

การใช้ฮอร์โมนรวมชนิดใหม่รักษาหญิงที่มีอาการ Virilization*

G. Hoppe M.D.**

การศึกษาทางคลินิกเพื่อรักษาอาการ virilization ได้แก่สิว seborrhea และ hirsutism ในหญิงจำนวน 1354 คน รวม 12800 รอบประจำเดือนในสถานรักษาโรคผิวหนัง และโรคทางสูติ-นรีเวชวิทยา ของประเทศต่างๆ ในทวีปยุโรป ด้วยยาเม็ดซึ่งประกอบด้วย cyproterone acetate 2 มก. และ estrogen ethinyl estradiol 0.05 มก. โดยให้ยาทุกวันละ 1 เม็ด ติดต่อกันนาน 21 วัน เริ่มเม็ดแรกวันที่ 5 จนถึงวันที่ 25 ของรอบประจำเดือนเช่นเดียวกับวิธีกินยาคุมกำเนิด

ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยาดังกล่าวทำให้สิวหายอย่างสมบูรณ์ ร้อยละ 62-77.4 ในพวกที่เป็นน้อยและร้อยละ 37.8-43.2 ในพวกที่เป็นปานกลางหรือเป็นมาก ผลการใช้รักษา seborrhea ได้ค่าใกล้เคียงกับการรักษาสิว ส่วน hirsutism ที่เป็นบริเวณหน้า ได้ผลว่าหายขาดร้อยละ 10.1 ในพวกที่เป็นปานกลางหรือเป็นมาก และดีขึ้นมากร้อยละ 59.6 ซึ่งคล้ายคลึงกับรายงานอื่นๆ สำหรับ hirsutism ที่เป็นบริเวณอื่นของร่างกายจะได้ผลในการรักษา

ปัจจุบันมีสถาบันหลายแห่งในอินโดนีเซีย ใต้หวัน ฟิลิปปินส์ และไทย ศึกษาการใช้ยาฮอร์โมนชนิดใหม่ cyproterone acetate ซึ่งเป็นโปรเจสโตเจนชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ต่อต้านแอนโดรเจนอย่างแรง ร่วมกับ estrogen ethinyl estradiol โดยคลินิกโรคผิวหนังใช้ยานี้รักษาหญิงที่มี virilization คือสิว seborrhea และ hirsutism

และคลินิกสูติ-นรีเวชวิทยา ใช้รักษาหญิงที่เกิด virilisation เนื่องจากยาคุมกำเนิดชนิดอื่น

cyproterone acetate มีชื่อทางคลินิกเป็น 6 β -chlorine-17 α -hydroxy-1 α , 2 α -methylene-4, 6-pregnadiene-3, 20 dione-acetate สารนี้เป็นโปรเจสโตเจนสังเคราะห์ชนิดใหม่ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ 17 α -hydroxy progesterone

* บทความนี้บรรยายในการประชุมแพทย์ทางสูติ-นรีเวชวิทยาแห่งเอเชีย ครั้งที่ 7 ซึ่งจัดมีขึ้นที่กรุงเทพมหานคร เมื่อพฤศจิกายน พ.ศ. 2520

** ที่ปรึกษาทางวิชาการบริษัทเซอริง ประเทศไทย

ซึ่งมีฤทธิ์โปรเจสโตเจนแรง และมีฤทธิ์ต่อต้านเอสโตรเจนอย่างอ่อนแล้วยังมีฤทธิ์ต่อต้านแอนโดรเจนทั้งชนิดที่ร่างกายสังเคราะห์ขึ้นเอง และชนิดที่ได้รับจากภายนอก โดยออกฤทธิ์ด้วยการแย่งที่ที่ receptors ของอวัยวะเป้าหมายได้แก่ ต่อมลูกหมาก seminal vesicles, preputial glands, Leydig cells, sebaceous glands, hair follicles receptors for bone maturation, และ androgen receptors ในสมองส่วน cerebrum และ diencephalon นอกจากนี้ cyproterone acetate ยังมีฤทธิ์กดการหลั่ง gonadotrophins จากต่อมใต้สมองด้วย แม้จะไม่ทำให้ระดับของ gonadotrophins ในพลาสมาเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ได้มีการพิสูจน์แล้วว่ายานี้ทำให้การสนองตอบของ LH และ FSH ต่อ LH/FSH releasing hormone เปลี่ยนแปลงไป และทำให้ระดับ testosterone ในพลาสมาลดลง ถ้าให้ยาวันละ 1 มิลลิกรัมจะทำให้ระดับของเอสโตรเจนและ pregnandiol ลดลง เชื่อว่ายานี้น่าจะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง testosterone จาก interstitial cells ของรังไข่ และอันตะโดยตรง¹⁻¹⁴

