

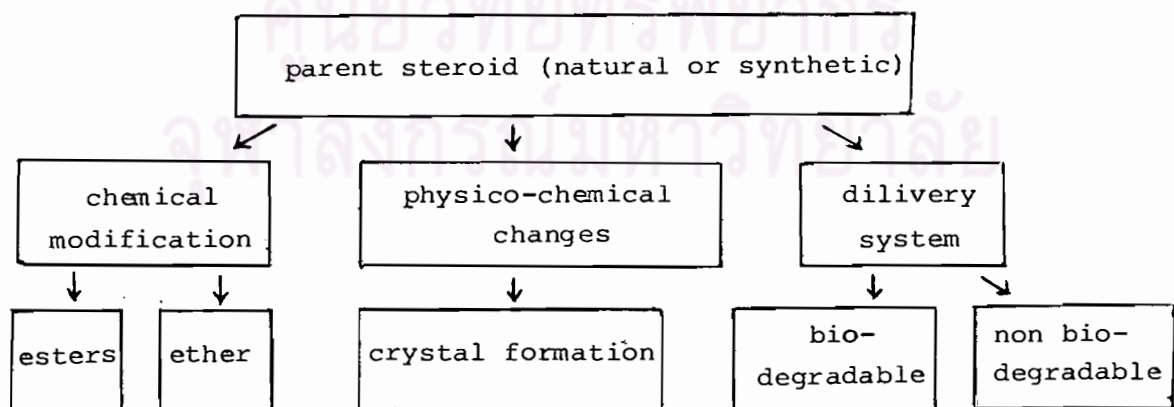


ปัญหาการเพิ่มของประชากรในประเทศไทยนับว่าเป็นปัญหาของประเทศที่สำคัญที่สุดซึ่ง
ยังต้องพยายามหาวิธีคุมกำเนิดที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ เพื่อให้ให้โครงการวางแผนครอบครัว
แห่งชาติบรรลุเป้าหมายตามที่ตั้งไว้ รัฐได้ตั้งเป้าหมายไว้ตามแผนพัฒนา เศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ
ฉบับที่ 5 กำหนดให้สิ้นปี 2526 มีอัตราเพิ่มของประชากรเป็นร้อยละ 1.5

วิธีการคุมกำเนิดในปัจจุบันที่ใช้อยู่ในโครงการวางแผนครอบครัวของชาติมีอยู่หลาย
วิธี ทั้งนี้เพื่อให้มีการใช้อย่างกว้างขวางและเป็นที่ยอมรับกับมีความเหมาะสมของผู้ใช้ การเลือกใช้
วิธีการคุมกำเนิดขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ทัศนคติ ความเชื่อ ความปรารถนาของผู้ใช้ต่อ
วิธีการคุมกำเนิดนั้น ๆ ตลอดจนความเหมาะสมทางด้านสุขภาพทั้งร่างกายและจิตใจของผู้ใช้รวมทั้ง
ปัญหาทางเศรษฐกิจของครอบครัว

การนำยาคุมกำเนิดที่ออกฤทธิ์เป็นเวลานานมาใช้เพื่อลดอัตราการเกิดของประชาชน
เป็นวิธีการอีกชนิดหนึ่งเพื่อมาเสริมวิธีการอื่น ๆ ที่มีใช้มาก่อนแล้ว อันได้แก่ ถุงยางอนามัย ห่วงอนามัย
ยาเม็ดคุมกำเนิดและวิธีการทำหมัน

ได้มีการพัฒนาการของการใช้ยาคุมกำเนิดให้ออกฤทธิ์ในร่างกายได้นานเมื่อได้รับยาครั้ง
หนึ่ง ๆ ทั้งนี้เพื่อลดค่าใช้จ่ายต่อการให้และการรับบริการ การคุมกำเนิดโดยใช้สแตียรอยด์ฮอร์โมน
นับว่ามีการนำมาใช้มากที่สุด



รูปที่ 1 แสดงวิธีการเปลี่ยนแปลงสแตียรอยด์เพื่อให้เป็นยาคุมกำเนิดที่ออกฤทธิ์ได้นาน

การเปลี่ยนแปลงสเตรอยด์เพื่อให้เป็นยาคุมกำเนิดที่ออกฤทธิ์ได้นานสามารถทำได้ โดย (1)

1. การเปลี่ยนแปลงทางเคมีโดยที่

ก. ทำให้อยู่ในรูปเอสเตอ์ (ester) โดยการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของ สเตรอยด์ ซึ่งเมื่อละลายในน้ำมันแล้วฉีดเข้าร่างกายจะเกิดการสะสมในกล้ามเนื้อบริเวณที่ฉีด ตัวอย่างได้แก่ นอร์เอ็ดริสเตอ์โรน เอ็นแชนเทท (Norethisterone enanthate, NET-EN)

