

Safety profile of oral medicine for erectile dysfunction on visual effect

สมบุญ เหลืองวัฒนากิจ, พ.อ.*

ปัจจุบันนี้การรักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศนิยมเริ่มให้การรักษาด้วยการใช้ยาต้านประทานกลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitor (PDE-5 inhibitor) เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดีต่อการรักษาโดยที่มีผลข้างเคียงค่อนข้างต่ำและมีความปลอดภัยที่สูงมาก ขณะนี้ยากกลุ่มนี้มีจำหน่ายในตลาด 3 ตัว คือ sildenafil, vardenafil และ tadalafil ข้อห้ามในการใช้ยาเหมือนกันคือห้ามให้ในผู้ป่วยที่รับประทานยากกลุ่มไนเตรต หรือ nitric oxide donors เนื่องจากจะทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงมากจนเกิดอันตรายได้ นอกจากนี้มีข้อควรระวังในผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตที่ได้ยา alpha-blocker อยู่ด้วย[1]

ยากกลุ่มนี้ยังมีข้อห้ามในผู้ป่วยที่ขาดเอ็นไซม์ PDE-6 ในโรค retinitis pigmentosa เนื่องจากยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ PDE-5 สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ PDE-6 ได้บ้าง แม้ในผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาเรื่องขาดเอ็นไซม์ PDE-6 ก็จะมีพบรายงานผลข้างเคียงต่อการมองเห็นได้ร้อยละ 2-3 โดยจะรายงานว่าเห็นแสงจ้าขึ้นหรือมีความยากลำบากในการแยกแยะสีเขียวและสีน้ำเงิน อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงนี้พบได้น้อยและยังพบว่าเป็นอยู่เพียง 2-3 ชั่วโมงหลังการรับประทานยาเท่านั้น จนกระทั่งบัดนี้หลังจากที่มียาชนิดนี้จำหน่ายในท้องตลาดมานาน 6 ปีแล้ว ยังไม่มีรายงานการเกิดผลผิดปกติแบบถาวร อันเนื่องมาจากการกดการทำงานของเอ็นไซม์ PDE-6 เลย

เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานจากจักษุแพทย์ว่ามีผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศ แล้วทำให้การมองเห็นภาพเสื่อมลงจากภาวะที่เรียกว่า nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION) โดยเชื่อว่าเนื่องจากยากกลุ่มนี้ทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงจนขาดเลือดไปเลี้ยงที่ optic nerve [2-5] ทั้งๆที่งานวิจัยในระยะแรกพบว่ายา sildenafil มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด จึงพยายามที่จะนำยามาใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือด[6] แต่กลับพบว่ามียาต้องกดขนาดมากกว่าเนื่องจากมีเอ็นไซม์ PDE-5 อยู่มาก อย่างไรก็ตามรายงานนี้ทำให้แพทย์ที่สั่งจ่ายยากกลุ่มนี้มีความวิตกกังวลหรือต้องการที่จะได้ข้อมูลเพิ่มเติมว่ามีความสัมพันธ์กันได้อย่างไร จึงขอสรุปรายงานต่างๆ รวมทั้งความคิดเห็นเพื่อให้เข้าใจได้ดีขึ้น

รายงานการเกิด nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION)

เร็วๆ นี้ Pomeranz และคณะ[4] ได้รายงานการเกิดภาวะ NAION นี้ในผู้ป่วยชาย 7 รายที่ใช้ยา sildenafil โดยก่อนหน้านี้ ก็มีรายงานในผู้ป่วย 7 รายเช่นกันในวารสาร 4 ฉบับ[2-5] เมื่อเดือนที่แล้วมีข่าวออกทีวีที่อเมริกา โดยไปสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้ร่วมกับการใช้ยา sildenafil และรายงานว่าปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยภาวะนี้เกือบ 40 ราย ส่วนยา PDE-5 inhibitor ตัวอื่นๆ ยังมิใช้มาไม่นานและจำนวนน้อยกว่า จึงมีรายงานการเกิดภาวะนี้น้อยมาก

* รองศาสตราจารย์ แผนกสุขภาพเพศชาย หน่วยศัลยศาสตร์ระบบปัสสาวะ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ภาวะ nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy นี้เกิดจากอะไร

