

บทที่ 2 เอกสารและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันประชากรโลกมีจำนวนมาก ซึ่งครบ 6 พันล้านคนไปเมื่อต้นเดือนตุลาคม ปี พ.ศ. 2542 และคาดว่าจะเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ ส่วนใหญ่อัตราการเกิดสูงในประเทศที่กำลังพัฒนา เนื่องจากความเจริญที่เปลี่ยนแปลงจากระบบเกษตรกรรมมาเป็นระบบอุตสาหกรรม และระบบการแพทย์ และสาธารณสุขที่พัฒนาขึ้น

สำหรับประเทศไทย พบว่าจำนวนประชากรเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เช่นกัน จากปี พ.ศ. 2518 มีจำนวนประชากรทั้งหมด 42,391,454 คน แยกเป็นประชากรเพศชาย 21,359,489 คน และประชากรเพศหญิง 21,031,965 คน หลังจากนั้นประมาณ 12 ปี ในปี พ.ศ. 2530 พบว่าจำนวนประชากรเพิ่มขึ้นเป็น 53,873,172 คน ซึ่งมีประชากรเพศชายมากกว่าเพศหญิงเช่นเดิม และในปี พ.ศ. 2542 ประมาณเดือนสิงหาคม ประเทศไทยมีประชากรมากถึง 61,855,900 คน (กระทรวงมหาดไทย, สำนักงานสถิติแห่งชาติ, 2542) และยังมีการคาดการณ์ว่าจำนวนประชากรของประเทศไทยจะเพิ่มจำนวนเป็น 65.94 ล้านคนในปี พ.ศ. 2550 และมากถึง 70.50 ล้านคนในปี พ.ศ. 2563 (กระทรวงมหาดไทย, สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ, 2540) จากการเพิ่มขึ้นของจำนวนประชากร มีผลกระทบทำให้เกิดปัญหาต่างๆ มากมาย ทั้งการขาดบริการด้านสาธารณสุข ขาดแคลนด้านการศึกษา อาหาร ที่อยู่อาศัย อาจทำให้เกิดปัญหาทางสังคมต่างๆ ตามมา จึงมีความจำเป็นต้องมีการคุมกำเนิดโดยเฉพาะประเทศที่กำลังพัฒนา

การคุมกำเนิด (Contraceptives) แบ่งได้ดังนี้ (สุนา ชมพูทวีป, 2541)

1. การคุมกำเนิดชั่วคราว

เป็นการป้องกันการเกิดบุตรที่ไม่ปรารถนา หรือเว้นช่วงการมีบุตรในระยะที่เหมาะสม ซึ่งยังแบ่งได้

1.1 ฮอร์โมนคุมกำเนิด (hormonal contraceptives)

1.2 การคุมกำเนิดแบบชั่วคราววิธีอื่น

2. การคุมกำเนิดถาวร

เป็นการป้องกันการตั้งครรภ์อย่างถาวรและไม่สามารถจะกลับมีบุตรได้อีก ได้แก่ การทำหมันหญิง และการทำหมันชาย

จากที่ได้ทราบมาแล้วว่า การคุมกำเนิดมีหลายชนิดด้วยกัน ในที่นี้จะมุ่งประเด็นมาที่การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ (Postcoital Contraceptives) ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดดังนี้

การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ (Postcoital Contraceptives)

การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ (Postcoital Contraceptives) เป็นวิธีการหนึ่งในการคุมกำเนิดชั่วคราว ซึ่งมีเหตุผลที่สำคัญในการเลือกใช้วิธีการคุมกำเนิดวิธีนี้ต่างๆ กันไป ดังนี้

เหตุผลในการเลือกใช้การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ

1. ป้องกันการตั้งครรภ์ที่ไม่ต้องการจากการร่วมเพศ โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดใดๆ มาก่อน เช่น การถูกข่มขืนกระทำชำเรา
2. วิธีการคุมกำเนิดที่ใช้ยูลัมเหลว เช่น มีการฉีกขาดของถุงยางอนามัย การใช้ถุงยางอนามัยผิดวิธี สัมรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด (Filshie M and Guillebaud J, 1989; Kosunen, Sihro and Hemminkit, 1997)-

ชนิดของการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ

1. "morning - after" pill

สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดด้วยกัน คือ

1.1 ชนิดที่ประกอบด้วยเอสโตรเจนที่เป็นสเตียรอยด์ และไมใช่สเตียรอยด์ (steroidal and non - steroidal oestrogens) ขนาดสูง

1.2 ชนิดที่ประกอบด้วยโปรเจสโตเจน และเอสโตรเจนขนาดต่ำ

ยาชนิดนี้จะต้องให้หลังจากมีการร่วมเพศ 48 - 72 ชั่วโมง ซึ่งมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ คลื่นไส้ และอาเจียน ให้ผลในการรักษาที่ค่อนข้างแตกต่างกันในแต่ละบุคคล มีอัตราการล้มเหลว 0 - 5 %

2. ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศเฉพาะเอสโตรเจน

ผู้ที่คิดค้น คือ Morris และ Van Wagenan เอสโตรเจนที่นำมาใช้เป็นเอสโตรเจน

สังเคราะห์และกึ่งสังเคราะห์ ส่วนใหญ่จะให้ในขนาดสูง และระยะเวลาในการให้ 3 – 5 วันแต่ก็ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ คลื่นไส้ และอาเจียน เช่นเดิม

- 2.1 Diethylstilboestrol (DES)
- 2.2 Conjugated equine oestrogens (CEE)
- 2.3 Ethinyloestradiol (EE)
- 2.4 Depot oestrogens

ประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดที่มีเฉพาะเอสโตรเจน การที่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดที่มีเฉพาะเอสโตรเจน แต่ละประเภทเป็นการยาก จึงจะกล่าวถึงประสิทธิภาพของแต่ละชนิดและเปรียบเทียบประสิทธิภาพในบางชนิดเท่านั้น

- Diethylstilboestrol ในขนาด 50 มิลลิกรัม มีอัตราการล้มเหลว (failure rates) 0 – 0.8%
- Ethinyloestradiol ซึ่งถูกพัฒนาให้เป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่มีประสิทธิภาพสูงสุด มีอัตราการล้มเหลว 0 – 0.6%
- Conjugated equine oestrogens เปรียบเทียบกับ Ethinyloestradiol ในขนาด 5 มิลลิกรัม พบว่า Conjugated equine oestrogens มีประสิทธิภาพต่ำกว่า และมีอัตราการล้มเหลว 1.4%

ผลข้างเคียงของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดที่มีเฉพาะเอสโตรเจน มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นมากมายในยาคุมกำเนิดชนิดนี้ ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ คลื่นไส้ อาเจียน ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ คัดตึงเต้านม, ปวดศีรษะ, ขาดความตั้งใจ, ง่วงซึม, menorrhagia และ ปวดท้อง

3. ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ ที่มี estrogen และ progestogen

เป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศเป็นที่นิยมและได้รับการยอมรับมาก ซึ่งยาที่มีทั้งเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจน ชนิดที่เป็น ethinyloestradiol และ norgestrel ได้ใช้มาตั้งแต่ทศวรรษที่ 70 และมีผลงานเกี่ยวกับการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศตีพิมพ์ออกมา ขนาดของเอสโตรเจน และโปรเจสโตเจน คือ dl – norgestrel 1 มิลลิกรัม และ ethinyl – oestradiol 100 ไมโครกรัม ให้รับประทาน 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง และจะต้องให้หลังจากมีการร่วมเพศภายใน 72 ชั่วโมง และอีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจจะเป็นเอสโตรเจนที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์ คือ dienestrol กับ ethynodial diacetate พบว่ามีอัตราการล้มเหลวน้อยกว่า 1%

ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาชนิดผสมระหว่างเอสโตรเจนกับโปรเจสโตโรน คือ คลื่นไส้ และอาเจียน ผลเป็นดังนี้ คลื่นไส้ พบเป็นจำนวน 25 – 66% และ อาเจียน มีจำนวน 5 – 24 % ซึ่งไม่มีความแตกต่างจากการใช้ยาที่เป็นสเตียรอยด์ (steroid) หรือชนิดที่เป็นแคปซูล การให้ยาแก้คลื่นไส้ ร่วมกับการให้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ บางการศึกษาบอกว่าสามารถลดจำนวนและความรุนแรงของอาการคลื่นไส้ลงได้ ทั้งในยาชนิดผสมและยาที่มีเฉพาะเอสโตรเจน อย่างไรก็ตามยาแก้คลื่นไส้ อาจจะทำให้ฮอร์โมนโปรแลคติน (prolactin) เพิ่มขึ้น จากผลของการเป็นสารสเตียรอยด์ ซึ่งจะทำให้เกิดผลข้างเคียงขึ้นเฉพาะในวันแรกของการใช้ยา

จากที่กล่าวไว้ว่ายาคูมกำเนิดชนิดผสมระหว่างเอสโตรเจนกับโปรเจสโตโรนมีการนำมาใช้ตั้งแต่ทศวรรษที่ 70 ยาชนิดนี้ถูกนำมาใช้มากกว่ายาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดอื่นๆ เนื่องจากด้วยประสิทธิภาพเพื่อเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่นๆ ซึ่งมีหลายด้านด้วยกัน ดังนี้

1. สามารถลดอุบัติการณ์ของผลข้างเคียง และภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงลงได้
2. มีความปลอดภัย
3. ราคาถูก และสะดวกในการใช้

ขนาดของ ethinylloestradiol ที่ใช้ในยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่มีเฉพาะเอสโตรเจน คือ 25 มิลลิกรัม (2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน) ซึ่งขนาดที่ใช้นี้เท่ากับขนาดที่ใช้ในยาคุมกำเนิดชนิดผสม 30 ไมโครกรัมต่อเดือน เป็นเวลา 3 ปี หรือขนาด 50 ไมโครกรัม เป็นเวลา 2 ปี ในทางตรงกันข้ามยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดผสมระหว่างเอสโตรเจนกับโปรเจสโตโรน ขนาดของเอสโตรเจนที่ใช้มีจำนวนน้อยกว่ายาคุมกำเนิดชนิดผสม 30 ไมโครกรัมต่อเดือนที่ให้เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ หรือขนาด 50 ไมโครกรัมต่อเดือน ที่ให้เป็นเวลา 4 วัน ไม่เพียงแต่ขนาดของยาที่ลดลงเท่านั้น แต่ระยะเวลาของการได้รับยาของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดผสมยังลดลงถึง 1 ใน 5 ของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดที่มีเฉพาะเอสโตรเจนด้วย ซึ่งส่งผลให้ระยะเวลาของการเกิดผลข้างเคียง คือ คลื่นไส้และอาเจียนลดลงด้วย จะทำให้ผู้ที่ต้องได้รับยาชนิดนี้ให้ความร่วมมือและได้รับยาอย่างครบถ้วน

4. ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่มีเฉพาะโปรเจสโตโรน

ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดนี้ถูกใช้เป็นวิธีในการคุมกำเนิด ซึ่งวิถีทางในการใช้จะเป็น ดังนี้ คือ จำนวนยาทั้งหมดที่ให้ในแต่ละรอบประจำเดือนจะขึ้นอยู่กับจำนวนของการร่วมเพศ การจำกัดจำนวนของยาจะต้องจำกัดจำนวนของการร่วมเพศ และอัตราการล้มเหลวจะสูงขึ้น เมื่อจำนวนของการร่วมเพศมากขึ้น แต่จำนวนยาที่ได้รับลดลง ประโยชน์จากการให้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศควบคู่ไปกับการร่วมเพศจะทำให้ได้รับความร่วมมือมากขึ้น และการลิ้มรับประทานยาลดลง โปรเจสโตโรนชนิดต่างๆ เช่น quingestanol acetate และ d – norgestrel ถูกนำมาประเมินและใช้เป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ แต่ยาที่มีขายในท้องตลาด คือ levonorgestrel ซึ่งมี

ขายอยู่ที่อังกฤษ โดยใช้ชื่อว่า "Postinor" ขนาดสูงสุดที่สามารถให้ได้ของ Postinor คือ 3 มิลลิกรัม ต่อรอบประจำเดือน ซึ่งแต่ละเม็ดจะประกอบด้วย levonorgestrel ขนาด 0.75 มิลลิกรัม วิธีการใช้ คือ สามารถรับประทานครั้งแรก 8 ชั่วโมง ในปี ค.ศ. 1983 ยาเม็ดคุมกำเนิดหลังร่วมเพศถูกขายไป 303,000 เม็ด ที่ประเทศอังกฤษ การจำกัดจำนวนของยาที่ได้รับต่อเดือน ต้องไม่เกิน 4 ครั้ง เนื่องจาก การให้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศจะให้เฉพาะในรายที่มีการร่วมเพศเท่านั้น และการได้รับ ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศบ่อยๆ จะเสี่ยงต่อการมีเลือดออกจากมดลูกสูง

จากการศึกษาเมื่อ ค.ศ. 1985 ในผู้หญิง 259 คน ที่มีการใช้ levonorgestrel เป็นยาคุมกำเนิดหลังการร่วมเพศซ้ำ ระหว่างที่มีการตกไข่ในรอบประจำเดือน พบว่ามีอัตราการล้มเหลว 0.8 % ถึงอย่างไรก็ตาม เนื่องจากผลข้างเคียงที่พบ คือ ความเปลี่ยนแปลงของการมีประจำเดือน 21 %, คลื่นไส้ และปวดศีรษะ 20% ทำให้ผู้ใช้ไม่ค่อยนิยมใช้ในการคุมกำเนิด สาเหตุที่ทำให้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ ชนิดที่มีเฉพาะโปรเจสโตรเจนไม่ค่อยเป็นที่นิยม เนื่องจากต้องให้ในขนาดสูง และจากการที่ต้องใช้ยาในขนาดที่สูง จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของประจำเดือน และรอบของ ประจำเดือนผิดปกติไป เช่นเดียวกับผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และคัดตึงเต้านม ในหลายวัฒนธรรม เมื่อมีการร่วมเพศแล้วได้รับยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ จะทำให้ประจำเดือนผิดปกติไป ซึ่งไม่เป็นที่ยอมรับ ดังนั้นความร่วมมือในการรับประทานยาให้ถูกต้องและครบถ้วนอาจจะ ลดลงไป

levonorgestrel ถูกใช้เป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ ซึ่งขนาดที่ใช้คือ 0.6 มิลลิกรัม ซึ่งต้องให้ภายใน 12 ชั่วโมง หลังจากมีการร่วมเพศ ได้มีการเปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ใช้ levonorgestrel 205 คน กับผู้ที่ใช้ยาสีผสมระหว่าง ethinylloestradiol – norgestrel 525 คน พบอัตราการ ตั้งครรภ์เป็น 2.9% และ 1.9% ตามลำดับ

5. การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดห่วงคุมกำเนิด

Lippers และคณะ (1976) รายงานว่าการใส่ห่วงคุมกำเนิดชนิด Copper T ในผู้หญิง 97 คน ที่มีการร่วมเพศโดยไม่มีการคุมกำเนิด ภายใน 5 วัน พบว่าผู้หญิงทุกคนไม่มีการตั้งครรรภ์ เกิดขึ้น ต่อมาได้มีการรายงานเพิ่มเติมว่า มีผู้ใช้ห่วงคุมกำเนิดชนิด Copper 7 เป็นจำนวน 202 คน และจากจำนวนทั้งหมดนี้มี 5 คน ที่ใส่ห่วงคุมกำเนิดหลังจากที่มีการร่วมเพศ 6 – 7 วัน ซึ่งผลก็พบว่าไม่มีการตั้งครรรภ์ ตั้งแต่มีการใช้ห่วงคุมกำเนิดเป็นการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศมาประมาณ 1300 คน นับว่ามีเพียงรายเดียวที่มีความล้มเหลว (Black T.R., Goldstuck N.D. and Spence; Van S.M.R. and Haspels AA. ,1981; Guillebaud J, Kubba A.A. and Rowlands S, 1986) ทำให้ การคุมกำเนิดหลังการร่วมเพศชนิดห่วงคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพสูง วิธีการนี้สามารถนำไปใช้ใน กรณีที่มีการร่วมเพศหลายครั้งได้ ซึ่งการใส่ห่วงคุมกำเนิดสามารถทำได้ทุกวันของรอบประจำเดือน จนถึงวันที่ 5 หลังจากมีการตกไข่ และในกรณีที่มีข้อห้ามในการให้เอสโตรเจนก็สามารถนำวิธีการ

ใส่ห่วงคุมกำเนิดมาใช้ได้เช่นกัน เมื่อการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดนี้ใช้นานกว่า 72 ชั่วโมง หรือมีการขอใช้การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดนี้ เป็นการคุมกำเนิดชั่วคราวต่อ ไม่ควรที่จะให้ใช้ในรายที่มีอายุน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีการร่วมเพศสำส่อน อาจจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น การติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน (Pelvic Inflammatory Disease) ซึ่งอาจจะเป็นการเกิดขึ้นใหม่ หรือพัฒนาจากเดิมให้มีความรุนแรงมากขึ้น การระมัดระวังเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนในผู้ที่ได้รับการคุมกำเนิดชนิดหลัง คือการเลือกใช้เฉพาะบุคคลที่มีความเสี่ยงต่ำ แล้วสนับสนุนให้ใช้เป็นการคุมกำเนิดชั่วคราวต่อไป หรืออีกกรณีหนึ่ง เอาห่วงคุมกำเนิดออกหลังจากที่มีประจำเดือนครั้งต่อไป จะช่วยอัตราเสี่ยงลง และช่วยลดความวิตกกังวลของผู้ใช้ลงด้วย สำหรับชนิดของห่วงคุมกำเนิดที่นำมาใช้ ได้แก่ Cu - 7, Cu - T 200, ML - Cu 250 และ ML - Cu 375

ปัญหาที่พบสำหรับการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดห่วงคุมกำเนิด คือ ความเจ็บปวดขณะที่ใส่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่อายุน้อย ไม่เคยมีบุตร และผู้ที่ไม่ได้เตรียมตัวสำหรับการคุมกำเนิดวิธีนี้ ในบางรายจึงมีการใช้ยาชาเฉพาะที่ โดยวิธี lignocaine หรืออาจจะใช้ paracervical block หรือการดมยาสลบ แต่โดยทั่วไปห่วงคุมกำเนิดในหญิงที่ไม่เคยมีบุตร (จะไม่มีการใช้การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิด)

ปัญหาหลักที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งจากการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดห่วงคุมกำเนิด คือ อาจจะเป็นการปิดบังการตั้งครรภ์ในระยะแรก ซึ่งปรากฏการณ์นี้อาจเกิดขึ้นตั้งแต่ที่มีการใส่ห่วงกำเนิด แล้วพบว่ามีความสัมพันธ์กับการมีเลือดออกจากมดลูกผิดปกติ ในทางตรงกันข้าม การใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดไม่พบการมีเลือดออกจากมดลูกผิดปกติ การตั้งครรภ์ในระยะแรก ซึ่งถูกปิดบังด้วยการมีเลือดออกจากมดลูกผิดปกติ จะเป็นสาเหตุของการตรวจวินิจฉัยและการรักษา การตั้งครรภ์ที่ล่าช้าได้ ซึ่งได้แก่ การทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง หรือถ้าผู้ที่ได้รับการคุมกำเนิดชนิดนี้ต้องการที่จะตั้งครรภ์ต่อ ก็จะต้องนำเอาห่วงคุมกำเนิดออก

จากการศึกษาของ Gottardi และคณะ (1986) ได้มีการประเมิน การใช้การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดห่วงกำเนิดอย่างต่อเนื่อง ในอาสาสมัคร 98 คน แล้วติดตามผลการรักษา 2 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เลือกใช้ห่วงคุมกำเนิด เป็นการคุมกำเนิดแบบชั่วคราว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านของประสิทธิภาพ และเหตุผลทางการแพทย์ในการเลิกใช้ สำหรับเหตุผลส่วนตัวในการเอาห่วงคุมกำเนิดออก พบในการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศมากกว่าการคุมกำเนิดชั่วคราว

กลไกในการออกฤทธิ์ของการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดห่วงคุมกำเนิด มี 3 กลไกด้วยกัน คือ

1. การตอบสนองต่อสิ่งที่แปลกปลอมของเยื่อบุมดลูก (endometrium)

2. การเพิ่มการผลิตของ prostaglandin เฉพาะที่
3. ผลของการยับยั้งเอนไซม์ของเยื่อเมดูลลาชนิดแข่งขันของอิออนทองแดง (copper ions) ซึ่งอาจจะเป็นกลไกในการฆ่าตัวอ่อนในครรภ์ของทองแดง

บทบาทของการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ

วิธีการในการตรวจสอบและทำนายการตกไข่ ถ้ามีความถูกต้อง ง่าย และสะดวกในการใช้ทั่วไป จะทำให้การใช้การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศสมเหตุสมผลมากขึ้น

สำหรับบทบาทของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ ซึ่งจะใช้เป็นวิธีการคุมกำเนิดฉุกเฉิน มีวัตถุประสงค์ดังนี้ เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ที่ไม่ต้องการ เพื่อลดการกระทบกระเทือนทางด้านร่างกาย จิตใจและ ใช้ในกรณีที่วิธีการคุมกำเนิดที่ใช้อยู่ล้มเหลว หรือใช้ผิดวิธี

ในบางครั้งการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่ใช้ในคู่ที่มีการคุมกำเนิดชนิดที่ป้องกันไม่ให้มีการปฏิสนธิอยู่แล้ว อาจใช้เพื่อเพิ่มความมั่นใจและลดความวิตกกังวลลง ดังนั้นจะทำให้สัมพันธภาพดีขึ้น