ข. ทำเป็นอนุพันธ์ของอีเธอ์ (ether derivative) โดยที่สเตรอยด์ นี้จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร แล้วเข้าไปสะสมอยู่ในไขมันต่อจากนั้นจึงค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกสู่กระแสโลหิต ตัวอย่างได้แก่ (ethinyl estradiol 3-cyclo-pentyl ether)

2. การเปลี่ยนแปลงทางคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ โดยการทำสเตรอยด์ให้อยู่ใน รูปผลึกเล็ก ๆ (microcrystalline) พบว่าเมื่อเตรียมในรูปของยาหน้าแขวนตะกอน (suspension) แล้วฉีดเข้าร่างกายจะเกิดการสะสมที่กล้ามเนื้อบริเวณที่ฉีด จึงสามารถออกฤทธิ์อยู่ในร่างกายได้นาน ตัวอย่างได้แก่ DMPA (depot medroxyprogesterone acetate)

3. การเปลี่ยนแปลงในรูปของยาที่ออกฤทธิ์ได้นาน (sustained release) โดยให้สเตรอยด์ซึมผ่านสารที่ห่อหุ้มก่อนจะผ่านเข้าสู่กระแสโลหิต ใช้วิธีบรรจุสเตรอยด์ในรูปของ encapsulation แล้วฝังเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous implant) แล้วยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมาในอัตราที่คงที่ (2) การฝังยาคุมกำเนิดแบ่งตามระบบของแคปซูลที่ใช้ออกเป็น 2 ชนิด คือ

ก. ชนิดที่ไม่ละลายตัว (non-biodegradable) (3) ประกอบด้วยสเตรอยด์ บรรจุในแคปซูลที่เป็นสารพวก Polydimethyl siloxane (PDS, Silastic) ซึ่งมีคุณสมบัติให้ฮอร์โมนซึ่งบรรจุอยู่ภายในสามารถซึมผ่านและกระจายได้ดีในอัตราคงที่ตามที่กำหนดไว้ ตัวอย่างได้แก่ Norplant [®] ซึ่งมีตัวยาสีโวนอร์เจสเตรล (Levonorgestrel)

ข. ชนิดที่สลายตัวได้ (bio-degradable) (4) ชนิดนี้ฮอร์โมนสังเคราะห์จะบรรจุอยู่ใน Polycaprolactone polymers ฮอร์โมนจะค่อย ๆ ซึมกระจายออกในอัตราคงที่ เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ หลังจากนั้นเปลือกแคปซูลก็จะถูกเอนไซม์ค่อย ๆ ทำให้สลายตัวไป ตัวอย่าง ได้แก่ Capronor ^(R) ซึ่งมีสโวนอร์เจสเตรลอยู่ในน้ำมัน ethyl oleate บรรจุอยู่ใน polymeric capsule

Norethisterone enanthate (NET-EN)

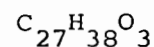
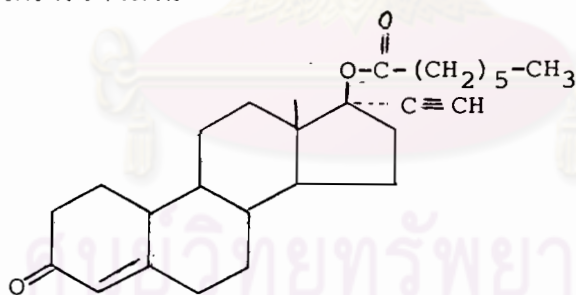
ชื่อพ้อง Norethindrone enanthate

ชื่อการค้า Noristerat ^(R) ของบริษัท Schering AG ประเทศเยอรมันนี

นอร์สเทอแรท 1 มล. (มิลลิลิตร) ประกอบด้วย NET-EN 200 มก. (มิลลิกรัม)
ในสารละลายน้ำมัน (castor oil : benzyl benzoate 6 : 4 โดยปริมาตร)

ลักษณะทางเคมี

มีสูตรโครงสร้างดังนี้



น้ำหนักโมเลกุล 410.6

ชื่อทางเคมี 17-hydroxy-19-nor-17 -pregn-4-en-20yn-3-one enanthate

ประวัติ

ยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN นี้ได้เริ่มต้นศึกษาเป็นครั้งแรกประมาณปี ค.ศ. 1953 โดยนายแพทย์ชาวเยอรมัน ชื่อ Karl Junkmann ต่อมาในปี ค.ศ. 1957 เริ่มทดลองใช้ใน ประเทศเปรู อียิปต์และบางประเทศในยุโรป (5)