ใน precocious puberty พบว่าฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนของยานี้ นอกจากจะทำให้การสร้างอสุจิและความต้องการของเพศลดลง และป้องกันการเปิดของ epiphysis ก่อนเวลาแล้ว ยังทำให้หน้าที่ของต่อมไขมันที่ผิวหนังและอาการ virilization ในหญิงลดลงด้วย¹⁵⁻²⁴

รายงานต่อไปนี้เป็นผลที่รวบรวมจากการใช้ยาในหญิงชาวยุโรป

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาการให้ยาเม็ดซึ่งประกอบด้วย cyproterone acetate 2 มิลลิกรัม และ ethinyl estradiol 0.05 มิลลิกรัม แก่หญิงที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคผิวหนังและสูติ-นรีเวชวิทยา ในทวีปยุโรป ที่มีอาการ virilization จำนวน 1354 คน ให้การรักษารวมทั้งสิ้น 12800 รอบประจำเดือน หญิง 1271 คน (ร้อยละ 93.9) ได้รับยาติดต่อกันนาน 6 เดือน หญิง 590 คน (ร้อยละ 43.6) ได้รับยาติดต่อกันนาน 12 เดือน หญิง 129 คน (ร้อยละ 9.5) ได้รับยาติดต่อกันนาน 18 เดือน และ 93 คน (ร้อยละ 6.9) กินยานาน 24 เดือน

ร้อยละ 40.3 ของหญิงที่ได้รับการรักษาอายุอยู่ระหว่าง 16-25 ปี ร้อยละ 46.4 อายุอยู่ระหว่าง 26-35 ปี และร้อยละ 13.3 อายุเกิน 35 ปี

ร้อยละ 44.2 ของหญิงทั้งหมดไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน ร้อยละ 77.8 ให้ประวัติประจำเดือนปกติ ร้อยละ 64.8 มีค่าเฉลี่ยของรอบเดือนอยู่ระหว่าง 26-30 วัน และระยะเวลาที่มีประจำเดือนแต่ละเดือนนาน 4-6 วัน ร้อยละ 10.7 มีเลือดออกระหว่างรอบประจำเดือนเป็นบางครั้ง และร้อยละ 1.7 มีเลือดออกระหว่างรอบประจำเดือนบ่อยครั้ง ร้อยละ 43.5 เคยได้รับยาฮอร์โมนคุมกำเนิดชนิดอื่นในเวลา 3 เดือนก่อนให้ยาชนิดนี้

หญิงทุกคนได้รับยาร้อยละ 1 เม็ด ติดต่อกันเป็นเวลา 21 วัน โดยเริ่มจากวันที่ 5-25 ของรอบประจำเดือน และหยุดยา 1 สัปดาห์เพื่อให้มี withdrawal bleeding เช่นนี้ทุก ๆ เดือน

บางส่วนของการศึกษาเป็น randomised double-blind คือมีหญิงจำนวน 88 ราย ได้รับ ยาคุมกำเนิดอีกชนิดหนึ่งประกอบด้วย d-nor-gestrel 0.25 มก. รวมกับ ethinyl estradiol 0.05 มก. เปรียบเทียบกับการใช้ cyproterone acetate

ตารางที่ 1 ผลการรักษาสิว

ตำแหน่งที่	หายขาด (ร้อยละ)	ดีขึ้น (ร้อยละ)	ไม่เปลี่ยนแปลง (ร้อยละ)	เลวลง (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ราย)	
หน้า	1	62.0	0	35.4	2.6	79
	2	60.2	31.2	8.0	0.6	337
	3	43.2	50.0	6.3	0.5	414
	4	12.1	79.1	8.8	0	91
คอ	1	75.0	0	24.0	1.0	100
	2	66.4	25.4	8.2	0	232
	3	41.3	53.1	3.9	1.7	179
	4	13.0	78.3	8.7	0	23
หลัง	1	77.4	0	21.6	1.0	102
	2	64.3	25.6	10.1	0	199
	3	37.8	56.9	4.3	1.0	209
	4	17.0	74.5	8.5	0	47

* 1 = เป็นน้อย 2 = ปานกลาง 3 = มากปานกลาง 4 = เป็นรุนแรง

ตารางที่ 2 ผลการรักษา seborrhea

	จำนวนที่หายขาด (ร้อยละ)	ดีขึ้น (ร้อยละ)	ไม่เปลี่ยนแปลง (ร้อยละ)	เลวลง (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ราย)	
ผิวหนังมัน	1	54.5	0	42.8	2.7	145
	2	38.1	47.2	14.4	0.3	341
	3	29.9	61.9	8.2	0	231
	4	27.3	72.7	0	0	33
หนังศีรษะมัน	1	49.5	0	47.6	2.9	103
	2	43.7	42.8	12.5	1.0	304
	3	24.4	66.3	9.3	0	279
	4	28.9	67.3	3.8	0	52
รังแค	1	51.3	0	47.8	0.9	111
	2	52.5	35.8	11.1	0.6	162
	3	33.0	53.4	13.6	0	88
	4	28.6	57.1	14.3	0	14

