

บทที่ 4

## วิจารณ์ผลการทดลอง



จากการทดลองให้ Phenobarbital Sodium ในขนาด 37 mg/kg และ DPH ขนาด 125 mg/kg แก่หนูขาวที่กำลังหย่านม (Immature Weanling Rat) ซึ่งเป็นขนาดที่ Levin et al (27), (28) Calhoun (15) ใช้ปรากฏว่าหนูส่วนใหญ่จะตายหรือมีฉี่นั้นก็จะหลับเกือบตลอดเวลาและมีน้ำหนักตัวลดลงมาก ภายหลังจากให้ยาได้เพียง 2 วัน จึงจำเป็นต้องลดขนาดของยาลงเล็กน้อย เป็น Phenobarbital Sodium 30 mg/kg, Diphenylhydantoin 100 mg/kg ตามลำดับ สำหรับยา Chlorpromazine 5 mg/kg, Meprobamate 400 mg/kg และ Ampicillin 125 mg/rat นั้นปรากฏว่าหนูขาวทนต่อยาเหล่านี้ได้ดี จึงใช้ยาต่าง ๆ ในขนาดดังกล่าวข้างต้น ทดลองว่าจะไปมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ Estrogen หรือไม่ โดยใช้ฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของมดลูก (Uterotropic effect) หลังจากให้ Estrogen ทางปากเป็นเวลา 4 ชั่วโมง เป็นเครื่องมือ ซึ่งระยะนี้เป็นระยะที่ Cell มีขนาดใหญ่ขึ้นและ Nuclei ก็อยู่ห่างจากกันมากขึ้น มดลูกจะมีลักษณะบวมแดง (Hyperemia) และมี Fluid ซึ่งอยู่มากเป็นผลให้ Uterine Wet Weight เพิ่มขึ้นและเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า วิธีนี้สะดวกและมีความไว (Sensitive) พอที่จะประเมินหรือสำรวจหาปฏิกริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นกับ Steroids ได้

ผลจากการให้ Phenobarbital Sodium, DPH, Chlorpromazine และ Meprobamate ก่อนให้  $17\beta$ -Estradiol และ Diethylstilbestrol เป็นเวลาติดต่อกัน 3 วัน ปรากฏว่ายาทุกชนิดสามารถลด Uterotropic - Effect ของ  $17\beta$ -Estradiol และ Diethylstilbestrol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1, 3) ซึ่งอาจจะอธิบายได้หลายทางคือ

1. ยาเหล่านี้อาจจะมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการสร้างและการทำงานของ Enzymes ต่าง ๆ ในตับ มีผลให้ร่างกายสามารถทำลาย Estrogen ได้เร็วและมากขึ้น
2. ยาอาจจะมีผลไปลดการดูดซึมของ Estrogen จากทางเดินอาหาร
3. ยาอาจจะมีผลต่อมดลูกของหนูขาวโดยตรง เช่น การให้ Phenobarbital Sodium, เพียงอย่างเดียว จะลด Uterine Wet Weight ได้ (15) ในทางตรงข้าม

การให้ Tolbutamide อย่างเดียวก็สามารถเพิ่ม Uterine Weight ได้ (15) เป็นต้น

4. ยาอาจมีผลต่อระบบประสาทที่มาจากมดลูก (Uterine innervation) เช่น Scopolamine ซึ่งมีฤทธิ์ห้ามการทำงานของ Parasympathetic Nerve สามารถลด Uterotropic Effect ของ Mestranol ได้ (15)

5. ยาอาจจะไปขัดขวางการออกฤทธิ์ของ Estrogen โดยตรง สำหรับ Phenobarbital Sodium นั้น กลไกที่น่าจะเป็นไปได้มากที่สุด คือ การที่ยานี้ไปกระตุ้นการสร้างและการทำงานของ Enzymes ในตับ เพราะมี Evidence ว่า การให้ยาที่มีคุณสมบัติเป็น Enzyme Inducer เช่น Phenobarbital, Chlordane ติดต่อกันนาน ๆ จะไปมีผลให้สัตว์ทำลาย Estrogen ได้เร็วขึ้นและลด Uterotropic Effect ของ Estrogen ได้ (27), (28) นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ Phenobarbital Sod. แก่หนูขาวขนาดเล็ก (Immature Rat) ติดต่อกัน 4 วัน สามารถลด Initial Half Life ของ Estradiol จาก 4 นาที ลงเหลือ 3 นาทีได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Phenobarbital สามารถลด Uterotropic Effect ของ สารสังเคราะห์ Estrogen อื่น ๆ เช่น Mestranol (15) และ Diethylstilbestrol (26) ได้ และยังสามารถลด Uterotropic effect ของ Progestogen บางชนิด เช่น Norethynodrel (15), (28) Norethindrone (26) ได้เช่นกัน แสดงว่า Phenobarbital Sod. สามารถกระตุ้น Enzymes ที่ทำลาย Estrogen และ Progestogen ได้

