ 40 ปี และร้อยละ 10 ในชายอายุ 60 ปี การศึกษาของ Laumann (2008)⁹ พบร้อยละ 30.7 ในชายอายุ 57-64 ปี เพิ่มขึ้นร้อยละ 43.3 ในชายอายุ 75-85 ปี และรายงานการศึกษาของ Saigal¹⁰ พบร้อยละ 77.5 ในชายอายุ 75 ปีขึ้นไป ส่วนการศึกษาในประเทศไทยพบอัตราการเกิดร้อยละ 37.5 ในช่วงอายุ 40-70 ปี¹¹ มีการคาดคะเนว่าทั่วประเทศสหรัฐอเมริกาจะมีผู้ป่วยสูงถึง 18-30 ล้านคน โดยมีผู้ป่วยใหม่ช่วงอายุ 40-69 ปี ประมาณปีละ 617,000 คน¹²

จะเห็นว่าจากทุกการศึกษาที่รายงานมาจะพบเหมือนกันว่าเมื่ออายุมากขึ้นอัตราการเกิด ED ก็เพิ่มตาม อธิบายได้ว่าเมื่ออายุมากขึ้นจะมีความเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงและ sinusoids ภายในคอร์ปัส คาเวอร์โนซัม เหมือนกับที่พบในหลอดเลือดที่อวัยวะอื่นเช่นสมองหรือหัวใจ การคาดคะเนในอนาคตโดยอาศัยจำนวนประชากรสูงอายุที่เพิ่มขึ้น และการเพิ่มของปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ (เช่น hypertension, diabetes, vascular disease, pelvic and prostate surgery, benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms) บ่งชี้ว่าจะมีจำนวนผู้ป่วย ED เพิ่มขึ้นในอนาคต แต่ความชุกนี้อาจน้อยกว่าสภาพความเป็นจริงเนื่องจากแพทย์ที่รักษาอาจจะไม่ได้สนใจปัญหานี้ของผู้ป่วยและผู้ป่วยบางคนอาจจะเกิดความอับอายเนื่องจากวัฒนธรรมของบางประเทศจะถือว่าเรื่องเพศเป็นเรื่องที่ควรปกปิด

2) สาเหตุและพยาธิสรีรวิทยาของโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (etiology and pathophysiology)

โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (ED) มักจะมีสาเหตุหลายอย่างควบกัน ทั้งที่เป็นความผิดปกติทางด้านร่างกายและจิตใจ โดยทั่วไป ED จะแบ่งสาเหตุออกเป็น organic และ

psychogenic แม้ว่าผู้ป่วยโรค ED ทุกคนจะมีปัญหาด้านจิตใจ (psychological factors) แต่ส่วนที่เกิดจากจิตใจอย่างเดียวพบได้น้อยมาก ความซับซ้อนของปัจจัยที่เป็นสาเหตุ (etiological factors) ทำให้มีความยุ่งยากที่จะหาสาเหตุของโรค การดูแลผู้ป่วยแต่ละคนจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะมีการประเมินหาสาเหตุจำเพาะ (specific etiology) โรค ED มักจะมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของหลอดเลือด เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ส่วนภาวะอื่นที่มีความสัมพันธ์กับ ED ได้แก่ neurologic disorders, endocrinopathies, benign prostatic hyperplasia และ depression

ภาวะที่มีความสัมพันธ์กับการลดการทำงานของเส้นประสาท และเยื่อหลอดเลือด เช่น อายุมาก โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ ไขมันในเลือดสูงและโรคเบาหวาน ความไม่สมดุลระหว่าง contraction factors กับ relaxation factors ภาวะเหล่านี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบหมุนเวียนเลือด และโครงสร้างภายในองคชาติ (penile tissues) ส่งผลให้มีปัญหาเลือดมาเลี้ยงไม่เพียงพอ (arterial insufficiency) และการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบบ่งพร่อง

นอกจากนั้นพบว่าวิธีการรักษาหรือยารักษาโรคอื่นอาจก่อปัญหา ED ที่พบบ่อยคือยารักษาโรคซึมเศร้า ยารักษาโรคจิตเภท ยาขับปัสสาวะ ยารักษาความดันเลือดสูง ยาลดไขมัน ฮอโมนบางชนิด และ แม้แต่ยาที่ใช้กันบ่อยๆ ซึ่งมีรายงานในเดือนกุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2011 ชายที่ใช้ยากลุ่ม NSAIDs 3 ครั้งต่อวันติดต่อกันนานกว่าสามเดือนพบว่ามีร้อยละ 22 มีความเสี่ยงต่อ ED ดังนั้นเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยา NSAID ควรใช้เท่าที่จำเป็นแล้วหยุดใช้เมื่อหมดความจำเป็น¹³ การรักษาโรคอื่นด้วยการผ่าตัด ได้แก่ radiation therapy การผ่าตัดลำไส้ใหญ่ ต่อมลูกหมาก กระเพาะปัสสาวะหรือลำไส้ตรง ซึ่งอาจทำให้มีการบาดเจ็บของเส้นประสาท และหลอดเลือดที่ควบคุมการแข็งตัวขององคชาติ โรคมะเร็งต่อลูกหมากและกระเพาะปัสสาวะ ที่ต้องผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อรอบๆและเส้นประสาทที่อยู่รอบๆก่อนเนื้องอกออก การฉายแสง (external beam radiotherapy) ก็นำมาสู่การเกิด ED ได้เช่นเดียวกัน