สาเหตุที่แท้จริงของโรคนี้ยังไม่มีใครทราบ อาจเกิดจากการขาดเลือดไปเลี้ยงที่ optic nerve ส่วนปลาย ทำให้ผู้ป่วยตามัวลงและ loss of visual field ตาข้างที่เป็นจะมี visual acuity (VA) อยู่ระหว่าง 20/20 ไปจนถึง light perception (เฉลี่ย 20/180) การตรวจร่างกายจะพบว่ามีการบวมของ optic disc และอาจจะพบ nerve fiber layer hemorrhages ร่วมด้วย โดยผู้ป่วยจะไม่พบลักษณะของ giant cell arteritis ที่อาจจะทำให้เกิดอาการและอาการแสดงคล้ายๆ กันนี้ได้แก่ การตรวจหาระดับ ESR, antinuclear antibody หรือในบางรายจากการทำ temporal artery biopsy เมื่อติดตามระยะยาวส่วนใหญ่จะเห็น optic disc ชีด VA ของผู้ป่วยมักจะไม่มีดีขึ้น

ในรายงานของ Pomeranz พบว่าผู้ป่วยอายุระหว่าง 50-69 ปี ทุกรายจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด arteriosclerosis อย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยบางรายเคยใช้ยา sildenafil มาก่อนหน้านี้เป็นปีแล้ว บางรายก็เพิ่งจะเริ่มใช้ยาแค่ 2-3 ครั้ง ขนาดของยามีตั้งแต่ 25-100 มก. ผู้ป่วย 6 รายเกิดอาการภายหลังการใช้ยาใน 24 ชั่วโมง อีก 1 รายที่เหลือ เกิดใน 36 ชั่วโมง

ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นว่าไม่มีใครทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรคนี้ อาการที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการใช้ยาหรือไม่ก็คงตอบได้ยาก โรคห่อนสมรรถภาพทางเพศมีปัจจัยเสี่ยงคล้ายกันกับ NAION คือ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันในเลือดสูง การศึกษาในชายไทยที่อายุเกิน 40 ปี รายงานว่าถ้ามีทั้ง 3 ภาวะนี้รวมกันในคนๆ เดียว โอกาสที่จะเกิดโรคห่อนสมรรถภาพทางเพศสูงถึงร้อยละ 100[7] ผู้ป่วยห่อนสมรรถภาพทางเพศนี้มีเส้นเลือดของอวัยวะเพศตีบอาจแสดงว่าเส้นเลือดที่อื่นในร่างกายก็ตีบตันไปด้วย จึงมีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด เส้นเลือดสมองตีบ ซึ่งก็น่าจะรวมถึงภาวะ NAION นี้ด้วย เนื่องจากมีพยาธิกำเนิดที่เหมือนกัน จึงทำให้พบร่วมกันได้และผู้ป่วยกลุ่มนี้บางคนก็จำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitor ร่วมอยู่ด้วย

Pomeranz ให้สมมุติฐานว่า NAION เกิดจากยา PDE-5 inhibitor เพราะยาในกลุ่มนี้ทำให้ความดันโลหิตลดลงประมาณ 10 มม.ปรอท ทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงที่ปลายเส้นประสาท สมมุติฐานของ Pomeranz อาจไม่ถูกต้อง เนื่องจาก

ความดันที่ต่ำลงเป็นเพราะมีการขยายตัวของเส้นเลือดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะนั้นๆ ได้มากขึ้น รวมทั้งที่องคชาตด้วย ซึ่งต่างจากภาวะ hypovolemic shock ที่ความดันโลหิตต่ำลงจากเหตุอื่น เลือดจึงไปเลี้ยงอวัยวะได้ลดลง

ความเห็นที่ค้านความสัมพันธ์ของ PDE-5 inhibitor กับ NAION มีอีกหลายประการคือ ผู้ป่วยหลายๆ รายใช้ยาลดความดันเป็นประจำอยู่แล้ว หรือผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดที่ใช้ยาในกลุ่มไนเตรตอยู่ โดยไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม PDE-5 inhibitor ยาลดความดันเหล่านี้หรือยาไนเตรตไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิด NAION หรือระดับของยา sildenafil จะสูงสุดในเลือดที่ประมาณ 1 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 4-5 ชั่วโมง แต่ผู้ป่วยมักเกิดอาการหลัง 12 ชั่วโมง ไปจนถึง 36 ชั่วโมง ผู้ป่วยบางรายมี NAION ในตาข้างหนึ่งมาหลายปีก่อนที่จะใช้ยา sildenafil แล้วเกิดเป็น NAION ขึ้นมาในตาอีกข้างหนึ่ง