อย่างไรก็ตาม Phenobarbital Sodium อาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ Endogenous estrogen ด้วยก็ได้ เพราะ Calhoun et al (15) พบว่า การให้ Phenobarbital Sod. เพียงอย่างเดียวจะลด Uterine weight ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังมีรายงานว่า Phenobarbital Sodium สามารถลดจำนวน Estradiol ที่จะไปยังมดลูกได้ (27), (28) และสามารถลดฤทธิ์ในการกระตุ้น Uterine enzymes ต่าง ๆ เช่น Hexokinase, Aldolase, Pyruvate Kinase Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase (G 6 PD) และ 6 PG Dehydrogenase

ของ Estrogen ใดควย (28) ดังนั้นการที่ Phenobarbital Sod. สามารถลด Uterotropic effect ของ 17  $\beta$  - estradiol และ Diethylstilbestrol (DES) ได้อาจจะออกฤทธิ์ผ่านหลายทางดังกล่าวรวมกันก็ได้

นอกจากนี้ผลการทดลองที่ไคยังแสดงว่า การลดขนาดของ Phenobarbital Sod., Diphenylhydantoin (DPH) ที่ใช้ทดลอง ก็สามารถกระตุ้นการสร้างและการทำงานของ Enzymes ในตับได้มากพอ เพราะมีรายงานว่า แม่จะให้ Phenobarbital Sod. 0.25 mg/kg ก็สามารถลด Uterotropic effect ของ Ethinyl - Estradiol - 3 Methyl ether ได้ถึง 33% (28) และผลของการทดลองที่ใช้ขนาดของยาไม่สูงเกินไป น่าจะมีความหมายมากกว่า

ในทำนองเดียวกัน การที่ Diphenylhydantoin, Chlorpromazine และ Meprobamate สามารถลด Uterotropic Response ของ 17- $\beta$  Estradiol และ Diethylstilbestrol ได้ ก็น่าจะเป็นเพราะยาต่าง ๆ เหล่านี้สามารถกระตุ้นการทำงานของ Hepatic Microsomal Enzymes เพราะมี Evidence ว่า การให้ Diphenylhydantoin ติดต่อกันนาน ๆ จะทำให้ Rate of metabolism ของตัวยานี้และยาอื่น ๆ เพิ่มขึ้น (23) เช่น Steroid Hormones, Anticoagulants (23) เช่น Warfarin, Coumerins (23) และ Quinidine (26) เป็นต้น กล่าวคือ ตามปกติพวก Steroid Hormones จะถูกทำลายในตับโดยวิธี Hydroxylation ซึ่งจะให้ Metabolic Product เป็น 6  $\beta$  - Hydroxycortisol และเมื่อให้ Diphenylhydantoin ในหนูตะเภา พบว่าจะมี 6 -  $\beta$  - Hydroxycortisol ที่ขับถ่ายออกมาในปัสสาวะของคนไข้ที่เป็นโรคลมชัก และได้รับการรักษาด้วยยานี้สูงขึ้นกว่าปกติ (22) แสดงว่ายา Diphenylhydantoin (DPH) สามารถกระตุ้น Enzymes ที่ใช้ในการ Hydroxylate Steroids ได้ไม่เพียงแต่ Adrenal Steroids เท่านั้น Sex Steroids คือ Estrogen และ Progesterone ก็จะถูกทำลายได้เร็วขึ้น ถ้าให้ Diphenylhydantoin รวมด้วย ดังเช่น Calhoun et al (15) พบว่า Pretreatment หนูขาวด้วย Diphenylhydantoin สามารถลด Uterotropic effect ของ