ตารางที่ 3 ผลการรักษา hirsutism

บริเวณที่แป	หายขาด (ร้อยละ)	ดีขึ้น (ร้อยละ)	ไม่ เปลี่ยนแปลง (ร้อยละ)	เลวลง (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วย ทั้งหมด (ราย)	
หน้า	1	26.5	0	69.6	3.9	102
	2	10.6	44.7	40.4	4.3	208
	3	10.1	59.6	30.3	0	89
	4	0	50.0	50.0	0	12
หน้าอก	1	13.0	0	81.5	5.5	108
	2	15.0	29.2	52.2	3.6	113
	3	8.7	41.3	50.0	0	46
	4	0	0	100.0	0	4
ท้อง	1	14.6	0	81.7	3.7	82
	2	6.8	27.1	63.6	2.5	118
	3	6.1	43.9	50.0	0	66
	4	0	40.0	60.0	0	10
ขา	1	16.1	0	76.8	7.1	56
	2	7.0	29.1	60.5	3.4	172
	3	5.3	49.7	44.5	0.5	191
	4	2.9	40.0	57.1	0	35

ผล

1. ผลต่ออาการ virilization หญิง 1354 คน ซึ่งได้รับการรักษา 12800 รอบประจำเดือน ผลจากยาทำให้ผิวหายอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 62-77.4 ในรายที่เป็นน้อย ส่วนรายที่เป็นปานกลางหรือเป็นมาก มีอัตราการหายร้อยละ 37.8-43.2 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เป็น ในรายที่ไม่หายสนิทก็พบว่าดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด (ตารางที่ 1) การรักษา seborrhea (ตารางที่ 2) ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน ส่วนการรักษา hirsutism ได้ผลน้อยกว่า ยกเว้นในรายที่มีขนที่หน้ามากปานกลางหรือรุนแรงจะได้ผลหายขาดร้อยละ 10.1 และดีขึ้นมาก ร้อยละ

59.6

2. ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดและการควบคุมรอบประจำเดือน แม้ว่ามิได้รับยาकिनยาไม่ถูกต้องถึง 415 รอบประจำเดือน (ร้อยละ 3.2) แต่ก็ไม่พบว่ามีครรภ์

ไม่ว่าจะเป็นหญิงที่มีรอบเดือนสั้นหรือยาวกว่าปกติ (<26 วัน หรือ >30 วัน) หรือหญิงที่มีเลือดออกผิดปกติระหว่างรอบประจำเดือน เมื่อได้รับยานี้ความผิดปกติต่างๆ เหล่านี้จะหายไป ร้อยละ 96.6 ของหญิงที่มีรอบประจำเดือนปกติอยู่แล้วและได้รับยานี้จนถึง 6 รอบประจำเดือน ก็ไม่ทำให้รอบประจำเดือนเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด

ตารางที่ 4 การมีเลือดออกระหว่างรอบประจำเดือน

ลักษณะเลือดออกระหว่าง รอบประจำเดือน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	รอบเดือนแรก	รอบเดือนที่ 6	รอบเดือนที่ 12
spottings	6.3	3.7	4.9
BTB*	2.1	2.2	1.3
spottings and BTB	1.2	0.9	0.5

*BTB = break through bleeding

3. การมีเลือดออกระหว่างรอบประจำเดือน ใน 12228 รอบประจำเดือนที่กินยาถูกต้อง สม่่าเสมอพบว่า มี break-through bleeding ร้อยละ 0.2 spotting ร้อยละ 4.7 และ spotting ร่วมกับ break-through bleeding ร้อยละ 0.7 ใน 12544 รอบประจำเดือน ซึ่งได้กินยาอย่างถูกต้อง สม่่าเสมอหรือไม่สม่่าเสมอก็ตาม พบว่ามี break-through bleeding ร้อยละ 2.1 spotting ร้อยละ

อุบัติการเกิด amenorrhoea พบว่าเกิดขึ้น ร้อยละ 0.3 และอุบัติการมีเลือดออกระหว่างรอบประจำเดือนจะลดน้อยลงเมื่อกินยานานขึ้น

ในการประเมินผลทางสถิติ ถ้าไม่นับรวมจำนวนหญิงซึ่งมีเลือดออกระหว่างรอบประจำเดือนก่อนการให้ยา ซึ่ง มีจำนวนร้อยละ 12.4 แล้ว พบว่ายาสามารถควบคุมรอบประจำเดือนดีขึ้น

4. น้ำหนักตัว ผู้ที่ได้รับยานานถึง 6 รอบประจำเดือน น้ำหนักตัวเฉลี่ยอยู่ในระดับเดียวกับ

ตารางที่ 5 น้ำหนักตัวผู้ป่วยหลังการให้ยา

น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	รอบเดือนที่ 6	รอบเดือนที่ 12	รอบเดือนที่ 24
น้ำหนักคงที่อยู่ระหว่าง ± 2 ก.ก.	87.1	77.2	60.2
เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 ก.ก.	7.7	15.6	29.7
ลดลงมากกว่า 2 ก.ก.	5.2	7.2	10.1

4.7 และ spotting ร่วมกับ break-through bleeding ร้อยละ 0.8

ก่อนได้รับยา แต่ถ้าให้ยานานเกิน 6 รอบประจำเดือนไปแล้ว น้ำหนักตัวจะเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต

ความดันโลหิต	จำนวนผู้ป่วยเกิดเป็นร้อยละ	
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา
ค่าปกติ (140/90-110/70 มม.ปรอท)	79.1	80.7
>140/90 มม.ปรอท	3.7	4.8
<110/70 มม.ปรอท	17.2	14.5

5. ความดันโลหิต ผู้ที่มีความดันโลหิตระหว่าง 100/70-140/90 มิลลิเมตรปรอท ถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ การศึกษาในหญิงที่ได้รับยานาน 12 รอบประจำเดือน พบว่า หญิงจำนวน 12 คน (ร้อยละ 2.1) ที่มีความดันโลหิตเปลี่ยนจากต่ำกว่าปกติหรือปกติอยู่ก่อน มีความดันโลหิตสูง และหญิงจำนวน 16 คน ซึ่งมีความดันโลหิตสูงอยู่ก่อนแล้ว ก็ยังมีความดันโลหิตสูงอยู่เช่นเดิม แต่หญิง 7 คน ซึ่งมีความดันโลหิตสูงอยู่ก่อน กลับมีความดันโลหิตลดลงในระดับปกติหลังได้รับยา

6. ผื่น จากหญิง 47 คน มีผื่นที่หน้าก่อนได้รับยา 14 คน ผื่นหายไปหลังได้รับยา แต่หญิงจำนวน 25 คน ซึ่งไม่เคยมีผื่นมาก่อนกลับเกิดผื่นขึ้นหลังได้รับยา

7. บวม ร้อยละ 2.4 ของหญิงที่ได้รับยามีอาการบวมอยู่ก่อนได้รับยา หลังได้รับยาครบ 12 รอบประจำเดือน อาการบวมเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 3.7 ในจำนวนนี้หญิง 3 คน ต้องหยุดยาเพราะเกิด thrombophlebitis

ตารางที่ 7 อาการข้างเคียงที่ได้จากค่าบอกแล้ว

อาการข้างเคียง	ก่อนการรักษา (ร้อยละ)	รอบเดือนที่ 1-3 (ร้อยละ)	รอบเดือนที่ 4-24 (ร้อยละ)
ปวดประจำเดือน			
น้อย	17.7	12.8	9.5
มาก	8.4	3.1	1.2
คลื่นไส้	3.0	8.9	3.3
อาเจียน	1.0	2.0	0.9
เวียนศีรษะ	5.5	7.7	4.8
ตึงเต้านม	10.4	21.3	12.8
ปวดศีรษะ	11.6	15.1	11.1
อาการทางจิตประสาท	20.5	20.2	19.4
เศร้าซึม	9.6	9.8	8.3
ความต้องการทางเพศลดลง	0.9	2.6	2.0
ความต้องการทางเพศเพิ่มขึ้น	7.3	9.6	11.1

8. อาการข้างเคียงอื่นๆ ได้จากคำบอกเล่าของผู้ป่วยได้แก่ อาการคลื่นไส้ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ตึงเต้านม ซึ่งเกิดขึ้นในระยะ 3 เดือนแรกของรอบประจำเดือน และคืนกลับสู่ปกติหลังจากนั้น ส่วนอาการปวดประจำเดือนซึ่งมีอยู่ก่อนได้รับยากลับดีขึ้นมาก

ในการศึกษานี้หญิงจำนวน 124 คน (ร้อยละ 9.1) ต้องเลิกกินยาเนื่องจากฤทธิ์ข้างเคียง ซึ่งบางคนมีมากกว่า 1 อย่าง ส่วนหญิงจำนวน 88 คน ซึ่งได้รับยา d-norgestrel ร่วมกับ ethinyl estradiol เปรียบเทียบกับการให้ยา cyproterone acetate ร่วมกับ ethinyl estradiol พบว่าผลการใช้ยาชนิดใหม่นี้ดีกว่าในการรักษาสิวและ seborrhea อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