ผลของยา sildenafil ที่มีต่อการไหลของเลือดที่มาเลี้ยงตา

มีงานวิจัยที่วัดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยง optic nerve head ระหว่างที่ผู้ป่วยได้ยาไนเตรต ปรากฏว่าเลือดไปเลี้ยงที่ optic nerve head มากขึ้นและเกิด retinal venous vasodilatation[8,9] การศึกษานี้ค้านกับสมมุติฐานที่ว่ายาขยายหลอดเลือด ทำให้ความดันลดลงและขาดเลือดไปเลี้ยงที่ optic nerve

สำหรับการวิจัยแบบเดียวกันนี้ในยา sildenafil นั้น มีรายงานมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 โดย Grunwald และคณะ[10] ซึ่งทำในอาสาสมัครชายที่แข็งแรงดี จำนวน 15 ราย อายุ 30 ปีขึ้นไป (อายุเฉลี่ย 39 ± 8 ปี) ที่มีการมองเห็นเป็นปกติ มีค่า visual acuity (VA) 20/25 หรือดีกว่า มี intraocular pressure 21 mmHg หรือน้อยกว่า ผู้ป่วยไม่ได้รับยาไนเตรต

ก่อนเริ่มให้ยารับประทาน ผู้ป่วยจะได้รับการวัดด้วย Laser Doppler flowmetry (Oculix, Inc, Berwyn, Pennsylvania) เพื่อวัดปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงที่ optic nerve และ choroids นอกจากนี้ยังจะวัด blood velocity, volume จากบริเวณ superotemporal และ inferotemporal neuroretinal rim tissue นำค่าที่ได้มาหาค่าเฉลี่ยของ optic nerve head blood flow การวัดจะทำให้ตาขวาของผู้ป่วยทุกราย

ผู้ป่วยจะได้ยา sildenafil ขนาด 100 มก. หรือ matching placebo จากนั้นวัด blood flow และ blood pressure

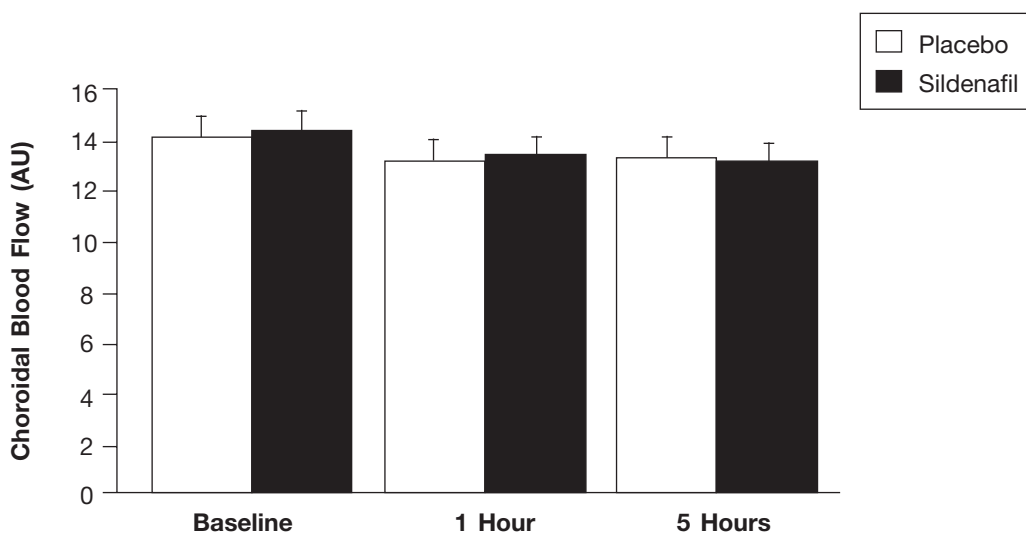
ที่ 1 และ 5 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา และจะวัดเช่นเดียวกันนี้อีกครั้ง (อย่างน้อย 3 วันต่อมา) จากนั้นจึงสลับให้ยาอีกกลุ่ม และทำการวัดซ้ำแบบเดียวกัน

ผลการวิจัยพบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า mean foveolar choroidal blood flow (ANOVA, $P = 0.88$) ภายหลังจากที่ได้รับยา sildenafil เทียบกับก่อนให้ยา โดยค่า mean foveolar choroidal blood flow ที่ baseline, 1 และ 5 ชั่วโมงเท่ากับ 14.3 ± 3.3 arbitrary units ($\pm$ SD), 13.4 ± 3.1 arbitrary units และ 13.1 ± 2.7 arbitrary units หลังจากที่ได้รับยา sildenafil และ 14.1 ± 3.6 arbitrary units, 13.1 ± 3.6 arbitrary units และ 13.2 ± 3.4 arbitrary units หลังจากที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ (รูปที่ 1) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก mean optic nerve head blood flow ที่ baseline, 1 และ 5 ชั่วโมงเท่ากับ 11.6 ± 2.2 arbitrary units, 12.5 ± 2.8 arbitrary units และ 12.1 ± 2.4 arbitrary units หลังได้รับยา sildenafil และ 11.9 ± 2.5 arbitrary units, 12.6 ± 3.1 arbitrary units และ 13.0 ± 3.0 arbitrary units หลังจากที่ได้รับยาหลอก ($P = 0.53$)

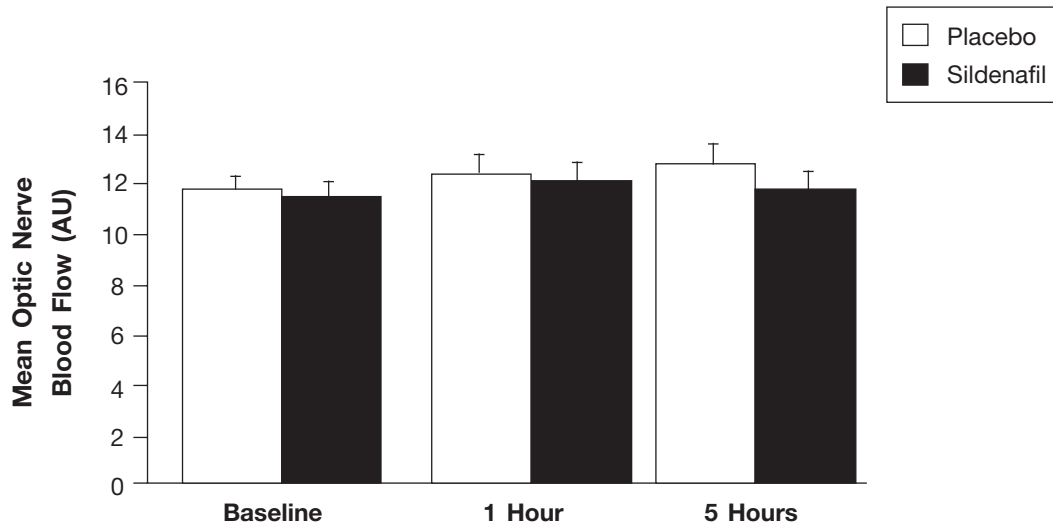
ตามลำดับ (รูปที่ 2) ซึ่งผลการวิจัยแสดงว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเลือดที่มาเลี้ยงที่ optic nerve head และ choroidal blood flow อย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ

การวัดร้อยละของการเปลี่ยนแปลงที่ intraocular pressure, mean blood pressure หรือ perfusion pressure และ percentage changes ใน choroidal หรือ average optic nerve head blood flow หลังจากที่ได้รับยาหลอก หรือยา sildenafil ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติเช่นกัน นอกจากนี้เมื่อนำมาคำนวณยังพบอีกว่าเมื่อ perfusion pressure ลดลงกลับมี optic nerve blood flow เพิ่มขึ้น (R = -0.83, $P = 0.001$)

สรุปว่าผลการวิจัยชิ้นนี้ค้านกับทฤษฎีที่ตั้งสมมุติฐานว่ายาขยายหลอดเลือดทำให้ความดันลดลงและขาดเลือดไปเลี้ยงที่ optic nerve ในทางตรงข้ามดูเหมือนว่าเลือดไปเลี้ยง optic nerve ได้มากขึ้นภายหลังจากได้รับยา sildenafil เพียงแต่ไม่เห็นความแตกต่างในทางสถิติเท่านั้น



