



ยารับประทานคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิด 4 ระดับ (Quadriphasic Oral Contraceptives)

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
3 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ผศ.ดร.ภญ.ศรียรัตน์ กลวิวงศ์ และอ.ภญ.พิชาวีร์ โควเศรษฐพล
สำนักวิชาเภสัชศาสตร์

บทคัดย่อ

ยารับประทานคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ ประกอบด้วย estradiol valerate และ dienogest เป็นเม็ดที่มีฮอร์โมน 26 เม็ด และเม็ดแป้ง 2 เม็ด มีข้อบ่งใช้ 2 อย่าง คือ การคุมกำเนิด และการรักษาอาการประจำเดือนออกมากโดยไม่ทราบสาเหตุ รับประทานวันละ 1 เม็ด ในเวลาเดียวกันทุกวัน การเริ่มใช้ครั้งแรกในวันแรกของรอบเดือน และต้องคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยใน 9 วันแรก การเปลี่ยนชนิดหรือรูปแบบยาคุมกำเนิด รวมถึงการปฏิบัติเวลาสิมรับประทาน ควรปฏิบัติตามรายละเอียดในเอกสารกำกับยาซื้อการค่านี้นั้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ เลือดออกกระปริบกระปรอย เต้านมตึงคัด เป็นต้น ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น ข้อห้ามใช้ในผู้หญิงที่มีประวัติโรค ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด มะเร็ง ตับอักเสบ เป็นต้น ไม่ควรใช้ร่วมกับยาที่เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP 450 ได้แก่ rifampicin, phenytoin, carbamazepine เป็นต้น

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบประสิทธิภาพของการคุมกำเนิดชนิดต่าง ๆ
2. ทราบข้อมูลเกี่ยวกับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์

คุมกำเนิด ส่วนประกอบ ข้อบ่งใช้ ข้อห้ามใช้ และอันตรกิริยา

คำสำคัญ ยารับประทานคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิด 4 ระดับ, quadriphasic oral contraceptives, estradiol valerate, dienogest

บทนำ: การคุมกำเนิด

การคุมกำเนิดเป็นการป้องกันการตั้งครรภ์ มี 2 ประเภท คือ 1) การคุมกำเนิดแบบถาวร ได้แก่ การทำหมัน และ 2) การคุมกำเนิดแบบชั่วคราว ช่วยป้องกันการตั้งครรภ์ขณะที่ยังไม่พร้อม

วิธีการคุมกำเนิดแบบชั่วคราวมีทั้งชนิดที่ไม่ใช้อุปกรณ์ใด ๆ เช่น การนับระยะปลอดภัย การวัดอุณหภูมิกาย การหลั่งน้ำอสุจิภายนอก และการใช้อุปกรณ์ช่วย เช่น ถุงยางอนามัย หมวกครอบปากมดลูก เป็นต้น และการใช้ยาซึ่งอาจจะเป็นสารฆ่าอสุจิในช่องคลอด ฮอโมนเพศชาย สำหรับการคุมกำเนิดในผู้ชาย และฮอโมนเพศหญิงในรูปแบบต่าง ๆ ในการคุมกำเนิดแต่ละวิธี ให้ประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์แตกต่างกันไป^{1,2} ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของการคุมกำเนิด แสดงเป็นร้อยละของการตั้งครรภ์ภายในปีแรก เมื่อมีการใช้วิธีคุมกำเนิดโดยทั่วไปและการใช้อย่างสมบูรณ์ (perfect use)

Method	%Failure in 1 st year	Method	%Failure in 1 st year
สารฆ่าอสุจิ	28, 18	ยาเม็ดคุมกำเนิด	9, 0.3
การนับวัน	-, 5	แผ่นแปะ Evra [®]	9, 0.3
การถามว่าวันนี้/เมื่อวานมีมูกหรือไม่	-, 4	วงแหวน Nuva [®] Ring	9, 0.3
การติดตามการตกไข่	-, 3	ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ Depo-Provera injection	6, 0.2
การวัดอุณหภูมิกาย	-, 0.4	ห่วงอนามัยทองแดง Paragard [®]	0.8, 0.6
การหลั่งนอก	22, 4	ห่วงอนามัยฮอโมน Mirena [®]	0.2, 0.2
ฟองน้ำ	12*, 9*, 24**, 20**	ยาฝังใต้ผิวหนัง Implanon [®]	0.05, 0.05
ถุงยางอนามัยผู้หญิง	21, 5	ทำหมันหญิง	0.5, 0.5
ถุงยางอนามัยผู้ชาย	18, 2	ทำหมันชาย	0.15, 0.1
ฟองน้ำและสารฆ่าอสุจิ	12, 6	การให้มบุตร 4-6 เดือนหลังคลอด	0.5-2

คำย่อ LNG = Levonorgestrel, IUD = Intra-uterine device, * ยังไม่มีบุตร, ** มีบุตรแล้ว

ยาเม็ดคุมกำเนิดหรือยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานสำหรับผู้หญิง

ยาเม็ดคุมกำเนิดสำหรับผู้หญิง ประกอบด้วยฮอร์โมนเพศหญิงสังเคราะห์ 1 หรือ 2 ชนิด คือเอสโตรเจน และ/หรือโปรเจสติน ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมน 2 ชนิดเป็นองค์ประกอบ เรียกว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (Combined Oral Contraceptives; COCs) นิยมใช้ในหญิงที่ไม่มีข้อห้ามใช้เอสโตรเจน ส่วนยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีโปรเจสตินเพียงอย่างเดียว (Progestogen-Only Pills; POPs) หรือ minipills นิยมใช้ในหญิงที่มีข้อห้ามใช้เอสโตรเจน

กลไกการออกฤทธิ์การคุมกำเนิดของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม³

- 1) ยับยั้งการตกไข่ โดยเอสโตรเจนยับยั้งการหลั่ง Follicle stimulating hormone (FSH) จึงมีผลลดการเจริญของ follicle และโปรเจสตินกดการหลั่ง Luteinizing hormone (LH)
- 2) เพิ่มความข้นเหนียวของมูกที่ปากมดลูก (thickened cervical mucous) ทำให้อสุจิเคลื่อนที่ได้ช้าลง
- 3) ทำให้เยื่อผนังมดลูกไม่เหมาะสมกับการฝังของตัวอ่อน
- 4) มีผลต่อการบีบตัวของท่อ นำไข่ ทำให้เวลาที่ไข่เดินทางมาพบกับอสุจิไม่พอดีกัน

ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ใช้ในยาคุมกำเนิด

estradiol เป็นเอสโตรเจนในธรรมชาติ เมื่อได้รับโดยการรับประทานจะถูกทำลายทั้งในทางเดินอาหารและตับ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1-2 ชั่วโมง จึงไม่นิยมนำมาใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิด อย่างไรก็ตามปัจจุบันมียาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมบางชนิดใช้ estradiol 3 มิลลิกรัมต่อเม็ด เอสโตรเจนสังเคราะห์ที่นิยมใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมมากที่สุดคือ ethinyl estradiol (EE) 15-50 ไมโครกรัม และมีบางชนิดใช้ mestranol 50 ไมโครกรัม ซึ่งเป็น prodrug ได้ EE 30-35 ไมโครกรัม และยังมีกรนำอนุพันธ์เอสเทอร์ ได้แก่ estradiol 17 β -valerate ซึ่งนิยมใช้ในยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อและยาเม็ดที่มีเอสโตรเจนอย่างเดียว⁴ ในปัจจุบันมีการนำอนุพันธ์เอสเทอร์นี้มาใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมแบบ 4 ระดับ^{5,6}