การแข็งตัวขององคชาติเป็นการประสานการทำงานของระบบต่างๆในร่างกาย ทั้งระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลาย ระบบต่อมไร้ท่อและระบบไหลเวียนเลือด ถ้ามีความผิดปกติใดที่ส่งผลต่อระบบเหล่านี้ หรือยาที่รักษาโรคเหล่านี้ก็จะมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของ erection, ejaculate และ orgasm สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยาของโรคโดยอธิบายจากความบกพร่องของระบบต่างๆได้ดังนี้

2.1) ระบบประสาทผิดปกติ: การแข็งตัวขององคชาตเกิดจากกลไกที่แตกต่างกันสองกลไก กลไกแรกคือ การเกิด reflex erection กลไกที่สองคือผ่านมาทางสมอง (psychogenic erection) เกิดเมื่อได้รับการกระตุ้น (erotic stimuli หรือ emotional stimuli) กลไกแรกจะทำงานโดยใช้ระบบประสาทส่วนปลายและไขสันหลัง ในขณะที่กลไกหลังจะใช้ระบบลิมบิก ภายในสมอง ทั้งสองกลไกจำเป็นต้องมีระบบประสาทที่ทำงานได้ปกติ เพื่อให้การแข็งตัวขององคชาตเกิดอย่างสมบูรณ์ หลังการกระตุ้นระบบประสาทมีการหลั่ง NO สารนี้จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบของคอร์ปัสคาเวอร์โนซั่มมีการคลายตัว แล้วทำให้มีการแข็งตัวขององคชาต การเกิด neurogenic ED อาจะมาจากการบาดเจ็บของไขสันหลัง หรือโรค sclerosis หรือเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ หรือโรคติดเชื้อ หรือการผ่าตัด (radical prostatectomy หรือ pelvic radiation therapy) การบาดเจ็บของเส้นประสาทอัตโนมัติก็อาจทำให้กล้ามเนื้อเรียบภายใน trabecular คลายตัวไม่เต็มที่ การรบกวนเส้นประสาทโซมาติกจากองคชาตผ่าน pudendal nerve มาที่ thalamus และ sensory cortex ก็ทำให้เกิด ED ได้

2.2) หลอดเลือดผิดปกติ: ปัญหาเยื่อหลอดเลือดทำงานบกพร่อง (endothelial dysfunction) ทำให้เลือดมาที่องคชาตลดลง จากภาวะ atherosclerosis หรือการบาดเจ็บทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดง hypogastric-cavernous arterial การไหลออกที่มากเกินไปของ subtunical venules ทำให้เลือดแดงขังในองคชาตไม่เพียงพอก็ส่งผลให้เกิดปัญหา การแข็งตัวได้

2.3) ความผิดปกติภายในองคชาต: การคลายตัวน้อยเกินไปของกล้ามเนื้อเรียบใน trabecular อาจเกิดในผู้ที่มีความวิตกกังวลเนื่องจากมี adrenergic-constrictor tone ที่มากเกินไป โรค Peyronie's disease ซึ่งมีความผิดปกติทางกายวิภาคขององคชาต การเปลี่ยนแปลง fibroelastic components ของ trabeculae ในชายสูงอายุ หรือการบาดเจ็บขององคชาต

2.4) ความผิดปกติของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน: เป็นที่ทราบกันดีว่าฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนมีหน้าที่เกี่ยวกับพัฒนาการและการเจริญของอวัยวะสืบพันธุ์เพศชายตลอดจนทำให้มีสมรรถภาพทางเพศที่ปกติ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าถ้ามีการลดลงของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนจะพบการเหี่ยวลีบของอวัยวะเพศชายและการเปลี่ยนแปลงของเส้นประสาทที่มามีเลียง เพิ่มการสะสมไขมันในเซลล์ ลดการสร้างโปรตีนในเซลล์เยื่อ ลดการสร้างเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ NO ลดการสร้างเอนไซม์ฟอสโฟได เอสเทอเรส

(phosphodiesterase type-5 :PDE-5) ซึ่ง ทั้งหมดนี้จะมีบทบาทสำคัญทำให้มีสมรรถภาพทางเพศ ปกติการมีระดับของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนที่ต่ำลงอาจมาจากหลายสาเหตุ เช่น การเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อ hypothalamic—pituitary—gonadal axis จากอายุที่มากขึ้น primary hypogonadism หรือ hyperprolactinemia และ การใช้ leutinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists ในผู้ป่วยชายบางรายที่มีฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน ลดลง พบว่าถ้ามีความสนใจทางเพศลดลง สมรรถภาพทางเพศลดลง ถึงจุดสุดยอดช้าลงหรือไม่ถึงจุดสุดยอดรวมถึงมีการเปลี่ยนแปลงด้านอารมณ์ ไม่กระปรี้กระเปร่า เหนื่อยเพลีย ซึมเศร้า อารมณ์แปรปรวน เมื่อชายได้มีฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนลดลงจึงพบการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศได้⁴

3) การตรวจวินิจฉัย (investigation and diagnosis)

การตรวจและการวินิจฉัยโรคไม่มีรูปแบบที่ตายตัวการส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจจะช่วยในการค้นหาโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น hypogonadism และ prolactinemia โรคเบาหวาน เนื่องจากเป็นโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด ED การแยกสาเหตุว่ามาจาก organic หรือ psychogenic causes มีความสำคัญในการวางแผนการรักษาวิธีต่างๆ ที่ผู้ป่วยสามารถวินิจฉัย ED ได้เองคือการทำแบบสอบถาม The Sexual Health Inventory for Men (SHIM) หรือ International Index of Erectile Function Questionnaire-5 (IIEF-5)^{2, 4, 6} แนวทางการหาข้อมูลเพื่อวินิจฉัยโรคมีดังนี้

การซักถามเกี่ยวกับเรื่องเพศอย่างละเอียด ประวัติการใช้ยา และ psychosocial history ประวัติทางเพศจะช่วยให้เข้าใจสาเหตุของ ED ได้ ความสัมพันธ์กับคู่นอน สภาพอารมณ์ ควรซักถามโรคประจำตัวซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเกิดโรค ED ยาที่รับประทานอยู่ เนื่องจากยาบางชนิดอาจก่อปัญหา ED (เช่น antidepressant, antiandrogen, thiazide, beta-blocker) ยาบางชนิดอาจเป็นข้อห้ามในการรักษาด้วย PDE-5 inhibitor เช่น ยา nitrate หรือกำลังใช้ alpha-blocker อยู่ ก็ต้องจัดเวลารับประทานยาให้เหมาะสม

การตรวจร่างกายมีความจำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกราย โดยเน้นการตรวจไปที่ อวัยวะสืบพันธุ์ หลอดเลือดและระบบประสาท การตรวจร่างกายอาจจะได้ข้อมูลสนับสนุนประวัติการเจ็บป่วยที่ผู้ป่วยแจ้งแก่แพทย์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ขึ้นอยู่กับข้อมูลที่รวบรวมได้ทั้งหมดจากการซักถาม การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความจำเป็นต้องทำในผู้ป่วยทุกรายเพื่อประเมินโรคอื่นของผู้ป่วยเพื่อ

ช่วยค้นหาสาเหตุของโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศได้แก่ hemoglobin A1c, serum chemistry, lipid profile ส่วนการตรวจ prostate-specific antigen levels อาจตรวจในผู้ป่วยบางคนที่มีอาการหรืออาการแสดงของ prostate cancer ไม่แนะนำให้ใช้การตรวจระดับฮอร์โมน เป็นกิจวัตรประจำในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ควรดูผู้ป่วยเป็นรายๆ และส่งตรวจโดยประเมินจากอาการและอาการแสดงของการพร่องฮอร์โมน เช่น ตรวจ serum prolactin level เมื่อสงสัยว่ามี pituitary hyperfunction (เช่นมี pituitary tumor) และควรตรวจในผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนต่ำ ส่วน serum thyroid-stimulating hormone (TSH) ควรตรวจในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการหรืออาการแสดงของโรคต่อมไทรอยด์ แนะนำให้ตรวจปัสสาวะทุกราย เพื่อดูความผิดปกติของระบบอวัยวะสืบพันธุ์และระบบทางเดินปัสสาวะ การตรวจพิเศษอื่นๆ เช่น duplex ultrasound, ultrasonography of testes and transrectal ultrasonography, penile nerves function, penile biothesiometry, dynamic infusion cavernosometry (DICC), corpus cavernosometry, magnetic resonance angiography (MRA), injection of Prostaglandin E1, angiography, nocturnal penile tumescence (NPT) testing โดยทั่วไปแพทย์สามารถเริ่มการรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ โดยไม่จำเป็นต้องทำการตรวจจำเพาะเหล่านี้ถ้ามีความจำเป็นควรเลือกตรวจด้วยวิธีที่ไม่รุกรานผู้ป่วยก่อน เช่น ultrasound ส่วนการตรวจที่รุกรานเช่น cavernosometry หรือ angiography ควรทำในชายอายุน้อยที่มีปัญหาการบาดเจ็บแล้วต้องรักษาด้วยการผ่าตัดซ่อมแซมหลอดเลือดหรือเส้นประสาท

ก.หลักการรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (principle of treatment)

โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศมีการรักษาทั้งแบบไม่ใช้ยาหรืออุปกรณ์ใดๆและแบบใช้ยาหรืออุปกรณ์ช่วยซึ่งมีวิธีหลักอยู่ 4 อย่างได้แก่ การรับประทานยา การฉีดยาเข้าองคชาต การใช้อุปกรณ์ช่วย และการผ่าตัดฝังอุปกรณ์ช่วยในการแข็งตัวขององคชาตหรือการผ่าตัดเส้นเลือด การรักษาที่เป็นทางเลือกแรก คือการรับประทานยาในกลุ่มที่ยับยั้ง PDE-5 ส่วนทางเลือกที่สอง ได้แก่ vacuum device, intraurethral drug, intracavernosal injection และที่เป็นทางเลือกสุดท้ายได้แก่ penile prosthetic นอกจากนี้ยังมีการรักษาอื่นๆ ที่อยู่ในระยะการศึกษาทดลองซึ่งอาจมีการนำมาใช้ในอนาคต เช่น gene therapy หรือ stem cell therapy ซึ่งยังไม่ได้รับการอนุญาตให้ใช้ในขณะนี้ เนื่องจากยังมีข้อมูลด้านประสิทธิภาพ