ความวิตกกังวลเมื่อมีการใช้การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศมากขึ้น หลังจากที่มีการล้มเหลวของการคุมกำเนิดที่ใช้อยู่ และเมื่อแพทย์ต้องเผชิญกับปัญหาในการจัดการกับการตั้งครรภ์ที่ไม่ต้องการ ส่วนใหญ่แล้วหญิงที่ตั้งครรภ์เลือกที่จะให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง อย่างไรก็ตามบางส่วนต้องการที่จะให้การตั้งครรภ์ดำเนินต่อไป ผลของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่อาจจะถ่ายทอดไปสู่ทารกในครรภ์ไม่ได้มีการยืนยันและปฏิเสธ ซึ่งความจริงแล้วจากการศึกษาที่ผ่านมา ไม่ได้มีการรายงานว่าการตั้งครรภ์ถูกคุกคามโดยการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ ซึ่งผลของสารที่ใช้ในการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศนี้อาจจะป้องกันการฝังตัวของไข่ที่ถูกผสมแล้วอย่างสมบูรณ์หรืออาจจะไม่สามารถป้องกันได้ แล้วในกรณีหลังจะทำให้ตัวอ่อนพัฒนาเป็นทารกต่อไป สำหรับระยะเวลาในการให้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่สั้นของยาชนิดผสม (12 ชั่วโมง ระหว่างการรับประทานยาครั้งแรกและครั้งที่ 2) จะทำให้ตัวอ่อนได้รับยาน้อยก่อนที่จะมีการฝังตัว ถ้าระยะเวลาในการให้ยานานขึ้น จะทำให้เกิดความเสี่ยงตามทฤษฎีมากขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดความล้มเหลวที่มหาดาลในการให้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศต่อไป ในทางปฏิบัติเหตุการณ์หลังได้ถูกนำมาเปรียบเทียบกับกรให้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดผสม หรือยาที่มีเฉพาะโปรเจสโตเจน ในผู้ที่ไม่สามารถระบุระยะเวลาของการตั้งครรภ์ได้ เวลาหลักฐานเกี่ยวกับผลของยาที่ถูกถ่ายทอดสู่ทารกในครรภ์ในกรณีนี้ได้รับการสนับสนุนอย่างดี

ปัญหาอีกอย่างหนึ่งสำหรับการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ คือ เรื่องศีลธรรม และจริยธรรม สำหรับคู่ที่มีเพศสัมพันธ์กันจะยอมรับวิธีการป้องกันการตั้งครรภ์ที่ป้องกันตั้งแต่ก่อนมีการปฏิสนธิระหว่างไข่กับอสุจิ แต่จะปฏิเสธวิธีการป้องกันที่เกิดขึ้นหลังจากมีการปฏิสนธิแล้ว ซึ่งสิ่งเหล่านี้เป็น

สิ่งที่ต้องการในการป้องกันการตั้งครรภ์ ดังนั้นจึงมีการอภิปรายวิธีทางในการออกฤทธิ์ของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศในกลุ่มผู้ที่นำมาใช้ก่อนการนำมาใช้คุมกำเนิด ได้มีข้อตกลงร่วมกันว่ายาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศเป็นการคุมกำเนิดที่ค่อนข้างจะเป็นการทำแท้ง (ออกฤทธิ์หลังจากมีการตกไข่ แต่ก่อนที่จะมีการฝังตัว) แต่คำจำกัดความนี้ยังไม่มีการพิสูจน์กันในศาล

ปัญหาที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งในบทบาททางการแพทย์ คือ อาจมีการใช้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศอย่างผิดวิธี โดยใช้เป็นยาคุมกำเนิดอย่างปกติ มากกว่าการคุมกำเนิดในกรณีฉุกเฉิน ซึ่งจะทำให้ไม่ได้รับการยอมรับในกลุ่มผู้ใช้นี้ การใช้อย่างผิดวิธีนี้จะทำให้จำนวนของฮอร์โมนที่ได้รับในหญิงที่ใช้การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศมีปริมาณมากกว่ายาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้โดยทั่วไป นอกจากนั้นประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศต่ำกว่ายาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้อยู่ ซึ่งจะมีอัตราการล้มเหลว 2 % และผลข้างเคียงในรูปของอาการคลื่นไส้ และอาเจียน หรือการผิดปกติของประจำเดือน จากยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศจะเป็นปัญหาหลักของผู้หญิงที่ใช้นี้

สำหรับการพัฒนาต่อไปของเทคนิคการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ มีจุดมุ่งหมายเพื่อที่จะมีผลเฉพาะต่อการป้องกันการตั้งครรภ์ โดยไม่มีผลต่อรอบประจำเดือน เช่น ระยะเวลาของรอบประจำเดือน การตกไข่ และ corpus luteum และอาจจะมีการปรับปรุงขนาดของยาที่ใช้เป็นเดือนละครั้ง ก็สามารถที่จะป้องกันการตั้งครรภ์ได้ สามารถที่จะรับประทานในช่วงใดของรอบประจำเดือนก็ได้

กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ

เป็นที่ทราบกันดีว่าการปฏิสนธิเกิดขึ้น 1 ส่วน 3 ของท่อนำไข่ ด้านที่ติดกับรังไข่ (fallopian tube) หลังจากที่มีการปฏิสนธิแล้ว ไข่จะถูกนำมาโดยกลไกของท่อนำไข่หลายชนิด และมาถึงมดลูกโดยเฉลี่ยใช้เวลาประมาณ 3 วัน แล้วการฝังตัวจะเริ่ม 2 วันถัดมา ซึ่งกระบวนการจะเสร็จสมบูรณ์ในวันที่ 8 หลังจากที่มีการตกไข่

กระบวนการที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องกันของการตกไข่ การปฏิสนธิ หรือการฝังตัวจะถูกป้องกัน ซึ่งยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศอาจจะออกฤทธิ์ที่รังไข่ ท่อนำไข่ หรือเยื่อหุ้มมดลูก ยานี้มีแนวโน้มที่จะมีผลกระทบบหลายอย่าง แต่ไม่ได้ออกฤทธิ์ต่อทุกอวัยวะเป้าหมาย และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลายๆ ด้าน ตำแหน่งในการออกฤทธิ์ที่สำคัญ คือ เยื่อหุ้มมดลูก และ corpus luteum ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อทุกขั้นตอนของการปฏิสนธิจนถึงการฝังตัว รวมทั้งการเคลื่อนที่ของอสุจิ การเคลื่อนไหวของท่อนำไข่ และการมีชีวิตรอดของตัวอ่อน หลักฐานในการรบกวนการเคลื่อนที่ของอสุจิ หรือความสามารถในการป้องกันการตั้งครรภ์ คือการที่ตัวอ่อนไม่สามารถพัฒนามาเป็นทารกได้ ความสัมพันธ์ต่อตัวอ่อนของเอสโตรเจนพบจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ไม่พบในมนุษย์ ซึ่งความล้มเหลวในการใช้ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ แสดงให้เห็นโดยการตรวจ β HCG หลังจากที่ได้รับยา

ไปแล้วครบรอบประจำเดือน เพื่อเป็นการยืนยันกลไกในการออกฤทธิ์ว่าเป็นการรบกวนกระบวนการในการตั้งครรภ์มากกว่าการทำแท้ง และยังพบว่ามีกรณีฝังตัวของไข่ที่ได้รับการปฏิสนธิแล้ว ทนต่อ ethinylestradiol หรือ DES จำนวนมากที่ได้รับจากภายนอก

1. กลไกที่เกี่ยวข้องกับรังไข่

การให้เอสโตรเจน หรือเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอโรน เข้าไปอย่างทันที ก่อนที่ฮอร์โมน LH จะเพิ่มขึ้น จะสามารถยับยั้งการตกไข่ได้ การเพิ่มปริมาณของ LH จะล่าช้าไปประมาณ 7 วัน และวงจรในการรักษาก็คือ การที่ปริมาณของ LH เพิ่มขึ้นช้าลงนั่นเอง ผลของยาที่มีเฉพาะโปรเจสเตอโรนต่อการตกไข่จะมีความแปรผันมาก ขึ้นอยู่กับความถี่ของการได้รับยา และระยะของรอบประจำเดือน ซึ่งการตกไข่สามารถยับยั้งได้โดยการให้โปรเจสเตอโรนในขนาดสูง

เมื่อมีการตกไข่เกิดขึ้น มีสารหลายชนิดที่จะมีผลกระทบต่อ corpus luteum ได้ การได้รับเอสโตรเจน จะทำให้ปริมาณของโปรเจสเตอโรนในพลาสมาลดลง ตามด้วยการให้ DES และ ethinylestradiol ในวันที่ 3 ของการมีอุณหภูมิพื้นฐานของร่างกาย (basal body temperature) เพิ่มขึ้น หรือ 3 วันต่อมา ซึ่งสิ่งเหล่านี้อาจจะมีผลกระทบโดยตรงต่อ corpus luteum โดยบทบาทของ corpus luteum สามารถยับยั้งได้โดยโปรเจสเตอโรน และยังพบความสัมพันธ์ระหว่างโปรเจสเตอโรน และ PGF2 α ที่เกี่ยวข้องกับการลดการทำงานของ corpus luteum

การผสมระหว่างเอสโตรเจนกับโปรเจสเตอโรนจะมีผลรบกวนการทำงานของ corpus luteum Ling และคณะ (1979, 1986) ได้ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine) และเยื่อเมดูลลา จากการได้รับ norgestrel 2 มิลลิกรัม ร่วมกับ ethinylestradiol 200 ไมโครกรัม ที่ช่วงระยะเวลาต่างๆ ของรอบประจำเดือน ผลคล้ายกับการได้รับเฉพาะโปรเจสเตอโรน คือ ผลจะมีความแปรปรวน การเปลี่ยนแปลงด้านระบบต่อมไร้ท่อ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการได้รับยา สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มด้วยกัน

1. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของจำนวน estradiol - 17 β และโปรเจสเตอโรน
2. มีการลดลงทั้ง estradiol - 17 β และ โปรเจสเตอโรน
3. มีการลดลงเฉพาะ estradiol - 17 β เท่านั้น
4. มีการลดลงของโปรเจสเตอโรน หรือ การแกว่งของจำนวน estradiol

ดังนั้นการตอบสนองของ corpus luteum จึงมีหลายชนิดด้วยกัน โดยส่วนใหญ่การตอบสนองของ corpus luteum จะทำให้ระยะของ luteum (luteal phase) สั้นลง ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของปริมาณโปรเจสเตอโรน หรือ estradiol

2. กลไกที่เกี่ยวข้องกับมดลูก

เอสโตรเจนปริมาณสูงจะมีผลรบกวนการฝังตัวของไข่ในมนุษย์ (Monis J.M. and Van W G., 1966) ซึ่งเป็นพื้นฐานสำหรับการป้องกัน ที่แนะนำไว้โดย Naqvi และ Warren เพื่อนำมาอธิบายกลไกในการออกฤทธิ์ของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ (Naqvi F.H. and Warren J.C., 1971)

โปรเจสโตเจนใช้เป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้บ่อยๆ จะมีผลทำให้เยื่อเมือกที่ปากมดลูกมีการเปลี่ยนแปลงไป โดยจะทำให้เยื่อเมือกที่ผลิตมีความเหนียว และข้นขึ้น ทำให้อสุจิผ่านไปได้น้อยลง ผลที่เกิดขึ้นนี้จะเกี่ยวข้องกับกลไกการทำงาน ถ้าได้รับโปรเจสโตเจนบ่อยพอที่จะคงไว้ซึ่งผลต่อเยื่อเมือกที่ปากมดลูก ถ้าใช้เฉพาะในกรณีของการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ ผลต่อเยื่อเมือกที่ปากมดลูกอาจจะช้าเกินไป ที่จะป้องกันการตั้งครรภ์ กลไกการออกฤทธิ์อีกอย่างหนึ่ง คือ ผลต่อเยื่อบุมดลูก ซึ่งจะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ขึ้นอยู่กับชนิดและขนาดของโปรเจสโตเจน ที่ใช้ในระดับของเซลล์ โปรเจสโตเจนจะกระตุ้น acid phosphatases ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเอสโตรเจนรีเซปเตอร์ (estrogen receptors) ภายในนิวเคลียส จากหลักฐานที่มีอยู่เสนอแนะได้ว่าการป้องกันการตั้งครรภ์ในยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ เกิดจากการผสมผสานของผลในการรบกวนการทำงานของต่อมใต้สมองต่อรังไข่ ผลโดยตรงต่อรังไข่ และเยื่อบุมดลูก นอกจากนั้นโปรเจสโตเจนจะลดการเคลื่อนไหวของท่อหน้าไข่ และอาจจะทำให้มีการท้องนอกมดลูก

