

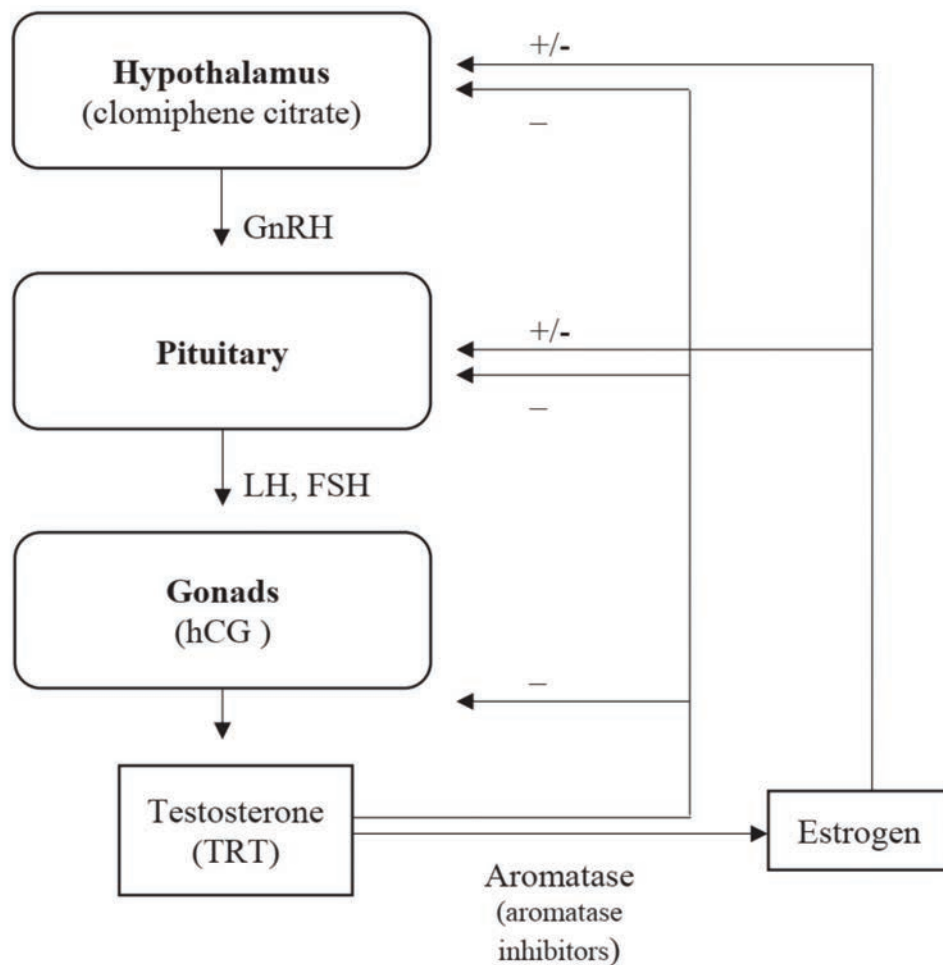


การรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย โดยไม่ต้องใช้ฮอร์โมนเพศ (treatment of male hypogonadism without testosterone use)

ธิดา สนิบบุญ

บทนำ

ปัจจุบันการรักษาหลักของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชาย (male hypogonadism) คือ การใช้ยาฮอร์โมนเพศชาย (testosterone, T) โดยตรง เพื่อแก้ไข ปัญหาด้านเพศ (sexual dysfunction) การเข้าสู่วัยหนุ่มช้า (delayed puberty) อ้วนและภาวะ metabolic syndrome รวมทั้ง ภาวะกระดูกบางหรือพรุน (osteopenia/osteoporosis) แต่การเพิ่มระดับฮอร์โมนด้วยการได้รับฮอร์โมน T จากภายนอก (exogenous testosterone replacement) จะทำให้เกิดภาวะเป็นหมันหรือมีบุตรยาก (infertility) และยังทำให้ขนาดของอัณฑะเล็กลง (testicular atrophy) ซึ่งทั้งสองปัญหาข้างต้นสามารถแก้ไขได้โดยการเพิ่มปริมาณ ฮอร์โมน T ภายในอัณฑะ (intratesticular T) โดยการกระตุ้นระบบการทำงานของ hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยภาวะ male hypogonadism ที่ต้องการมีบุตร จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมนอกเหนือจากการใช้ exogenous T replacement ประกอบด้วย (รูปที่ 1⁽¹⁾ และ 2⁽²⁾)



