

ยาเสริมสมรรถภาพทางเพศสำหรับผู้ชายกลุ่ม Phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5i) กับสถานการณ์การปลอมปนในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและยาสมุนไพร

ภญ. สาลินี ณะรอง, ภญ. จิราณูช แจ่มทวีกุล

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม Phosphodiesterase 5 inhibitors
2. เพื่อให้เข้าใจสถานการณ์การปลอมปนยาในกลุ่ม Phosphodiesterase 5 inhibitors ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและยาสมุนไพร
3. เพื่อให้เข้าใจอันตรายจากการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและยาสมุนไพรที่ปลอมปนยาในกลุ่ม Phosphodiesterase 5 inhibitors

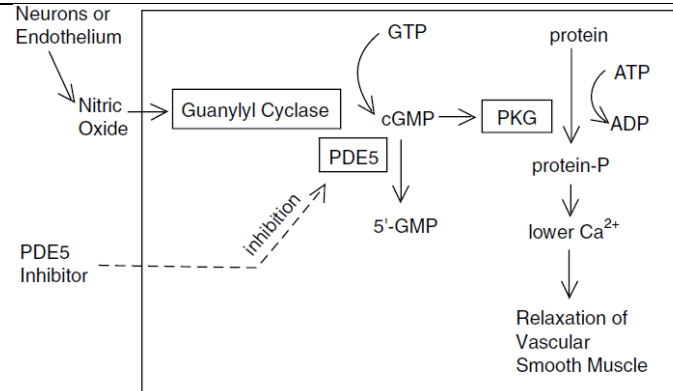
บทนำ

ในปัจจุบันยาในกลุ่ม phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5i) ที่ได้รับการรับรองโดย U.S. FDA เพื่อใช้ในการรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction: ED) มี 4 ตัว ได้แก่ sildenafil citrate, vardenafil hydrochloride, tadalafil และ avanafil นอกจากนี้ในบางประเทศยังมียาตัวอื่นๆในกลุ่มนี้ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ได้แก่ udenafil ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในเกาหลีใต้และมาเลเซีย, mirodenafil hydrochloride ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในเกาหลีใต้ และ lodenafil carbonate ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในบราซิล (Patel *et al.*, 2014)

กลไกการออกฤทธิ์เสริมสมรรถภาพทางเพศของยาในกลุ่ม phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5i)

Nitric oxide (ที่ถูกสร้างจาก oxygen และ L-arginine โดยเอนไซม์ nitric oxide synthase) จะถูกปลดปล่อยจากปลายประสาทและ endothelial cells เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ corpus cavernosum ที่อวัยวะเพศชายแล้วจับกับ guanylyl cyclase เพื่อสร้าง 3'-5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ cGMP-dependent protein kinase (PKG) ทำให้เกิดการเปลี่ยน protein เป็น protein-P โดย protein-P จะทำให้ระดับ calcium ใน cell ลดลง ส่งผลทำให้เกิดการขยายตัวของ arterial และ trabecular smooth muscle ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดแดง (arterial dilation) และการหดตัวของหลอดเลือดดำ (venous constriction) เป็นผลให้อวัยวะเพศชายแข็งตัว

จากกลไกดังกล่าวจะเห็นได้ว่า cGMP เป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้เกิดขยายตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด ซึ่งโดยปกติร่างกายจะมีการควบคุมปริมาณ cGMP โดยเอนไซม์ phosphodiesterase 5 (PDE-5) ที่ทำหน้าที่สลาย cGMP ให้อยู่ในรูป 5'-GMP ซึ่งเป็นที่มาของยาในกลุ่ม phosphodiesterase 5 inhibitor ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ PDE-5 เพื่อเพิ่มปริมาณ cGMP ทำให้เกิดการแข็งตัวของอวัยวะเพศ ดังแสดงในรูปที่ 1 (Corbin, 2004)