ยาชนิดผสมระหว่างเอสโตรเจน และโปรเจสโตเจน แสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ลำช้าของเยื่อบุมดลูก ซึ่งในการศึกษาระดับเซลล์ พบว่ามีการลดลงของเอสโตรเจนและโปรเจสโตโรนรีเซปเตอร์อย่างมีนัยสำคัญ (Kubba A.A. et al, 1986) ซึ่งมีผลกระทบทั้งต่อนิวเคลียสและไซโตพลาสซึม (cytoplasm) การทำงานของเอนไซม์ isocitrate dehydrogenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นการทำงานของโปรเจสโตเจน มีจำนวนลดลง จึงส่งผลกระทบต่อโปรเจสโตเจน การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุมดลูกทางด้านชีวเคมี แสดงให้เห็นเมื่อได้รับเฉพาะเอสโตรเจน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทางด้านชีวเคมีจะทำให้เยื่อบุมดลูก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น โดยผลที่เกิดขึ้นเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งในกลไกของฮอร์โมนคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ และมีแนวโน้มว่าจะเป็นกลไกที่มีความสำคัญมากขึ้น

จากการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศวิธีต่างๆที่ได้กล่าวมาแล้วได้มีการเปลี่ยนแปลงต่อมาเรื่อยๆ จนกระทั่ง วิธีที่นิยมใช้กันมาก คือ ยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดผสมระหว่างเอสโตรเจนกับโปรเจสโตเจน และยาเม็ดคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่มีเฉพาะโปรเจสโตเจน ซึ่งยาแต่ละชนิดจะมี

regimen ที่เป็นที่ยอมรับ คือ Yuzpe regimen และ Levonorgestrel regimen ตามลำดับ จึงจะขอกล่าวโดยละเอียดอีกครั้งหนึ่ง

Yuzpe regimen

Yuzpe regimen ถูกค้นพบโดย Yuzpe et al ในปี ค.ศ. 1974 โดยได้รายงานว่าการให้ยาที่มีส่วนประกอบเป็น ethinyl estradiol และ DL-norgestrel จะให้ผลเป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศที่มีประสิทธิภาพ (Ho P.C. and Kwan M.S.W, 1993) และต่อมาได้มีการปรับยาเป็น ethinyl estradiol 200 ไมโครกรัม และ DL-norgestrel 2 มิลลิกรัม ซึ่งจะต้องให้ 2 ครั้ง ครั้งแรกภายใน 12 ชั่วโมง และครั้งที่สองอีก 12 ชั่วโมงต่อมา (Yuzpe and Lancee, 1977 ; Yuzpe et al, 1982) การให้ยาจะต้องให้ภายใน 72 ชั่วโมง หลังจากที่มีการร่วมเพศโดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดใดๆมาก่อน สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ 75% และมีอัตราการตั้งครรภ์คิดเป็น 1.6% แต่ก็พบผลข้างเคียงที่สูงเช่นกัน คือ คลื่นไส้ 50% และอาเจียนมากกว่า 20% (Ho P.C and Kwan M.S.W, 1993) ซึ่งจะส่งผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยาของคนไข้ ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนายาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศให้มีประสิทธิภาพสูง และมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารที่ต่ำกว่า

ต่อมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับ Yuzpe regimen อีก โดยใช้ levonorgestrel ขนาด 1 มิลลิกรัม แทน DL-norgestrel ขนาด 2 มิลลิกรัมให้ผลในการรักษาเท่าเทียมกัน (Hoffman et al, 1987 ; Ho and Kwan, 1993) ซึ่งยาที่ประกอบด้วย DL-norgestrel จะประกอบด้วยส่วนประกอบ 2 ส่วน คือ ส่วนที่อยู่ในรูป inactive 50 % และส่วนที่อยู่ในรูป active อีก 50% จึงทำให้ต้องใช้ขนาดของ DL-norgestrel เป็น 2 เท่าของ levonorgestrel ซึ่งถ้าส่วนที่อยู่ในรูป inactive ถูกเมตาโบไลต์ (metabolize) จะทำให้ยามีฤทธิ์เป็น 2 เท่า (Jones et al, 1979)ทำให้เกิดแนวความคิดที่จะใช้เฉพาะ levonorgestrel

แต่ถึงอย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของ DL-norgestrel และ levonorgestrel ที่ให้ร่วมกับ ethinyl oestradiol ในยากลุ่ม Yuzpe regimen นี้

ต่อมาได้มีการอนุญาตให้ใช้ฮอร์โมนเป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศได้ในประเทศอังกฤษ และนิวซีแลนด์ โดยใช้ชื่อว่า Schering's PC4 และในประเทศเยอรมัน สวิตเซอร์แลนด์ สวีเดน แอฟริกาใต้ ภายใต้ชื่อว่า Tetragynon (Lumb J, 1994) ซึ่ง Schering's PC4 ประกอบด้วย ethinyl oestradiol 50 ไมโครกรัม 4 เม็ด และ DL-norgestrel 0.5 มิลลิกรัม สำหรับ Tetragynon ประกอบด้วย ethinyl oestradiol 50 ไมโครกรัม 4 เม็ดและ levonorgestrel 250 ไมโครกรัม ซึ่งได้

มีการศึกษาถือว่าให้ผลในการศึกษาไม่แตกต่างกัน (Hoffman et al, 1987 ; Fasoli et al, 1989 ; Fathalla et al, 1990 ; Rivlin M.E, 1990 ; Henzi M.R, 1991 : Ho P.C. and Kwan M.J.W, 1993 ; Speroff et al, 1994 ; Ginsburg J: 1996)

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ระหว่าง Yuzpe regimen 2 ชนิด คือ DL-norgestrel 2 มิลลิกรัมร่วมกับ ethinyl oestradiol 200 ไมโครกรัม และ levonorgestrel 1 มิลลิกรัม ร่วมกับ ethinyl oestradiol 200 ไมโครกรัม โดยให้รับประทาน 2 ครั้ง ซึ่งครั้งแรกภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากมีการร่วมเพศ และครั้งที่สองอีก 12 ชั่วโมงต่อมา พบว่าผลในการป้องกันการตั้งครรภ์เท่าเทียมกัน โดยยาที่ประกอบด้วย DL-norgestrel มีอัตราการตั้งครรภ์ 0.9 % และยาที่ประกอบด้วย levonorgestrel มีอัตราการตั้งครรภ์เป็น 0.7% แต่ให้ผลแตกต่างกัน คือ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น โดยกลุ่มที่ได้รับยาที่ประกอบด้วย levonorgestrel มีผลข้างเคียงต่ำกว่าถึง 23.5 % และมีประจำเดือนครั้งต่อไปตรงเวลาถึง 75 % (Borrego R.S. and Balasch J, 1996) เพราะฉะนั้น Yuzpe regimen ที่ประกอบด้วย levonorgestrel กับ ethinyl oestradiol จึงมีความเหมาะสมในการนำมาใช้มากกว่า

สำหรับวิธีการรับประทานยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิด Yuzpe regimen จะต้องรับประทานยาครั้งแรกทันทีหลังมีการร่วมเพศหรือภายใน 12 ชั่วโมง และรับประทานยาครั้งที่สองอีก 12 ชั่วโมงต่อมา ถ้ามีการร่วมเพศครั้งต่อไปภายใน 24 ชั่วโมง ไม่ต้องรับประทานยาซ้ำ แต่ถ้าเกิน 24 ชั่วโมง ให้รับประทานซ้ำอีก 1 เม็ด

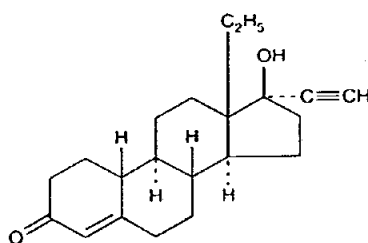
Levonorgestrel regimen

สำหรับยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดนี้ ประกอบด้วยฮอร์โมนเพียงชนิดเดียว คือ โปรเจสติน

โครงสร้าง

เป็นชนิด 13- Ethyl-17 β -hydroxy -18, 19-dinor-17 α -pregn-4en-20-yn-3-one

สามารถแสดงเป็นสูตรโครงสร้างได้ดังรูป



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ Levonorgestrel

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

Levonorgestrel สามารถให้โดยวิธีการรับประทานได้ดี ซึ่งจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากระบบทางเดินทางอาหาร โดยไม่มี first pass metabolism (Kuhn et al, 1992; Fotherby, 1994) มีความแรงประกอบด้วยฤทธิ์ของโปรเจสตินและฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชายแตกต่างกัน (progestational และ androgenic activities) ขึ้นอยู่กับขนาดที่ให้ด้วย (Nssr et al, 1997) จากฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรนจะทำให้ยามีความแรงในการจับกับโปรเจสเตอโรนรีเซปเตอร์ (progesterone receptor) และยังสามารถในการจับกับแอนโดรเจนรีเซปเตอร์ และ SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) ได้ด้วย

- ค่า bioavailability 85-95% (Taubert and Kuhl, 1994)
- การจับกับโปรตีนในเลือด สำหรับ levonorgestrel ที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงจะจับโปรตีนในเลือด 2 ชนิด คือ จับกับอัลบูมิน 50 % และ SHBG เท่ากับ 47.5 % (Fotherby, 1995)
- ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นดังนี้
 - เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (t_{max}) อยู่ระหว่าง 1-4 ชั่วโมง (Weiner E, Victor A and Johansson E.D.B., 1976 ; Fotherby, 1994)
 - ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (C_{max}) (เมื่อให้ Levonorgestrel โดยวิธีรับประทาน ขนาด 30 ไมโครกรัม จะมีความเข้มข้นของระดับยาสูงสุดเท่ากับ 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (Fotherby, 1994) จากการรับประทาน DL-norgestrel ในขนาดต่าง ๆ กัน คือ 30, 250 และ 1,000 ไมโครกรัม พบว่าได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเป็น 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร , 3.85 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ซึ่งจะมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล (Weiner E, victor A and Johansson E.D.B. 1976)
 - พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นต่อเวลาของยาในพลาสมา (AUC) จากการศึกษานี้ของ Humpel Metal เมื่อให้ levonorgestrel โดยวิธีรับประทานในขนาด 30 ไมโครกรัม

และ 150 ไมโครกรัม ทำให้ได้ค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นต่อเวลาของยาเป็น 11.10 และ 32.30 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ (Humpel M.et al, 1978) มีการศึกษาซึ่งได้รับประทาน levonorgestrel ขนาด 0.09 มิลลิกรัม ครั้งเดียวมีค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นต่อเวลาเท่ากับ 26.85 (Nassr N.et al, 1997)

ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ในการศึกษาที่ใช้ยา levonorgestrel ขนาดต่าง ๆ กัน ในบุคคลเดียวกัน พบว่า ในช่วงระยะแรกจะมีความแตกต่างกันมาก จึงนำค่าที่ได้จากช่วงระยะ 8-24 ชั่วโมงและ 24-72 ชั่วโมงมาคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตโดยใช้วิธี linear regression analysis ซึ่งในระดับยาขนาด 30 ไมโครกรัม, 250 ไมโครกรัมและ 1 มิลลิกรัม ภายในช่วงระยะเวลา 8-24 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 13, 73, 12.58 และ 12.58 ชั่วโมงตามลำดับ สำหรับช่วงระยะเวลา 24-72 ชั่วโมง ขนาดของยาที่ยังนำมาคำนวณได้คือ 1 มิลลิกรัม มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 21.57 ชั่วโมง (Weiner E, Victor A and Johansson E.D.B., 1976) ซึ่งค่าครึ่งชีวิตนี้ก็มีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลโดยมีค่าครึ่งชีวิตระยะในการกระจายตัว 1-3 ชั่วโมง และระยะในการขจัดออก 13-20 ชั่วโมง (Fotherby, 1994; Taubert and Kuhl, 1994)

Levonorgestrel มีการแปรสภาพส่วนใหญ่ที่ตับโดยกระบวนการ hydroxylation ที่ตำแหน่งวงแหวนเอ (A ring) ซึ่งจะถูกขับออกจากร่างกายส่วนใหญ่ทางปัสสาวะ

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

กลไกการคุมกำเนิดของ levonorgestrel ประกอบด้วย 3 กลไกหลัก

1. การเปลี่ยนแปลงเยื่อเมือกที่ปากมดลูกให้เหนียวขึ้นมากขึ้น ทำให้อสุจิผ่านเข้าไปในมดลูกได้น้อยลง

2. ป้องกันการตกไข่ โดยลดการทำงานของต่อมไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมองส่วนหน้า (hypothalamus pituitary) ทำให้ระดับของ FSH และ UH ลดลง ไม่มี UH surge เกิดขึ้นจึงไม่มีการตกไข่

3. ลดการทำงานของผนังเยื่อบุมดลูก (endometrium) ทำให้การเปลี่ยนแปลง เกิดความผิดปกติไม่เหมาะสมในการฝังตัวของไข่ที่ถูกปฏิสนธิ (Coukell A.J. and Baltour J.A., 1998)

ในขนาดต่ำ ๆ levonorgestrel จะกุดการทำงานของ FSH, LH และการตกไข่ ทำให้ corpus luteum ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ และยังทำให้เยื่อเมือกที่ปากมดลูกเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งส่งผลให้อสุจิผ่านเข้าไปในมดลูกได้น้อยลง

ในขนาดสูง levonorgestrel จะยับยั้งการตกไข่ (Ginsburg J and Preleric GM, 1996)

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา (Indications)

- ใช้เป็นยาเม็ดคุมกำเนิด โดยอาจใช้ร่วมกับ ethinyl estradiol หรือใช้เฉพาะ levonorgestrel ก็ได้
- ใช้เป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ
- ใช้ในการรักษาโรคประจำเดือนมาไม่ปกติ

ขนาดที่ใช้ (Dosage)

ขนาดที่ใช้สำหรับยาเม็ดคุมกำเนิด อยู่ระหว่าง 150-250 ไมโครกรัม และขนาด 30 ไมโครกรัม สำหรับยาที่มีเฉพาะโปรเจสตินชนิดเดียว แต่สำหรับยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ จะใช้โปรเจสตินในขนาดสูงถึง 0.75 มิลลิกรัม

ปฏิกิริยาต่อกันของยา (Drug Interactions)

ยาต่อไปนี้จะช่วยเพิ่มการเมตาโบไลต์ของ Levonorgestrel

1. Carbamazepine
2. Pirmidene
3. Phenytoin
4. Phenylbutazone
5. Phenobarbital
6. Rifampin

(Pearlman M.D. and Tintinalli S.E., 1998 ; Tatro D.S, 1999)

Levonorgestrel ให้โดยวิธีการรับประทานขนาด 0.4-0.75 มิลลิกรัม มีฤทธิ์ในการเป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ (Kesseru E, Larranaga A and Parada J, 1973; Craft I. et al, 1975; seregely G, 1982) การรับประทาน Levonorgestrel ภายใน 1 ชั่วโมงหลังมีการร่วมเพศ พบว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ (Sextgely G, 1982) พบว่ามีผลข้างเคียง คือ คลื่นไส้ 5.7 % และไม่มีผู้ที่อาเจียน อัตราการตั้งครรภ์เท่ากับ 3.4 % อย่างไรก็ตาม การที่จะต้องได้รับยา levonorgestrel ภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากมีการร่วมเพศ จึงเป็นปัญหาสำคัญของยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดนี้ เนื่องจากหญิงที่ร่วมเพศจะต้องได้รับยาอย่างรวดเร็ว ต่อมาจึงได้มีการศึกษาผลในการป้องกันการตั้งครรภ์ของ levonorgestrel เมื่อให้หลังจากที่มีการร่วมเพศภายใน 12 ชั่วโมง พบว่ามีอัตราการตั้งครรภ์เท่ากับ 2.9 % (holfman K.O.K., 1983) และจากการศึกษาขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization : WHO) ในปี ค.ศ. 1987 โดยการให้รับประทานยา levonorgestrel ขนาด 0.75 มิลลิกรัม 2 ครั้ง ซึ่งครั้งแรกให้รับประทานภายใน 8 ชั่วโมงหลังจากมีการร่วมเพศ และ

ครั้งที่ 2 อีก 24 ชั่วโมงต่อมา ถ้ามีการร่วมเพศหลังจากนั้นเกิน 24 ชั่วโมงให้รับประทานยาอีก 1 เม็ด พบอัตราการตั้งครรภ์ 0.8 % (HG P.C and Kwan M.S.W., 1993)

ในปัจจุบัน การคุมกำเนิดหลังร่วมเพศมีการเปลี่ยนแปลง โดยเริ่มเปลี่ยนจากวิธีเดิม คือ Yuzpe regimen มาเป็น Levonorgestrel regimen ทำให้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นน้อยลง ในขณะที่ประสิทธิภาพในการรักษายังคงไม่มีการเปลี่ยนแปลง ได้มีการศึกษาไปข้างหน้าของ Ho P.C. และ Kwan M.S.W. ที่ประเทศฮ่องกง เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Yuzpe regimen กับ Levonorgestrel regimen ในการใช้เป็นยาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ พบอัตราการตั้งครรภ์ใน Yuzpe regimen เท่ากับ 3.5 % และใน levonorgestrel regimen 2.9 % เมื่อคิดเป็นอัตราการล้มเหลวเท่ากับ 2.6 % และ 2.4 % ในกลุ่ม Yuzpe regimen และกลุ่ม levonorgestrel regimen ตามลำดับ และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นยังพบใน levonorgestrel regimen ที่น้อยกว่า (Ho P.C. and Kwan M.S.W., 1993) ต่อมาได้มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของทั้ง 2 regimen เมื่อได้รับยาภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากที่มีการร่วมเพศ โดยให้รับประทานยา 2 ครั้งเช่นกัน โดยห่างกัน 12 ชั่วโมง ซึ่งส่วนประกอบของยา regimen นี้มี ethinyl estradiol 50 ไมโครกรัมและ levonorgestrel 0.75 มิลลิกรัม พบว่าในกลุ่ม levonorgestrel regimen มีอัตราการตั้งครรภ์ 1.1 % ในขณะที่กลุ่ม Yuzpe regimen มีอัตราการตั้งครรภ์ 3.2 % สำหรับประสิทธิภาพของยา จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ได้รับครั้งแรก ถ้าได้รับยาภายใน 24 ชั่วโมงแรก จะมีประสิทธิภาพสูงมากกว่าได้รับภายใน 72 ชั่วโมง และอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบในกลุ่ม Yuzpe regimen มากกว่ากลุ่ม Levonorgestrel (Lee S.M., Dunn S and Evans M.F., 1998) องค์การอนามัยโลกได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่น้อยกว่าของ Levonorgestrel regimen ในขณะที่ประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเทียมกัน โดยทำการศึกษาทั่วโลก 21 แห่งด้วยกันดังตารางที่ 1

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 จำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยและพบว่ามีการตั้งครรภ์

	Yuzpe regimen		Levonorgestrel regimen		Both regimens	
	Enrolled	Pregnant	Enrolled	Pregnant	Enrolled	Pregnant
Centre						
Auckland	20 (2)	2	22 (5)	1	42 (7)	3
Beijing	50 (1)	5	50 (2)	1	100 (3)	6
Christchurch	25	1	25 (1)	1	50 (1)	2
Jos	50	0	50 (1)	0	100 (1)	0
Lagos	50	0	50	1	100	1
Ljubljana	50 (2)	0	49 (2)	0	99 (4)	0
Manchester	29	3	29 (2)	0	58 (2)	3
Nanjing	100 (1)	4	100 (1)	2	200 (2)	6
New Delhi	50	2	50 (1)	0	100 (1)	2
Northbridge	37 (2)	0	39	1	76 (2)	1
Panama City	30	2	30 (1)	1	60 (1)	3
Pittsburgh	38 (2)	2	36 (3)	0	74 (5)	2
Quebec City	30 (1)	0	33 (2)	0	63 (3)	0
Sagamu	75	1	75	0	150	1
Shanghai	50 (1)	4	50 (1)	0	100 (2)	4
Stockholm	49 (1)	1	49 (1)	1	98 (2)	2
Szeged	39	0	39	0	78	0
Tbilisi	50	0	50	0	100	0
Tianjin	50	1	50	2	100	3
Ulaanbaatar	75	0	75	0	150	0
Wellington	50 (5)	3	50 (2)	0	100 (7)	3
All centres	997 (18)	31	1001 (25)	11	1998 (43)	42

Numbers in parentheses are women with unknown pregnancy outcome.

พบว่า อัตราการตั้งครรภ์เป็น 1.1 % และ 3.2 % ในกลุ่ม Levonorgestrel และกลุ่ม Yuzpe regimen ตามลำดับและอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบในกลุ่ม Levonorgestrel ได้น้อยกว่า

ตารางที่ 2 อัตราการตั้งครรภ์และเวลาดังแต่ที่มีการร่วมเพศโดยไม่ได้คุมกำเนิด

Coitus-to-treatment interval	Pregnancies/total	Pregnancy rate (95% CI)	Relative risk (95% CI)
All women			
Yuzpe	31/979	3.2 (2.2-4.5)	1.0
Levonorgestrel	11/976*	1.1 (0.6-2.0)	0.36 (0.18-0.70)
≤24 h			
Yuzpe	9/459	2.0 (0.9-3.7)	1.0
Levonorgestrel	2/450	0.4 (0.1-1.6)	0.23 (0.05-1.04)
25-48 h			
Yuzpe	15/370	4.1 (2.3-6.6)	1.0
Levonorgestrel	4/338	1.2 (0.3-3.0)	0.29 (0.10-0.87)
49-72 h			
Yuzpe	7/150	4.7 (1.9-9.4)	1.0
Levonorgestrel	5/187	2.7 (0.9-6.1)	0.57 (0.19-1.75)

*1 woman did not have information on coitus-to-treatment interval.