Norethynodrel, Mestranol ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ Progestogen,  
Estrogen ใต้ตามลำดับ

สำหรับ Chlorpromazine และ Meprobamate ก็มีผลงานแสดงว่ายาทั้ง  
2 ชนิดนี้ สามารถกระตุ้นการทำงานของ Enzymes ในตับมากมาย เช่น Kato  
และ Chiesara (14) พบว่าหนูขาวที่ได้รับ Chlorpromazine หรือ Meprobamate  
ก่อน จะสามารถทำลาย Pentobarbital ได้เร็วขึ้น ซึ่งจะเห็นได้จากความเข้มข้น  
ของยาใน Serum และสมองลดลง เป็นผลให้ Sleeping Time สั้นลงด้วย และยัง  
มีผู้พบว่า Chlorpromazine สามารถป้องกันอาการตายของเนื้อเยื่อต่อมหมวกไต  
(Adrenal Necrosis) ที่ทำให้เกิดขึ้นโดยให้สารพิษคือ 7, 12, - Dimethyl  
Benzanthracene ในหนูขาวได้ นอกจากนี้ Chlorpromazine ยังสามารถเสริม  
ฤทธิ์ของ Cortisol ในการกระตุ้น Enzyme Tyrosine Transaminase ที่ตับได้  
ด้วย (29) แสดงว่า กลไกในการออกฤทธิ์กระตุ้น Enzymes ของ Cortisol  
และ Chlorpromazine ต่างกัน ซึ่งทั้งหมดนี้ก็เป็น Evidence ที่สนับสนุนผลงาน  
ทดลองครั้งหนึ่งว่า Chlorpromazine ไปมีผลกระตุ้นการทำงานของ Enzymes  
ที่ทำลาย 17  $\beta$  - Estradiol ที่ให้เข้าไปในหนูขาว Uterotropic effect  
ของมันจึงลดลง (ตารางที่ 1) แต่ในทางตรงข้าม Calhoun et al (15)  
กลับพบว่า Chlorpromazine มีผลไปเพิ่ม Uterotropic effect ของ  
Mestranol และได้อธิบายว่า Chlorpromazine มีฤทธิ์ห้ามการทำงานของ Enzyme  
ในตับ โดยอ้างถึงผลการทดลองของ Stizelet al ซึ่งทดลองใน Isolated  
Perfused Rat Liver และพบว่า Chlorpromazine สามารถลดหรือยับยั้ง  
การทำลาย Hexobarbital ได้

การให้ Meprobamate ติดต่อกันนาน ๆ (Chronic Treatment) ก็มี  
ผลกระตุ้นการทำงานของ Enzymes ในตับให้ทำลายตัวมันเองได้เร็วขึ้น ซึ่งเกิด  
การต้านยา และต้องการยาในขนาดที่สูงขึ้นได้ (21), (31) ฤทธิ์ในการกระตุ้น  
Drug Metabolizing Enzymes พบทั้งในคนและหนูขาว ตามปกติ Meprobamate

จะถูกขับออกจากร่างกายในรูปเดิมเพียง 10% ที่เหลือจะเป็น Hydroxy meprobamate และ Glucuronide แสดงว่าการ Hydroxylation และ Conjugation เป็น Pathway ที่สำคัญในการทำลาย Meprobamate ดังนั้นยาอื่น ๆ จะถูกทำลายโดยวิธีนี้ ก็ย่อมจะถูก Metabolise เร็วขึ้นด้วย เช่น Steroids Hormones ต่าง ๆ รวมทั้ง 17  $\beta$  - Estradiol ที่ใช้ทดลองด้วย

ส่วน Ampicillin นั้น เราให้รวมไปกับ Estradiol เลย โดยไม่ได้อ Pretreat สัตว์ทดลองก่อน เพราะมีผู้เสนอแนะว่า Ampicillin อาจจะมีผลทำให้การดูดซึมของ Estrogen จากระบบทางเดินอาหารน้อยลง (10) แต่ก็ยังไม่มีการทดลองแสดงให้เห็นว่า Ampicillin มีผลเช่นนั้นจริง ซึ่งอาจจะแสดงให้เห็นง่าย ๆ โดยคุณผลของ Uterotropic effect ของ Estrogen ในหนูขาวและจากการทดลองที่ได้ค้นปรากฏว่าบางครั้ง Ampicillin ก็มีแนวโน้มที่จะลดผลของ Estrogen แต่บางครั้งก็ไม่มีผลอย่างไร อย่างไรก็ตาม เมื่อรวมผลกันแล้วปรากฏว่า ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ Estrogen ดังตารางที่ 2 ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะ Ampicillin ไม่มีผลลดการดูดซึม Estrogen จากทางเดินอาหาร หรืออาจเป็นเพราะ Bacteria ในลำไส้ยังไม่ถูกทำลายมากพอก็ได้ เพราะตามปกติ Estriol - 3 - Glucuronide จะต้องถูก Hydrolyse โดย Bacteria ในลำไส้ก่อน จึงจะถูกดูดซึมได้ ดังนั้น ถ้าให้ Ampicillin ก่อน Estradiol นานพอ ก็อาจจะสามารถลดการดูดซึมของ Estrogen ได้

จาก Evidence ต่าง ๆ ข้างต้น จะเห็นว่ายา Phenobarbital Sod. Diphenylhydantoin, Chlorpromazine และ Meprobamate ต่างก็มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ/หรือการสร้าง Enzymes ในตับทั้งสิ้น และจากตารางที่ 1, 2 และ 3 จะเห็นว่าตับของหนูขาวแต่ละกลุ่มไม่ได้มีขนาดโตขึ้นเลย ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับ Phenobarbital Sodium และ Diethylstilbestrol ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะ Phenobarbital Sodium เพิ่ม RNA Synthesis และเพิ่มจำนวน Smooth Endoplasmic Reticulum ด้วย แต่ก็ไม่สามารถอธิบายได้ว่า เพราะเหตุใด ตับ

ของหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ Phenobarbital Sodium และ Estradiol จึงไม่มีน้ำหนักหรือขนาดเพิ่มขึ้น ทั้ง ๆ ที่สามารถลดฤทธิ์ของ Estradiol ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากผลของ Estrogen และยาต่าง ๆ ต่อมดลูกและตับแล้ว การวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาผลของยาเหล่านี้ต่อขนาดของ Ovary โดยดูจากน้ำหนัก Ovaries ที่เปลี่ยนแปลงไปควย ปรากฏว่า ทั้ง 17- $\beta$ -Estradiol และ Diethylstilbestrol สามารถเพิ่มขนาดของรังไข่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1, 3) การที่เป็นเช่นนั้นอาจเป็นเพราะ Estrogen ที่ให้เข้าไปในหนูขาวที่เพิ่งหยานม (Immature Rat) มีผลกระตุ้น Hypothalamus และ/หรือ Anterior Pituitary ทำให้หลั่ง FSH ออกมากระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตของ Primary Follicles ในรังไข่ ในทำนองเดียวกับ Preovulatory Estrogen Surge ก็ได้ ส่วนการให้ยาอื่น ๆ ร่วมกับ Estrogen จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Ovarian Weight ไม่นานจน จึงไม่ใช่ผลนี้ในการศึกษาฤทธิ์ของ Estrogen

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นว่ามียาหลายชนิดที่สามารถลดหรือทำลายฤทธิ์ของ Sex Steroids ได้ ไม่ว่าจะเป็น Estrogen หรือ Progestogen และฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิดนี้นิยมใช้รวมกันเป็นยากุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูง ดังนั้น จึงควรที่จะระวังการใช้ยาอื่น ๆ โดยเฉพาะยาต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น รวมทั้งยาเม็ดคุมกำเนิด เพราะอาจทำให้เกิดครรภ์ในระหว่างใช้ยาได้และเมื่อเร็ว ๆ นี้ ก็มีรายงานว่า คนไข้ที่เป็นวัณโรค และใช้ยากุมกำเนิดโดยมาเป็นเวลานานเกิดตั้งครรภ์ขึ้น เมื่อแพทย์ให้ยา Rifampicin ช่วยรักษาวัณโรค (11) หรือมีฉะนั้นก็พบว่า มี Spotting และ Break Through Bleeding มากขึ้น จนกระทั่งเป็นที่ยอมรับทั่วไป (13)

ดังนั้น FDA (Food Drug Administration) จึงให้ใส่คำเตือนในเอกสารกำกับยาของ Rifampicin ทางองค์การอนามัยโลก ก็มีได้ละเลยปัญหาตามนี้ เพราะนอกจากจะมีผลให้ลดอัตราการเพิ่มประชากรที่ไม่สมประกอบควย ผู้วิจัยจึงใช้รูปแบบการทดลองนี้เหมาะสมกว่า โดยให้ยากุมกำเนิดที่นิยมใช้ในคนอันประกอบควย Estrogen

และ Progesterone คือ Ethinyl - Estradiol และ Norgestrel (Microgynon 30 ED) ในขนาดต่ำสุดที่สามารถห้ามการตั้งครรภ์ในหนูขาวได้ (ตารางที่ 4) และให้ Phenobarbital Sodium, Diphenylhydantoin, Chlorpromazine,

Meprobamate และ Ampicillin รวมด้วย ปรากฏว่า ยาทุกชนิดที่นำมาทดลองมีผลทำให้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดของยานี้ลดลง กล่าวคือหนูขาวส่วนใหญ่ จะตั้งครรภ์ได้ ทั้ง ๆ ที่ได้รับยาคุมกำเนิดรวมด้วย แต่หาเพิ่มขนาดของยาคุมกำเนิด ก็สามารถจะป้องกันการตั้งครรภ์ได้เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 5 - 9) แสดงว่า ฤทธิ์ของฮอร์โมนจากยาเม็ดคุมกำเนิดในกระแสโลหิตจะลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Estrogen เพราะมีรายงานว่าคนไข้ที่เคยใช้ยาคุมกำเนิดโดยไม่มีปัญหา เป็นเวลานานเกิดมี Spotting และ Break Through Bleeding เมื่อได้รับ Phenobarbital เพียง 0.05 - 0.1 กรัม/วัน ติดต่อกัน 7 - 10 วัน<sup>(11)</sup> และยังพบว่าในจำนวนคนไข้ 51 รายนี้ เกิดตั้งครรภ์ขึ้น 1 ราย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า คนไข้ที่เป็นโรคลมชักและคุมกำเนิดด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด เกิดตั้งครรภ์ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คนไข้ที่ใช้ยาคุมกำเนิดประเภท Minipill หรือพวกที่มี Estrogen ขนาดต่ำ ๆ หรือบางครั้งก็พบมี Spotting และ Break Through Bleeding มากกว่าปกติ ทั้งนี้ เพราะยา Phenobarbital Sod. และ Diphenylhydantoin ไปกระตุ้นการทำงานของ Enzymes ในตับ ให้ทำลาย Estrogen และ Progesterone ที่ให้เข้าไปได้เร็วกว่าปกติ ยาเม็ดคุมกำเนิดในขนาดปกติจึงมีประสิทธิภพน้อยลง ซึ่งก็สนับสนุนผลการทดลองครั้งนี้ ถ้าเป็นเช่นนี้จริง การเพิ่มขนาดของ Estrogen ก็น่าจะมีประโยชน์ในผู้ที่ต้องใช้ยาหลายชนิดรวมกัน และถ้า Estrogen ถูกทำลายไปเร็วกว่าปกติ จำนวนยาที่เพิ่มขึ้นก็ไม่น่าจะเป็นอันตรายมากกว่าขนาดที่ใช้อยู่ตามปกติ

นอกจากนี้ผลการทดลองที่พบว่าเมื่อให้ Ampicillin ร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิดไป 8 - 10 วัน ก็ยังมีผลให้หนูขาวตั้งครรภ์ขึ้นได้ เช่นเดียวกับที่ Dossetor พบในคนไข้ที่กินยาเม็ดคุมกำเนิดและต้องใช้อmpicillin รักษา Otitis Media เกิดตั้งครรภ์ขึ้นได้<sup>(6)</sup> แสดงว่า Ampicillin จะทำให้การออกฤทธิ์ของยาคุมกำเนิดเสียไปจริง ดังนั้น ยาต้านจุลชีพ (Antimicrobials) อื่น ๆ เช่น Tetracycline,