วิจารณ์

แอนโดรเจนมีฤทธิ์กระตุ้นต่อมไขมันที่ผิวหนังมีส่วนทำให้เกิด seborrhea และสิว ส่วนเอสโตรเจนมีฤทธิ์ตรงข้าม^{25, 26} ฤทธิ์กระตุ้น hair follicle ทำให้เกิด hirsutism แต่หญิงที่มี virilization มีเพียงจำนวนน้อยที่มีระดับฮอร์โมนในพลาสมาผิดปกติ^{27, 28, 29} ไมโครโซมในเซลล์ของอวัยวะเป้าหมายต่างๆ จะเปลี่ยน free testosterone และ androstendione เป็น active dehydro-testosterone ซึ่งจะรวมกับ cytoplasmic receptors ผู้ที่เป็นสิวและมีระดับของ testosterone ในพลาสมาปกติ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวที่ผิวหนังมากกว่า 2-20 เท่า และยังพบว่าการขับถ่าย 5 α -androstandiol เพิ่มขึ้นด้วย³⁰

ด้วยเหตุผลดังกล่าวการรักษาอาการ virilization ก็เพื่อลดการกระตุ้นของแอนโดรเจนต่ออวัยวะเป้าหมาย และเป็นการรักษาสาเหตุในขณะที่การใช้ tetracycline หรือยาปฏิชีวนะได้ผลในหลายราย แต่ไม่ใช่การรักษาต้นเหตุ ยาเหล่านี้ทำให้ Corynebacterium ในชุมชนลดลง ดังนั้นจึงลดการ hydrolysis ของ triglycerides ไม่ให้กลายเป็น fatty acid ซึ่งมีฤทธิ์ระคายเคืองแต่การสร้าง sebum ยังคงมีมากอยู่ถึงแม้จะลดความระคายเคืองลงก็ตาม

การใช้วิตามิน A acid ได้ผลโดยการให้การถ่ายเทของต่อมไขมันดีขึ้น แต่อาจมีผลข้างเคียงคือเกิดผื่นระคายเคืองต่อผิวหนัง นอกจากนั้นกรด retinoic ยังไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาสิวชนิดรุนแรงที่เป็นหนองและชนิดที่เป็น cystic ซึ่งอยู่ลึกอีกด้วย

การใช้ฮอร์โมนทำให้การหลั่ง gonadotrophins ลดลง ดังนั้นจึงทำให้การสร้างแอนโดรเจนจากรังไข่ลดลง นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนที่อวัยวะเป้าหมายด้วย เมื่อใช้ยารับประทานคุมกำเนิด norethynodrel พบว่ามีการสร้าง sebum น้อยลง³¹

มีรายงานทางคลินิกจากที่ต่างๆ ถึงผลของยาคุมกำเนิดทำให้เกิดสิวและ seborrhea หรือถ้าเป็นอยู่แล้วอาจเป็นมากขึ้น ยาคุมกำเนิดต่างๆ มักมี 19-nortestosterone derivatives เป็นโปรเจสโตเจนรวมอยู่ด้วย ซึ่งเป็นเหตุให้เป็นสิวมากขึ้นเนื่องจากฤทธิ์แอนโดรเจนนั้น

cyproterone acetate ไม่ใช่ 19-nortestosterone แต่เป็นอนุพันธ์ของ hydroxyprogesterone ซึ่งไม่มีฤทธิ์แอนโดรเจน cyproterone acetate ลดการสร้าง gonadotrophin จึงทำให้การสร้างแอนโดรเจนของรังไข่ลดลง และเป็นฮอร์โมนตัวเดียวที่ฤทธิ์ต่อต้านแอนโดรเจนแรงที่สุด ที่อวัยวะเป้าหมายได้มีผู้ศึกษาและรายงานว่ายาน chlormadinone acetate และ megestrol acetate ซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้านแอนโดรเจนอย่างอ่อน ๆ เมื่อใช้ร่วมกับเอสโตรเจนพบว่าทำให้อาการของ virilization (รวมทั้งสิวและ seborrhoea ด้วย) ตื้นขึ้นมา^{35,38}

การนำ cyproterone acetate มาใช้ทางคลินิกครั้งแรกเพื่อรักษาผู้ชายที่มีความต้องการทางเพศมาก เพื่อเป็นการลดอาชญากรรมทางเพศ และใช้ในการรักษา precocious puberty ทั้ง 2 เพศ ซึ่งมีผลทำให้ลดการอาการเจริญพันธุ์ทางเพศก่อนกำหนด และทำให้กระดูกเจริญเติบโตทางความยาวได้มากขึ้น^{14,39-47}

ยานี้มีข้อบ่งใช้ที่น่าจะเป็นไปได้อีกอย่างหนึ่งที่กำลังศึกษาค้นอยู่ คือ การใช้ cyproterone acetate เป็นยาคุมกำเนิดชาย มีการพยายามประเมินผลของยาว่าจะเป็นไปได้หรือไม่ถ้าให้ยาขนาดยาสูงพอที่จะกีดการสร้างอสุจิ โดยที่เมื่อหยุดยาการสร้างอสุจิก็น่าจะกลับคืนสู่ปกติได้ แต่ขนาดยานั้นจะต้องไม่ทำให้เกิด libido⁴⁸

สิ่งที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งคือการรักษาเนื้องอกชนิด androgen dependent ในการ