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียง

Side-effect	% with symptom (95% CI)		P.
	Yuzpe (n=979)	Levonorgestrel (n=977)	
Nausea	50.5 (47.3-53.6)	23.1 (20.5-25.9)	<0.01
Vomiting	18.8 (16.4-21.4)	5.6 (4.3-7.3)	<0.01
Dizziness	16.7 (14.4-19.1)	11.2 (9.3-13.3)	<0.01
Fatigue	28.5 (25.7-31.4)	16.9 (14.6-19.4)	<0.01
Headache	20.2 (17.8-22.9)	16.8 (14.5-19.3)	0.06
Breast tenderness	12.1 (10.1-14.3)	10.8 (8.9-12.9)	0.40
Low abdominal pain	20.9 (18.4-23.6)	17.6 (15.3-20.1)	0.07
All other adverse effects*	16.7 (14.4-19.1)	13.5 (11.4-15.8)	0.06

Based on women for whom full information was available.
 *Mostly diarrhoea and some irregular bleeding or spotting.

จึงได้มีการเสนอแนะให้เปลี่ยนวิธีการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศจาก Yuzpe regimen มาเป็น Levonorgestrel regimen จากผลข้างเคียงที่น้อยลง และผลข้างเคียงที่รุนแรงของ ethinyl estradiol ซึ่งจะไม่พบใน Levonorgestrel regimen (Hortzen H.V., G Piaggio and look P.F.A., 1998) ซึ่งการรับประทานยาหลังจากมีการร่วมเพศภายใน 12 ชั่วโมงจะให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด (Piaggio G et al, 1999)

ดังนั้นในการศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงเลือกที่จะศึกษายาคุมกำเนิดหลังร่วมเพศชนิดที่เป็น Levonorgestrel regimen ซึ่งได้มีผู้ศึกษามาก่อนแล้ว การศึกษาหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ d-norgestrel ซึ่งให้โดยวิธีรับประทานขนาด 30,250 และ 1000 ไมโครกรัม พบว่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด 2 ชั่วโมง ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาเท่ากับ 0.9-20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร, 3.5-5.1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 14.0-23 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ สำหรับความเข้มข้นในพลาสมาที่ระยะเวลา 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา 0.05-0.15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร, 0.3-0.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและ 1.8-5.2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ (Weiner E, Victor A and Johnansson E.P.B., 1976)

การศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Levonorgestrel โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 30 ไมโครกรัม และวิธีรับประทานขนาด 150 ไมโครกรัม ซึ่งยาที่ใช้แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ติดฉลากรังสี และไม่ติดฉลากรังสี ค่าที่ได้ออกมาใกล้เคียงกัน (Humpel M et al, 1978)

ได้มีการศึกษา Levonorgestrel 0.75 มิลลิกรัมที่ผลิตขึ้นในประเทศจีน เปรียบเทียบกับ ยาดันแบบ (Postinor) ซึ่งผลิตในประเทศอังกฤษ โดย He Chang-hai ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ามีความแตกต่างกัน คือ ยาเม็ด Postinor มีค่า bioavailability สูงกว่า คือ มีความเข้มข้นของระดับ levonorgestrel สูงกว่า และมีค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นต่อเวลากว้างกว่า แต่ผล

การศึกษาทางด้านประสิทธิภาพรอบประจำเดือน และผลข้างเคียงของยา 2 ชนิด ไม่มีความแตกต่างกัน (Chang-hai H, 1990, 1991)

การศึกษาเปรียบเทียบ levonorgestrel ขนาด 0.03 มิลลิกรัม ที่เป็นต้นแบบ (Microval) กับยาที่ผลิตขึ้นที่ประเทศเยอรมัน โดยศึกษาแบบ randomized crossover design ในอาสาสมัครหญิง 24 คน อายุ 20-28 ปี โดยวิเคราะห์หาระดับยาโดยวิธี Radioimmunoassay (RIA) พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ตำรับมีความเท่าเทียมกัน (Nassr N et al, 1997)

การศึกษาชีวสมมูลของยา

การที่ยา 2 ตำรับ ซึ่งประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ตัวเดียวกัน ในปริมาณที่เท่ากัน แต่ผู้ผลิตต่างบริษัทกัน อาจจะมีประสิทธิภาพของยาเหมือนกันหรือต่างกันก็ได้ จะขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง โดยเฉพาะเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน เมื่อยาเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารและผ่านเข้าไปในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ ก่อนที่จะมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ยามืดต้องมีการแตกตัว (Disintegration) และการละลาย (Dissolution) ในของเหลวที่มีอยู่ในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ ก่อน ซึ่งโดยทั่วไปการแตกตัวของยาจะเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นได้เร็วที่สุด หรือแม้แต่การซึมผ่านของยาที่ผนังกระเพาะอาหารหรือลำไส้ ก็จะได้เร็วกว่าการละลายของตัวยา ดังนั้นอัตราเร็วของการละลายของตัวยา จึงเป็นตัวกำหนดว่ายาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้เร็วหรือช้าเพียงใด

การละลายของตัวยา จะเกิดขึ้นได้ดีหรือไม่ และจะมีอัตราการละลายช้าหรือเร็วเท่าใด ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ มากมาย ได้แก่ การเลือกใช้วัตถุดิบ (Raw material) ในการผลิต ถ้าเลือกใช้ตัวยาออกฤทธิ์ที่มีลักษณะเป็นผงละเอียดกว่า จะทำให้มีการละลายที่ดีกว่า เนื่องจากมีพื้นที่ผิวที่จะสัมผัสกับตัวทำละลาย (Solvent) ได้มากกว่า หรือ รูปแบบของตัวยาที่ออกฤทธิ์ ถ้าเลือกรูปแบบที่เป็นอสัญฐาน (Amorphous) จะทำให้ยามีการละลายได้ดีกว่าการเลือกรูปแบบผลึก (Crystalline Form)

นอกจากนี้อาจจะมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของยาอีก เช่น กรรมวิธีในการผลิต สูตรตำรับของแต่ละบริษัท ดังนั้นการที่จะทราบว่ายานี้หรือยานั้นเพื่อให้ขนาดที่เท่ากันจะถูกปลดปล่อยออกจากตำรับยาเหล่านี้ และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตของร่างกาย ในอัตราและปริมาณที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ จะต้องมีการทดสอบความเท่าเทียมกันทางชีวภาพ หรือการมีชีวสมมูล (Bioequivalence) ของยาตำรับต่างๆ ซึ่งในการทดสอบจะต้องอาศัยความรู้จากหลายสาขา เช่น เภสัชวิทยาคลินิก (Clinical Pharmacology) เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) เภสัชกรรมทางชีวภาพ (Biopharmaceutical) และสถิติ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง

ความรู้ทางด้านสถิติ จะมีความสำคัญมากในการออกแบบการทดลอง และประเมินผล ดังนั้นวิธีการศึกษาชีวสมมูลของยา จึงต้องมีการควบคุมอย่างเคร่งครัดในทุกขั้นตอน

ชีวสมมูล (Bioequivalence)

คือการทำยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มีความเหมือนกันทั้งทางเคมีและทางเภสัช ซึ่งให้ประโยชน์เชิงชีวภาพเหมือนกัน เมื่อให้นั้นแก่คนๆ เดียวกัน ด้วยขนาดยาที่เท่ากัน และภายใต้เงื่อนไขการทดลองที่เหมือนกัน ซึ่งความเหมือนกันทางเคมีและเภสัช คือการทำยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ประกอบด้วยตัวยาที่ออกฤทธิ์ตัวเดียวกัน ในจำนวนเท่ากัน และอยู่ในรูปแบบเดียวกัน ซึ่งได้มาตรฐานด้านความบริสุทธิ์ (Purity) ความสม่ำเสมอของตัวยา (Content Uniformity) และเวลาที่ใช้ในการแตกตัว (Disintegration time) เป็นความสมมูลเชิงเคมี และมีความสมมูลเชิงเภสัชกรรมทางชีวภาพ (Pharmaceutical Equivalence) ซึ่งกันและกัน (สุพงษ์ เอกศิรินทร์, 2531) หรือชีวสมมูลของยา อาจหมายถึง การที่ทำยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มีความเท่าเทียมกันของเภสัชกรรมทางชีวภาพและค่าชีวอนุเคราะห์ (Bioavailability) เมื่อให้ยาในรูปแบบเดียวกัน และจำนวนเท่ากัน ซึ่งจะแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพที่เท่าเทียมกัน (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, คณะเภสัชศาสตร์, 2541)

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกยามาศึกษาชีวสมมูล

องค์การอาหารและยาของอเมริกา (US FDA) ได้กำหนดหลักเกณฑ์กว้างๆ ในการนำผลิตภัณฑ์มาศึกษาชีวสมมูล ดังนี้

1. มีรายงานการวิจัยทางคลินิก และพบว่าผลิตภัณฑ์นั้นๆ ไม่ให้ผลในการรักษา โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับยาดั้งเดิม (Original or innovator products)
2. มีรายงานการศึกษาชีวอนุเคราะห์ และพบว่าผลิตภัณฑ์นั้นๆ ไม่มีชีวสมมูลกันกับยาดั้งเดิม หรือเป็นผลิตภัณฑ์ยาใหม่ ที่ต้องการจะขึ้นทะเบียนตำรับยา
3. ผลิตภัณฑ์นั้นๆ มี therapeutic ratio แคบ หรือเป็นตัวยานิวชนิดใหม่ (new chemical entity) หรือได้รับการออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาแตกต่างไปจากรูปแบบทั่วไป (new drug delivery systems) (ภาคภูมิ เต็งอำนาจ, 2535)

ขั้นตอนในการศึกษาชีวสมมูล

1. การศึกษา *In vitro* (US FDA, 1997)

ผลิตภัณฑ์หรือตำรับยาที่จะนำมาศึกษาชีวสมมูลนั้น จะต้องผ่านการตรวจวิเคราะห์คุณสมบัติตามเภสัชตำรับ *In vitro* ก่อน ซึ่งจะต้องประกอบด้วยตัวยาออกฤทธิ์ตัวเดียวกัน ใน

จำนวนที่เท่ากัน และอยู่ในรูปแบบเดียวกัน เพื่อที่จะทราบความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence)

- 1.1 ศึกษาคุณสมบัติในการกระจายตัวของเม็ดยา (disintegration test)
 - 1.2 ศึกษาคุณสมบัติในการละลายตัวของยาเม็ด (dissolution test)
 - 1.3 ปริมาณของตัวยาที่ออกฤทธิ์ในเม็ดยา (content of active ingredient)
 - 1.4 ศึกษาความสม่ำเสมอของตัวยาในเม็ดยา (content uniformity)
- จะเลือกรุ่นผลิต (lot) ที่ดีที่สุดมาศึกษา

2. การศึกษา *In vivo* (US FDA, 1997 ; อุทัย สุวรรณกฎ, 2543)

เป็นการนำตำรับยาที่ผ่านการศึกษ *In vitro* แล้ว มาทำการศึกษาในคน ซึ่งมีวิธีการศึกษา 4 วิธี ดังนี้

1. การศึกษาในมนุษย์โดยอาศัยหลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic approach) เป็นการศึกษาค่าชีวอนุเคราะห์ของผลิตภัณฑ์แต่ละตำรับโดยตรง ซึ่งจะอาศัยค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ที่ได้จากการวัดระดับของยาในเลือด หรือวัดปริมาณของยาที่ขับออกมาในปัสสาวะ ณ เวลาต่างๆ มาใช้ในการเปรียบเทียบ ซึ่งวิธีนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ยอมรับว่าเป็นวิธีที่ให้ผลถูกต้อง (accurate) และมีความไว (sensitive) วิธีนี้สามารถใช้ได้กับผลิตภัณฑ์ยาเกือบทุกชนิดที่มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และสามารถวัดระดับความเข้มข้นของตัวยา หรือเมตาโบไลต์ของยานั้นในเลือด หรือ biological fluids อื่นๆ ได้

2. การศึกษาในมนุษย์โดยอาศัยการวัดผลทางเภสัชวิทยา (Pharmacological approach) ซึ่งจะวัดการเปลี่ยนแปลงของผลทางเภสัชวิทยาที่เวลาต่างๆ ภายหลังจากที่ให้ยาแก่อาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง แต่วิธีนี้จะมีความแปรปรวนสูงมากขึ้น นิยมใช้ในกรณีที่ไม่สามารถวัดระดับยา หรือเมตาโบไลต์ในร่างกายได้

3. การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย (Well – controlled Clinical trials) เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา โดยดูจากผลการรักษาจากการใช้จริงในผู้ป่วย แต่จะพบว่ามีความแปรปรวนเนื่องมาจากตัวผู้ป่วย ซึ่งจะต้องคัดเลือกให้มีความใกล้เคียงกันให้มากที่สุด ทั้งในแง่อาการและความรุนแรงของโรค สมรรถภาพของระบบต่างๆ ในร่างกาย ยาที่ใช้ร่วมกัน และวิธีนี้ยังมีค่าใช้จ่ายสูง

4. การศึกษาในรูปแบบอื่นๆ เช่น ในสัตว์ทดลอง ซึ่งจะต้องเลือกชนิดของสัตว์ที่จะใช้ให้เหมาะสม มักจะใช้ในกรณีหาอาสาสมัครมาทดสอบไม่ได้ เช่น ยา cytotoxic บางตัว หรือการ

ใช้ radioactive – labeling technique จะมีข้อจำกัดในแง่ของความปลอดภัย และต้องมีการควบคุมอย่างใกล้ชิด ทำให้ยุ่งยาก ไม่เหมาะสมกับการศึกษาชีวสมมูลทั่วไป

จากที่กล่าวมา จะใช้วิธีการแรก คือ วิธีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นหลัก ในการศึกษาชีวสมมูลของยา Levonorgestrel ซึ่งสามารถวัดระดับยา Levonorgestrel ในซีรัมได้ โดยวิธี radioimmunoassay ที่มีความไว และเฉพาะเจาะจงพอ

2.1 อาสาสมัคร จะต้องเป็นบุคคลที่มีสุขภาพแข็งแรง และมีน้ำหนัก ส่วนสูง อายุ อยู่ในช่วงเดียวกันหรือใกล้เคียงกัน ถ้าเป็นไปได้ควรเป็นเพศเดียวกัน โดยส่วนใหญ่จะให้ เป็นเพศชาย ซึ่งอาสาสมัครทุกคนจะต้องได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ รูปแบบ และขั้นตอนของการทดลอง รวมทั้งประโยชน์ และความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น โดยทุกคนจะต้องเซ็นติใบยินยอม (consent form) ก่อนที่จะเริ่มการทดลอง และอาสาสมัครทุกคนมีสิทธิบอกเลิกการเข้าร่วมการทดลองได้ตลอดเวลา

2.2 การออกแบบการทดลอง

- Crossover design (Balance)
- Crossover design (Unbalance)
- Balanced incomplete block design
- Parallel design (Completely randomized design)

ซึ่งในการออกแบบการศึกษา ในโครงการศึกษานั้น จะต้องผ่านคณะกรรมการจริยธรรม (Ethic committee) ของกระทรวงสาธารณสุข หรือจากมหาวิทยาลัยก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษาได้

สำหรับการทดลองที่ใช้มากที่สุดในการศึกษาชีวสมมูล คือ การทดลองแบบข้าม (crossover design) ซึ่งอาสาสมัครจะต้องได้รับยาทั้ง 2 ตำรับที่นำมาศึกษา เพื่อลดความแปรปรวนระหว่างบุคคล และจะต้องมีระยะห่างระหว่างการให้ยาทั้ง 2 ตำรับ (wash out period) เพื่อป้องกันผลจากการทดลองครั้งแรก (carryover effect) โดยจะต้องเว้นระยะเป็น 5 – 10 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา ของการกำจัดยา

2.3 จำนวนอาสาสมัครและระยะเวลาที่เก็บตัวอย่าง

การกำหนดจำนวนอาสาสมัครที่จะใช้ในการศึกษาจะต้องมีจำนวนมากพอที่จะบอกถึงความเท่าเทียมหรือความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ยาเหล่านั้นได้ ซึ่งในการคำนวณหาจำนวนอาสาสมัคร จะอาศัยข้อมูลพื้นฐาน 4 อย่าง คือ ความแตกต่างที่ต้องการจะตรวจพบ, โอกาสความผิดพลาดที่จะไม่พบความแตกต่าง ทั้งๆ ที่อาจจะมีความแตกต่างอยู่จริง (β error), ระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α หรือ significance level) และความแปรปรวนของข้อมูล ซึ่งในการศึกษาชีวสมมูลทั่ว

ไปมีการใช้จำนวนอาสาสมัครเท่าที่จะหาได้ ซึ่งบางครั้งอาจจะน้อยกว่าค่า n ตามทฤษฎี ในหลายประเทศจะมีการกำหนดเป็นมาตรฐานเอาไว้ เช่น ประเทศสมาพันธ์ยุโรป และออสเตรเลีย กำหนดจำนวนอาสาสมัครขั้นต่ำที่ต้องใช้ในการศึกษาชีวสมมูลไว้ 12 คน แต่จากการประชุมร่วมกันเมื่อเร็วๆ นี้ องค์การอาหารและยาของอเมริกา (US FDA) ได้เพิ่มจำนวนอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษา เป็น 22 – 24 คน

ระยะเวลาในการเก็บตัวอย่าง ควรใช้เวลาอย่างน้อย 3 – 4 เท่า ของค่าครึ่งชีวิต การกำจัดยา และเก็บถี่พอที่จะได้ absorption profile ที่ชัดเจน โดยช่วง absorption phase ควรเก็บ 3 – 4 จุด ที่จุด C_{max} 1 จุด และในช่วง Elimination phase อย่างน้อย 4 จุด ซึ่งจะต้องเก็บตัวอย่างให้เหมือนกันในผลิตภัณฑ์ยาทุกตำรับที่นำมาศึกษา

2.4 การ Validate วิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาในของเหลวชีวภาพ

- Stability of stored sample อาจจะมีเก็บตัวอย่างจากเลือด ในรูปของพลาสมา หรือซีรัม หรืออาจจะเก็บจากตัวอย่างปัสสาวะ ขึ้นอยู่กับชนิดของยา และความคงตัวของยาในของเหลวชีวภาพ

- การสร้างกราฟมาตรฐาน ความเข้มข้นของสารมาตรฐานที่ใช้จะต้องไม่ต่ำกว่า 6 ค่า และค่าความสัมพันธ์ของกราฟที่ได้จาก linear regression จะต้องเข้าใกล้ 1 มากๆ

- ความถูกต้อง (Accuracy) พิจารณาจากค่าเปอร์เซ็นต์การคืนกลับ (% Recovery) โดยค่าที่ยอมรับได้ คือ $\pm 20\%$

- ความแม่นยำ (Precision)

- Within run / Intra – day Precision ซึ่งองค์การอาหารและยาของอเมริกา กำหนดไว้ ค่า % Coefficient of Variance (1.cv) ต้องต่ำกว่า 15%

- Between run / Inter – day Precision จะต้องศึกษาอย่างน้อย 3 วัน และองค์การอาหารและยาของอเมริกา กำหนดค่า % cv ต้องต่ำกว่า 15% เช่นเดียวกัน

- ความไว (Sensitivity)

- Limit of quantitation

- ความเฉพาะเจาะจง (Specificity)

2.5 ข้อมูลของพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์

การได้มาของข้อมูลพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ จะพิจารณาจากข้อมูลดิบที่ได้มา สำหรับค่าที่แตกต่างกันมาก อาจจะต้องคัดออกหรือไม่คัดออกก็ได้ ขึ้นอยู่กับเหตุผลของแต่ละการศึกษา ถ้ามี missing data เกิดขึ้น อาจจะเนื่องจากลืมนำตัวอย่างมาวิเคราะห์ สามารถจะคิดคำนวณหาค่านั้นได้โดยใช้หลักทางสถิติ แต่ถ้าเกิดจากอาสาสมัครของยุติการศึกษา จะต้องแปล

ผลโดยวิธี unbalance crossover design และในการศึกษาชีวสมมูล จะต้องมีการแปลงข้อมูลดิบให้อยู่ในรูป log transformed data อาจจะใช้เป็นค่า log หรือ ln ก็ได้ สำหรับพารามิเตอร์ C_{max} และ AUC

สำหรับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้พิจารณาในการศึกษาชีวสมมูล มีหลายพารามิเตอร์ด้วยกัน ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

2.6 การใช้สถิติวิเคราะห์ข้อมูล

เปรียบเทียบความแตกต่างของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้ Analysis of variance (ANOVA) for two way crossover design ร่วมกับ 90% Confidence Interval (Two One – Sided Test)

2.7 เกณฑ์การตัดสินชีวสมมูล จะพิจารณาเฉพาะค่า 90% CI เท่านั้น

- 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} & AUC เท่ากับ 80 – 120 % สำหรับข้อมูลปกติ

- 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} & AUC เท่ากับ 80 – 125 % สำหรับข้อมูล logtransformed

การศึกษานำร่อง (Preliminary or Pilot Study) บางครั้งก่อนทำการทดลองจริง จะต้องมีการศึกษาในอาสาสมัครเพียง 2 – 3 คนก่อน เพื่อจะได้ทราบแนวทางในการเก็บตัวอย่างที่เหมาะสม ให้ได้ absorption profile ของยาในเลือดที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริง และยังเป็นการตรวจสอบ พัฒนาวิธีวิเคราะห์ให้ดียิ่งขึ้น อาจเป็นข้อมูลเกี่ยวกับความแปรปรวนของพารามิเตอร์ต่างๆ ที่จะศึกษา สามารถนำมาใช้ในการคำนวณหาจำนวนอาสาสมัครที่เหมาะสมได้

พารามิเตอร์อื่นๆ ที่อาจจะนำมาพิจารณาร่วมในการศึกษาชีวสมมูล ได้แก่ ค่าคงที่ของอัตราเร็วการกำจัดยา (Elimination rate constant, K_e) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (Half – life, $t_{1/2}$) ปริมาตรการกระจายของยา (Volume of distribution, V_d) และอัตราการกำจัดยา (Clearance, CL)

ค่าชีวอนุเคราะห์ (Bioavailability)