รูปที่ 1. ตำแหน่งบนระบบ hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis ที่สามารถกระตุ้นด้วยยา (วงเล็บ) ทำให้เพิ่ม intratesticular testosterone (T)⁽¹⁾

FSH: follicle-stimulating hormone, GnRH: gonadotropin-releasing hormone, hCG: human chorionic gonadotropin, LH: luteinizing hormone, TRT: testosterone replacement therapy

1. ยาากลุ่มฮอร์โมน human chorionic gonadotropin (hCG) ประกอบด้วย ชนิดที่สกัดมาจากสารธรรมชาติ หรือ ปัสสาวะของผู้หญิง (highly purified female urine) และ ชนิดที่สังเคราะห์ขึ้น หรือ recombinant hCG เนื่องจากฮอร์โมน hCG มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับฮอร์โมน luteinizing hormone (LH) จึงสามารถกระตุ้นการทำงานของเซลล์ Leydig เพื่อสร้างฮอร์โมน T โดยที่ไม่กดการทำงานของระบบ HPG axis ปัจจุบันองค์การอาหารและยา (food and drug administration, FDA) ของสหรัฐอเมริกา รับรองการใช้ยาากลุ่มฮอร์โมน hCG สำหรับการรักษาผู้ป่วย congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) ที่ต้องการจะมีบุตร นอกเหนือจากข้อบ่งชี้เดิมคือการรักษาภาวะ prepubertal cryptorchidism และการกระตุ้นการตกไข่ในผู้หญิงที่บุตรยาก

(induction of ovulation) ขณะเดียวกัน มีการนำมารักษาภาวะ azoospermia ในผู้ชายที่ได้รับฮอร์โมนเพศชาย (exogenous T replacement)

ขนาด hCG ที่ใช้ คือ ขนาด 1,500 ถึง 5,000 ยูนิต รูปแบบฉีด 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์ (ตารางที่ 1⁽²⁾) โดยจะปรับขนาดยาให้ได้รับระดับฮอร์โมน T อยู่ในช่วงปกติ (mid-normal range) อาจต้องเพิ่มยากลุ่มฮอร์โมน follicular stimulating hormone (FSH) ในรูป human menopausal gonadotropin (HMG) หรือ recombinant FSH (rFSH) เพื่อกระตุ้นการสร้างอสุจิ (spermatogenesis) ร่วมด้วย ซึ่งมักใช้เวลาประมาณ 1-2 ปี อาการแทรกซ้อน คือ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย gynecomastia และ เจ็บบริเวณที่ฉีด

2. กลุ่ม aromatase inhibitor (AI) ได้แก่ ยา testolactone, letrozole และ anastrozole ซึ่งสองตัวหลังถูกใช้เป็นยาสำหรับการรักษามะเร็งเต้านม ที่มี estrogen receptor (ER +) ในผู้หญิงหมดประจำเดือน ทำหน้าที่ยับยั้งการเปลี่ยนฮอร์โมน T ไปเป็นฮอร์โมน estradiol (E2) ทำให้ระดับ E2 ลดลง ส่งผลให้ร่างกายสร้างฮอร์โมน gonadotropin เพิ่มขึ้นส่งผลให้ ระดับ T เพิ่มขึ้นตามลำดับ อันตะจะมีขนาดใหญ่ขึ้นโดยไม่มีผลต่อขนาดของต่อมลูกหมาก (prostate) ซึ่งน่าจะเหมาะกับผู้ป่วย male hypogonadism ที่อ่อนแอเนื่องจากมีเอนไซม์ aromatase จำนวนมาก แต่ปัจจุบันสำหรับการใช้เพื่อเพิ่มฮอร์โมน T ยังถือเป็นการรักษาแบบ off-label (ตารางที่ 2⁽²⁾) อาการแทรกซ้อน สัมพันธ์กับเกิดระดับ E2 ที่ลดลง ประกอบด้วย ร้อนวูบวาบ (hot flashes) น้ำหนักเพิ่ม นอนไม่หลับ (insomnia) ปวดข้อ (joint aches) และระดับมวลกระดูก BMD ลดลง นอกจากนี้มีรายงานเรื่อง ตับอักเสบ (transminitis) และปวดศีรษะ

3. ยากลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) เป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่จำเพาะต่อ estrogen receptor (ER) โดยอาจเป็นตัวกระตุ้น (agonist) หรือ ตัวยับยั้ง (antagonist) ของแต่ละอวัยวะ (tissue-specific) ประกอบด้วย clomiphene citrate (CC), tamoxifen, toremifene และ raloxifene ซึ่งยาแต่ละตัวจะมีคุณสมบัติของ agonist และ antagonist ที่แตกต่างกัน ปัจจุบัน FDA กำหนดให้ CC สามารถใช้เพื่อรักษาภาวะ ovulatory dysfunction ขณะที่ สมาคม american urological association (AUA) แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วย hypogonadism ที่ต้องการรักษาภาวะ fertility ขนาดของ CC คือ 25 มก. วันเว้นวันจนถึงวันละ 50 มก. กลไกการออกฤทธิ์ CC จะจับกับ nuclear ER ทำให้ลดผลของฮอร์โมน E2 ต่อสมองส่วน hypothalamus ทำให้ฮอร์โมน gonadotropin-releasing hormone (GnRH) หลังเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ฮอร์โมน FSH/LH และฮอร์โมน T สูงขึ้นตามลำดับ (ตารางที่ 3⁽²⁾) CC จะมีระดับในเลือดสูงสัปดาห์ใน 6 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 5 วัน และถูกเผาผลาญที่ตับ จึงห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ อาการแทรกซ้อน คือ เบื่ออาหาร gynecomastia ผมหงอก ปวดศีรษะ สายตามืดปกติ ได้แก่ blurred vision, photophobia และ diplopia

ตารางที่ 1. การศึกษาของการใช้ยากระตุ้นฮอร์โมน human chorionic gonadotropin เพื่อเพิ่มระดับฮอร์โมน T⁽²⁾

การศึกษา (ปี ค.ศ.)	ขนาด	จำนวน (คน)	อายุเฉลี่ย (ปี)	ระยะเวลา (เดือน)	ค่าเฉลี่ย T (ng/dL)		ค่าเฉลี่ย T/E		libido		ADAM/qADAM	
					ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง			ก่อน	หลัง
Buvat (1987)	5,000 IU 2 ครั้ง/สัปดาห์	45	22-63	1	609±158	1,060±412	NA	NA	+		NA	NA
Tsujimura (2005)	10,000 IU ทุก 2 สัปดาห์	21	55.2±6.2 (50-79)	8.0±5.0 (3-24)	210±50	270±70	7.3	9.5	NA		NA	NA
Ischikawa (2007)	5,000 IU 3 ครั้ง/สัปดาห์	26	26±12.6 (9-61)	25 (6-144)	42±62	400±330	3.2	21.9	NA		NA	NA
La Vignera (2015)	2,000 IU 2 ครั้ง/สัปดาห์	10	50 (45-53)	6	198 (160-210)	318	7.9	12.2	NA		46.0 (43-49)	36
Habous (2018)	5000 IU 2 ครั้ง/สัปดาห์	94	41.8±10.4	3	222±59	457±121	NA	NA	NA		20.5	NA

NA: not available. +: เพิ่มขึ้น, ADAM: androgen deficiency of the aging male, qADAM: quantitative androgen deficiency in aging males, T/E: testosterone/estrogen

ตารางที่ 2. การศึกษาของการใช้ยากกลุ่ม aromatase inhibitor เพื่อเพิ่มระดับฮอร์โมน T⁽²⁾

การศึกษา (ปี ค.ศ.)	ขนาด	จำนวน (คน)	อายุเฉลี่ย (ปี)	ระยะเวลา (เดือน)	ค่าเฉลี่ย T (ng/dL)		ค่าเฉลี่ย T/E		libido	ADAM/qADAM	
					ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง		ก่อน	หลัง
Raman (2002)	A 1 mg OD	104	NA	4.7	295	445	7.14±0.3	18.1±1.0	- (5%)*	NA	NA
Raman (2002)	T 50-100 mg bid	74	NA	6	277	411	5.3±0.2	12.4±1.2	NA	NA	NA
Harden (2003)	L 2.5 mg OD	1	61	8	187	756	NA	NA	+	NA	NA
Leder (2004)	A 1 mg 2 ครั้ง/สัปดาห์	11	67±3	12 สัปดาห์	290±50	520±91	NA	NA	-	NA	NA
Saylam (2011)	L 2 mg OD	27	34.92±6.66	6.59±0.88	255±23	527±74	8±0.4	39±6.1	NA	NA	NA
Gregoriou (2012)	L 2.5 mg OD	15	NA	6	275±29	495±65	9±0.2	36±4.5	NA	NA	NA
Gregoriou (2012)	A 1 mg OD	11	NA	6	265±25	513±65	8±0.5	34±5.9	NA	NA	NA
Helo (2015)	A 1 mg OD	13	33±3.9	12 weeks	248±183	408±56	9.3±2.5	17±1.5	NA	36±12	38±1.3
Dias (2016)	A 1 mg OD	13	70±1	12	272±13	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Shoshany (2017)	A 1 mg OD	86	36 (median)	4	258.4±10.8	449.9±19.5	6.98±0.33	24.2±3	NA	NA	NA

NA: not available, A: anastrozole, L: letrozole, T: testosterone, OD: วันละครั้ง, bid: วันละ 2 ครั้ง,

ADAM: androgen deficiency of the aging male, qADAM: quantitative androgen deficiency in aging males, T/E: testosterone/estrogen, +: ดีขึ้น, -: เลวลง

*จำนวนผู้เข้าทำการวิจัยรายงานว่ามีภาวะ libido เลวลงร้อยละ 5

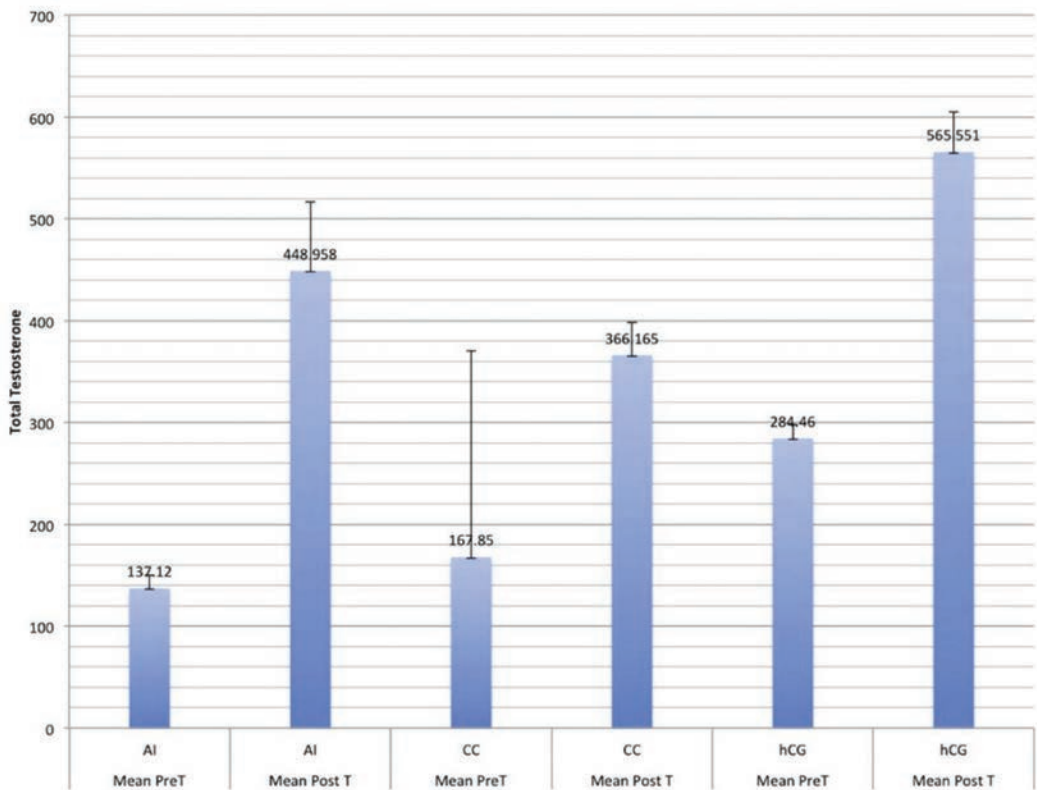
ตารางที่ 3. การศึกษาของการใช้ยากกลุ่ม aromatase inhibitor เพื่อเพิ่มระดับฮอร์โมน T⁽²⁾

การศึกษา (ปี ค.ศ.)	ขนาด	จำนวน (คน)	อายุเฉลี่ย (ปี)	ระยะเวลา (เดือน)	ค่าเฉลี่ย T (ng/dL)		ค่าเฉลี่ย T/E		libido		ADAM/qADAM	
					ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง			ก่อน	หลัง
Guay (2003)	50 mg วันเว้นวัน	73	54.4	4	FT 9.3 pg/ mL	FT 21.2 pg/ mL	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Taylor (2009)	50 mg OD	42	42 (19-70)	23 (8-40)	277	573	NA	NA	+		4.9	2.1
Moskovic (2010)	25-50 mg วันเว้นวัน	46	44±18	>12	228±48	612±212	6.1	12.8	NA		7 (5-9)	3 (5-7)
Katz (2011)	25-50 mg วันเว้นวัน	86	29±3 (22-37)	19±14	192±87	485±165	7.4	12.4	+		5 (2-7)	2 (1-4)
Ramasamy (2014)	25 mg OD	31	40.9±9.4	NA	247±66.5	503.5±306.8	12.4	25.2	NA		NA	35 (27-43)
Helo (2015)	25 mg OD	13	33±3.9	12 weeks	253±17	571±51	9.3±2.5	12±1.3	NA		37±1.9	40±1.3
Chandrapal (2016)	50 mg OD หรือวันเว้นวัน	77	34±6 (22-51)	4	324±194	530±262	NA	NA	NA		4	3
Dadhich (2017)	50 mg OD หรือวันเว้นวัน	23	36.5±8	3.5±1.6	235.5±63.2	438±67.4	11.7	12.5	NA		3.5±3	1.5±1.9
Soares (2018)	50 mg OD	34	36.5±7.8	3	225.8±72.5	687.9±267.7	8.2	21.2	+		5.2±2.6	3.38±2.74
Habous (2018)	50 mg OD	95	41.8±10	3	243±78	548±209	NA	NA	NA		20.5±3.8	NA

NA: not available, OD: วันละครั้ง; FT: free testosterone, ADAM: androgen deficiency of the aging male,

qADAM: quantitative androgen deficiency in aging males, T/E: testosterone/estrogen

สรุปผลของการใช้ยาทั้ง 3 ตัวสามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. ผลการศึกษาของยาทั้ง 3 ชนิด เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของฮอร์โมน T ก่อนและหลังได้รับยา⁽²⁾

AI: aromatase inhibitors, CC: clomiphene citrate, hCG: human chorionic gonadotropin

นอกเหนือจากยาทั้ง 3 ข้างต้น ยังมีการใช้ยาที่สามารถกระตุ้น HPG axis หรือ ออกฤทธิ์ทดแทนฮอร์โมน T⁽²⁻⁵⁾ ได้แก่

1. กลุ่ม GnRH (gonadotropin releasing hormones) ในรูป pump เลียนแบบลักษณะหลังตามธรรมชาติ ขนาด 5-20 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ทุก 1-2 ชั่วโมง สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T ได้ภายใน 18-24 เดือน แต่ราคาแพงมาก

2. Dehydroepiandrosterone (DHEA) และ ฮอร์โมน dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) เป็น adrenal androgens โดยมีฮอร์โมน DHEA ระดับสูงสุดช่วงแรกเกิดและลดลงจนวัดไม่ได้ในช่วงปีแรก และเพิ่มขึ้นอีกครั้งช่วงอายุ 6-8 ปี (adrenache) จนถึงช่วงวัยผู้ใหญ่และจะลดลงตามอายุ ระดับฮอร์โมน DHEA จะลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-20 ในผู้สูงอายุเมื่อเทียบกับกลุ่มคนอายุน้อย การนำมาใช้ทางคลินิก ได้ผลไม่ชัดเจน ขนาดที่มีการใช้คือวันละ 50-450 มก.

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-drug therapies) ประกอบด้วย (ตารางที่ 4^(1,5,6))

1. การควบคุมอาหาร ออกกำลังกายและลดน้ำหนัก

การปรับพฤติกรรม (lifestyle modification) สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T รวมถึงทำให้ปัจจัยทาง metabolic ได้แก่ ด้านเบาหวาน ไขมัน และ ความดันโลหิตสูง ดีขึ้น นอกจากนี้ การลดน้ำหนักด้วยการควบคุมอาหารหรือจากการผ่าตัด (bariatric surgery) สามารถทำให้ระดับฮอร์โมน T ดีขึ้นด้วย

2. การแก้ไขปัญหานอนหลับ

ผู้ป่วยที่มีภาวะ obstructive sleep apnea (OSA) จะมีระดับ T ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมเป็นผลจากภาวะ nocturnal hypoxia ซึ่งเมื่อทำการแก้ไขด้วยการผ่าตัดแก้ไข สามารถทำให้ระดับฮอร์โมน T เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะอดนอน (sleep deprivation) จะมีระดับฮอร์โมน T ต่ำลง ดังนั้นการเพิ่มคุณภาพ และระยะเวลาการนอนหลับ น่าจะสามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T