ฮอร์โมนโปรเจสตินสังเคราะห์ที่ใช้ในยาคุมกำเนิด⁴

โปรเจสตินสังเคราะห์ที่นำมาใช้ในช่วงแรกแม้มีความคงตัวและมีฤทธิ์ที่มากกว่าโปรเจสเตอโรน แต่ยังคงมีฤทธิ์แอนโดรเจนอยู่ด้วยโดยเฉพาะในรุ่นที่ 1 และ 2 จึงมีการพัฒนาเพื่อเพิ่มฤทธิ์โปรเจสติน และลดฤทธิ์แอนโดรเจนลงในรุ่นที่ 3-4 ดังแสดงในตารางที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของโปรเจสตินสังเคราะห์บางชนิดเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ (active form) บางชนิดเป็น prodrug ต้อง

มีการเปลี่ยนรูปด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP 450) ที่ตับ ซึ่งอาจจะต้องระวังในรายที่มีประวัติตับอักเสบ

ตารางที่ 2 โปรเจสตินสังเคราะห์⁴

รุ่น/กลุ่ม	Progestins	Form
โปรเจสตินสังเคราะห์รุ่นที่ 1		
อนุพันธ์ของ 17 α -hydroxyprogesterone	Medroxyprogesterone (MPA)	Active form
อนุพันธ์ของแอนโดรเจน testosterone	Norethindrone (Norethisterone)	Active form
	Lynestrenol	Prodrug (เปลี่ยนรูปด้วย CYP 450)
โปรเจสตินสังเคราะห์รุ่นที่ 2		
อนุพันธ์ของแอนโดรเจน testosterone	Norgestrel Levonorgestrel	Active form
โปรเจสตินสังเคราะห์รุ่นที่ 3		
อนุพันธ์ของ 17 α -hydroxyprogesterone	Cyproterone acetate	Prodrug (เปลี่ยนรูปด้วยการ hydrolysis)
อนุพันธ์ของแอนโดรเจน testosterone	Gestodene Etonorgestrel (3-ketodesogestrel)	Active form
	Desogestrel Norgestimate	Prodrug (เปลี่ยนรูปด้วย CYP 450)

ตารางที่ 2 โพรเจสตินสังเคราะห์⁴ (ต่อ)

รุ่น/กลุ่ม	Progestins	Form
โพรเจสตินสังเคราะห์รุ่นที่ 4		
อนุพันธ์ของ 19-norprogesterone	Nomegestrol acetate	Prodrug (เปลี่ยนรูปด้วยการ hydrolysis)
อนุพันธ์ของ nonethinylated estrane	Dienogest	Active form
อนุพันธ์ของ spironolactone	Drospirenone	Active form

ยารับประทานคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (Combined Oral Contraceptives, COCs)

ในประเทศไทยรูปแบบของยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมี 3 ชนิด คือ ชนิดมีฮอร์โมน 1 ระดับ (monophasic) ชนิดมีฮอร์โมน 2 ระดับ (biphasic) และฮอร์โมน 3 ระดับ (triphasic) ดังแสดงในตารางที่ 3

ชนิดฮอร์โมน 1 ระดับ ประกอบด้วยปริมาณฮอร์โมนเอสโตรเจน และโพรเจสตินในขนาดคงที่เท่ากันทุกเม็ด จำนวนเม็ดในแผงต่างกัน ดังนี้

- ชนิด 21 เม็ด ประกอบด้วยเม็ดยาฮอร์โมน 21 เม็ด รับประทาน 21 วัน เว้น 7 วัน
- ชนิด 28 เม็ด ประกอบด้วยเม็ดยาฮอร์โมน 21 เม็ด และเม็ดยาที่ไม่มีฮอร์โมน 7 เม็ด

เป็นยาที่รับประทานทุกวัน (ED = every day) เพื่อช่วยให้ไม่ลืมรับประทานยา

- ชนิด 28 เม็ด ประกอบด้วยเม็ดยาฮอร์โมน 24 เม็ด และเม็ดยาที่ไม่มีฮอร์โมน 4 เม็ด รับประทานทุกวัน มักจะเป็นชนิดยาที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำประมาณ 15 – 20 ไมโครกรัม เพื่อลดระยะปลอดฮอร์โมนเหลือ 4 วัน ช่วยลดปัญหาอาการปวดศีรษะช่วงที่มีประจำเดือน หรืออาการปวดประจำเดือน

ชนิดฮอร์โมน 2 ระดับ เป็นชนิด 22 เม็ด ประกอบด้วยเม็ดยาฮอร์โมน 22 เม็ด แต่มีระดับฮอร์โมนที่ต่างกัน 2 ระดับ (ได้แก่ 7 เม็ด และ 15 เม็ด) ในแต่ละระดับมีปริมาณฮอร์โมนเท่ากันทุกเม็ด รับประทาน 22 วัน เว้น 6 วัน

ชนิดฮอร์โมน 3 ระดับ เป็นชนิด 28 เม็ด ประกอบด้วยเม็ดยาฮอร์โมน 21 เม็ด และเม็ดยาที่ไม่มีฮอร์โมน 7 เม็ด มีระดับฮอร์โมนที่ต่างกัน 3 ระดับ ซึ่งมีสีต่างกันไป ซึ่งในแต่ละระดับจะมีปริมาณฮอร์โมนเท่ากันทุกเม็ด

วัตถุประสงค์ของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดที่มีฮอร์โมน 2-3 ระดับ เพื่อที่จะเลียนแบบระดับฮอร์โมนในรอบเดือนตามธรรมชาติ ทำให้ระดับฮอร์โมนในกระแสเลือดมีความสม่ำเสมอมากขึ้น และมีปริมาณเอสโตรเจนโดยรวมเพิ่มขึ้นจึงลดปัญหาการมีเลือดออกกระปริบกระปรอย

ตารางที่ 3 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทย⁷

เอสโตรเจน (ไมโครกรัม)	โปรเจสติน (มิลลิกรัม)	ชื่อการค้า	จำนวนเม็ด ต่อแผง
Monophasic COCs			
Mestranol (50)	Norethisterone (1)	Anamai	21
Ethinyl estradiol (50)	Norgestrel (0.5)	FMP, Jeny-FMP	28
Ethinyl estradiol (35)	Cyproterone acetate (2)	Diane 35, Dafne 35, Sucee, Preme, Manoane, Annie, Cypress, Helen, Lady- E35, Sasha, B-Lady	21
	Norgestimate (0.25)	Cilest	21
Ethinyl estradiol (30)	Chlormadinone acetate (2)	Belara, Chariva	21
	Desogestrel (0.15)	Marvelon 21/28, Daisy, Femine 30	21/28, 21, 21
	Drospirenone (3)	Yasmin, Justima, Melodia	21
	Gestodene (0.075)	Gynera/ Gynera ED, Govana, Govana ED, Lindynette 30	21/28
	d-Norgestrel (0.15)	Dior 21/Dior 28, Rigevidon 21	21/28

ตารางที่ 3 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทย⁶ (ต่อ)

เอสโตรเจน (ไมโครกรัม)	โปรเจสติน (มิลลิกรัม)	ชื่อการค้า	จำนวนเม็ด ต่อแผง
Monophasic COCs			
Ethinyl estradiol (30)	Levonorgestrel (0.15)	Anna, Milly, R-Den, Zarine, Microgest ED, Microgynon 30 ED, Microlenyn 30 ED, Cleo, Oralcon-F, Nordette-21	21/28
Ethinyl estradiol (20)	Desogestrel (0.15)	Mercilon 21/ Mercilon 28, Minny, Novynette	21/28
	Drospirenone (3)	Yaz	28
	Gestodene (0.075)	Meliane/ Meliane ED, Onjel 20, Lindynette 20, Annylyn 21, Annylyn 28, Ciclomex- 20	21/28
Ethinyl estradiol (15)	Gestodene (0.06)	Minidoz, Minoz	28
Estradiol (1.5 mg) (hemihydrate)	Nomegestrol (2.5)	Zoely	28
Biphasic COCs			
Ethinyl estradiol (40) 7 เม็ด	Desogestrel (0.025) 7 เม็ด	Oilezz	22
Ethinyl estradiol (30) 15 เม็ด	Desogestrel (0.125) 15 เม็ด		