การรักษาและความปลอดภัยไม่เพียงพอ เมื่อมารับการรักษา ED ผู้ป่วยจะได้รับการอธิบายถึงวิธีการรักษาแบบต่างๆ ข้อดีและข้อจำกัดของแต่ละวิธี ตลอดจนผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมที่สุดต้องมีการพูดคุยปรึกษาระหว่างแพทย์ ผู้ป่วยและคู่สมรส

1) **การรักษาแบบไม่ใช้ยา** ได้แก่ การให้คำปรึกษา (sexual counseling) การเปลี่ยนแปลงวิถีการดำเนินชีวิต การเปลี่ยนชนิดยารักษาโรคประจำตัว ควรมีการพูดคุยแนะนำในผู้ป่วยทุกราย

2) **การรักษาด้วยยา** โดยมีการรักษาด้วยยารับประทาน ได้แก่

2.1) Phosphodiesterase-5 Inhibitor Therapy

ในปัจจุบันยารับประทานกลุ่ม PDE-5 inhibitor เป็นยาที่มีการใช้มากที่สุดในการรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ เป็นทางเลือกแรกในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามใช้ (ผู้ป่วยที่มีข้อห้าม เช่น ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา nitrate)

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม PDE-5 inhibitor เนื่องจากเอ็นไซม์ 3 ชนิดได้แก่ adenylyl cyclase, guanylyl cyclase และ phosphodiesterase (PDEs) มีบทบาทต่อการควบคุมปริมาณของ cAMP และ cGMP ภายใน corpus cavernosum โดย PDEs จะไปลด cAMP และ cGMP โดยกระบวนการ hydrolysis แม้ว่าในองคชาตจะมี PDE หลายรูปแบบ ทั้ง PDE-2, PDE-3, PDE-4 และ PDE-5 แต่มีเฉพาะ PDE-5 ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ NO/cGMP pathway ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งกระบวนการสลายของ cGMP จึงทำให้ NO เพิ่มขึ้น ผลคือมีการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบใน cavernosum แม้ยาในกลุ่มนี้จะมีโครงสร้างคล้ายกันแต่ก็มีความแตกต่างกันในแง่ของความเฉพาะเจาะจงเภสัชจลนศาสตร์ และอาการข้างเคียง

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ปวดศีรษะ การมองเห็นผิดปกติ อกร้อนวูบวาบและปวดเมื่อยตามตัว ซึ่งเกิดเนื่องจากมี nonselective inhibition คือยาไปยับยั้ง PDE-6 และ PDE-11 ในอวัยวะอื่นโดยที่ ยา tadalafil จะมีความจำเพาะต่อ PDE-11 ในกล้ามเนื้อมากที่สุด จึงทำให้มีอาการปวดกล้ามเนื้อได้ ส่วน vardenafil และ sildenafil มีความจำเพาะต่อ PDE-6 ใน retina จะก่อปัญหาการมองเห็นได้บ่อย ยาในกลุ่มนี้ตัวอื่นๆ เช่น Avanafil (Stendra®), Udenafil, Mirodenafil

ก่อนหน้าที่จะมียาในกลุ่ม PDE-5 inhibitors ออกสู่ตลาด มียาหลายกลุ่มที่นำมาใช้รักษา ED ได้แก่ neuropharmacologic agents ที่ออกฤทธิ์เป็น adrenergic receptor antagonists (เช่น phentolamine, yohimbine,

delequamine), dopamine receptor antagonists (เช่น apomorphine, bromocriptine), serotonergic receptor activators (เช่น trazodone), xanthine derivatives (เช่น pentoxifylline) และ oxytocinergic receptor stimulators (เช่น oxytocin) แต่ในปัจจุบันนี้ AUA(The American Urological Association) ไม่แนะนำให้ใช้ยาเหล่านี้ในการรักษาโรค ED แล้ว ด้วยเหตุผลแตกต่างกันไป

3) การรักษาด้วยยาฉีด (injection)

3.1) การฉีดยาเข้าองคชาติ (intracavernosal injection therapy): มียาบางชนิดสามารถฉีดเข้าที่องคชาติได้โดยตรง เพื่อให้กล้ามเนื้อที่คอร์ปัสคาเวร์โนซัมเกิดการคลายตัว อาจจะใช้รักษาแบบเดี่ยวหรือแบบหลายชนิดร่วมกัน ยาที่ใช้บ่อยได้แก่ alprostadil (prostaglandin E1: PGE1), papaverine และ phentolamine ขนาดยาขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละคน ผู้ป่วยจะได้รับการสอนเกี่ยวกับการฉีดยา อาจมีการใช้ยาชนิดเดี่ยวหรือสามารถใช้ร่วมกันกับ PDE-5 inhibitor จะช่วยให้ประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น

3.2) การฉีดฮอร์โมน (androgen therapy): ชายที่มีปัญหาไม่มีความต้องการทางเพศและ ED อาจตรวจพบว่าระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนต่ำลง การให้ฮอร์โมนทดแทนจะมีประโยชน์ในผู้ที่พร่องฮอร์โมน (severe hypogonadism) และอาจใช้เป็นการรักษาเสริม (adjunctive therapy) ร่วมกับการรักษาอื่น ควรประเมินว่าผู้ป่วยมีหรือไม่มีอาการของการขาดฮอร์โมน ก่อนตัดสินใจว่าจะตรวจวัดระดับฮอร์โมนในเพศชาย ED การให้ฮอร์โมนทดแทน (replacement androgens) อาจให้ในรูปแบบรับประทาน การฉีด การทา หรือเป็นแผ่นแปะผิวหนัง ฮอร์โมนในรูปแบบรับประทานเป็นวิธีที่ใช้กันน้อยเนื่องจากประสิทธิภาพต่ำ และอาจมีพิษต่อตับ (แต่อัตราการเกิดต่ำมาก) การบริหารยาแบบฉีดเป็นวิธีที่ทำให้ระดับของฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ที่ต้องการ การบริหารยาแบบ longer-acting testosterone pellet implantation (Testopel®) เป็นที่นิยมมากโดยสามารถฝัง pellet ที่แผ่นผู้ป่วยนอกได้เลย การใช้ฮอร์โมนเสริมจากภายนอกจะกีดขวางการสร้างตามปกติภายในร่างกาย การเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมนเพศจากการรักษาอาจจะมีฤทธิ์กระตุ้นการเจริญของต่อมลูกหมากและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

4) การใช้อุปกรณ์ (prosthetic device)

4.1) Constriction Devices: ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดไหลออกจากหลอดเลือดดำ (venous leak) อาจมีความต้องการ

อุปกรณ์สำหรับรัดที่องคชาติ (constriction device) เพื่อลดการไหลออกของเลือดทางหลอดเลือดดำ และเพิ่มคุณภาพและเวลาในการคงการแข็งตัวขององคชาติ

4.2) Intraurethral Pellet Therapy: Medicated Urethral System for Erections (MUSE) เป็นยา alprostadil (PGE1) ที่เตรียมในรูปแบบ small intraurethral suppository โดยการสอดใส่เข้าไปใน urethra เพื่อให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว ทำให้เลือดไหลเข้าองคชาติทางหลอดเลือดแดงได้ดี

4.3) Vacuum Constriction Devices (VCD): ทำงานโดยการดึงเลือดมาที่องคชาติมากขึ้น อาการข้างเคียงที่อาจเกิดได้แก่มีเลือดออกใต้ผิวหนัง (hematomas, petechia, และ ecchymosis)

5) การผ่าตัด (surgery)

5.1) การผ่าตัดซ่อมแซมหลอดเลือดแดง (revascularization surgery): ในชายที่มีอายุน้อยพบว่ามีน้อยรายที่มีปัญหา ED มักเป็นผลจากการบาดเจ็บของหลอดเลือดในอุ้งเชิงกราน กลุ่มนี้ต้องรักษาด้วยการผ่าตัดซ่อมแซมหลอดเลือด

5.2) การผ่าตัดซ่อมแซมหลอดเลือดดำ (surgical elimination of venous outflow): เพศชายที่มีความยากลำบากในการคงการแข็งตัวขององคชาติที่มีสาเหตุจากการรั่วของหลอดเลือดดำ จะได้ประโยชน์จากการผ่าตัดเพื่อลดการรั่วไหลของเลือดดำ

5.3) การใส่องคชาติเทียม (placement of penile implant): ในอดีตการรักษาโดยการใส่องคชาติเทียม (prosthetic devices) เข้าไปในคาร์โปรา จะใช้รักษาเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น organic ED ในปัจจุบันมักเป็นทางเลือกสุดท้ายแม้ว่าจะได้ผลการรักษามากกว่าร้อยละ 90 เป็นวิธีการรักษาที่มักใช้รักษาในเพศชายที่การรักษาอื่นล้มเหลวหรือผู้ที่ต้องการปรับแต่งองคชาติ (penile reconstructions) ผู้ป่วยจำนวนมากยอมรับการรักษาวิธีนี้ เกือบร้อยละ 100 พอใจผลการรักษา Rajpurkar และ Dhabuwala¹⁵ ได้รายงานว่าผู้ป่วยพอใจมากกว่าการรักษาด้วยซิลิโคนฟิลหรือ intracavernous prostaglandin E1 (PGE1) ภาวะแทรกซ้อนได้แก่ พบการติดเชื้อ ร้อยละ 2 เกิดแผลถลอกที่ท่อปัสสาวะหรือผิวหนังองคชาติจากการใส่ ร้อยละ 2 มีอาการปวดขณะองคชาติแข็งตัวร้อยละ 1 การให้ยาต้านจุลชีพจะช่วยลดอัตราการติดเชื้อลง ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำว่าขนาดขององคชาติจะไม่ยาวกว่าช่วงที่มีการอ่อนตัว

6) การรักษาทางเลือกอื่นๆ (alternative therapy)

6.1) การรักษาแพทย์ทางเลือก (alternative medicine): ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสมุนไพรที่สามารถเพิ่มสมรรถภาพทางเพศ ที่มีรายงานการศึกษาเช่น หญ้าฝรั่ง (Saffron: *Crocus sativus* Linn.)^{16, 17} โสมเกาหลี¹⁸⁻²³ แป๊ะก๊วย^{24,25} กวาวเครือ²⁶ ฟาทะลายโจร²⁷ ในสหรัฐอเมริกาพบว่า FDA ไม่แนะนำให้ใช้ alternative therapies เพื่อรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ มีผลิตภัณฑ์หลายชนิดที่มีการโฆษณาว่าเป็น “herbal viagra” หรือ “natural” sexual enhancement products ตรวจพบว่ามีส่วนที่เหมือน sildenafil เจือปนในหลายๆ ผลิตภัณฑ์จน FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้แจ้งเตือนผู้บริโภคที่ต้องการเพิ่มสมรรถภาพทางเพศด้วยการรับประทานผลิตภัณฑ์ตามท้องตลาดว่าอาจจะมีการปลอมปนของสารที่คล้าย sildenafil อยู่

6.2) การรักษาด้วยยีน (gene therapy): จุดมุ่งหมายของการรักษาแบบนี้คือ การใส่ novel genetic material เข้าไปในกล้ามเนื้อเรียบคาเวอร์โนซัม เพื่อให้เซลล์ต่างๆ ยังคงทำหน้าที่ได้ตามปกติ การรักษาแบบนี้มีเป้าประสงค์เพื่อเป็นการรักษาทางเลือกให้ผู้ป่วยที่มีปัญหาจากความผิดปกติในหลอดเลือด เช่น arterosclerosis, congestive heart failure และ pulmonary hypertension การรักษาที่เหมาะสมที่จะใช้กับผู้ป่วยโรค ED เนื่องจากทำได้ง่ายเพราะตำแหน่งขององคชาติที่ตั้งอยู่นอกร่างกายทำให้สามารถฉีดเข้าคอร์ปัสคาเวอร์โนซัมโดยตรง ได้มีการรัด tourniquet ที่ฐานขององคชาติ เพื่อป้องกันสารที่ฉีด (injected material) เข้าสู่ร่างกาย (systemic circulation) เพราะถ้าเข้าสู่ระบบไหลเวียนร่างกาย อาจจะไปสะสมอวัยวะอื่นหรือไปอยู่ในหลอดเลือดก่ออาการข้างเคียงตามมา ข้อดีอีกอย่างคือการฉีดไปที่องคชาติใช้เซลล์ที่จะ transfected ปริมาณน้อย เพราะมี interconnection ของกล้ามเนื้อเรียบในคอร์ปัสคาเวอร์โนซัมมี gap junction เพื่อการส่งผ่าน second messenger molecules และ ion ต่างๆ การมี low turnover rate ของ vascular smooth muscle cells ขององคชาติทำให้ gene มีการแสดงออกได้นาน

การรักษาด้วยยีนในโรค ED จะมุ่งไปที่สารที่จะควบคุมการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบใน corpora และ neovascularization ซึ่งยีนที่เป็นเป้าหมายได้แก่ ยีนที่สร้าง NOS, eNOS, VIP, cGRP, maxi-K⁺ channel, vascular endothelial growth factor (VEGF), brain neurotrophic factor, angiopoietin-1, neurturin (เป็น glial cell line-derived neurotrophic factor family), superoxide dimutase, insulin-like growth factor 1, PKG-1 alpha และ Rho A/

Rho kinase ซึ่งตัวพา (vectors) ที่จะใช้เพื่อ transfer exogenous gene ได้แก่ adenoviruses, adenoassociated viruses, retroviruses, sinbisvirus replication-deficient retroviruses, liposomes, naked DNA และ gold nanoparticle²⁸⁻³⁰

มีหลายการศึกษาที่ทำในสัตว์ทดลองซึ่งประสบความสำเร็จทำให้องคชาติแข็งตัว เมื่อกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ตัวอย่างยีนที่มีการศึกษาได้แก่ NOS gene³¹ maxi-K + channel³² cGRP gene และ eNOS gene^{33,34} แต่การศึกษาต่างๆ นี้ ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ ส่วนที่มีการศึกษาในมนุษย์เป็น phase I trial คือการศึกษาของ Melman และคณะ^{35,36} คือ slow K⁺ channel ใช้ชายโรค ED การศึกษาใช้ยีน hMaxi-K และ “naked” DNA plasmid เป็นตัวพาฉีดเข้าไปในองคชาติของชายโรค ED จำนวน 11 ราย ผลคือผู้ป่วยที่ได้รับ hMaxi-K⁺ ขนาดสูงมีสมรรถภาพทางเพศดีขึ้นชัดเจนและคงอยู่ได้นานถึง 24 สัปดาห์ ซึ่งการศึกษานี้ได้สรุปถึงวิธีการรักษาที่ไม่ยุ่งยากและมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการรักษาด้วยยีน ยังไม่ประสบผลสำเร็จพอที่จะเป็นทางเลือกในการรักษาที่ต้องการการศึกษาพัฒนาทั้งตัวยีนที่จะใช้และตัวพา (vector) ที่มีประสิทธิภาพและระยะเวลาที่ยืนจะกระตุ้นการสร้างสารที่ใช้ในการแข็งตัวขององคชาติให้อยู่ได้ยาวนานกว่านี้

6.3) การรักษาด้วยสเต็มเซลล์ (stem cell therapy): ในปัจจุบันมีข้อมูลว่าทั้ง embryonic stem cells (ESCs) และ adult stem cells (ASCs) สามารถนำมาใช้เพื่อการตรวจวินิจฉัยและการรักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ³⁷ Human mesenchymal stem cells (hMSCs) เป็นเซลล์จากไขกระดูก ซึ่งจะมีการพัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ (ได้แก่ skeletal muscle cell, smooth muscle cell, adipocytes, osteocyte, chondrocyte) ซึ่ง hMSCs สามารถ replicate ได้ทั้งแบบ *in vitro* และ *in vivo* ตัว autologous hMSCs ไม่มี immunogenic เมื่อปลูกถ่ายเข้าไปในเนื้อเยื่อที่มีสภาพแวดล้อมที่เหมาะสม จะทำให้เซลล์มีการพัฒนาเปลี่ยนไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่เราต้องการได้ ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้ rat parenchymal stem cells^{38,39} ฉีดเข้าไปในคอร์ปัสคาเวอร์โนซัมจากนั้นวัด gene product ที่สนใจคือ eNOS และการศึกษาโดยใช้ autologous-derived stem cells ฉีดเข้าไปในองคชาติหนูพบว่าสมรรถภาพทางเพศดีขึ้นและมีโครงสร้าง (microarchitecture) ภายในคอร์ปัสคาเวอร์โนซัม⁴⁰ อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ว่า hMSCs จะสามารถพัฒนาไปเป็นกล้ามเนื้อเรียบภายในคอร์ปัสคาเวอร์โนซัมที่สามารถทำหน้าที่ได้จนทำให้เกิดการแข็งตัวของ