รูปที่ 1 Nitric oxide-cGMP pathway

อย่างไรก็ตาม PDE-5 เป็นเอนไซม์ที่พบได้ในหลาย tissue ได้แก่ corpus cavernosum, platelets, skeletal muscle, vascular, airway และ visceral smooth muscle (Corbin, 2004) ซึ่งอาจเป็นที่มาของการจัดยาในกลุ่มนี้เป็นยาควบคุมพิเศษในหลาย ๆ ประเทศรวมถึงประเทศไทยตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่องยาควบคุมพิเศษ ฉบับที่ ๒๑ และฉบับที่ ๓๕ โดยข้อบ่งใช้ ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ต่างๆของยาในกลุ่มนี้ มีดังต่อไปนี้

Indications

ในสหรัฐอเมริกา Sildenafil ขนาด 25-100 mg/day, vardenafil ขนาด 5-20 mg/day, tadalafil ขนาด 5-20 mg/day และ avanafil ขนาด 50-200 mg/day ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาภาวะ erectile dysfunction (ED) ในปี 2008 ยา tadalafil ได้รับการรับรองให้ใช้เพียงวันละ 1 ครั้ง เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิต 17.5 ชั่วโมง ซึ่งยาวกว่ายาตัวอื่นที่มีค่าครึ่งชีวิต 4-5 ชั่วโมง และในปี 2011 ยาตัวนี้ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อรักษาภาวะ benign prostatic hyperplasia ที่อาจมีหรือไม่มีภาวะ ED ร่วม นอกจากนี้ยาเม็ด sildenafil ขนาด 20 mg และ tadalafil ขนาด 20 mg ยังได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อรักษาภาวะ pulmonary arterial hypertension อีกด้วย (Huang *et al.*, 2013)

Drug-drug interaction

CYP3A4 Isoenzymes

ยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ metabolite ผ่านทาง cytochrome P450 3A4 pathway และผ่านทาง minor pathway อื่นๆ ได้แก่ CYP2C9, CYP3A5 และ CYP2C การใช้ยาในกลุ่มนี้จึงควรระวังการใช้ร่วมกับยาที่เป็น CYP3A4 inhibitors เช่น erythromycin, ketoconazole, itraconazole และ ritonavir รวมทั้งยาที่เป็น CYP3A4 inducers เช่น rifampin และ phenytoin โดยหลังจากผ่านกระบวนการ metabolite แล้วพบว่ายา sildenafil vardenafil และ avadenafil สร้าง active metabolite ที่มีฤทธิ์ 20% 7% และ 4% ตามลำดับเมื่อเทียบกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทั้งหมดของยา ส่วนในยา tadalafil จะไม่มี active metabolite (Huang *et al.*, 2013)

Alpha blockers

การใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม alpha-blockers อาจทำให้เสริมฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดซึ่งกันและกัน ทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างมาก หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกันควรพิจารณาเริ่มยา PDE-5i ในผู้ป่วยที่ความดันโลหิตคงที่แล้ว โดยเริ่มจาก dose ยาที่ต่ำที่สุด (Huang *et al.*, 2013)

Nitrates

ยาในกลุ่ม nitrates และยาในกลุ่ม PDE-5i จะออกฤทธิ์ในการเพิ่มระดับ cGMP เหมือนกัน โดยยาในกลุ่ม nitrates จะเพิ่มการสร้าง cGMP ส่วนยาในกลุ่ม PDE-5i จะยับยั้งการสลาย cGMP ทำให้เกิด synergis effect ในการลดความดันโลหิต ดังนั้นยาในกลุ่ม PDE-5i จึงมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม nitrates ในทางกลับกันหากผู้ป่วยใช้ยา PDE-5i อยู่แล้วมีอาการแน่นหน้าอกควรเลือกใช้ยาที่เป็น non-nitrate เช่น ยาในกลุ่ม calcium-channel blocker หรือ beta blocker

