



ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การคุมกำเนิด (Contraception) มีทั้งการคุมกำเนิดชั่วคราว และการคุมกำเนิดถาวรซึ่ง การเลือกใช้การคุมกำเนิดแต่ละชนิดขึ้นกับความจำเป็น และความเหมาะสม การคุมกำเนิดแต่ละ ชนิดจะประกอบด้วยหลายวิธีการด้วยกัน

สำหรับการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ (Post - coital contraception) เป็นวิธีการหนึ่งในการ คุมกำเนิดชั่วคราว เหตุผลที่สำคัญในการเลือกใช้วิธีการคุมกำเนิดวิธีนี้ คือ มีการร่วมเพศโดยไม่ได้ มีการคุมกำเนิดใดๆ มาก่อน อาจจะเป็นการถูกข่มขืนกระทำชำเรา หรือวิธีการคุมกำเนิดที่ใช้อยู่ล้ม เหลว เช่น มีการฉีกขาดของถุงยางอนามัย การใช้ถุงยางอนามัยผิดวิธี (Kosunen, Sihro and Hemminkit, 1997.) ซึ่งการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศนี้จะป้องกันการตั้งครรภ์โดยไม่ได้ตั้งใจใน อเมริกา ได้ถึง 1.7 ล้านคน และป้องกันการทำแท้งได้ถึง 0.8 ล้านคนต่อปี (Glasier and Baird, 1998.) การคุมกำเนิดวิธีนี้ มี 2 วิธีด้วยกัน คือ Yuzpe regimen ซึ่งค้นพบในปี ค.ศ. 1974 ประกอบด้วย ethinylloestradiol 200 ไมโครกรัมกับ DL - norgestrel 2 มิลลิกรัม หรือ ethinylloestradiol 100 ไมโครกรัมรวมกับ levonorgestrel 0.5 มิลลิกรัม หรือ DL - norgestrel 1.0 มิลลิกรัม โดยให้ รับประทาน 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง ครั้งแรกให้รับประทานทันทีหลังมีเพศสัมพันธ์ หรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังการมีเพศสัมพันธ์ ซึ่งครั้งที่ 2 ให้รับประทานอีก 12 ชั่วโมงต่อมา และอีกวิธีหนึ่งเป็น levonorgestrel ขนาด 0.75 มิลลิกรัม ให้รับประทานทันทีหลังการมีเพศสัมพันธ์ หรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังการมีเพศสัมพันธ์ จากการศึกษาขององค์การอนามัยโลก(Grimes et al,1998) พบว่า Yuzpe regimen มีอัตราการตั้งครรภ์ 3.2% และอัตราในการป้องกันการตั้งครรภ์เป็น 57% ในขณะที่ levonorgestrel regimen มีอัตราการตั้งครรภ์ 1.1% และอัตราในการป้องกันการตั้งครรภ์ 85% จากผลการวิจัยนี้ แสดงว่า levonorgestrel regimen มีประสิทธิภาพสูงกว่า Yuzpe regimen และยังพบว่ามีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า

Levonorgestrel (LNG) เป็นโปรเจสตินชนิดหนึ่งที่นิยมนำมาใช้อย่างกว้างขวางในการ คุมกำเนิด ทั้งเป็นส่วนประกอบของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด monophasic หรือ triphasic (Kuhn et al,1992) และยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ ซึ่งสามารถให้โดยวิธีการรับประทานได้ดี มีความแรง ประกอบด้วยฤทธิ์ของโปรเจสตินและฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชายแตกต่างกัน (progestational และ androgenic activities) ขึ้นอยู่กับขนาดที่ให้ด้วย (Nassr et al, 1997)

กลไกในการคุมกำเนิดของ levonorgestrel ประกอบด้วย 3 กลไกหลักด้วยกันดังนี้

กลไกที่ 1 การเปลี่ยนแปลงเยื่อเมือกที่ปากมดลูกให้เหนียวข้นมากขึ้น ทำให้อสุจิผ่านเข้าไปในมดลูกได้น้อยลง

