

ยาคุมกำเนิดชาย

เอนก อารีพรต*

เร็วๆ นี้ แพทย์และนักวิทยาศาสตร์กำลังให้ความสนใจอย่างมากต่อการวิจัย ค้นคว้าหายาคุมกำเนิดชาย ทั้งนี้เพราะปัญหาการเพิ่มประชากรโลกอย่างรวดเร็ว ทั้งๆ ที่ได้ทุ่มเทกำลังงาน และเงินอย่างมากมายในการคุมกำเนิดทางฝ่ายหญิง การคุมกำเนิดฝ่ายชายได้รับความสนใจน้อย แม้จะมีการใช้ถุงยางอนามัยกันอย่างกว้างขวางมานาน และเป็นที่ยอมรับกันอยู่แล้วว่าได้ผลไม่สู้แน่นอน การทำหมันโดยผูกท่อนำตัวอสุจิเป็นวิธีที่ได้ผลดีที่สุดและถาวร แต่อาจทำให้เกิดปัญหาทางจิตได้³⁹ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องมีการค้นคว้าหาวิธีคุมกำเนิดใหม่ๆ สำหรับชายเพิ่มขึ้น การคุมกำเนิดควรเป็นหน้าที่ของทั้งฝ่ายสามีและภรรยา มิใช่เน้นเฉพาะฝ่ายหญิงเช่นแต่ก่อน ปัจจุบันผู้ชายเริ่มมีความรับผิดชอบในการคุมกำเนิดมากขึ้นสังเกตจากจำนวนผู้ชายที่มารับบริการทำหมันเพิ่มขึ้นทุกวัน เพราะฉะนั้นถ้ามียาคุมกำเนิดชายชั่วคราวที่มีประสิทธิภาพดี ปลอดภัย ไม่มีผลต่อสมรรถภาพทางเพศ จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการวางแผนครอบครัว และควบคุมการเพิ่มขึ้นของประชากรโลก

จากผลการวิจัย ทางด้านสรีรวิทยาเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์ของผู้ชายเร็วๆ นี้ ทำให้แพทย์มอง

เห็นวิธีการใหม่ๆ หลายวิธีที่อาจนำไปใช้ในการคุมกำเนิดทางฝ่ายชายได้^{3, 7, 8, 16, 34} เนื่องจากการทำงานของลูกอัณฑะ ในการสร้างตัวอสุจิ ฮอรโมน และการทำงานทางเพศ มีความสัมพันธ์กันอย่างมาก และสลับซับซ้อนพร้อมทั้งความรู้บางอย่างก็ยังไม่กระจ่าง จึงทำให้วิธีการที่จะนำมาใช้นั้นจำกัดและลดน้อยลง⁸ การค้นคว้าและวิจัยซึ่งได้กระทำในคน และสัตว์ เพื่อแสวงหายาคุมกำเนิดชายที่เหมาะสม อาจแบ่งออกเป็น 3 วิธีคือ

1. ระวังการสร้างตัวอสุจิ
2. ชัดขวางการเจริญเติบโตของตัวอสุจิ
3. ชัดขวางการเดินทางของตัวอสุจิ

1. ระวังการสร้างตัวอสุจิ

1.1 ยาที่ระวังการสร้างตัวอสุจิ มีผลโดยตรงต่อลูกอัณฑะคือ (ก) colchicine (ข) alkylating agents (ethyleneimine derivatives, nitrogen mustards, diesters of methanesulphonic acid, aziridines) และ (ค) heterocyclic agents เช่น the nitrofurans, bis (dichloroacetyl) diamines and the dinitropyrenes ซึ่ง Jackson¹⁶ และ Patanelli²⁹ ได้รายงานโดยละเอียด แต่เนื่องจากยาเหล่านี้มีพิษต่อไขกระดูก

* แผนกสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และผลต่อลูกอัณฑะ อาจทำให้ชายผู้ใช้เป็นหมันอย่างถาวร ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้เป็นยาคุมกำเนิด