เป็นอัตราเร็วและปริมาณยาที่เข้าสู่กระแสโลหิต มีค่าเป็นสัดส่วน (fraction หรือร้อยละ (percent) ของขนาดยาที่ให้ ใช้เป็นดัชนีบ่งชี้ประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ให้โดยวิธีรับประทาน ส่วนที่เข้าสู่กระแสโลหิตในรูปเดิม คือยาที่ถูกดูดซึมและรอดพ้นจากการถูกทำลายที่ตับ ซึ่งเป็นส่วนที่จะไปยังตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ค่าชีวอนุเคราะห์ต่างกัน ถ้ามีค่าชีวอนุเคราะห์ต่ำ หมายถึงยาผ่านเข้าสู่ร่างกายได้น้อยจะมีคุณค่าในการรักษาต่ำ

1. Absolute Bioavailability (F) คือ จำนวนหรือสัดส่วนของยาที่สามารถดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตโดยการให้ยาวิธีอื่นๆ เปรียบเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ สามารถคำนวณได้ดังนี้

$$\text{Absolute Bioavailability} = \frac{\text{AUC วิธีที่ให้ยาทดสอบ}}{\text{AUC ให้เข้าเลือดดำ}}$$

$$F = \left(\frac{\text{AUC e.v.}}{\text{AUC i.v.}} \right) \left(\frac{\text{Dose i.v.}}{\text{Dose e.v.}} \right)$$

2. Relative Bioavailability (F_{rec}) เป็นปริมาณที่ถูกดูดซึมได้จากวิธีการให้ยานอกหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบระหว่างยาที่ต้องการทดสอบและยามาตรฐาน โดยให้ยาดังวิธีการเดียวกัน

$$\text{Relative Bioavailability} = \frac{\text{AUC วิธีให้ยาทดสอบ}}{\text{AUC วิธีให้ยามาตรฐาน}}$$

$$F = \left(\frac{\text{AUC A}}{\text{AUC B}} \right) \left(\frac{\text{Dose B}}{\text{Dose A.}} \right)$$

ผลิตภัณฑ์ที่ให้ชีวอนุเคราะห์เท่ากัน จะให้ผลในการศึกษาเท่ากัน (therapeutic equivalence)

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา (Elimination rate constant, K_e) สามารถหาได้จากความชันของกราฟในช่วงที่เป็น postabsorption phase หรือ elimination phase ซึ่งจะเป็นค่าคงที่ในการกำจัดยาแต่ละชนิดออกจากร่างกาย ถ้าอัตราเร็วการกำจัดยาออกจากร่างกายเป็น first order kinetics ซึ่งหมายความว่าความเร็วของการกำจัดยาออกจากร่างกายขึ้นกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา หากยามีการกระจายตัวในร่างกายเร็วมาก ความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาที่ผ่านไป สามารถอธิบายได้ด้วยสมการ

$$C(t) = C_0 e^{-k_e t}$$

เมื่อ C = ความเข้มข้นของยาที่เวลา t

t = เวลาที่ต้องการทราบความเข้มข้น

C_0 = ความเข้มข้นของยาที่เวลา 0

แต่ในยาบางชนิด อาจมีการกำจัดยาแบบ zero-order kinetics ซึ่งอัตราเร็วของกระบวนการไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา และค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยา อาจจะหมายถึง สัดส่วน (fraction) ของปริมาตรการกระจายยา (V_d) ซึ่งถูกกำจัดภายใน 1 หน่วยเวลา แสดงได้ดังสมการ

$$K_e = \frac{CL}{V_d}$$

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (Half life, $t_{1/2}$)

คือระยะเวลาที่ต้องการให้การลดระดับยาในพลาสมาลงครึ่งหนึ่ง ในทางคลินิก มีความสำคัญดังนี้

1. ช่วยให้ผู้ใช้ยาสามารถคาดคะเนได้ว่าเมื่อไร จะทำให้ระดับยาในพลาสมาคงที่ (steady state) ซึ่งในการปฏิบัติจะต้องรอ 3-5 ค่าครึ่งชีวิต จึงจะได้ผลทำให้ระดับยาในเลือดคงที่ ทั้งนี้ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ ถ้าให้ยาขนาดสูง จะได้ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาในเลือดที่ระดับคงที่สูงตามไปด้วย

2. ใช้คาดคะเนระยะเวลาที่ยาจะถูกกำจัดออกไปจากร่างกายจนหมด ซึ่งควรใช้เวลา 3-5 ค่าครึ่งชีวิต ยาจะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้เกือบหมด

3. ใช้หาระยะเวลาที่ควรให้ยาห่างกันแต่ละครั้ง (dosing interval หรือ T)

ค่าครึ่งชีวิตสามารถคำนวณได้จากสมการ

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$$

และค่าครึ่งชีวิตของยายังขึ้นอยู่กับปริมาตรการกระจายของยา (V_d) และอัตราการกำจัดยา (CL) แสดงได้ดังสมการ

$$t_{1/2} = \frac{0.693 V_d}{CL}$$

ค่าครึ่งชีวิตของยาจะเพิ่มขึ้น ถ้าปริมาตรการกระจายของยาเพิ่มขึ้น และอัตราการกำจัดยาลดลง ซึ่งจะเห็นว่าถ้ามีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรการกระจายของยา และอัตราการกำจัดยา จะทำให้ค่าครึ่งชีวิตเปลี่ยนแปลงด้วย

ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Volume of distribution, Vd)

เป็นค่าซึ่งใช้อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับขนาดยาที่ให้ผู้ป่วย หรือ ปริมาตรที่ต้องการในการให้ยากระจายตัวในความเข้มข้นเท่ากับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ค่าปริมาตรนี้ไม่ใช่ปริมาตรของส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายอย่างแท้จริง แต่เป็นค่าที่ได้จากการประมาณ การหาค่า Vd วิธีที่ง่ายที่สุด หาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา ซึ่งคำนวณได้จากสมการ

$$Vd = \frac{\text{ขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ}}{\text{ความเข้มข้นของยาที่เวลา } t=0}$$

$$= \frac{Dose_p}{C_0}$$

หรืออาจหาได้จากสมการ

$$Vd = \frac{\text{ขนาดยาที่ให้}}{\text{พื้นที่ใต้กราฟทั้งหมด} \times \text{ค่าคงที่อัตราเร็วการกำจัดยา}}$$

$$= \frac{Dose}{AUC_{0-\infty} \times K_e}$$

ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาที่คำนวณได้ สามารถอธิบายได้ดังนี้

ถ้า Vd เท่ากับ 5 ลิตร (4.3% ของน้ำหนักตัว) แสดงว่ายามีการกระจายตัวอยู่เฉพาะในกระแสโลหิต

Vd เท่ากับ 10-20 ลิตร (15-27% ของน้ำหนักตัว) แสดงว่ายามีการกระจายตัวอยู่ที่ของเหลวภายนอกเซลล์ (Extracellular Fluid)

Vd เท่ากับ 25-30 ลิตร (35-42% ของน้ำหนักตัว) แสดงว่ายามีการกระจายตัวอยู่ที่ของเหลวภายในเซลล์ (Intracellular Fluid)

Vd เท่ากับ 40 ลิตร (60% ของน้ำหนักตัว) แสดงว่ายามีการกระจายตัวอยู่ทั่วร่างกาย

Vd มากกว่า 40 ลิตร แสดงให้เห็นว่ายามีการสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ

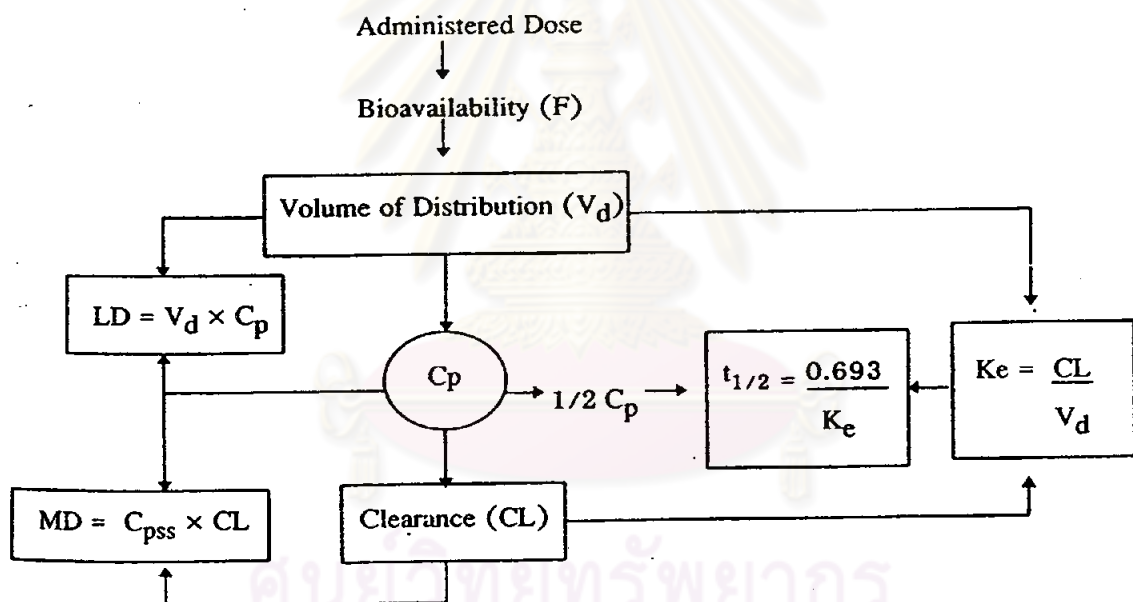
ในทางคลินิก ค่า Vd ใช้ในการคำนวณหาขนาดยาแรกเริ่มในการรักษา (Loading dose) เพื่อให้ได้ระดับยาในพลาสมาเหมาะสมตามต้องการ

อัตราการกำจัดยา (Clearance, CL)

เป็นค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่บ่งถึงความสามารถในการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยเฉพาะจากส่วนที่เป็นของเหลว โดยเป็นหน่วยของปริมาตร อัตราการกำจัดยาจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของยาในเลือด ความหมายของอัตราการกำจัดยา คือ ปริมาตรของเลือดที่ถูก

กำจัดยาออกไปหมดภายในเวลา 1 หน่วย ซึ่งอาจกล่าวได้ว่า เป็นสัดส่วนที่มีค่าคงที่ภายในช่วงของความเข้มข้นที่ให้ผลการรักษา เพราะระบบที่ใช้สำหรับการกำจัดยามักจะมีมากจึงไม่มีการอิ่มตัว ดังนั้นอัตราการกำจัดยาจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความเข้มข้นของยาในเลือด หรือกล่าวได้ว่าการกำจัดยาส่วนมากเป็นแบบ first-order kinetics คือ มีสัดส่วนคงที่ของยาที่ถูกกำจัดภายใน 1 หน่วยเวลา แต่ถ้าการกำจัดยาเป็นแบบ zero-order kinetics คือ กลไกสำหรับการกำจัดยาที่มีการอิ่มตัว จะทำให้ปริมาณที่คงที่ (constant amount) ของยาถูกกำจัดภายใน 1 หน่วยเวลา และอัตราการกำจัดยาจะไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด

ในทางคลินิก ถ้าอัตราการกำจัดยาใช้ในการคำนวณหาขนาดยา ซึ่งให้เป็นระยะระหว่างการรักษา (maintenance dose) เพื่อรักษาระดับยาให้พอเหมาะที่ steady state สามารถสรุปความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ดังนี้



รูปที่ 2 แผนผังแสดงความสัมพันธ์พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์