ในปัจจุบันนี้ NET-EN ได้รับการจดทะเบียนและมีจำหน่ายประมาณ 40 ประเทศ แม้ว่า NET-EN จะมีการใช้ที่ไม่กว้างขวางเทียบเท่า DMPA แต่การใช้ยาชนิดนี้ในอนาคตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมาก เนื่องจาก IPPE (The International Planned Parenthood Federation) เริ่มกำหนดให้ใช้ NET-EN ในโครงการวางแผนครอบครัว ปี ค.ศ. 1983 และในสหรัฐอเมริกา ยาตัวนี้กำลังอยู่ในการศึกษาทางคลินิก ขั้นที่ 3 (phase III clinical trial) เพื่อจะนำมาใช้อย่างแพร่หลาย โดยได้รับการสนับสนุนจาก NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) (5)

กลไกการออกฤทธิ์

NET-EN เป็นโปรเจสเตอโรนที่เป็นอนุพันธ์ของ 19-นอร์เทสโทสเตอโรน (19-nortestosterone) เมื่อฉีด NET-EN แล้วจะเปลี่ยนเป็น NET (Norethisterone) ในร่างกายก่อนจะมีผลใด ๆ ต่อร่างกาย (6)

กลไกการออกฤทธิ์ของ NET ในการป้องกันการตั้งครรภ์เป็นไปได้หลายทาง คือ

1. หยุดยั้งการตกไข่ โดยไปยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า คือ LH (Luteinizing hormone) และ FSH (Follicle Stimulating hormone) ในสตรีที่ได้รับยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN จะพบว่า มีระดับของโปรเจสเตอโรนต่ำมาก น้อยกว่า 3 นก/มล (นาโนกรัม/มิลลิลิตร) (7,8,9,10)
2. ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อเมือกปากมดลูก มีผลทำให้เยื่อเมือกปากมดลูกมีปริมาณน้อย แท้ง ความยืดหยุ่นจะหายไป (ยืดได้ไม่เกิน 0.5-1 ซม.) หรือมีคุณสมบัติเหนียวข้น ซึ่งไม่เหมาะต่อการเคลื่อนตัวของเชื้ออสุจิ (11, 12)
3. ทำให้เยื่อโพรงมดลูกไม่อยู่ในภาวะที่เหมาะสมต่อการฝังตัวของไข่ที่ถูกผสมแล้ว (11)
4. อาจมีผลต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงความเคลื่อนไหวของไข่ที่ถูกผสมแล้วไปตามหลอดมดลูก (12)

การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของฮอร์โมนต่าง ๆ ยังไม่สมบูรณ์ เนื่องจากขาดวิธีการวิเคราะห์หาฮอร์โมนที่เชื่อถือได้ทั้งด้านปริมาณและคุณภาพ ในสมัยก่อนนิยมใช้ thin-layer chromatography หรือ gas chromatography ประกอบกับวิธี autoradiography ความไวของวิธีการนี้วัดได้ต่ำสุดถึงระดับนาโนกรัม (nanogram; ng ซึ่งเท่ากับ 10^{-12} กรัม) (13, 14)