องคชาตได้ รวมทั้งผลในระยะยาว การก่อมะเร็ง (tumorigenic) เมื่อมีการปลูก progenitor cells ในคน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ เช่นการใช้ Schwann cells เพื่อเป็น novel target ในการรักษา ED ที่มีสาเหตุจาก nerve injury-induced⁴¹ หรือใช้ superparamagnetic iron oxide nanoparticles-labeled human mesenchymal stem cells (SPION-MSCs) ผีงเข้าไปที่ cavernous nerve injured cavernosa ของหนูขาว พบว่าเมื่อติดตามไปนาน 4 สัปดาห์ ภาวะ ED กลับมาดีขึ้น⁴² ซึ่งทั้งหมดนี้ยังต้องมีการศึกษา ต่อไปก่อนนำมาใช้รักษาจริงในมนุษย์

6.4) การรักษาด้วยสารกระตุ้นหลอดเลือด (Vascular Endothelial Growth Factor Therapy): มีการศึกษาการใช้ vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเป็น angiogenic growth factor และ endothelial cell mitogen สาร VEGF ถูกสร้างและหลั่งมาจากกล้ามเนื้อเรียบภายในหลอดเลือด เยื่อบุหลอดเลือด และ inflammatory cells สารนี้พบว่า สามารถเพิ่ม NO ส่งผลให้ เยื่อบุหลอดเลือดทำงานดีขึ้น และเพิ่มการไหลเวียนเลือดในผู้ป่วย chronic ischemic disorders การฉีด recombinant VEGF protein หรือ adenoviral VEGF ที่มี plasmids เข้าไปใน intracavernosal พบว่าเกิดผลดีมากกว่า cavemosography พบว่าสัตว์ทดลองที่ศึกษา มี arteriogenic, venogenic และ neural forms การศึกษาของ Burchardt (2005) ได้พิสูจน์ว่า VEGF 165 เป็น predominant isoform ใน corpora cavernosa ส่วนการศึกษาของ Yamanaka⁴³ พบว่า VEGF สามารถทำให้หนูขาวเบาหวานคงสมรรถภาพทางเพศได้โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดการตายแบบ apoptosis ภายในองคชาต (penile crura) แม้ว่า VEGF จะมีความสำคัญมากต่อการสร้างหลอดเลือด แต่การทำงานของสารนี้ต้องอาศัยสารอื่นๆร่วมด้วย แม้ว่าการใช้ single-agent VEGF จะไม่เหมาะสมที่จะใช้แบบเดี่ยวในการรักษา ED แต่ข้อมูลที่ได้อาจมีประโยชน์ในการที่เพิ่มความเข้าใจการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของหลอดเลือดเพื่อที่จะพัฒนาวิธีการรักษา ED ต่อไป

References

- Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K. et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *Eur Urol* 2005; 47: 518-22.
- Hermann EN, Behre M, Nieschla S. *Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction 3rd*, Completely Revised and Updated Editor. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
- Kandeel FR. *Male Reproductive Dysfunction, Pathology and Treatment*. New York: Inform Healthcare; 2007.
- Mulcahy JJ. *Male Sexual Function, A Guide to Clinical Management*. New Jersey: Humana Press; 2001.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlate; result of the Massachusetts Male Aging Study. *J of Urology* 1994; 151: 54-61.
- Bjorndahl L, Giwereman A, Tournage H, Weidner W. *Clinical Andrology EAU/ESAU course Guidelines*. London: Informa Healthcare; 2010.
- Morales AM, Mirone V, Dean J, Costa P. Varidenafil for the Treatment of erectile dysfunction: an overview of the clinical evidence. *Clin Intervention Aging* 2009; 4: 463-72.
- Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some porible policy consequence. *BJU int* 1999; 84: 50-6.
- Laumann EO, Waite LJ. Sexual dysfunction among older adult: prevalence and risk factors from a nationally representative US probability sample of men and woman 57-85 years of age. *J Sex Med* 2008; 5: 2300-11.
- Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, Wilt TJ. Urologic Diseases in America Project, predictors and Prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 2006; 166: 207-12.
- An epidemiological study of erectile dysfunction in Thailand (Part 1: Prevalence). Thai Erectile Dysfunction Epidemiologic Study Group (TEDES). *J Med Asso Thai* 2000; 83: 872-9.
- Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 782-94.
- Gleason JM, Slezak JM, Jung H, Reynolds K, Van Den Eeden SK, Haque R, et al. Regular Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Erectile Dysfunction. *J Urol* 2011; 185: 1388-93.
- Gurbuz N, Mammadov E, Usta MF. Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview. *Asian J Androl* 2008; 10: 36-43.
- Rajpurkar A, Dhabuwala CB. Comparison of satisfaction rate and erectile dysfunction in patients treated with sildenafil, intracavernous prostaglandin E1 and penile implant surgery for erectile dysfunction in urology practice. *J Urol* 2003; 170: 159-60.
- Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. An open label, randomized fixed-dose, crossover study comparing efficacy and safety of sildenafil citrate and saffron (*Crocus sativus* Linn.) for treating erectile dysfunction in men naöve to treatment. In *J Impot Res* 2010; 22: 240-50.
- Shamsa A, Hosseinzadeh H, Molaei M, Shakeri MT, Rajabi