1.2 Cadmium เป็นสารที่สามารถทำลาย vasculature ของลูกอัณฑะในสัตว์ทดลอง และทำให้เป็นหมันอย่างถาวร⁸

1.3 ระวังการหลั่งของฮอร์โมน gonadotrophin จากต่อม pituitary โดยยาจำพวก steroids

1.3.1 Estrofen เมื่อปี 1950 Heller และคณะ¹³ รายงานว่า ethinyl estradiol-3-methyl ether 450 mg ต่อวัน สามารถระงับการสร้างตัวสุจิในคนได้ แต่ความต้องการทางเพศจะหมดไป และมีการขยายใหญ่ของเต้านม (gynecomastia) ด้วย ยานี้กีดการสร้าง FSH และ LH² แต่ถ้าให้ยา estrogen ร่วมกับ methyl testosterone จะช่วยมิให้ความต้องการทางเพศเสื่อมมาก เหมือนให้ estrogen อย่างเดียว³ ข้อเสียคือ estrogen อาจทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดดำได้^{15, 38}

1.3.2 androgen testosterone ระวังการผลิต FSH และ LH เช่นกัน การฉีด testosterone propionate 25 mg ในคนทุกวัน จะทำให้การผลิตตัวสุจิลดน้อยลงถึงระดับ azoospermia โดยที่ความต้องการทางเพศไม่เสื่อม และการผลิตตัวสุจิจะกลับมาเหมือนเดิมเมื่อหยุดยา^{13, 32} แต่ยานี้จะต้องให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกวัน จึงไม่สะดวกในการใช้ การใช้ methyl

testosterone ชนิดเม็ดสะดวกกว่า แต่อาจทำให้เกิดปัญหาแทรกซ้อน คือ cholestatic liver damage ได้¹ การใช้ยา testosterone enanthate 250 mg ฉีดทุกๆ สัปดาห์ ทำให้การผลิตตัวสุจิลดน้อยลงได้เช่นเดียวกัน²⁵

1.3.3 Danazol เป็นยาสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติเป็น androgen อย่างอ่อนๆ สามารถทำให้การสร้างตัวสุจิลดน้อยลงได้³⁶ Paulsen และ Leonard³⁰ ได้ทดลองยานี้ร่วมกับ testosterone enanthate อย่างกว้างขวางในผู้ชายที่มีสุขภาพสมบูรณ์จำนวน 88 คน โดยใช้ยานานต่าง ๆ กัน ปรากฏว่ายานี้ไม่มีผลต่อความต้องการและสมรรถภาพทางเพศ และผลต่อการสร้างตัวสุจิก็น้อยแน่นอน บางรายมี azoospermia แต่บางรายมี oligospermia เท่านั้น หลังจากการใช้ยาเป็นเวลา 3 ถึง 6 เดือน และยังพิสูจน์ไม่ได้ว่าผู้ชายที่ได้รับยานี้เป็นหมันหรือไม่

1.3.4 Progestagens การให้ยา 17-thyl-17 hydroxyestren-3-one (Enovid) และยาจำพวกเดียวกัน 30 mg ต่อวัน จะระงับการผลิตตัวสุจิโดยสิ้นเชิงภายใน 4 ถึง 10 สัปดาห์ แต่แทบทุกรายความต้องการทางเพศจะหมดไป และมีการขยายใหญ่ของเต้านมซึ่งมีการเจ็บปวดเกิดขึ้นด้วย¹⁴ MacLeod และ Teitz²⁴ รายงานว่า การฉีด 6-metroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) ขนาด 1 กรัม เข้ากล้ามเนื้อจะทำให้การสร้างตัวสุจิลดน้อยลงชั่วคราว โดยที่ไม่มีผลต่อเรื่องเพศ การทดลองใช้ progestagens ชนิด

ต่าง ๆ ร่วมกับ androgens ในหนู ปรากฏว่าได้ผลดีทำให้หนูเป็นหมัน และไม่ทำให้เสียหน้าที่ทางเพศ³⁷ Frick¹¹ ได้ทำการทดลองใช้ยา androgens และ progestogens ชนิดต่าง ๆ ร่วมกันในขนาดต่าง ๆ ในคนโดยวิธีรับประทาน ฉีด และฝังเข้าใต้ผิวหนัง เขารายงานว่าได้ผลดีในการลดการผลิตตัวสุมิจิ โดยไม่ทำให้เสียความรู้สึกทางเพศ นิกร ดุสติสน⁹ แห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก็กำลังทดลองในคนไทย โดยใช้ยา Depo-provera ร่วมกับ testosterone ในขนาดต่าง ๆ กัน เพื่อทดสอบผลของยานี้ที่มีต่อการผลิตตัวสุมิจิ ความต้องการทางเพศและสุขภาพของผู้ใช้นอกเหนือไปจากการทดสอบดังกล่าวแล้ว ผู้เขียนมีความเห็นว่าจะให้การวินิจฉัยเกี่ยวกับยาคุมกำเนิดชายได้ผลบรรลุตามเป้าหมาย จำเป็นจะต้องทดสอบความสามารถในการผสมพันธุ์ขณะใช้ยาคุมกำเนิดนี้ด้วย เพราะว่าการผลิตตัวสุมิจิ ถึงแม้ว่าลดน้อยมากก็ตาม แต่ก็ยังคงมีอยู่ ควรมีการทดลองในสัตว์เพื่อตอบปัญหาอันสำคัญนี้

1.3.5 Inhibin สารนี้เป็นโปรตีนที่สกัดได้จากลูกอ๊อดทะเล จึงมีความสามารถกดหน้าที่ของ FSH ได้ และเข้าใจว่าจะไม่มีผลเสียต่อความต้องการทางเพศ ปัจจุบันมีการทดลองในสัตว์เกี่ยวกับสารนี้ เพื่อนำมาใช้เป็นยาคุมกำเนิดชายในอนาคต^{17, 23, 35}

2. ขัดขวางการเจริญเติบโตของตัวสุมิจิ

2.1 Cyproterone และ cyproterone acetate ยานี้เป็นยาจำพวก antiandrogen ซึ่ง

เคยนำมารักษาผู้ป่วยชายที่มีความต้องการทางเพศมากผิดปกติ และผู้หญิงที่มี hirsutism และ virilism ในคน ถ้ารับประทานยานี้ขนาด 100-200 mg ต่อวัน จะทำให้การผลิตตัวสุมิจิหยุดลงอย่างสิ้นเชิง และความต้องการทางเพศจะหมดไปด้วย^{21, 27, 28} การทดลองในหนูโดยฝังยานี้เข้าใต้ผิวหนัง ทำให้หนูเป็นหมัน แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในพฤติกรรมทางเพศ³¹ เร็ว ๆ นี้ Kock และคณะ¹⁹ ได้ทดลองใช้ยานี้ขนาดต่ำ (10-20 mg ต่อวัน) ในผู้ชายที่มีสุขภาพสมบูรณ์ 15 คน โดยให้รับประทานทุกวัน และพบว่าตัวสุมิจินี้ไม่สามารถผ่านน้ำเมือกที่ปากมดลูก (cervical mucus) ได้อย่างปกติ (Kremer's test) ซึ่งหลักฐานดังกล่าว สันนิษฐานว่าตัวสุมิจิเหล่านี้คงไม่สามารถผสมพันธุ์ได้ แต่ขณะเดียวกันความสามารถทางเพศของผู้ใช้ไม่เปลี่ยนแปลง Roy และคณะ³³ ได้ทำการทดลองยานี้ในผู้ชาย 18 คน และรายงานผลเช่นเดียวกัน แต่มี 1 รายภรรยาตั้งครรภ์ในระหว่างสามีใช้ยานี้

2.2 α Chlorohydrin เป็น onochloro-derivative ของ glycerol สามารถทำให้หนู ลิง และหนูตะเภาเป็นหมันชั่วคราวได้ โดยไม่ทำให้หน้าที่ทางเพศเสื่อม เข้าใจว่ายานี้ขัดขวางกับการเจริญเติบโตของเชื้อสุมิจิ ถ้าใช้ในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิดการอุดตันของ epididymis เป็นผลทำให้เกิด spermatocele ได้ และการทดลองในลิง พบว่ายานี้มีพิษต่อไขกระดูก^{5, 6, 10}

2.3 เร็ว ๆ นี้ Zysk และคณะ⁴¹ ได้ทดลอง 5-thio-D-glucose โดยให้หนูกิน ผลปรากฏว่า หนูเป็นหมันชั่วคราว โดยที่ไม่มีการเสื่อมทางเพศ และเมื่อหยุดยา การผลิตตัวอสุจิก็กกลับมาเหมือนเดิม อย่างไรก็ตามยังไม่มี การทดลองในคน

3. ขั้วขวางการเดินทางของตัวอสุจิ

3.1 Metz ของคณะ²⁶ ได้เสนอแนะให้นำวิธี immunology มาใช้คุมกำเนิด การทำ active และ passive immunization ต่อตัวอสุจิในสัตว์ทดลอง ทำให้สัตว์เป็นหมันได้ โดยทำให้เกิด sperm antibodies ขึ้น ซึ่งมีผลหยุดการเคลื่อนไหวของตัวอสุจิ สำหรับคน วิธีนี้อาจเป็นภัยต่อระบบอื่นของร่างกาย

3.2 Zaneveld⁴⁰ ได้ทำการทดลองเกี่ยวกับ sperm enzyme inhibitors เช่น hyaluronidase acrosin และ midpiece enzyme inhibitors พบว่าสามารถขัดขวางการผสมพันธุ์ของตัวอสุจิกับไข่ในสัตว์ทดลองได้

3.3 Cooper และ Young⁴ รายงานว่าสาร n-butylamine สามารถแยกหัวและหางของตัวอสุจิออกจากกันร้อยละ 93-99 ภายในเวลา 30 วินาที ทำให้ตัวอสุจิกเคลื่อนไหวไม่ได้เลย สารนี้อาจมีประโยชน์ในการใช้เป็นยาคุมกำเนิด

สรุป

จากหลักฐานที่ได้รายงานนี้ จะเห็นว่าในอนาคตเราจะมียาคุมกำเนิดชายใช้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์มากในการวางแผนครอบครัว และควม

คุมประชากรโลก แพทย์และนักวิทยาศาสตร์กำลังทำงานอย่างขะมักเขม้น เพื่อแสวงหายาคุมกำเนิดชายที่เหมาะสม การใช้ progesterone ร่วมกับ androgen เป็นยาที่กำลังได้รับความสนใจมาก แต่ยังมี การวิจัยและทดสอบในคนและสัตว์อีกมากกว่าจะนำยานี้มาใช้แพร่หลายได้

ขณะนี้ ถ้าผู้ชายใดต้องการคุมกำเนิดชั่วคราว ก็จะต้องใช้ดูยงไปพลางก่อน หรือถ้าปรารถนาที่จะทำหมันการผ่าตัดผูกท่อนำตัวอสุจิ ก็เป็นวิธีที่สะดวก ง่าย และถาวร

ขอบคุณ

ผู้เขียนถือโอกาสนี้ขอบคุณองค์การอนามัยโลก ที่ได้ให้ทุนไปศึกษาเกี่ยวกับการวิจัยทางด้าน Spermatology และ Reproductive Biology ที่ Cornell Medical Center, New York, U.S.A. เป็นเวลา 1 ปี ระหว่าง พ.ศ. 2519/2520 และ ร.ศ.น.พ. บรรพต บุญศิริ หัวหน้าแผนกสรีรศาสตร์-นรีเวชวิทยา ที่ได้ให้การสนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. Atswood, EB : The Pharmacological basis of therapeutic. Edited by Goodman LS and Gilman A New York : Macmillan Co 1965. pp 1566-1578
2. Baker, HW Burger HG De Kretser, DW et al ; Effects of synthetic oral oestrogens in normal men and patients with prostatic carcinoma: lack of gonadotrophin suppression by chlorotriani-sene. Clin Endocrinol 2 : 297-306, 73.
3. Briggs, M Briggs, M : Oral contraceptive for men. Nature 252 : 585-586, 74
4. Cooper, GW Young, RJ : Mammalian sperm are dissociated into heads and tails by primary amnies. Anat Rec 187 : 556, 77

5. Coppola, JA : Demonstration of intermolecular covalent bonds between the nuclear members and basal plate of the tail connecting piece: an extragonadal male antifertility agent *Life Sci* 8:43-48, 69
6. Coppola, JA Saldarini, RJ : A new orally Active male antifertility agent. *Contraception* 9:459-470, 74
7. Coutinho, EM Melo JF : Successful inhibition of spermatogenesis in men without loss of libido: a potential new approach to male contraception. *Contraception* 8:207-217, 73
8. De Kretser, DM : The regulation of male fertility: the state of the art and future possibilities, *Contraception* 9:561-600, 74
9. Dusitsin, NP Personal communication
10. Ericsson RJ Baker, VF : Male antifertility compounds : biological properties of U-5897 and U-15,646 *J Reprod Fertil* 21:267-273, 70
11. Frick, J : Control of spermatogenesis in men by combined administration of progestin and androgen. *Contraception* 8:191-206, 73
12. Frick, J Bartsch, G and Marberger, H : Steroidal compounds (injectable and implants) affecting spermatogenesis in men. *J Reprod Fertil (Supp)* 24:35-47, 76
13. Heller, CG and Others : Improvement in spermatogenesis following depression of human testis with testosterone. *Fertil Steril* 1:415-422, 50
14. Heller, CG and Others : Effects of progesterone and synthetic progestins on the reproductive physiology of normal men. *Fed Proc* 18:1057-1064, 59
15. Inman, WH and Vessey, MP : Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *Br Med J* 2:193-199, 68
16. Jackson, H Antispermatic Agents. *Br Med Bull* 26:79-86, 70
17. Kaith, L : Contraception is job of both partners. *Fam Plann Dig* 2:4, 73
18. Keogh, EJ and Others : Selective suppression of FSH by testicular extracts. *Endocrinology* 98:997-1004, 76
19. Kock, UJ and Others : Continuous oral low-dosage cyproterone acetate for fertility regulation in the male. *Contraception* 14:117-135, 76
20. Kremer, J : A simple sperm penetration test. *Int J Fertil* 10:209-215, 65
21. Laschet, U and Laschet, J : Adrenocortical function, corticotrophic responsiveness and fertility of men during long term treatment with cyproterone acetate. Edited by James, VHT 3rd International Congress on Hormonal Steroids, Amsterdam. *Excerpta Medical International Congress Series* 210:196-201, 70
22. Lee, PA and Others : Regulation of Human gonadotropins 8 : Suppression of serum LH and FSH in adult males following exogenous testosterone administration. *J Clin Endocrinol metab* 35:636-641, 72
23. Lee, VWK and Others : Selective suppression of FSH by testis extracts. *Int Res Comm. Syst* 2:1406, 74
24. Macleod, J and Tietze, C : Control of reproductive capacity. *Rev Med* 15:299-314, 64
25. Mauss, J and Others : Investigations on the use of testosterone cenantate as a male contraceptive agent. *Contraception* 10:281-289, 74
26. Metz, CB O'Rand MG and Cordle, CT : "Agglutination and immobilization of human spermatozoa." *Human Semen and Fertility Regulation in Men*. Edited by Hafez, ESE CV Mosby Co St Louis 1976 pp 276-286
27. Morse, HC and Others : 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* 32:365-378, 73
28. Neumann, F and Scheneck, B : New antiandrogens and their mode of action. *J Reprod Fertil (Supp)* 24:129-145, 76
29. Patanelli, DJ : "Suppression of fertility in the male." *Handbook of Physiology*. Edited by Hamilton, DW and Greep, RO Baltimore, Williams and Wilkins, Co 1975 pp 245-258
30. Paulsen, CA and Leonard, JM : "Clinical trials in reversible male Contraception." *Regulatory Mechanism of Male Reproductive Physiology*. Edited by Spilman, CH and Others. Amsterdam, *Excerpta medica* 1976 pp 197-207
31. Prasad, MRN Singh, SP and Rajalakshmi, M : Fertility control in male rats by continuous release of microquantives of cyproterone acetate from subcutaneous silastic capsules. *Contraceptive* 2:165-178, 70
32. Reddy, PRK and Rao, JM : Reversible antifertility action of testosterone propionate in human males. *Contraception* 5:295-301, 72
33. Roy, S and Others : Effects of cyproterone acetate on reproductive functions in normal human males. *Contraception* 14:403-420, 76

34. Schwallie, PC : "Current research in control of male fertility." Regulatory Mechanism of Male Reproductive Physiology. Edited by Spilman, CH and Others. Amsterdam Excerpta Medica 1976 pp 193-195
35. Setchell, BP and Jacks, F : Inhibin-like activity in rete testis fluid. J Endocrinol 62: 675-676, 72
36. Sherins, RJ and Others : Pituitary and testicular function studies. I Experience with a new gonadal inhibitor 17-alpha-pregn-4-en-20 yno-(2,3-d) isoxazol-17-01 (Danazol). J Clin Endocrinol Metab 32: 522-531, 71
37. Terner, C and Mac Laghlin, J : Effects of sex hormones on germinal cells of the rat testis: a rationale for the use of progestin androgen combination in the control of male fertility. J Reprod Fertil 32: 453-464, 73
38. Vessey, MP and Doll, R : Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease A further report. Br Med J 2: 651-657, 69
39. Wortman, J : Vasectomy, what are the problems Population Report Sterilization. Series D No. 2, 75
40. Zaneveld, LJD "Sperm enzyme inhibitors as antifertility agents." Edited by Hafez, ESE C V Mosby, Co St Louis, 1976 pp 570-582
41. Zysk, JR and Others : Temporary sterility produced in male mice by 5-thio-D-glucose. J Reprod Fertil 45: 69-72, 75