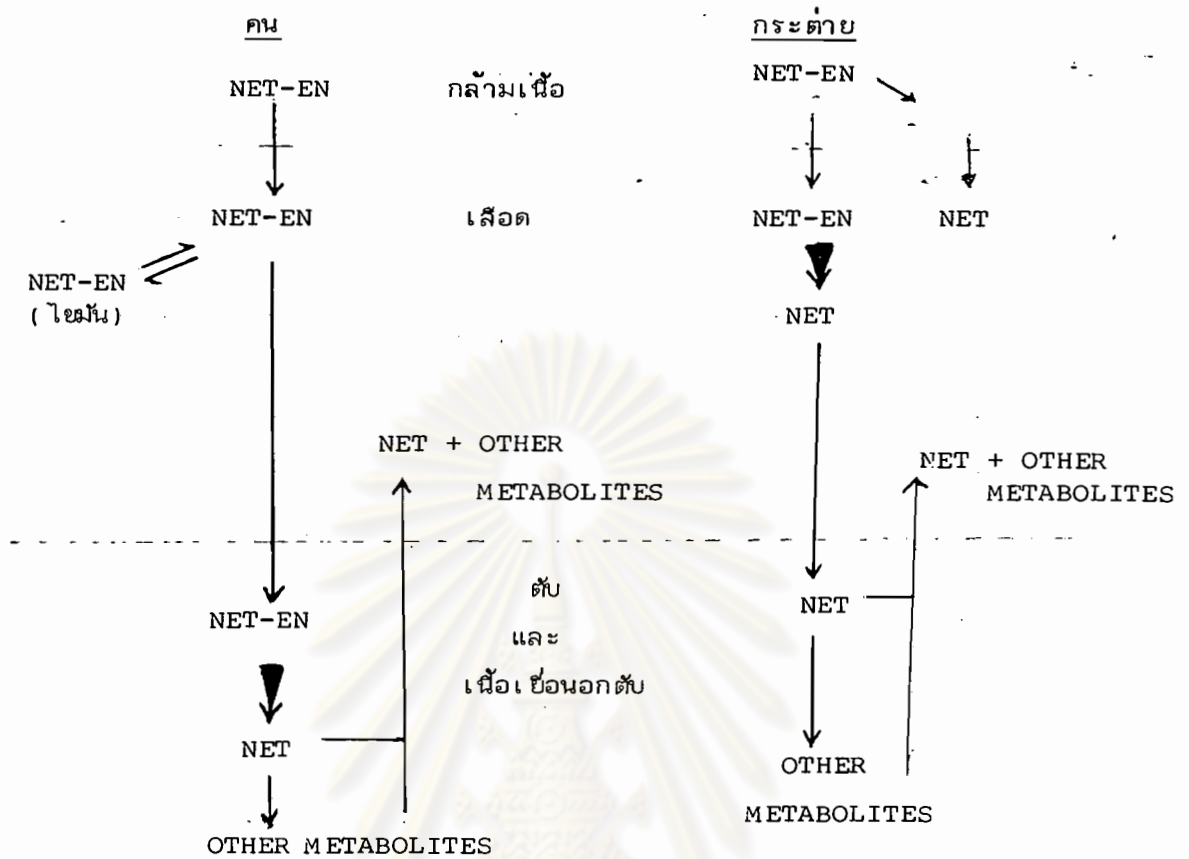
ต่อมาเมื่อมีการพบวิธีใหม่เรียกว่า RIA (radioimmunoassay) ซึ่งอาศัยคุณสมบัติความไวในการวัดปริมาณรังสีและคุณสมบัติเฉพาะของ Ab (Antibody) ประกอบกัน จึงทำให้มีความไวและความจำเพาะในการวัดสูง วัดค่าต่ำสุดได้ถึงระดับพิโคกรัม (picogram; pg ซึ่งเท่ากับ 10^{-12} กรัม) Yalow และ Berson ได้ใช้วิธีการนี้เป็นครั้งแรก เมื่อปี ค.ศ. 1959 ในการวัดปริมาณอินซูลิน (insulin) (15)

ต่อมาวิธี RIA ได้มีวิวัฒนาการดีขึ้น เพื่อให้ความแม่นยำและความถูกต้องสูงขึ้น จึงนิยมใช้กันแพร่หลาย เมื่อมีวิธีการที่ดีก็จะเป็นเครื่องมือที่จะนำไปสู่ความก้าวหน้าในการศึกษาทางด้านนี้ต่อไป

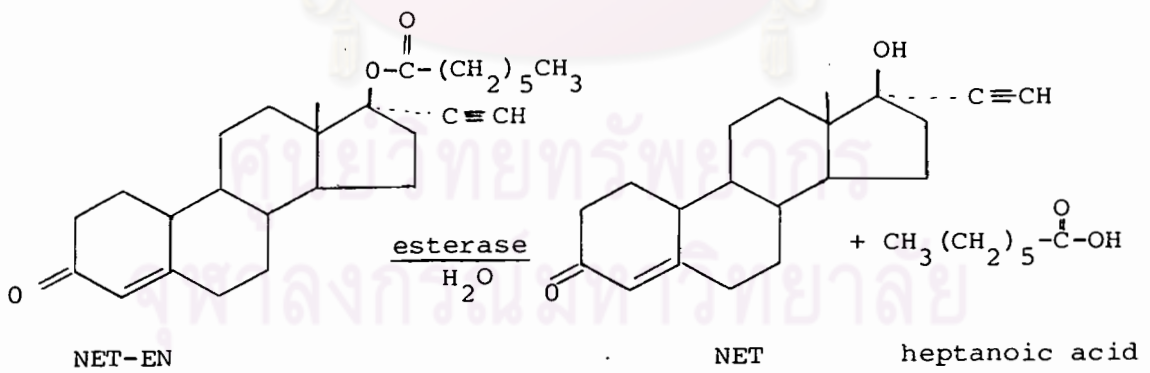
การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของ NET-EN นี้มีการศึกษาในกระต่ายเพื่อที่จะทำนายผลของเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ พบว่า เอ็นไซม์ เอสเทอเรส (esterases) ในกระต่ายสามารถ hydrolyse NET-EN ได้มากกว่าในคน hydrolysis จะเกิดได้เร็วมากในอวัยวะทุกส่วน ยกเว้นไขมัน (fat) (16)