ตารางที่ 3 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทย⁶ (ต่อ)

เอสโตรเจน (ไมโครกรัม)	โปรเจสติน (มิลลิกรัม)	ชื่อการค้า	จำนวนเม็ด ต่อแผง
Triphasic COCs			
Ethinyl estradiol (35) 7 เม็ด	Norgestimate (0.18) 7 เม็ด	Tricilest	28
Ethinyl estradiol (35) 7 เม็ด	Norgestimate (0.215) 7 เม็ด		
Ethinyl estradiol (35) 7 เม็ด	Norgestimate (0.25) 7 เม็ด		
Ethinyl estradiol (30) 6 เม็ด	Levonorgestrel (0.05) 6 เม็ด	Triquilar ED Trigestrel	28
Ethinyl estradiol (40) 5 เม็ด	Levonorgestrel (0.075) 5 เม็ด		
Ethinyl estradiol (30) 10 เม็ด	Levonorgestrel (0.125) 10 เม็ด		

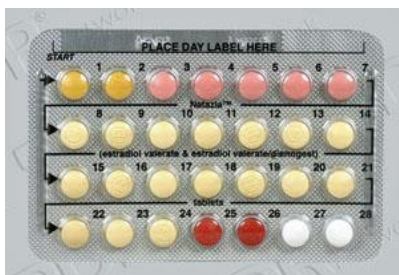
ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน 4 ระดับ⁶

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน 4 ระดับ ประกอบด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน คือ estradiol valerate และโปรเจสตินรุ่นที่ 4 คือ dienogest ซึ่งมีฤทธิ์โปรเจสตินสูง ไม่มีฤทธิ์แอนโดรเจน มีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนปานกลาง และไม่มีฤทธิ์เอสโตรเจน เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด 28 เม็ด มีฮอร์โมน 26 เม็ด และเม็ดแป้ง 2 เม็ด มีฮอร์โมน 4 ระดับ ดังแสดงในตารางที่ 4 และรูปที่ 1

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน 4 ระดับ

ระดับที่	เม็ดที่	จำนวนเม็ด	สี	E (mg)	P (mg)
1	1-2	2	เหลืองเข้ม	3	-
2	3-7	5	แดงอ่อน	2	2
3	8-24	17	เหลืองอ่อน	2	3
4	25-26	2	แดงเข้ม	1	-
-	27-28	2	ขาว	-	-

คำย่อ E = estradiol valerate, P = dienogest, อักษร = ตัวอักษรในกรอบเหลี่ยมที่พิมพ์ไว้ด้านหนึ่งของเม็ดยา



รูปที่ 1 แผงยาและตัวอย่างเม็ดยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน 4 ระดับ (estradiol valerate, and estradiol valerate and dienogest)

ข้อบ่งใช้ของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน 4 ระดับ⁶

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน 4 ระดับ ได้รับการรับรองในประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นครั้งแรกใน 2 ข้อบ่งใช้ คือ 1) คุมกำเนิด และ 2) รักษาอาการประจำเดือนมาแบบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic heavy menstrual bleeding) โดยข้อบ่งใช้ทั้ง 2 ประการยังไม่ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพในหญิงอ้วนที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 kg/m²

การบริหารยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมน 4 ระดับ⁶

การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดมากที่สุด ควรรับประทานตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด คือ รับประทานวันละ 1 เม็ดในเวลาเดียวกันทุกวัน เรียงไปตามลำดับ *ไม่ควรเว้นหรือรับประทานช้ากว่า 12 ชั่วโมง*