3. ความเครียด

เนื่องจากพบความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างฮอร์โมน cortisol และฮอร์โมน T เชื่อว่าภาวะ stress ทำให้มีระดับฮอร์โมน cortisol สูงขึ้น และจะยับยั้งขบวนการสร้างฮอร์โมน T ที่ระดับเซลล์ Leydig

4. การแก้ไขภาวะ varicocele

ภาวะดังกล่าวจะทำให้ Leydig cell ทำงานลดลงฮอร์โมน T จึงลดลงตามลำดับ ดังนั้นการแก้ไขภาวะ varicocele จะลดอุณหภูมิภายในอัณฑะ (testicular hyperthermia) เพิ่มประสิทธิภาพของเอนไซม์ 17,20-desmolase และ 17-alpha hydroxylase enzyme และเพิ่มการตอบสนองของ Leydig cell ต่อการกระตุ้น ของ LH

ตารางที่ 4. ผลของ non-drug therapy ในการเพิ่มระดับฮอร์โมน testosterone (T)^(1,6)

วิธีการ	ผู้ทำการศึกษา (ปี ค.ศ.)	รายละเอียด
การควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย และลดน้ำหนัก	Heufelder (2009)	ระยะเวลา 52 สัปดาห์ ของการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T
	Camacho (2013)	การลดน้ำหนักประมาณร้อยละ 10 สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T
	Corona (2013)	การลดน้ำหนักจากการควบคุมอาหาร หรือ การผ่าตัด bariatric surgery สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T
	Kumagai (2015)	ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ของ lifestyle modification program ประกอบด้วย aerobic exercise และ diet modification สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T
การแก้ไขปัญห การนอนหลับ	Santamaria (1998)	ผู้ป่วยชายที่มีปัญหา OSA เมื่อได้รับการผ่าตัดแก้ไขพบว่า ระดับฮอร์โมน T เพิ่มขึ้น
	Leproult และ Van Cauter (2011)	การอดนอนเหลือคืนละ 5 ชั่วโมง ทำให้ระดับฮอร์โมน T ลดลง ร้อยละ 10-15
ความเครียด	Singer และ Zumoff (1992)	คนที่มีภาวะเครียด จะมีระดับฮอร์โมน T ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม
	Guay (2010)	คนที่มีภาวะเครียด จะมีภาวะ male hypogonadism ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม
การแก้ไขภาวะ varicocele	Su (1995)	การผ่าตัด varicocele สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T
	Tanrikut (2011)	การแก้ไขภาวะ varicocele สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T
	Srini และ Veerachari (2011)	การแก้ไขภาวะ varicocele สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T เมื่อติดตามที่ 1 ปีหลังผ่าตัด
	Li (2012)	การผ่าตัด varicocele สามารถเพิ่มระดับฮอร์โมน T

โดยสรุป ถึงแม้ผลการศึกษายังมีน้อย บทความนี้แสดงให้เห็นถึงแนวทางการรักษาภาวะ male hypogonadism โดยที่ไม่ต้องใช้ฮอร์โมน T ด้วยยา และวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับของฮอร์โมน T ทั้งในกระแสเลือดและความสามารถในการมีบุตร ซึ่งอาจจะพัฒนาเป็นการรักษาหลักทดแทนการให้ฮอร์โมน T เพียงอย่างเดียว

เอกสารอ้างอิง

1. Lo EM, Rodriguez KM, Pastuszak AW, Khera M. Alternatives to testosterone therapy: A review. Sex Med Rev 2018; 6: 106-113.
2. Raheem OA, Chen TT, Akula KP, Greenberg J, Le TV, Chernobylsky D, et al. Efficacy of non-testosterone-based treatment in hypogonadal men: A review. Sex Med Rev 2021; 9: 381-392.
3. Krzastek SC, Smith RP. Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature. Transl Androl Urol 2020; 9(Suppl 2): S160-S170
4. Aydogdu A, Swerdloff RS. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. Expert Opin Emerg Drugs 2016; 21: 255-266.
5. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Sarchielli E, Cipriani S, Vignozzi L, et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. World J Mens Health 2020; 38: 256-270.
6. Carrasquillo R, Chu K, Ramasamy R. Novel Therapy for Male Hypogonadism. Curr Urol Rep 2018; 19: 63.