ความก้าวหน้าของฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชาย

ชลธิชา แก้วอนุชิต พย.บ., วท.ม. เภสัชศาสตร์ชีวภาพ*
เชิงชาญ แก้วอนุชิต วศ.บ., วศ.ม. ไฟฟ้า**
อารีย์รัตน์ แก้วอนุชิต พ.บ., ว.ว. วิสัญญีวิทยา***

บทคัดย่อ

ประวัติศาสตร์ที่ผ่านมาการวางแผนครอบครัวส่วนใหญ่เน้นแต่การคุมกำเนิดในเพศหญิง การคุมกำเนิดในเพศชายในปัจจุบันมีเพียงการใช้ถุงยางอนามัยและการทำหมันชาย ดังนั้นความก้าวหน้าใหม่ของฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายจึงจัดว่าเป็นทางเลือกหนึ่งในการคุมกำเนิดเพศชาย ในทศวรรษที่ผ่านมามีการใช้เทสทอสเทอโรน หรือโพรเจสเทอโรนรูปแบบต่าง ๆ เช่น testosterone enanthate, testosterone undecanoate, depot medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate, desogestrel หรือ etonogestrel โดยมีทั้งการใช้เพียงชนิดเดียวและใช้ร่วมกัน ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีประสิทธิผลในการคุมกำเนิดเพศชาย และเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษาเน้นการคุมกำเนิดทั้งการใช้แอนโดรเจนชนิดฝังหรือฉีด หรือเทสทอสเทอโรนเอสเทอร์ที่ออกฤทธิ์ยาวนานอย่างใดอย่างหนึ่งเพื่อไม่ให้มีการผลิตอสุจิเกิดขึ้นด้วยนับเป็นความก้าวหน้าอย่างหนึ่งของการพัฒนาฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายด้วย

Abstract

Progression of Hormonal Male Contraception

Chonticha Kaewanuchit BNs, MSc (Biopharmaceutical sciences)*
Chengchan Kaewanuchit BEng, MEng (Electricity)**
Areerut Kaewanuchit MD***

* Department of Applied Science, Faculty of Science and Technology, Phranakhon Si Ayutthaya Rajabhat University, Phranakhon Si Ayutthaya Province
** Faculty of Engineering, Eastern Asia University, Thanyaburi, Pathumthani
*** Phranakhon Si Ayutthaya Hostipal, Phranakhon Si Ayutthaya

* ภาควิชาวิทยาศาสตร์ประยุกต์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏพระนครศรีอยุธยา จ. พระนครศรีอยุธยา
** คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเชีย อ.ธัญบุรี จ.ปทุมธานี
*** โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา จ.พระนครศรีอยุธยา

The evolution of family-planning organizations had traditionally concentrated on female contraception. Condom and vasectomy were the only male contraception being used in the past decades. Lately, progression of hormonal male contraception has been developed and will be a new option of male contraception. Various forms of testosterone and progesterone have been studied as male contraception, i.e. testosterone enanthate, testosterone undecanoate, depot medroxyprogesterone acetate, nor-ethisterone enanthate, desogestrel or etonogestrel, either alone or in combination. Several clinical trials found that these hormonal contraceptions displayed promising efficacy. Recent studies focused on androgen either in implant or injection forms and long-acting testosterone esters in order to produce azoospermia. These developments contribute to a major progression in hormonal male contraception.

Key words: hormonal male contraception, androgen, testosterone, progesterone

บทนำ

เทคโนโลยีการคุมกำเนิดที่ผ่านมาในอดีตล้วนแต่จะเน้นในผู้หญิงเป็นส่วนใหญ่ สำหรับผู้ชายการคุมกำเนิดที่ใช้ในปัจจุบันมีเพียงถุงยางอนามัยซึ่งจัดว่าเป็นการคุมกำเนิดแบบชั่วคราว และการทำหมันชายที่ถือว่าเป็นการคุมกำเนิดแบบถาวร ซึ่งแม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาวิธีการผ่าตัดให้ง่ายขึ้น แต่การที่จะกลับมามีความสามารถเจริญพันธุ์ได้อีกครั้งหนึ่งนั้นจะต้องใช้วิธีการผ่าตัดต่อหมันที่ยุ่งยากและซับซ้อน เพื่อให้ผู้ชายมีส่วนร่วมในการคุมกำเนิดมากขึ้น วงการวิทยาศาสตร์การแพทย์จึงได้มีความพยายามในการคิดค้นพัฒนาฮอร์โมนคุมกำเนิดชั่วคราวในผู้ชายซึ่งในขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย[1]

บทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชาย และความก้าวหน้าของการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายชนิดต่าง ๆ ซึ่งในปัจจุบันพบว่าการใช้เทสทอสเทอโรนเอสเตอร์หรือเทสทอสเทอโรนชนิดฝังคุมกำเนิดร่วมกับโพรเจสเทอโรนมีแนวโน้มว่าได้ผลดี และกำลังจะมีการขอใบอนุญาตนำมาผลิตเป็นฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายในอนาคต

กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชาย

การสร้างอสุจิขึ้นกับ pituitary gonadotropins luteinizing hormone (LH) และ follicle-stimulating hormone (FSH) การหลั่งของฮอร์โมนเหล่านี้เกิดจากการหลั่งของ hypothalamic gonadotropin-releasing-hormone (GnRH) การสร้างอสุจิเกิดจากผลทางตรงคือ FSH กระตุ้นให้เกิดการสร้างอสุจิโดยมีความจำเพาะเจาะจงจับกับตัวรับ FSH ใน sertoli cell ของอัณฑะ ผลทางอ้อมคือ LH กระตุ้นการสร้างอสุจิโดยผลิตแอนโดรเจน เทสทอสเทอโรน ใน leydig cells ของอัณฑะ ซึ่งจะเห็นได้ว่าการสร้างอสุจิขึ้นกับ LH, FSH และเทสทอสเทอโรนในอัณฑะ ดังนั้นฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายต้องมีกลไกในการหยุดกระบวนการสร้างอสุจิโดยแบ่งออกเป็น 3 วิธีคือ ระงับการสร้างตัวอสุจิที่อัณฑะ ขัดขวางการเจริญเติบโตของตัวอสุจิใน epididymis และขัดขวางการเคลื่อนไหวของตัวอสุจิ[2,3]

ความก้าวหน้าของการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายในการศึกษาทางคลินิก

การให้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายโดยให้ชนิดเดียว

การใช้แอนโดรเจนหรือเทสทอสเทอโรน

ได้มีการนำแอนโดรเจนและเทสทอสเทอโรนในหลายรูปแบบมาใช้ในการคุมกำเนิดเพศชาย ซึ่งแบ่งตามวิธีการบริหารยาได้ดังนี้

1. วิธีรับประทาน มีการศึกษาการใช้ 17-alpha alkylate androgen พบว่าไม่สามารถลดปริมาณอสุจิได้ และเป็นพิษต่อตับจึงไม่ได้นำมาใช้ผลิตเป็นยาคุมกำเนิดเพศชาย[4]

2. วิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีการศึกษาผลการใช้ testosterone enanthate (TE) ชนิดละลายในน้ำมันฉีดเข้ากล้ามเนื้อในขนาด 100-200 มก. ต่อสัปดาห์ในกลุ่มอาสาสมัครชายสุขภาพดีชาวผิวเหลืองและชาวจีนจำนวน 670 ราย พบว่า 2/3 ของอาสาสมัครมีภาวะไม่มีอสุจิเกิดขึ้นใน 3-4 เดือนหลังจากได้รับยาและยังคงไม่มีอสุจิตลอดเวลาที่ได้รับยา ซึ่งเมื่อหยุดให้ยานาน 3-6 เดือนจะทำให้สามารถมีอสุจิกลับมาได้อีกครั้ง[5] ข้อเสียของยาดังกล่าวคือ ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ทำให้ไม่สะดวกต่อการใช้ รวมถึงทำให้เกิดสิว และมีน้ำหนักเพิ่มด้วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา long-acting testosterone esters คือ testosterone undecanoate (TU) โดยให้ loading dose 1,000 มก. ก่อนให้ TU ขนาด 500 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก

4 สัปดาห์นาน 6 เดือนในอาสาสมัครชายชาวจีนที่มีสุขภาพดีจำนวน 308 ราย พบภาวะไม่มีอสุจิร้อยละ 95 หลังได้รับยานาน 6 เดือน[6] และยังมีการศึกษา TU ขนาด 1,000 มก.โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์นาน 6 เดือนในอาสาสมัครชายชาวจีนสุขภาพดีจำนวน 12 ราย พบภาวะไม่มีอสุจิทุกราย หลังได้รับยานาน 6 เดือน[7] จากนั้นจึงได้ทำการศึกษาทางคลินิกในระยะที่สองโดยใช้กลุ่มตัวอย่างและขนาดยาทั้งสองขนาดเท่าเดิมโดยให้ได้รับยาต่อเนื่องอีก 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา 500 มก. พบภาวะที่ไม่มีอสุจิ ภาวะมีปริมาณอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. และภาวะที่มีปริมาณอสุจิมากกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 95, 1 และ 4 ตามลำดับ ขณะที่ขนาดยา 1,000 มก. พบภาวะไม่มีอสุจิทุกราย ซึ่งไม่สามารถทำให้ผู้หญิงตั้งครรภ์ได้หลังจากติดตามผลการให้ยาต่อนาน 3 เดือน เนื่องจากกลไกของยาสามารถยับยั้งกระบวนการสร้างอสุจิและส่งผลให้คุณภาพของอสุจิที่ผลิตออกมาไม่สมบูรณ์ จากการตรวจสอบลักษณะรูปร่าง จำนวน และความสามารถในการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิ จะเห็นว่าประสิทธิผลของการใช้ยาฉีด TU ขนาด 1,000 มก. เพียงอย่างเดียวในผู้ชายชาวจีนสามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ร้อยละ 100 เมื่อเทียบกับการใช้ถุงยางอนามัยที่มีโอกาสเกิดถุงยางรั่วซึ่งสามารถทำให้มีโอกาสตั้งครรภ์ได้ ฉะนั้นยา TU ขนาด 1,000 มก. จึงอยู่ในระหว่างการเตรียมขอจดทะเบียนเพื่อผลิตเป็นยาในจีน อย่างไรก็ตามพบว่าขณะที่ทำการศึกษานั้นมีอาสาสมัครจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 1.94) จากการศึกษาที่ให้ TU ขนาด 500 มก. จำนวน 308 ราย มีอสุจิกลับมาใหม่ภายใน 3 เดือนระหว่างให้ยาและทำให้ผู้หญิงตั้งครรภ์ 1 รายเนื่องจากเกิด sperm rebound[6] ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TU ขนาด 1,000 มก. พบภาวะไม่มีอสุจิร้อยละ 100 ไม่สามารถทำให้ผู้หญิงตั้งครรภ์ได้ ข้อเสียของยาชนิดนี้คือ น้ำหนักเพิ่ม ระดับของ LDL เพิ่ม ระดับของ HDL ลดลง และเกิดภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศด้วย[7]

3. วิธีฝังยาคุมกำเนิดบริเวณท้องแขน มีการศึกษาการใช้ testosterone implants (T-pellet) ขนาด 1,200 มก. จำนวน 1 แท่งในอาสาสมัครชายชาวจีน 9 ราย พบภาวะไม่มีอสุจิ 5 ราย และภาวะมีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. 4 ราย ซึ่งน่าจะสามารถนำมาพัฒนาเป็นฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายได้[8]

4. วิธีแปะผิวหนัง มีการศึกษาการใช้ transdermal testosterone system (TTS) 2 ชิ้นต่อวันในกลุ่มอาสาสมัครชายผิวเหลืองจำนวน 10 ราย[9] พบภาวะไม่มีอสุจิเพียงร้อยละ 5 ข้อดีของการใช้วิธีแปะผิวหนังคือหลีกเลี่ยง supra-physiological testosterone concentration และเป็นวิธีที่ผู้ถูกศึกษาชอบใช้เพราะมีความสะดวกต่อการใช้เป็นอย่างมาก[9] อย่างไรก็ตามไม่ควรนำมาใช้เพราะไม่สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้

5. วิธีใช้เจล มีการศึกษา dihydrotestosterone gel (DHT gel) ขนาด 250 มก. ต่อวันโดยการทาบริเวณผิวหนัง ศึกษาในอาสาสมัครชาวผิวเหลือง 2 รายพบว่ามีการสร้างอสุจิเกิดขึ้นทั้ง 2 ราย ดังนั้นการใช้เทสทอสเทอโรนชนิดเจลไม่สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้[10]