รูปที่ 1 Relative choroidal blood flow (in arbitrary units [AU]) วัดที่ center ของ foveola ภายหลังจากให้ยาหลอกและยา sildenafil เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ไม่มีความแตกต่างของ foveolar choroidal blood flow อย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ($P = 0.88$)



รูปที่ 2 Mean optic nerve relative blood flow (in arbitrary units [AU]) โดยวัดจาก superior และ inferior neuroretinal rim ภายหลังการให้ยา sildenafil เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ไม่มีความแตกต่างของ mean optic nerve blood flow อย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ($P = 0.53$)

(จาก Grunwald JE, Siu KK, Jacob SS, DuPont J. Effect of Sildenafil Citrate (Viagra) on the Ocular Circulation. Am J Ophthalmol 2001; 131: 751-755.)

ทำอย่างไรจึงจะทราบว่าภาวะ NAION สัมพันธ์กับการใช้ยาหรือไม่

เนื่องจากยังไม่เห็นความสัมพันธ์ที่แน่ชัด ทาง FDA ของอเมริกาจึงแนะนำให้เพิ่มข้อควรระวังนี้เข้าไปในฉลากยา เพื่อเตือนคนที่เป็น NAION อยู่แล้วว่า ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ และไม่ได้ห้ามจำหน่ายยานี้นี้เพราะไม่เห็นความสัมพันธ์หรือไม่สามารถบ่งชี้สาเหตุของภาวะนี้ได้ชัดเจน ในอเมริกามีรายงานการเกิดโรคนี้ 2-10 คน ต่อประชากร 100,000 คนที่อายุเกินกว่า 50 ปี โดยเป็นชาย

ร้อยละ 55 พบส่วนใหญ่ในคนผิวขาว ในคนดำพบได้น้อยมาก[5] ดังนั้นถ้าต้องการคำตอบว่ามีความสัมพันธ์กันหรือไม่ คงต้องติดตามข้อมูลของประชากรชายสูงอายุเพื่อดูว่าพบภาวะนี้มากขึ้นหลังจากมีการใช้ยา PDE-5 inhibitor รักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศหรือไม่ และต้องแยกเป็นกลุ่มที่ใช้ยารักษาในกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา แล้วดูความแตกต่างกันของอุบัติการณ์การเกิด NAION ประชากรศึกษาคงต้องมีจำนวนมาก เพราะภาวะนี้พบได้น้อยมาก

เอกสารอ้างอิง

1. 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; 29: 435-46.
2. Gruhn N, Fledelius HC. Unilateral optic neuropathy associated with sildenafil intake [letter]. **Acta Ophthalmol Scand** 2004; 89: 131-2.
3. Cunningham AV, Smith KH. Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated with Viagra. **J Neuro-Ophthalmol** 2001; 21: 22-5.
4. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy developing soon after use of sildenafil (Viagra): A report of seven new cases. **J Neuro-Ophthalmol** 2005; 25: 9-13.
5. Egan R, Lorenzo N. Neuro-ophthalmic manifestations of vascular eye diseases. **E-medicine Last updated:** number 12, 2003.
6. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. **Am J Cardiol** 1999; 83 (suppl 5A): 13C-20C.
7. Thai Erectile Dysfunction Epidemiologic Study Group (TEDES). An epidemiological study of erectile dysfunction in Thailand (Part 1: Prevalence). **J Med Assoc Thai** 2000; 83: 872-9.
8. Grunwald JE, Iannaccone A, DuPont J. Effect of isosorbide mononitrate on the human optic nerve and choroidal circulations. **Br J Ophthalmol** 1999; 83: 162-7.
9. Grunwald JE, DuPont J, Dreyer EB. Effect of chronic nitrate treatment on retinal vessel caliber in open-angle glaucoma. **Am J Ophthalmol** 1997; 123: 753-8.
10. Grunwald JE, Siu KK, Jacob SS, DuPont J. Effect of Sildenafil Citrate (Viagra) on the Ocular Circulation. **Am J Ophthalmol** 2001; 131: 751-5.