กลไกที่ 2 ป้องกันการตกไข่โดยลดการทำงานของต่อมไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Hypothalamus และ Anterior pituitary) ทำให้ระดับของ FSH และ LH ลดลง ไม่มี LH surge เกิดขึ้น จึงไม่มีการตกไข่

กลไกที่ 3 ลดการทำงานของผนังเยื่อบุมดลูก (endometrium) ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเกิดความผิดปกติ ไม่เหมาะสมในการฝังตัวของไข่ที่ปฏิสนธิ (Coukell and Balfour, 1998)

levonorgestrel มีการดูดซึมที่รวดเร็วและสมบูรณ์จากระบบทางเดินอาหารและไม่พบว่ามี first - pass metabolism (Kuhn et al, 1992 ; Fotherby, 1994) มีค่า bioavailability 85 - 95% (Taubert and Kuhl, 1994) และจับกับโปรตีนในเลือด 2 ชนิด คือ จับกับอัลบูมิน 50% และ SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) เท่ากับ 47.5% (Fotherby, 1995) สำหรับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ t_{max} อยู่ระหว่าง 1-4 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) มีระยะในการกระจายตัว 1 - 3 ชั่วโมง และระยะในการขจัดออก 13 - 20 ชั่วโมง ซึ่งค่าพารามิเตอร์นี้มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล มีการแปรสภาพส่วนใหญ่ที่ตับ ได้เมตาบอไลต์ออกมาในรูปของ sulfate และ glucuronide ซึ่งจะถูกขับออกจากร่างกายส่วนใหญ่ทางปัสสาวะ (Fotherby, 1994 ; Taubert and Kuhl, 1994).

เนื่องจากปัจจุบันในประเทศไทยมีหลายบริษัทผลิตยา levonorgestrel ออกมาจำหน่ายทำให้เกิดปัญหาเรื่องประสิทธิภาพของยาว่าจะเทียบเท่ากับยาดันตำรับที่ผลิตในต่างประเทศหรือไม่ ถึงแม้ว่าปริมาณตัวยาสสำคัญที่อยู่ใน dosage form จะเท่ากันก็อาจจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในปริมาณไม่เท่ากัน เพราะการดูดซึมยาขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ มากมาย เช่น กรรมวิธีในการผลิต สูตรตำรับที่แตกต่างกัน หรือคุณภาพของวัตถุดิบที่ใช้ จึงมีความสนใจศึกษาประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ยา levonorgestrel ที่ผลิตในประเทศไทยจะมีความแตกต่างจากยาดันตำรับที่ผลิตในต่างประเทศหรือไม่ โดยใช้การศึกษาชีวสมมูลมาเป็นเครื่องบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของยา เพื่อนำไปใช้ในการอนุมานได้ว่าผลิตภัณฑ์เหล่านี้มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน และสามารถไปใช้ทดแทนกันได้ ทั้งนี้เพื่อเป็นข้อมูลให้แพทย์และเภสัชกรใช้เป็นหลักเกณฑ์ในการเลือกจ่ายยาที่ถูกต้อง ซึ่งจะต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพและราคาด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาชีวสมมูลของยาเม็ด Levonorgestrel ที่ผลิตในประเทศไทย (ยา B) เปรียบเทียบกับยาเม็ด Levonorgestrel ต้นแบบ (ยา A) โดยอาศัยหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์
2. เพื่อศึกษาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ด Levonorgestrel ในอาสาสมัครหญิงไทยที่มีสุขภาพปกติ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับชีวสมมูลของยาเม็ด Levonorgestrel ของทั้ง 2 ตำรับว่าแตกต่างกันหรือไม่ เพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลในการเลือกใช้ยาทางคลินิกต่อไป
2. ทราบถึงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ด levonorgestrel ในหญิงไทย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย