

บทที่ 1

บทนำ



ปัญหาการเพิ่มของประชากร นับเป็นปัญหาสำคัญที่สุดปัญหาหนึ่งของโลกในขณะนี้ ซึ่งมีนักวิทยาศาสตร์เป็นจำนวนมากให้ความสนใจ ค้นคว้า หาวิธีการต่าง ๆ ที่จะนำมาซึ่งการควบคุมอัตราการเกิดของพลโลกให้สัมพันธ์กับสภาวะแวดล้อมที่เป็นอยู่ และในบรรดาวิธีการคุมกำเนิดแบบชั่วคราวอันเป็นที่ยอมรับและใช้กันอยู่ทุกวันนี้ นับว่ายามีเม็ดคุมกำเนิดเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดและมีผู้นิยมใช้กันมากที่สุด ประมาณว่ามีสตรีมากกว่า 50 ล้านคนทั่วโลกใช้วิธีนี้<sup>(1)</sup> ในประเทศไทย จากการสำรวจการเลือกใช้วิธีคุมกำเนิดของผู้มารับบริการวางแผนครอบครัว ของศูนย์บริการสาธารณสุข กรุงเทพมหานคร พบว่าร้อยละ 61 ของวิธีคุมกำเนิดที่เลือกใช้เอง เป็นยาเม็ดคุมกำเนิด<sup>(2)</sup>

นับตั้งแต่ Pincus และคณะ ได้ทำการทดลองใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (Combined pills) ซึ่งประกอบด้วย เอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรน ในปี ค.ศ. 1955 เป็นต้นมา<sup>(3)</sup> ก็ได้มีการศึกษาและปรับปรุงขนาดของเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในยาเม็ดคุมกำเนิด จนกระทั่งมีขนาดน้อยที่สุด เพื่อลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากตัวยาทั้งสอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากเอสโตรเจน ในขณะที่เดียวกันก็ยังคงมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดอยู่ ในปี ค.ศ. 1963 Goldzieher และคณะ ได้เสนอยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดใหม่ คือ ชนิดซีควเอนเชียล พิล (Sequential pills)<sup>(4)</sup> ซึ่งยา 14-16 เม็ดแรกจะมีเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว และใน 5-6 เม็ดหลังจะเป็นเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนร่วมกัน เพื่อเลียนแบบธรรมชาติรอบเดือนของสตรี แต่ไม่ได้รับความนิยมเพราะเกิดอาการข้างเคียงได้มาจากเอสโตรเจนและผลการใช้ล้มเหลวในอัตราสูง ในปี ค.ศ. 1965 Rudel และคณะ<sup>(5)</sup> พบว่าโปรเจสเตอโรนอย่างเดียว ที่เรียกว่ามินิพิล (Minipill) ให้ผลในการป้องกันการตั้งครรภ์ได้สูงพอสมควร แต่มีข้อเสียหลายอย่าง เช่น การผิดปกติของรอบเดือน การตั้งครรภ์นอกมดลูก นอกจากนี้ประสิทธิภาพการคุมกำเนิดยังต่ำกว่าแบบ

ฮอร์โมนรวมด้วย ดังนั้นยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้กันแพร่หลายทั่วไปในปัจจุบันนี้ จึงเป็นแบบ  
ฮอร์โมนรวมที่มีเอสโตรเจนน้อย

แม้ยาเม็ดคุมกำเนิดจะมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการตั้งครรภ์ แต่ก็พบเสมอ  
ว่า ผู้ที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดอยู่เกิดตั้งครรภ์ขึ้น ซึ่งอาจสรุปได้ว่ามีสาเหตุสำคัญ 2  
ประการดังนี้

### 1. วิธีการใช้ผิดพลาด

1.1 ความคลาดเคลื่อนในการรับประทานยา หรือ สัมรับประทาน ดังได้  
กล่าวแล้วว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมในปัจจุบัน มีปริมาณของฮอร์โมนในขนาด  
น้อยที่สุดที่ยังคงให้ประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ ยาแต่ละเม็ดย่อมมีประสิทธิภาพ  
ในเวลาอันจำกัด เมื่อไม่รับประทานยาเม็ดต่อไปในเวลาที่กำหนดไว้ ก็อาจทำให้ปริมาณ  
ฮอร์โมนทั้งสองชนิดในร่างกายลดลงจากระดับที่สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ ประสิทธิภาพการคุมกำเนิดย่อมไม่คงที่

1.2 อาการข้างเคียงที่เกิดจากการรับประทานยา หรือ โรคแทรกซ้อนอื่น  
ที่เกิดขึ้นระหว่างรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด ซึ่งมีผลให้เกิดการสูญเสียยาไปจากร่างกาย  
เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียน หรือ ท้องร่วง

1.3 การรับประทานยาระบายชนิดต่าง ๆ ซึ่งทำให้ยาเม็ดคุมกำเนิดส่วน  
หนึ่งถูกขับออกจากร่างกายพร้อมกับอุจจาระ นอกเหนือไปจากปฏิกิริยาการขยับถ่ายธรรมชาติ  
ที่เกิดขึ้นในร่างกาย

### 2. ความล้มเหลวอันเกิดจากยา

2.1 เนื่องจากปริมาณเอสโตรเจน เอธินิล เอสตราไดออล (Ethinyl  
estradiol) ในยาเม็ดคุมกำเนิดแต่ละเม็ด เกี่ยวข้องกับอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับ  
ผู้รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดได้มาก จึงถูกนำมาใช้ในปริมาณน้อยที่สุดที่ให้ผลในการป้องกัน  
การตั้งครรภ์ อาจจะมีปริมาณน้อยถึง 50 หรือ 30 ไมโครกรัม และเอสโตรเจนเองก็ช่วย  
เพิ่มประสิทธิภาพของโปรเจสทินที่ใช้ร่วมกัน เมื่อเกิดความคลาดเคลื่อนขึ้นในเม็ดยา เช่น

ความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากกรรมวิธีการผลิต ก็อาจทำให้ร่างกายได้รับฮอร์โมนทั้งสองชนิดในปริมาณต่ำกว่าที่เพียงพอต่อการคุมกำเนิด

2.2 ปฏิกริยาระหว่างยาเม็ดคุมกำเนิด กับยาอื่นที่ได้รับเพื่อการรักษาโรค ระหว่างที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดอยู่ ซึ่งมีผลให้ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดลดลง

แม้แต่ยาระบายชนิดน้ำมันแร่ (Mineral oil) ก็มีผู้ตั้งข้อสงสัยกันว่า ทำให้การดูดซึมของยาเม็ดคุมกำเนิดเข้าสู่ร่างกายลดลงได้<sup>(6)</sup>

ปฏิกริยาระหว่างยาเม็ดคุมกำเนิด กับยาอื่นที่มีผลให้มีเลือดออกระหว่างรอบเดือน หรือตั้งครรถ์ขึ้นนั้น มักเกิดเมื่อใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีปริมาณฮอร์โมนน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาที่มีเอสโตรเจนน้อยกว่า 50 ไมโครกรัม<sup>(7)</sup>

ในปัจจุบัน แพทย์ส่วนใหญ่นิยมที่จะให้สตรีรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีปริมาณฮอร์โมนรวม (Total steroid) ในขนาดน้อยที่สุด โดยมีเอสโตรเจนในขนาด 50 ไมโครกรัม หรือน้อยกว่านี้<sup>(8)</sup> นอกจากนี้การที่ยาเม็ดคุมกำเนิดมี แพทย์จะแนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยา ที่มีฮอร์โมนมากขึ้น นอกจากนี้การที่ยาเม็ดคุมกำเนิดมี ปริมาณฮอร์โมนน้อยลงเท่าใด โอกาสที่จะเกิดปฏิกริยากับยาอื่นก็เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจน 30 ไมโครกรัม หรือน้อยกว่านี้

ยาในกลุ่มใหญ่ที่เกิดปฏิกริยากับยาเม็ดคุมกำเนิดแล้ว ทำให้ประสิทธิภาพยาเม็ดคุมกำเนิดต้อยลงนั้น ที่นับว่าใช้แพร่หลายมากที่สุดในหมู่ประชาชนคือ ยาในกลุ่มยารักษาโรคติดเชื้อ (Anti-infective agents) ได้แก่ยาปฏิชีวนะ ซึ่งแอมพิซิลลินนั้นเป็นปฏิชีวนะชนิดหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคอย่างกว้างขวางและรู้จักกันทั่วไป โดยอาจได้รับตามใบสั่งแพทย์ หรือซื้อรับประทานเองจากร้านขายยา

มีรายงานการตั้งครรถ์ในสตรีที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดอยู่ และได้รับประทานแอมพิซิลลินร่วมไปด้วย<sup>(9)</sup> จากการวิจัยในกลุ่มสตรีที่ตั้งครรถ์อยู่แล้ว พบว่า แอมพิซิลลิน และเพนิซิลลิน ทำให้ปริมาณเมตาบอไลต์ของเอสโตรเจนที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ

ลดลง (10, 11, 12, 13, 14) เชื่อว่าแอมพิซิลลินและยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ไปรบกวนระบบการไหลเวียนของลำไส้ย่อยดี เมตาบอไลต์ (steroid metabolites) ในตับและลำไส้ (Enterohepatic circulation) ทำให้ปริมาณเอสโตรเจนในพลาสมาลดลง โดยไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อจุลินทรีย์ที่อยู่ตามปกติ (normal flora) ในทางเดินอาหาร ซึ่งเชื้อจุลินทรีย์ที่อยู่ตามปกติมีความสำคัญต่อระบบการไหลเวียนในตับและลำไส้และการขับถ่ายเอสโตรเจนออกทางปัสสาวะ (7, 15) เมื่อแอมพิซิลลินมีผลต่อเชื้อจุลินทรีย์ในลำไส้ ก็ทำให้เอสโตรเจนถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางอุจจาระเพิ่มมากขึ้น (15)

แม้จะมีรายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาของยาเม็ดคุมกำเนิด กับแอมพิซิลลิน แต่ก็ไม่มี การวิจัยโดยตรงในสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์ ทั้งนี้ปัญหาทางจริยธรรมนับเป็นปัญหาใหญ่ เพราะสตรีที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดย่อมไม่ประสงค์ที่จะตั้งครรภ์ ดังนั้นในขณะนี้จึงยังไม่มีงานวิจัยเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยา 2 ชนิดนี้ในสตรี

เพื่อเป็นการศึกษา โดยตรงถึงปฏิกริยาระหว่างยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน และแอมพิซิลลินตลอดจนผลที่มีต่อประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดในการป้องกันการตั้งครรภ์ ที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิต จึงได้นำปัญหานี้มาวิจัยในหนู (Rats) ซึ่งเป็นสัตว์ทดลองที่นิยมใช้ในงานวิจัยเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์มากที่สุด (16) เพราะนอกจากจะเป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมแล้ว วงจรการสืบพันธุ์ (reproductive cycle) ของหนูที่เรียกว่า วงจรอีส്ടรัส (estrus cycle) นั้นยังสั้นเพียง 4-5 วัน และสังเกตการเปลี่ยนแปลงในระยะต่าง ๆ ของวงจร (cycle) ได้ชัดเจนจากเทคนิคการป้ายช่องคลอดในขณะที่วงจรการสืบพันธุ์ของคนซึ่งเรียกว่ารอบเดือน (menstrual cycle) นั้น กินเวลาถึง 28 วัน และการเปลี่ยนแปลงในระยะต่าง ๆ ของรังไข่และมดลูกก็สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผนังช่องคลอด (vaginal epithelium) เช่นกัน

วงจรอีส്ടรัสในหนูนั้น แบ่งได้เป็น 4 ระยะ (16, 17) คือ

1. อีส്ടรัส (Estrus) เป็นระยะที่เรียกว่า ฮีท (heat) กินเวลา 9-15 ชั่วโมง เป็นระยะที่มีไข่ตกและยอมให้หนูเพศผู้ผสมพันธุ์ได้ ถ้าทำการป้ายช่องคลอดระยะนี้

จะพบเซลล์ไม่มีนิวเคลียสที่เรียกว่า คอรันิไฟต์ เซลล์ (cornified cells)

2. เมทอัสตรัส (Metestrus) กินเวลา 10-14 ชั่วโมง เป็นระยะหลังจากมีไข่ตก จะพบคอรันิไฟต์และอิพิทีเลียล เซลล์ (epithelial cells) จำนวนมาก มีเม็ดโลหิตขาว (leucocytes) แทรกอยู่ทั่วไป

3. ไดอัสตรัส (Diestrus) กินเวลา 60-70 ชั่วโมง เซลล์ส่วนใหญ่ที่พบเป็นเม็ดโลหิตขาว อาจพบอิพิทีเลียลเซลล์บ้าง

4. โปรอัสตรัส (Proestrus) เป็นระยะก่อนเกิดฮีทครั้งต่อไป เซลล์ที่พบส่วนใหญ่เป็นอิพิทีเลียลเซลล์ที่มีนิวเคลียส ซึ่งอาจจะอยู่เป็นเซลล์เดี่ยว ๆ หรือ อยู่รวมกันเป็นกลุ่ม

ในการวิจัย จะป้อนยาเม็ดคุมกำเนิดแก่หนูเพศเมียเลียนแบบการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดของสตรี ขณะเดียวกัน หนูอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับการป้อนยาแอมพิซิลลินร่วมไปด้วย ป้อนยาให้แก่หนู 3 วงจรอัสตรัสของหนู ก่อนที่จะให้ผสมกับหนูเพศผู้ ทั้งนี้เพื่อให้แน่ใจว่าหนูเพศเมียนั้นได้รับฮอร์โมนจากยาเม็ดคุมกำเนิดในปริมาณที่มากพอที่จะมีระดับฮอร์โมนในเลือดคงที่ ที่จะป้องกันการตั้งท้องได้ เมื่อให้ผสมกับหนูเพศผู้แล้ว รอดูผลการตั้งท้องของหนูในแต่ละกลุ่ม โดยคาดว่าผลที่ได้จากการวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อสตรีที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดในข้อที่ว่า ยาอื่น ๆ ที่รับประทานเพื่อการรักษานั้น อาจเกิดปฏิกริยากับยาเม็ดคุมกำเนิดที่รับประทานอยู่ได้ ซึ่งจะยังผลให้มีการเปลี่ยนแปลงในประสิทธิภาพของยา เพื่อจะได้ระมัดระวังในการใช้ยาหลายประเภทร่วมกัน ตลอดจนจะได้มีโอกาสรักษาแก้ไขความผิดปกติอันเกิดจากปฏิกริยานั้น ๆ ได้ ก่อนที่จะเกิดผลอันไม่พึงประสงค์