การใช้ยาต้านการออกฤทธิ์ของแอนโดรเจน

Cyproterone acetate (CPA) เป็นยาต้านการออกฤทธิ์ของแอนโดรเจน (anti-androgen) ซึ่งมีรายงานการใช้ในคนเพื่อระงับอารมณ์เพศ ได้ถูกนำมาศึกษาในอาสาสมัครชายสุขภาพดีจำนวน 25 คนในขนาด 5 และ 20 มก. ต่อวันโดยการรับประทานนาน 16 สัปดาห์ พบว่ามีการสร้างอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 60 และ 80 ตามลำดับ ข้อเสียที่สำคัญพบว่าอาสาสมัครบางคนมีอาการอ่อนเพลียมาก และสมรรถภาพทางเพศลดลง ดังนั้นยานี้จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้เป็นยาคุมกำเนิดเพศชาย เพราะทำให้เกิดความบกพร่องทางเพศได้[11]

การใช้ Gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogues

จากการศึกษาทางคลินิกโดยใช้ GnRH antagonists ขนาด 300 ไมโครกรัมต่อกก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกวันในอาสาสมัครชายชาวจีนจำนวน 47 ราย[12] พบว่าอาสาสมัครสุขภาพดีเพศชายเกิดภาวะไม่มีอสุจิร้อยละ 97 และภาวะมีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 2 และเกิดภาวะมีอสุจิมากกว่า 3 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 1 แม้ว่า GnRH antagonists จะทำให้เกิดภาวะไม่สร้างอสุจิได้ แต่การฉีดทุกวันทำให้ไม่สะดวกต่อการนำไปใช้ และยากลุ่มนี้ยังมีราคาแพง ไม่คุ้มค่า ศึกษาทดลองยาก ทำให้โรงงานผลิตยาไม่สนใจ[12]

การให้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายโดยให้หลายชนิดร่วมกัน

ในอดีตเคยมีการทดลองใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายโพรเจสเทอโรนอย่างเดียวเช่นกัน ดังเช่นการใช้เทสทอสเทอโรนชนิดเดียว แต่ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดต่ำ ไม่สามารถลดการสร้างอสุจิจึงทำให้ไม่สามารถควบคุมการตั้งครรภ์ได้ ซึ่งโพรเจสเทอโรนสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกเป็นฮอร์โมนที่ผลิตจากธรรมชาติ เช่น hydroxyprogesterone, medroxyprogesterone เป็นต้น และกลุ่มที่สองเป็นฮอร์โมนที่มาจากอนุพันธ์เทสทอสเทอโรน เช่น desogestrel, norethisterone acetate, levonogestrel เป็นต้น สำหรับการออกฤทธิ์ของโพรเจสเทอโรนทั้งสองกลุ่มเชื่อว่า สามารถยับยั้งการหลั่ง GnRH, LH และ FSH ได้ แต่ผลโดยตรงต่อการยับยั้งการสร้างอสุจิในการคุมกำเนิดเพศชายยังไม่เป็นที่แน่ชัด

ที่ผ่านมาการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายชนิดใดชนิดหนึ่งบางครั้งมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดต่ำ จึงทำให้มีแนวคิดการพัฒนาการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายชนิดรวมที่เป็นผลิตภัณฑ์จากการสังเคราะห์เกิดขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้การใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายสามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นกว่าในอดีต และลดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการให้ฮอร์โมนคุมกำเนิดชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงอย่างเดียว เช่น สิว น้ำหนักเพิ่ม และโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ รวมถึงปรับวิธีการบริหารยาให้เหมาะสม[13]

การใช้ฮอร์โมนหลายชนิดร่วมกันในการคุมกำเนิดในเพศชายที่มีการศึกษา ส่วนมากจะเป็นการให้โพรเจสเทอโรนที่เป็นอนุพันธ์ของเทสทอสเทอโรน ดังนี้