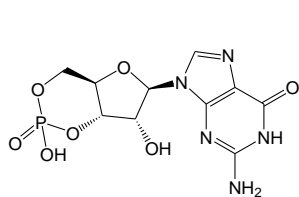
ในกรณีนี้ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม PDE-5i แล้วจำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม nitrates ควรเว้นระยะห่างหลังการให้ยาในกลุ่ม PDE-5i เม็ดสุดท้ายก่อนให้ยาในกลุ่ม nitrates โดย sildenafil และ vardenafil ควรเว้นระยะห่าง 24 ชั่วโมง avanafil ควรเว้นระยะห่าง 12 ชั่วโมง และ tadalafil ควรเว้นระยะห่าง 48 ชั่วโมง (Huang *et al.*, 2013)

Safety and adverse effects

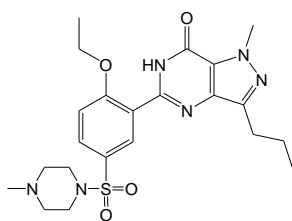
อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของยากลุ่มนี้ ได้แก่ headache, flushing, nasal congestion, nasopharyngitis และ dyspepsia ส่วนอาการข้างเคียงที่พบบ่อยแต่มีความรุนแรง ได้แก่ (1) อวัยวะเพศแข็งตัวนานเกิน 4-6 ชั่วโมงและมีอาการเจ็บปวดมาก (priapism) อาจทำให้เนื้อเยื่อบริเวณ penis ถูกทำลายอย่างถาวร (2) การมองเห็นที่ผิดปกติซึ่งมีรายงานภาวะ non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) เนื่องจากการ block เลือดที่ไหลเวียนไปยัง optic nerve และควรระวังการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงกับภาวะ NAION เช่น ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันในเลือดสูง (3) ภาวะ sudden hearing loss และ (4) อาการปวดหลังและปวดกล้ามเนื้อรุนแรง (Huang *et al.*, 2013)

Contraindications and precautions

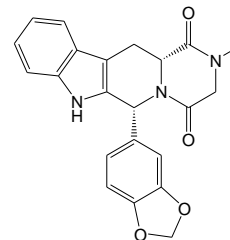
ยากลุ่มนี้มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม nitrates และผู้ป่วยที่แพ้ยาซึ่งเคยมีรายงานการเกิดภาวะแพ้ยา รุนแรงต่าง ๆ ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome และ exfoliative dermatitis จากการใช้ยา sildenafil และ tadalafil อาการ pruritus และ eyelid swelling จากการใช้ยา avanafil (Huang *et al.*, 2013)