- O. Evaluation of *Crocus sativus* L. (saffron) on male erectile dysfunction: a pilot study. *Phytomedicine* 2009; 16: 690-3.
18. Nair R, Sellaturay S, Sriprasad S. The history of ginseng in the management of erectile dysfunction in ancient China (2300-2600 BCE). *Indian J Urol* 2012; 28: 15-20.
19. Kim TH, Jeon SH, Hahn EJ, Paek KY, Park JK, Youn NY, Lee HL. Effects of tissue-cultured mountain ginseng (*Panax ginseng* CA Meyer) extract on male patients with erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2009; 11: 356-61.
20. Jang DJ, Lee MS, Shin BC, Ernst E. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 444-50.
21. de Andrade E, de Mesquita AA, Claro Jde A, de Andrade PM, Ortiz V, Paranhos M, Srougi M. Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2007; 9: 241-4.
22. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patient with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002; 168: 2070-3.
23. Choi HK, Seong DH, Rha KH. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1995; 7: 181-6.
24. Wheatley D. Triple-blind, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba in sexual dysfunction due to antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 545-8.
25. Kang BJ, Lee SJ, Kim MD, Cho MJ. A placebo-controlled double-blind trial of Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 279-84.
26. Cherdshewasart W, Nimsakul N. Clinical trial of Butea superba, an alternative herbal treatment for erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2003; 5: 24-6.
27. Sattayasai J, Srisuwan S, Arkaravichien T, Aromdee C. Effects of andrographolide on sexual functions, vascular reactivity and serum testosterone level in rodents. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 1934-8.
28. Lasker GF, Malay JH, Kadowitz P. A review of the Pathophysiology and Novel Treatments for Erectile Dysfunction. *Adv Pharmacol Sci* 2010; 2010: 1-10.
29. Melman A, Davies KP. Gene therapy for erectile dysfunction: what is the future? *Curr Urol Res* 2010; 11: 421-6.
30. Melman A, Davies KP. Gene Therapy in the Management of Erectile Dysfunction (ED): Past, Present, and Future. *TSWJ* 2009; 9: 846-54.
31. Garban H, Marquez D, Magee T, Moody J, Rajavashisth T, Rodriguez JA, et al. Cloning of rat and human inducible penile nitric oxide synthase. Application for gene therapy of erectile dysfunction. *Biol Repro* 1997; 56: 954-63.
32. Christ GJ, Rehman J, Day N, Salkoff L, Valcic M, Melman A, et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alterations in penile function. *Am J Physiol* 1998; 275: H600-8.
33. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS, Abdel-Magied AB, Sikka SC, Ignarro LJ, et al. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penile improves age-related erectile dysfunction in the rat. *Int J Impot Res* 2000; 12 (suppl 3): S8-17.
34. Champion HC, Bivalacqua TJ, Hyman AL, Ignarro LJ, Hellstrom WJG, Kadowitz PJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile response in the aged rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11648-52.
35. Melman A, Bar-Chama N, McCullough A, Davies K, Christ G. Plasmid-based gene transfer for treatment of erectile dysfunction and overactive bladder: result of the phase I trial. *Isr Med Asso J* 2007; 9: 143-6.
36. Melman A, Bar-Chama N, McCullough A, Davies K, Christ G. hMaxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: results of the first human trial. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 1165-76.
37. Zhang H, Alberson M, Jin X, Lin G. Stem cells: novel players in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14: 145-55.
38. Abdel Aziz MT, El-Haggar S, Mostafa T, Atta H, Fouad H, Mahfouz S, et al. Effect of mesenchymal stem cell penile transplantation on erectile signaling of aged rats. *Andrologia* 2010; 42: 187-92.
39. Garcia MM, Fandel TM, Lin G, Whindel AW, Banie L, Lin CS, et al. Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells. *J Sex Med* 2010; 7 (1 pt 1): 89-98.
40. Kim JH, Lee HJ, Doo SH, Yang WJ, Choi D, Won JH, et al. Use of nanoparticles to monitor human mesenchymal stem cells transplanted into penile cavernosum of rat with erectile dysfunction. *Korean J Urol* 2015; 56: 280-7.
41. Wang L, Sanford MT, Xin Z, Lin G, Lue TF. Role of Schwann cells in the regeneration of penile and peripheral nerves. *Asian J Androl* 2015; 17: 776-82.
42. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, Butlyan R, de la Taill A, Shabsigh A, et al. Application of angiogenic factors for therapy of erectile dysfunction: protein and DNA transfer of VEGF 165 into rat penis. *Urology* 2005; 66: 665-70.
43. Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, Tanaka Y, Enokida H, Tsujimura A, et al. Vascular endothelial growth factor restores erectile function through inhibition of apoptosis in diabetic rat penile crura. *J Urol* 2005; 173: 318-23.