Sulfonamides และ Penicillin ก็อาจทำให้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดเสียไปได้ โดยกลไกเช่นเดียวกับ Ampicillin และจากผลการทดลองในหนูขาวที่โตเต็มที่แล้วนี้อาจเป็นการยืนยันว่า ถ้าให้ Ampicillin ก่อนให้ Estrogen ในหนูขาวขนาดเล็กนานพอ ก็อาจจะพบว่า Uterotropic Effect ของ Estrogen ลดลงได้

เมื่อเพิ่มขนาดของ Estrogen และ Norgestrel เป็น 0.05 - 0.01 mg/rat ปรากฏว่า แม้จะให้ร่วมกับ Ampicillin และ Chlorpromazine ก็ สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ของหนูขาวได้ 100 % แต่ถ้าให้ร่วมกับ Phenobarbital Sodium หรือ Diphenylhydantoin ก็จะป้องกันการตั้งครรภ์ของหนูขาวได้เพียง 80 % และ 60 % ตามลำดับ เท่านั้น แสดงว่า Diphenylhydantoin ในขนาด เพียง 50 mg/kg สามารถกระตุ้นการทำงานของ Enzymes ในตับ ทำให้หนูขาว สามารถทำลาย Ethinyl - Estradiol และ/หรือ Norgestrel ที่ให้เข้าไปได้ มากกว่า Phenobarbital Sodium, Chlorpromazine และ Ampicillin ที่ให้

ส่วน Meprobamate นั้นปรากฏว่า ขนาดที่ใช้อาจจะมากเกินไป จนมีผล ต่อการเจริญพันธุ์ของหนูขาว เพราะปรากฏว่า หนูขาวที่ได้รับ Meprobamate 400 mg/kg เพียงอย่างเดียว ตั้งครรภ์ได้ 4/5 ถึง 80 % เท่านั้น แต่ผลนี้ก็ยังไม่อาจสรุปได้ในขณะนี้ เพราะกำลังอยู่ในระหว่างพิสูจน์ว่าหนูขาวตัวที่ไม่ตั้งครรถ์นั้น เป็นหมันหรือเป็นเพราะยามีนขนาดมากพอที่จะไปยับยั้งการตกไข่ อย่างไรก็ตาม

Meprobamate ขนาดนี้ ก็สามารถจะลดประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดของ Ethinyl - Estradiol และ Norgestrel ลงได้มากพอ (ตารางที่ 9) ซึ่งถ้า Meprobamate ในขนาดที่ใช้เองสามารถลดการเจริญพันธุ์ได้จริง การให้ร่วมกับ Norgestrel และ Ethinyl - Estradiol น่าจะป้องกันการตั้งครรภ์ของหนูขาวได้ดีขึ้น

สรุปแล้วจะเห็นว่า ยาทุกชนิดที่นำมาศึกษาวิจัยครั้งนี้ คือ Phenobarbital Sod. และ Diphenylhydantoin, Chlorpromazine, Meprobamate และ Ampicillin ต่างก็สามารถทำให้ระดับของฮอร์โมนเพศที่ให้เข้าไปเพื่อคุมกำเนิดถูก คุ้ยเคี้ยวและสลายโดยตับ หรือถูกทำลาย และ/หรือขับถ่ายออกจากร่างกายเร็ว ขึ้นและมากขึ้น อันเป็นผลให้ระดับของฮอร์โมนในกระแสโลหิตลดลง จนไม่เพียงพอ



ที่จะไปกดหรือยับยั้งการทำงานของ Hypothalamus และ/หรือ Pituitary ได้  
หนูขาวบางตัวจึงตั้งครรถ์ได้ เมื่อให้ยาเหล่านี้รวมไปกับยาเม็ดคุมกำเนิด ปฏิกริยา  
ระหว่างยาที่เกิดขึ้นนี้อาจแก้ไขได้โดยเพิ่มขนาดของฮอร์โมนเพศที่ให้แก่เขาไป ซึ่งเป็นการ  
พิสูจน์โดยทางอ้อมว่าระดับของฮอร์โมนที่ให้แก่เขาไปรวมกับยาเหล่านี้ลดต่ำกว่าเมื่อให้  
ยาเม็ดคุมกำเนิดเพียงอย่างเดียว