ศึกษาขั้นต้นเพื่อการรักษา palliative ของมะเร็งของต่อมลูกหมาก ได้ผลในการลดอาการของผู้ป่วยและทำให้ก้อนมะเร็งขนาดเล็กลง และระดับ acid phosphatase ในพลาสมาลดลงด้วย⁴⁹⁻⁵³ ยานี้ลดการเปลี่ยนแปลงของ testosterone ไม่ให้กลายเป็น dihydrotestosterone ดังนั้นจึงมีประสิทธิภาพในการรักษาต่อมลูกหมากโตด้วย⁵⁴

ฤทธิ์ของโปรเจสโตเจนใน cyproterone acetate อาจทำให้มีอาการเลือดออกกะปริดกะปรอย จึงต้องให้ร่วมกับเอสโตรเจนและให้ตามรอบประจำเดือน นอกจากนั้นการให้ยาแบบนี้ยังใช้ป้องกันการตั้งครรภ์ และตามหลักการอาจป้องกันไม่ให้ทารกชายในครรภ์เกิด feminisation ด้วย

ผลการศึกษาของเราเมื่อใช้ยา 2 ตัวรวมกันในหญิง 1354 ราย ได้รับยา 12800 รอบประจำเดือน ทำให้สิวหายอย่างสมบูรณ์ในร้อยละ 62-77.4 ในรายที่เป็นน้อย ส่วนในรายที่เป็นปานกลางหรือเป็นมาก อัตราการหายร้อยละ 37.8-43.2 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เป็นด้วย ในรายที่ไม่หายสนิทก็พบว่าดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ผลเช่นเดียวกันนี้พบในการรักษา seborrhea ยานี้ได้ผลน้อยกว่าในการรักษา hirsutism ยกเว้นในรายที่มีขนมากตามหน้า ในรายที่มีขนที่หน้าปานกลางหรือมากพบว่าทำให้หายขาด 10.1% ซึ่งคล้ายกับรายงานอื่นๆในการรักษาสิว seborrhea และขนตก⁵⁵⁻⁵⁸

บางรายงานพบว่าได้ผลดีในรายซึ่งโรคเหล่านี้ฮอร์โมนมีส่วนร่วมด้วย เช่น สิวที่เกิดใน puberty

และพวกที่เป็นมากขณะมีประจำเดือน และดีขึ้น
ขณะตั้งครรภ์ ดีขึ้นหรือเลวลงเมื่อกินยาคุมกำเนิด
สิวเป็นเม็ดหรือเป็นหนองจะได้ผลดีกว่าพวกที่เป็น
สิวเสี้ยน ผลเชื่อถือได้ในหญิงซึ่งมีระดับ testos-
terone ในพลาสมาสูง หญิงที่เป็นสิวและได้รับการ
รักษาด้วยยาปฏิชีวนะหรือวิตามิน A acid
แล้วไม่ได้ผล ส่วนมากเมื่อใช้ยานี้จะได้ผลดีมาก
หรือดี⁵⁹

ในหญิงที่เกิด virilization รุนแรงและมี
อาการผมร่วง การใช้ cyproterone acetate
ขนาดสูงมากขึ้นประมาณ 50-100 มก. ใน 10 วัน
แรกของรอบประจำเดือนอาจช่วยได้^{27,60-62}

นอกจากได้ผลดีในการรักษาดังกล่าวแล้ว ยา
นี้ยังเป็นยาคุมกำเนิดที่เชื่อถือได้ ถึงแม้ว่าเกิดการ
ผิดพลาดในการรับประทานยา 415 รอบเดือนก็ยัง
ไม่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น Pearl Index 0.00-0.44
และมีค่าความเชื่อถือร้อยละ 95 ผลการควบคุม
รอบประจำเดือนดีกว่า คือ ใน 10667 รอบ
ประจำเดือนซึ่งรับประทานยาถูกต้องหรือไม่มี
ประวัติประจำเดือนผิดปกติ เกิด break-through
bleeding ร้อยละ 1.5 spotting ร้อยละ 3.6
break-through spotting ร้อยละ 0.7 การขาด
ประจำเดือนร้อยละ 0.3 ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี
เท่ากับการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดอื่น

ขณะนี้ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมในบางประเทศ
ในเอเชียอาคเนย์ เพื่อพิสูจน์ว่ายานี้ใช้ได้ผลดี
เช่นกันในชาวเอเชียด้วยแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Braendle, W et al : Wirkung und Nebenwirkung der Cyproteronacetatbehandlung Arch Gynaekol 216(4) : 335-45, 74
2. Brotherton, J : Effect of oral cyproterone acetate on urinary and serum FSH and LH levels in adult males being treated for hypersexuality J Reprod Fertil 36(1) : 177-87, 74
3. Brotherton, J, Bernard G : Some aspects of the effect of cyproterone acetate on levels of other steroid hormones in man J Reprod Fertil 36(2) : 373-85, 74
4. Donald, RA et al : The effect of cyproterone acetate on the plasma gonadotrophin response to gonadotrophin releasing hormone Acta Endocrinol 81(4) : 680-84, 76
5. Fixson, U : Vorlaeufige Mitteilung ueber ein neues oral wirksames Gestagen (SH714) Geburtsh u Frauenheilk 23(4) : 371-78, 63
6. Geller, G et al : Effect of progestational agents on carcinoma of the prostate Cancer Chemother Rep 51 : 41-46, 67
7. Junkmann, K and Neumann, F : Zum Wirkungsmechanismus von an Feten antimaskulin wirksamen Gestagenen Acta Endocr Suppl 90 : 139, 64
8. Karschnia, R, Engel, K and Sina, D : Die Beeinflussung der Testosteron-biosynthese im Rattenhoden durch Cyproteronacetat Arch Gynaekol 214(1-4) : 248-49, 73
9. Morse, HC et al : Effect of cyproterone acetate on sperm concentration, seminal fluid, volume, testicular cytology and levels of plasma and urinary ICSH, FSH and testosterone in normal men J Reprod Fertil 32(3) : 365-78, 73
10. Neumann, F and Kramer, M : Antagonism of androgenic and anti-androgenic agents in their action on the rat fetus. Endocrinology 75(3) : 428-33, 64
11. Neumann, F : Antiandrogene Med Klin 68(11) : 329-33, 73
12. Sorcini, G, Sciarra, F and F di Silverio : Effect of cyproterone (SH 80881) and cyproterone acetate (SH 714) on plasma androgens in normal males. Folia Endocrin 22(3) : 278-85, 69
13. Vokaer, R and Kridelka, J : Etude clinique de l'activite chez la femme d'un nouveau steroide progestatif. Ann d'Endocr 24(1) : 49, 63
14. Wiechert, R and Neumann, F : Gestagene Wirksamkeit von 1-Methyl- und 1, 2a-Methylen-Steroiden-Vergleich von 18 Gestagenen-Arzneimittel-Forsch. 15(3) : 244-46, 65

15. Giese, H, Krause, WFJ and Schmidt, H : Sexualhormone in Beziehung zur Sexualitaet Aesthet Med (1969) 18 2:33-38 Forum d Psychiatrie 20 : 189-200, 68
16. Hammerstein, J and Cupceancu, B : Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteron-acetat Dtsch med Wschr. 94(16) : 829-34, 69
17. Helge, H et al : Idiopathic precocious puberty : Indication for therapeutic use of cyproterone acetate, an antigonadotropic and antiandrogenic substance? Acta Paediat Scand. 58(6) : 672, 69
18. Hoffet, H : Ueber die Anwendung des Testosteronblockers Cyproteronazetat (SH 714) bei Sexualdelinquenten und psychiatrischen Anstaltspatienten Praxis 57(7) : 221-30, 68
19. Laschet, U and Laschet, L : Psychopharmacotherapy of Sex Offenders with Cyproterone Acetate Pharmakopsychiat Neuro-Psychopharmakol 4(2) : 99-104, 71
20. Ludescher, E, Rameis, K and Gleispach, H ; Antiandrogenbehandlung bei einen Knaben mit Pubertas praecox Paediat Paedol. 5 : 316-25, 69
21. Ott, F : Hypersexualitaet, Antiandrogene und Hodenfunktion Praxis 57(7) : 218-20, 68
22. Petri, H : Exhtbitionismus: Theoretische und soziale Aspekte und die Behandlung mit Antiandrogenen Nervenarzt 40(5) : 220-28, 69
23. Rothschild, B : Psychiatrisch-klinische Etfahrungen mit einem Antiandrogenpraeparat Schweiz, med Wschr. 100(45) : 1918-24, 70
24. Winkler, K : Orale Kontrazeptiva und Acne vulgaris Hautarzt 23(6) : 241-43, 72
25. Strauss, JS, Klingman, AM and Pochi, PE : Effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands J Invest Derm. 39 : 139, 62
26. Strauss, JS and Pochi, PE : Effect of Cyclic Progestin-Estrogen Therapy on Sebum and Acne in Women. JAMA 190(9) : 815-19, 64
27. Lee PA : Acne and Serum Androgens during Puberty Arch Dermatol. 112(4) : 482-81, 76
28. Lim, LS and James, VHT : Plasma androgens in acne vulgaris Br Dermatol 91, 135, 74
29. Meinhof, W, Kaiser, E, and Loch, E-G : Die androgenetische Acne der Frau Hautarzt 25(1) : 34-38, 74
30. Sansone, G and Reisner, RM : Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin-a possible pathogenic factor in acne J Invest Dermatol 56 : 366-72, 71
31. Strauss, JS and Pochi, PE : Effect of enovid on sebum production in females Arch Dermatol 37(3) : 366-68, 63
32. Graef, KJ and Neumann, F : Klinische Anwendungsmoeglichkeiten von Antiandrogenen in der Dermatologie Arztl Kosmetologie 6 : 26, 76
33. Heite, H-J and Zaun, H : Die antiandrogene Behandlung Aktuelle Dermatol. 1(1) : 33-36, 75
34. Kuemmer, J : Beeinflussung der Acne vulgaris durch Ovulationshemmer Med Welt (NF) 17(3) : 138-40, 66
35. Nelson, RM and Rakoff, AE : Hisutism and Acne Treated by an Androgen Antagonist -17-alpha-Methy-B-Nortistosterone- Obstet Gynec 36(5) : 748-52, 70
36. Wansker, BA : Norethynodrel with mestranol in the treatment of acne South Med J 57(8) : 917-19, 64
37. Bancroft, J et al : The Control of deviant sexual behaviour by drugs : I Behavioural changes following Oestrogens and Anti-Androgens Br J Psychiatry 125 : 310-15, 74
38. Davies, TS et al : Cyproterone Acetate for Male Hypersexuality J Int Med Res 2 : 159-63, 74
39. Gupta, D et al : Urinary androgen response of 8 girls with precocious puberty given cyproterone acetate Endokrinologie 65(2) : 138-44, 75
40. Mothes, Ch et al : Klinische Pruefung von Cyproteronacetat bei Sexualdeviationen. (Life Sci : Monographs No 2 p 65-84). Pergamon Press Vieweg, Oxford, Edinburge, New York
41. Rager, K et al : The treatment of precocious puberty with cyproterone acetate Acta Endocrinol. (Copenhagen) 74(2) : 399-408, 73
42. Tennent, G et al : The control of deviant sexual behavior by drugs : a double-blind controlled study of benperidol, chlorpromazine and placebo. Arch Sex Behav 3 : 261-71, 74
43. Van Emde Boas, C : Cyproteronacetate in Sexualogical Outpatient Practice Psychiatr Neurol Neurochir 76 : 151-54 73
44. Wiedeking, C : Symposium : Sexualdeviationen und ihre medikamentoeese Behandlung Nervenarzt 43(4) : 217-18, 72
45. Koch, 2nd International Meeting on Fertility Control, Genua, Italy
46. Geller, J : The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate Surg Gynec Obstet 127(4) : 748-58, 68
47. Neumann, F and Steinbeck, H : Antiandrogene Tierexperimentelle Grndlagen und klinische Anwendungsmoeglichkeiten Internist 12(5) : 198-205, 71

48. Schroeder, FH : Die Behandlung des Prostatacarcinoms Bericht ueber das Internationale Symposium, Berlin, 13.-15.11.69 Urologe(A) 9(2) : 68-73, 70
49. Sciarra, F et al : Testosterone and 4-androstenedione concentration in peripheral and spermatic venous blood of patients with prostatic adenocarcinoma Effects of diethylstilbestrol and cyproterone acetate therapy. J Steroid Biochem 2, 313-20, 71
50. Smith, RB, Walsh, PC and Goodwin, WE : Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate J Urol 110(1) : 106-08, 73
51. Geller, J et al : J Steroid Biochem (6) : 837, 75
52. Kaiser, E et al : Behandlung mit Antiandrogenen bei der Frau Med Welt 27 39 : 1836-41 76
53. Ludwig, E : Ueber die Anwendung cyproteronacetathaltiger Ovulationshemmer in der Dermatologie 30. Tagung der Deutschen Dermatolog Gesellsch in Graz, S 172-73, 74
54. Ludwig, E and Tamm, J : Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der androgenetischen Alopecie Aktuelle Dermatol. 1(5) : 219-27, 75
55. Winkler K, : Antiandrogene bei Acne vulgaris Hautarzt. 26(12) : 661-62, 75
56. Fanta, D et al : Die Anwendung von Antiandrogenen in der Behandlung der Akne Wien Klin Wochenschr. 89(18) : 622-27, 77
57. Cupceancu, B and Hammerstein, J ; Behandlung des Hirsutismus mit Kortikoiden, Ovulationshemmern und Antiandrogenen Geburtsh u Frauenheilk. 29(5) : 499-500, 69
58. Ground, E and Schmidt-Elmendorff, H : Behandlung von Virilisierungerscheinungen Med Welt 26(48) : 2180-87, 75
59. Hammerstein, J and Cupceancu, B : Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteron-acetat Ger Med Mon 14(12) : 1-14, 69
60. Hammerstein, J : Antiandrogene Arch Gynaekol. 214(1-4) : 243-47 73
61. Zaun, H : Systemische Therapie mit Sexualhormonen in der dermatologischen Praxis Akt Dermatol. 2(1) : 33-33, 76
62. Hines, DC and Goldzieher, JW : Clinical investigation : A guide to its evaluation Am J Obstet Gynec. 105(3) : 450-87, 69