1. Desogestrel (DSG) ชนิดรับประทานร่วมกับเทสทอส-เทอโรนชนิดฉีดหรือชนิดแปะผิวหนัง

ได้มีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างชายผิวเหลืองจำนวน 46 ราย โดยให้รับประทาน DSG ขนาด 150 ไมโครกรัม/วัน ร่วมกับฉีด TE ขนาด 100 มก. เข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ นาน 6 เดือน[14] พบว่าเกิดภาวะไม่มีอสุจิร้อยละ 85 มีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 10 และมีอสุจิน้อยกว่า 3 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 5 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยให้ DSG รับประทานในขนาด 150 และ 300 ไมโครกรัม/วันนาน 24 สัปดาห์ร่วมกับฝัง T-pellet ขนาด 400 มก. ใต้ท้องแขนทุก 12 สัปดาห์ในชายผิวเหลืองที่อาศัยอยู่ใน Edinburgh, Scotland จำนวน 30 รายและชายชาวจีนในเซี่ยงไฮ้จำนวน 36 ราย[15] พบว่า DSG ขนาด 150 ไมโครกรัม/วันร่วมกับให้ T-pellet ขนาด 400 มก. ทำให้เกิดภาวะไม่มีอสุจิร้อยละ 93 มีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 7 และ DSG ขนาด 300 ไมโครกรัม/วันร่วมกับให้ T-pellet ขนาด 400 มก. ทำให้ไม่มีอสุจิในทุกรายในระหว่างที่ได้รับยา ข้อเสียที่สำคัญคือ เกิดภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ อย่างไรก็ตามคาดว่ามีแนวโน้มที่จะใช้เป็นฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายในอนาคต แต่ต้องมีการพัฒนาต่อไป

2. Norethisterone acetate (NETA) ชนิดรับประทานร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดเจล

จากการศึกษาการให้ NETA รับประทานขนาด 10 มก. ต่อวันร่วมกับการให้ testosterone gel (T-gel) ทาบริเวณผิวหนังขนาด 250 มก.ต่อวันในกลุ่มอาสาสมัครชาย 5 ราย[16] พบว่าภายใน 6 เดือนหลังจากได้รับยา อาสาสมัครไม่มีอสุจิร้อยละ 99 และมีร้อยละ 1 ที่มีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ผลข้างเคียงคือทำให้เกิดภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ

3. Levonogestrel (LNG) ชนิดรับประทานหรือชนิดฝังร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฉีดหรือชนิดเจล

การศึกษาช่วงแรกประสบความล้มเหลวเป็นผลมาจากการใช้ TE ที่ไม่มีประสิทธิภาพที่เพียงพอเนื่องจากใช้ขนาดยา 50 มก. ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำ แต่ต่อมาพบว่าการใช้ LNG 250 ไมโครกรัมต่อวันชนิดรับประทานหรือชนิดฝัง 1 แท่งร่วมกับ TE 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ในอาสาสมัครชายผิวเหลืองพบไม่มีภาวะการสร้างตัวอสุจิร้อยละ 80 ซึ่งมีประสิทธิภาพเพียงพอในการคุมกำเนิดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ LNG ขนาด 125 ไมโครกรัมต่อวันร่วมกับ TE ขนาด 50 มก. ซึ่งพบภาวะไม่มีการสร้างอสุจิเพียงร้อยละ 40 ในช่วงระยะแรกของการศึกษาที่ผ่านมา[17]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการให้ TU ซึ่งเป็น long acting testosterone ester ขนาด 1,000 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ LNG ชนิดรับประทาน ขนาด 500 มก. ต่อวันในอาสาสมัครชายผิวเหลือง 14 ราย พบว่าเกิดภาวะไม่มีอสุจิและสามารถกดการสร้างตัวอสุจิได้ต่ำกว่า 1 และ 3 ล้านตัวต่อมล. ได้ร้อยละ 94 , 5 และ 1 ตามลำดับหลังจากให้ยานาน 6 เดือน[18]

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษา LNG ชนิดฝังคุมกำเนิดบริเวณท้องแขนจำนวน 1, 2 และ 4 แท่งร่วมกับ DHT gel ขนาด 250 มก.ต่อวันทาบริเวณผิวหนังในอาสาสมัครชายผิวเหลืองจำนวน 20 ราย[10] พบว่ามีการสร้างอสุจิทุกรายทำให้ไม่สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ การใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันนี้ ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหน้าที่การทำงานของตับ สำหรับ DHT gel ที่นำมาใช้ทดลองพบว่าร้อยละ 66 ของผู้เข้าร่วมการวิจัยรู้สึกไม่สะดวกสบายเนื่องจากรู้สึกเย็นมากเมื่อทาบนผิวหนัง[10]

4. Norethisterone enanthate (NETE) ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

จากการศึกษาการใช้ TU ขนาด 1,000 มก. ร่วมกับ NETE ขนาด 200 มก.ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6 สัปดาห์ในกลุ่มอาสาสมัคร 42 ราย นาน 6 เดือน[19] พบภาวะไม่มีอสุจิร้อยละ 93 และภาวะมีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล.ร้อยละ 7 หลังให้ยานาน 4 เดือน การศึกษาในปัจจุบันพบว่าการฉีด NETE ขนาด 1,000 มก. ร่วมกับ TU ขนาด 1,000 มก. นาน 8 สัปดาห์ในอาสาสมัครชายผิวเหลือง 48 ราย[20] โดยยาทั้งสองชนิดละลายใน castor oil จึงสามารถนำยาสองชนิดรวมในหลอดฉีดยาเดียวกันสามารถทำให้ไม่มีการสร้างตัวอสุจิได้ร้อยละ 100 ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่าเมื่อเทียบกับการฉีด NETE ขนาด 200 มก. ร่วมกับ TU ขนาด 1,000 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6 สัปดาห์[19]

5. Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฉีดหรือชนิดฝัง

DMPA ขนาด 100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ เมื่อนำมาใช้ร่วมกับยาฉีด TE 100 มก. เข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ในอาสาสมัครชายผิวเหลืองจำนวน 102 ราย[21] พบว่าหลังได้รับยานาน 24 สัปดาห์สามารถยับยั้งการสร้างอสุจิโดยพบภาวะอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 80 ในอาสาสมัครชายผิวเหลืองทางเหนือและทางใต้ของอเมริกา ในขณะที่ชาวเอเชียตะวันออกพบว่าสามารถคุมกำเนิดได้ร้อยละ 100

ในขั้นต่อไปมีแนวโน้มจะศึกษา DMPA ในรูปแบบฉีดใต้ชั้นไขมัน (subcutanous) และฝังบริเวณไขมันหน้าท้องร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฝังในอนาคตด้วย การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าขนาดยาของเทสทอสเทอโรนชนิดฝังสามารถยับยั้งการสร้างอสุจิได้ร้อยละ 50 หากใช้ร่วมกับ DMPA ชนิดฉีด[22] แม้ว่าการใช้ทั้งเทสทอสเทอโรนชนิดฝังและ DMPA ชนิดฉีดทุก 3 เดือนอาจไม่ใช่แนวคิดที่ดีมากนัก เนื่องจากวิธีการบริหารยาไม่สะดวกทำให้ผู้ใช้ต้องได้รับยาทั้งชนิดฉีด และฝังสู่ร่างกาย กล่าวคือผู้ใช้ต้องเจ็บจากการใช้เข็ม 2 ครั้งนั่นเอง แต่ในอนาคตการศึกษาอาจใช้เทสทอสเทอโรนชนิดฝังร่วมกับโพรเจสเทอโรนชนิดรับประทาน คือ DSG[15]

6. Etonorgestrel (ENG) ชนิดฝังร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฝัง

จากการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครชายชาวผิวเหลือง 28 ราย[23] แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 14 ราย กลุ่มแรกใช้ ENG ชนิดฝังจำนวน 2 แท่งร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฝังขนาด 400 มก. นาน 24 สัปดาห์ พบภาวะไม่มีการสร้างอสุจิร้อยละ 64 มีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 36 อีกกลุ่มใช้ ENG ชนิดฝังจำนวน 1 แท่งร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฝังขนาด 400 มก. นาน 24 สัปดาห์ พบภาวะไม่มีการสร้างอสุจิร้อยละ 64 มีอสุจิน้อยกว่า 3 ล้านตัวต่อมล. ร้อยละ 36 และมีอสุจิน้อยกว่า 1 ล้านตัวร้อยละ 0 ซึ่งอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะพัฒนาต่อไป อย่างไรก็ตามปัญหาของการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดเพศชายชนิดฝังคือ ต้องมีการศึกษาในเรื่องระยะเวลาที่สามารถใช้ได้นานที่สุดเพื่อลดความถี่ในการฝังยาคุมกำเนิดต่อไปในอนาคต

สรุป

การศึกษาทางคลินิกพบว่าเมื่อใช้เทสทอสเทอโรนเพียงชนิดเดียวทั้งชนิดรับประทาน แปะผิวหนัง และเจลไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นยาคุมกำเนิดเพศชายได้ ยกเว้นชนิดฝังคุมกำเนิดและ TU ชนิดฉีดที่จะนำมาพัฒนาเป็นยาคุมกำเนิดเพศชาย นอกจากนี้ได้มีการนำโพรเจสเทอโรน เช่น norethisterone, desogestrel และ DMPA มาทดลองใช้ร่วมกับเทสทอสเทอโรนชนิดฝังหรือ long-term testosterone esters ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่ยังต้องมีการพัฒนาค้นคว้าวิจัยเพิ่มเติมทั้งด้านวิธีการบริหารยาเพื่อให้เกิดการยอมรับแพร่หลายในการใช้ยาสองชนิดร่วมกัน ซึ่งจะต้องมีการศึกษาในระยะยาวต่อไปเพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. สุรศักดิ์ ฐานีพานิชสกุล. เทคโนโลยีการคุมกำเนิด. กรุงเทพฯ: บริษัทดีไซร์ จำกัด; 2546. หน้า 1-5.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p.429-39.
3. Anderson RA, Baird DT. Male contraception. Endocr Rev 2002; 23: 735-62.
4. Glasier A, Shields WC. Can we improve contraceptive use? Contraception 2006; 73: 1-3.
5. World Health Organization. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. Fertil Steril 1996; 65: 821-9.
6. Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 562-8.
7. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3642-7.
8. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1326-32.

9. Gonzalo IT, Swerdloff RS, Nelson AL, Clevenger B, Garcia R, Berman N, et al. Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone. J Clin Endocirnol Metab 2002; 87: 3562-72.

10. Pöllänen P, Nikkanen V, Huhtaniemi I. Combination of subcutaneous levonorgestrel implants and transdermal dihydrotestosterone gel for male hormonal contraception. Int J Androl 2001; 24: 369-80.

11. Wang C, Yeung KK. Use of low-dosage oral cyproterone acetate as a male contraceptive. Contraception 1980; 21: 245-72.

12. Matthiesson KL, Amory JK, Berger R, Ugoni A, McLachlan RI, Bremner WJ. Novel male hormonal contraceptive combinations: the hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5 alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 91-7.

13. Weinbauer GF. Male reproductive health and dysfunction. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. Physiology of testicular function. 2nd ed. New York: Springer; 2000. p.23-61.

14. Ly LP, Liu PY, Handelsman DJ. Rates of suppression and recovery of human sperm output in testosterone-based hormonal contraceptive regimens. Hum Reprod 2005; 20: 1733-40.

15. Kinniburgh D, Zhu H, Cheng L, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA. Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. Hum Reprod 2002; 17: 1490-501.

16. Kamischke A, Diebäcker J, Nieschlag E. Potential of norethisterone enanthate for male contraception: pharmacokinetics and suppression of pituitary and gonadal function. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53: 351-8.

17. Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D, et al. A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. Hum Reprod 2006; 21: 285-94.

18. Matthiesson KL, Stanton PG, O'Donnell L, Meachem SJ, Amory JK, Berger R, et al. Effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5 alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist on spermatogenesis and intratesticular steroid levels in normal men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5647-55.

19. Kamischke A, Venherm S, Plöger D, von Eckardstein S, Nieschlag E. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 303-9.

20. Meriggiola MC. Eight-weekly injections of norethisterone enanthate (NETE) plus testosterone undecanoate (TU) induces profound sperm suppression in men. Program and abstracts of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Fransisco, CA, USA; 2002: 10.

21. World Health Organization. Comparison of two androgens plus depot-medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men. Fertil Steril 1993; 60: 1062-8.

22. Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Mackey MA. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81; 4113-21.

23. Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT. Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87; 3640-9.