สำหรับในคนมีผู้เสนอความคิดว่า เมื่อฉีด NET-EN แล้วยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกจากบริเวณที่ฉีดเข้าสู่กระแสโลหิต และจับกับโปรตีนในเลือด (plasma protein) โดยจับอย่างหลวม ๆ กับอัลบูมิน (albumin) และจับอย่างแน่นแน่นกับ SHBG (Sex hormone binding globulin) การจับกับโปรตีนดังกล่าวจะป้องกันไม่ให้เกิดการ hydrolysis อย่างรวดเร็วโดยเอ็นไซม์ในเลือด แต่ NET-EN จะถูก hydrolyse เปลี่ยนเป็น NET ในตับหรือเนื้อเยื่อนอกตับ ในขณะที่ไขมันจะเป็นเสมือนที่กักเก็บยาโดยไม่ทำให้ยาเกิดการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด (16)

นอกจากนี้ยังพบว่าในช่วงเวลาต่าง ๆ ระดับ NET ในเลือดจะสูงกว่าระดับ NET-EN 2-3 เท่า (17)



รูปที่ 2 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจาก NET-EN เป็น NET ในคนกับกระต่าย



รูปที่ 3 สุ่มการแสดงการเปลี่ยนสูตรโครงสร้างจาก NET-EN เป็น NET โดยขบวนการ hydrolysis

การที่ NET-EN สามารถออกฤทธิ์ได้นาน เนื่องจากยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมาจากบริเวณที่ฉีด หลังจากที่ถูกดูดซึมเข้าไปในเลือดแล้ว NET-EN จะถูกเปลี่ยนเป็น NET อย่างรวดเร็ว เนื่องจาก NET เป็นตัวที่จะไปมีผลต่ออวัยวะเป้าหมายของยา ดังนั้นการศึกษาล้วนมากจึงให้ความสำคัญกับระดับของ NET ในเลือด (ซึ่งวัดจากระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือด) มากกว่าระดับของ NET-EN มีผู้รายงานการวัดระดับ NET ในน้ำเหลืองเลือดพบว่า มีระดับสูงสุด 7-10 วัน หลังฉีดโดยมีระดับ NET สูงสุดประมาณ 4-14 นก/มล (นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ในสัปดาห์ที่ 4 จะลดลงเหลือประมาณ 0.5-1 นก/มล และระดับยาจะยังคงลดลงเรื่อย ๆ จนถึงสัปดาห์ที่ 6-8 หลังฉีดยา (18)

การดูดซึมของ NET-EN เต็มเข้าใจว่าขึ้นอยู่กับไขมันของร่างกายในบริเวณที่ให้ยา ถ้ามีไขมันน้อยยาน่าจะมีโอกาสดูดซึมได้เร็วกว่า (18) แต่จากการทดลองเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าระดับยาในเลือดของคนอ้วนและคนผอมไม่แตกต่างกัน (19)

การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์นี้ ส่วนมากจะมีการศึกษาในประเทศทางตะวันตก ซึ่งยาจะให้ผลแตกต่างกันมากถ้ามีชาติพันธุ์ต่างกัน นอกจากนั้นยังมีความแตกต่างระหว่างบุคคลอีกด้วย การศึกษาในด้านนี้เท่าที่ผ่านมา เป็นเพียงการพยายามอธิบายผลการทดลองที่ได้เท่านั้น ยังไม่ทราบเภสัชจลนศาสตร์ที่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถจะพยากรณ์ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาได้อย่างถูกต้อง

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระดับของ NET ในน้ำเหลืองเลือด เมื่อให้ยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN ในตำแหน่งร่างกายที่แตกต่างกัน ซึ่งจะเป็นประโยชน์ทางการแพทย์ในแง่การบริการวางแผนครอบครัว และการยอมรับของผู้ใช้บริการ

2. เพื่อศึกษาถึงค่าคงที่ของการขจัดยาออกจากร่างกาย และค่ากึ่งชีวิตของยา อันจะเป็นประโยชน์ในการทำนายถึงระดับยาที่เวลาใด ๆ

3. เพื่อให้แพทย์และผู้ขอรับบริการวางแผนครอบครัวมีโอกาสเลือกใช้ยาได้เหมาะสม