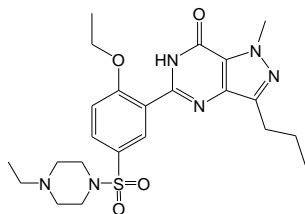
Cyclic guanosine monophosphate



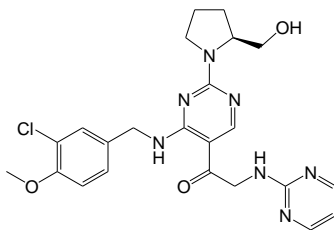
Sildenafil



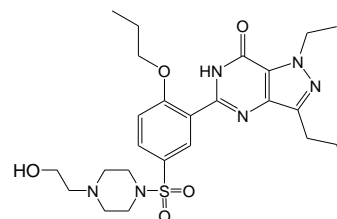
Tadalafil



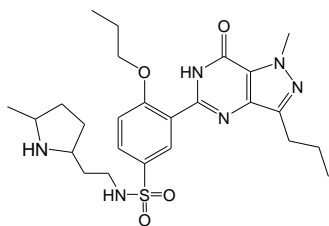
Vardenafil



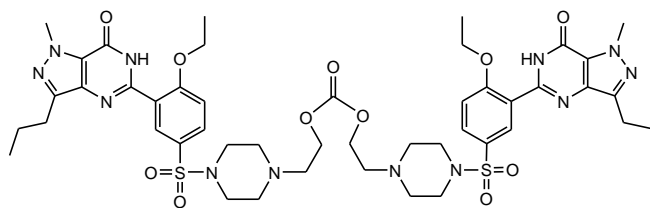
Avadenafil



Mirodenafil



Udenafil



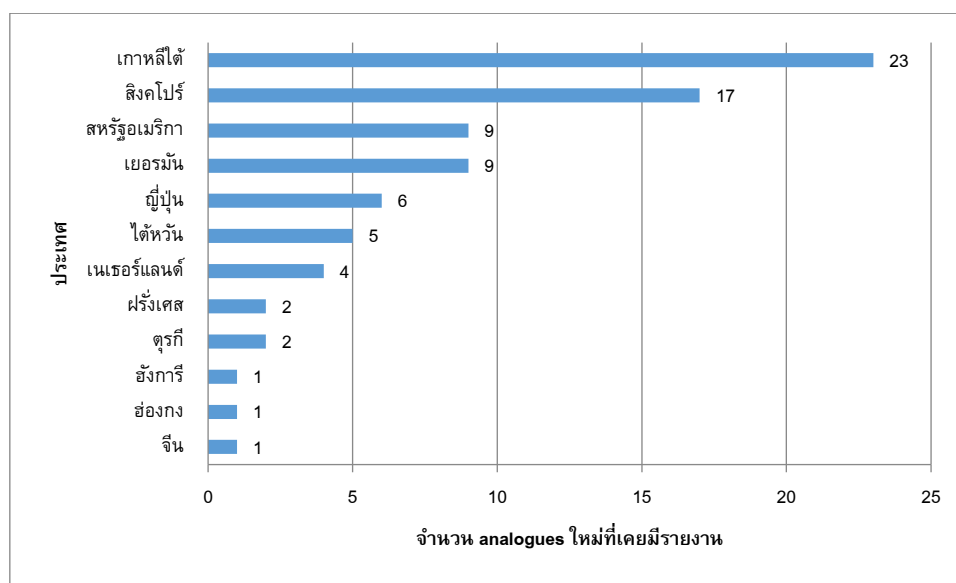
Lodenafil carbonate

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ cGMP และยากลุ่ม phosphodiesterase 5 inhibitors ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยในประเทศต่าง ๆ

รายงานการพิสูจน์การปนปลอมยาเสริมสมรรถภาพทางเพศและ analogues ต่าง ๆ ของตัวยาในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและยาสมุนไพรในประเทศต่าง ๆ

ยากลุ่ม PDE-5i เป็นยาควบคุมพิเศษที่ต้องให้แพทย์เป็นผู้สั่งจ่าย และผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มนี้ต้องได้รับการดูแลจากแพทย์อย่างใกล้ชิด ทำให้ผู้ที่ต้องการใช้ยาแต่ไม่ต้องการพบแพทย์ไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มนี้ได้ ด้วยช่องว่างนี้เองที่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เสริมอาหารโดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่ทำมาจากสมุนไพรจำนวนมากมายที่อวดอ้างฤทธิ์เสริมสมรรถภาพทางเพศออกมาจำหน่ายในท้องตลาดในหลายช่องทาง

ในปี 2001 เริ่มมีรายงานการตรวจพบการปนปลอมยา sildenafil citrate ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารรูปแบบแคปซูล ในไต้หวัน (Tseng *et al.*, 2002) ต่อมาในปี 2003 มีรายงานการตรวจพบตัวยาที่เป็น analogues ตัวแรกคือ homosildenafil ในเครื่องดื่ม (Shin *et al.*, 2003) โดย analogues นั้นเป็นสารออกฤทธิ์ที่ดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีบางส่วนจากตัวยาหลัก เพื่อหวังผลทางเภสัชวิทยาเดียวกับตัวยาหลัก แต่ยังไม่มีการพิสูจน์ประสิทธิภาพและความปลอดภัย การตรวจพบ analogues ใหม่ ๆ ของตัวยายังมีรายงานอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน จากการรวบรวมข้อมูลของ Kee และคณะ ในช่วงปี 2003 ถึง เดือนมีนาคม 2017 พบการรายงานการตรวจพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของ analogues ต่าง ๆ ของยากลุ่มนี้แล้วมากถึง 80 analogues โดยแบ่งเป็น sildenafil analogues ร้อยละ 62 เป็น tadalafil analogues ร้อยละ 26 เป็น vardenafil analogues ร้อยละ 9 และเป็น analogues อื่น ๆ ร้อยละ 3 ซึ่งงานวิจัยต่าง ๆ เหล่านี้มาจากผู้วิจัยในหลายประเทศ ส่วนใหญ่เป็นประเทศในทวีปเอเชีย รองลงมาคือประเทศในทวีปยุโรป และอเมริกาเหนือ ตามลำดับ ดังสรุปได้ตามแผนภูมิที่ 1 (Kee *et al.*, 2018)



แผนภูมิที่ 1 จำนวน analogues ใหม่ของยากลุ่ม PDE-5i ที่เคยมีรายงานในวารสารวิชาการจากประเทศต่าง ๆ

เทคนิคที่นิยมใช้ในการตรวจวิเคราะห์เพื่อพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของทั้งตัวยาหลักและ analogues ต่าง ๆ ของตัวยา ได้แก่ เทคนิค Liquid Chromatography ร่วมกับ detector ที่เป็น Ultraviolet (LC-UV), Photo diode array (LC-PDA) และ mass spectrometry (LC-MS, LC-MS/MS) เทคนิค electrospray ionization multistage fragmentation (ESI-MSⁿ) และเทคนิค Nuclear Magnetic Resonance (NMR) (Kee *et al.*, 2018)

นอกจากการตรวจพบที่มีการปนปลอมยาหรือสารออกฤทธิ์ใดในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือยาสมุนไพรแล้วยังพบประเด็นต่างๆที่น่าสนใจเกี่ยวกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ ได้แก่ (1) การปนปลอมตัวยาในปริมาณที่สูงกว่า maximal recommendation dose (2) การปนปลอมตัวยาที่เป็น analogues ของตัวยาหลัก (3) การปนปลอมมากกว่า 1 ตัวยาในแต่ละตัวอย่าง หรือการปนปลอมตัวยาร่วมกับ analogues (4) การปนปลอมสารออกฤทธิ์ซึ่งขณะนั้นยังไม่ได้ผ่านการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย ได้แก่ phetholamine yohimbine และ filbanserine (filbanserine ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA ให้ใช้เพิ่มความดันโลหิตของผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนแล้วเมื่อเดือนสิงหาคม ปี 2015 (U.S. Food & Drug Administration, 2015)) (5) การปนปลอมสารที่เคยมีรายงานฤทธิ์ยับยั้ง PDE-5 ที่ได้จากพืชแต่ที่ยังไม่มีการพิสูจน์ความปลอดภัย ได้แก่ icariin และ osthole (6) การปนปลอมฮอร์โมน testosterone และ dehydroepiandrosterone (7) การปนปลอมสารที่ไม่มีฤทธิ์ในการเสริมสมรรถภาพทางเพศ เช่น salicin, acetaminophen, piperine, curcumin, caffeine, vitamin C, vitamin B3, vitamin B6, vitamin E (8) การตกค้างของตัวทำละลาย ได้แก่ ethanol และ isopropanol (9) การตรวจพบตัวยาในปริมาณน้อยหรือการตรวจพบ degradation products รวมถึงการระบุวันหมดอายุและ batch number ที่ไม่ตรงกันระหว่างซองและกล่อง ซึ่งอาจมาจากกระบวนการ

ผลิตภัณฑ์ไม่เป็นไปตาม good manufacturing practices (Gilard *et al.*, 2015) (10) การปนปลอมยาโดยใส่ไว้ในเปลือกแคปซูล (Lanzarotta *et al.*, 2012; Venhuis *et al.*, 2012)

รายงานอันตรายจากการรับประทานยาที่เป็น analogues ของยากลุ่ม PDE-5i

พบรายงานอันตรายจากการใช้ analogues เหล่านี้ในประเทศต่างๆ ได้แก่ (1) ภาวะ liver impairment ที่อาจเกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี hydroxyhomosildenafil เป็นองค์ประกอบในประเทศญี่ปุ่น (Zou *et al.*, 2006) (2) ภาวะ ataxia ที่เกิดจากการใช้ acetildenafil ในฮ่องกง (Poon *et al.*, 2007) (3) อาการ giddiness, headache, shortness of breath และ backache ที่เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของ propoxyphenyl thiohydroxyhomosildenafil ในสิงคโปร์ (Health Sciences Authority, 2012) และ (4) การเสียชีวิตจากการรับประทานยา desmethyl carbodenafil ในสหรัฐอเมริกา (Bakota *et al.*, 2017)

เอกสารอ้างอิง

- Bakota, E. L., Kelly, A. T., Walterscheid, J. P., and Phatak, D. R. (2017). A Case Report of Fatal Desmethyl Carbodenafil Toxicity. *Journal of Analytical Toxicology*, 41(3), 250-255.
- Corbin, J. D. (2004). Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 16 Supplement 1, S4-7.
- Drug@FDA:FDA Approved Drug Products. U.S. Food & Drug Administration, United State of America, 2015. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022526> (accessed October 30, 2018).
- Gilard, V., Balayssac, S., Tinaugus, A., Martins, N., Martino, R., and Malet-Martino, M. (2015). Detection, identification and quantification by ¹H NMR of adulterants in 150 herbal dietary supplements marketed for improving sexual performance. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 102, 476-493.
- HSA Alerts Public to Adverse Reactions Related to the Consumption of Adulterated Health Products, Including a Fatal Case. Health Sciences Authority, Singapore, 2012. Available from: https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/News_Events/Press_Releases/2012/hsa_alerts_public0.html (accessed October 30, 2018).
- Huang, S. A., and Lie, J. D. (2013). Phosphodiesterase-5 (PDE₅) inhibitors in the management of erectile dysfunction. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(7), 407-419.
- Kee, C. L., Ge, X., Gilard, V., Malet-Martino, M., and Low, M. Y. (2018). A review of synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) found as adulterants in dietary supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 147, 250-277.
- Lanzarotta, A., Crowe, J. B., Witkowski, M., and Gamble, B. M. (2012). A multidisciplinary approach for the analysis of an adulterated dietary supplement where the active pharmaceutical ingredient was embedded in the capsule shell. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 67-68, 22-27.
- Patel, D. N., Li, L., Kee, C. L., Ge, X., Low, M. Y., and Koh, H. L. (2014). Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: analytical techniques and challenges. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 87, 176-190.
- Poon, W. T., Lam, Y. H., Lai, C. K., Chan, A. Y., and Mak, T. W. (2007). Analogues of erectile dysfunction drugs: an under recognised threat. *Hong Kong Medical Journal*, 13, 359-363.
- Shin, M. H., Hong, M. K., Kim, W. S., Lee, Y. J., and Jeoung, Y. C. (2003). Identification of a new analogue of sildenafil added illegally to a functional food marketed for penile erectile dysfunction. *Food Additives & Contaminants*, 20(9), 793-796.
- Tseng, M.-C., and Lin, J.-H. (2002). Determination of sildenafil citrate adulterated in a dietary supplement capsule by LC/MS/MS. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(2), 112-119.
- Venhuis, B. J., Tan, J., Vredendregt, M. J., Ge, X., Low, M. Y., and de Kaste, D. (2012). Capsule shells adulterated with tadalafil. *Forensic Science International*, 214(1-3), e20-22.
- Zou, P., Oh, S. S., Hou, P., Low, M. Y., and Koh, H. L. (2006). Simultaneous determination of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors found in a dietary supplement and pre-mixed bulk powders for dietary supplements using high-performance liquid chromatography with diode array detection and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1104(1-2), 113-122.