การเริ่มใช้ครั้งแรกของผู้หญิงทั่วไป การรับประทานเม็ดแรกของแผงแรก ให้เริ่มในวันที่ 1 ของการมีประจำเดือน และคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยในช่วง 9 วันแรก

สตรีหลังคลอดบุตรและไม่ได้เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ สามารถเริ่มรับประทานยาได้ภายใน 4 สัปดาห์หลังคลอด (หากไม่มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน) และคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยในช่วง 9 วันแรก

สตรีที่เปลี่ยนจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมอื่น สามารถเริ่มรับประทานยาเม็ดแรกในวันแรกที่มีประจำเดือน และคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยในช่วง 9 วันแรก

สตรีที่เปลี่ยนจากการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมชนิดแผ่นแปะ หรือวงแหวนสอดช่องคลอด ให้เริ่มรับประทานยาเม็ดแรกในวันที่เอาแผ่นแปะหรือวงแหวนออก และคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยในช่วง 9 วันแรก

การเปลี่ยนชนิดยาจากยากุมกำเนิดชนิดโปรเจสทินอย่างเดียว ให้เริ่มเม็ดแรกต่อจากเม็ดสุดท้ายของแผงเดิม หรือในวันที่เอายาชนิดฝังหรือห่วงออก หรือวันนัดฉีดครั้งต่อไป และคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยในช่วง 9 วันแรก

การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ เมื่อมีการลืมนับ

การปฏิบัติตนเมื่อลืมนับรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมีหลายวิธีจากคำแนะนำหลายองค์กร โดยจะให้ความสำคัญของจำนวนเม็ดที่ลืมนับ ระยะเวลาที่ลืมนับ ช่วงเวลา หรือลำดับเม็ดของแผงยา ซึ่งปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด และจำเป็นต้องคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยหากมีเพศสัมพันธ์ในช่วงก่อนหรือหลังการลืมนับรับประทานยา อย่างไรก็ตามผู้ผลิตยาเม็ดคุมกำเนิดแต่ละชื่อการค้า ได้แนะนำวิธีการปฏิบัติเมื่อลืมนับรับประทาน ไว้ในเอกสารกำกับยาด้วย โดยยากุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ ควรปฏิบัติตามเอกสารกำกับยาดังต่อไปนี้

ถ้าลืมนับการเริ่มรับประทานยาของแผงใหม่ ให้คุมกำเนิดด้วยวิธีอื่น (เช่น ถุงยางอนามัย และสารฆ่าอสุจิ เป็นต้น) ทุกครั้งที่มีเพศสัมพันธ์

ห้ามรับประทานมากกว่า 2 เม็ด ภายใน 1 วัน เนื่องจากอาจมีอาการคลื่นไส้

ถ้าอาเจียนหรือท้องเสียภายใน 4 ชั่วโมง หลังรับประทานยา ควรรับประทานเม็ดใหม่ที่สีเดียวกันจากแผงยาสำรอง (ถ้าอาการรุนแรงให้พิจารณาเหมือนการลืมนับรับประทานยา 1 เม็ด)

ถ้าลืมนับ 1 เม็ด น้อยกว่า 12 ชั่วโมง ให้รับประทานทันทีที่นึกได้ และรับประทานยาที่เหลือตามปกติ

ถ้าลืมนับ 1 เม็ด นานกว่า 12 ชั่วโมง ต้องพิจารณาลำดับเม็ดของแผง

กรณีลืมนับเม็ดที่ 1-17 ให้รับประทานทันทีที่นึกได้ และรับประทานยาที่เหลือตามปกติ ร่วมกับการคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นในช่วง 9 วันต่อมา

กรณีลืมนับเม็ดที่ 18-24 ให้หยุดรับประทานยาแผงเดิม แล้วเริ่มยาเม็ดแรกของแผงใหม่ร่วมกับการคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นในช่วง 9 วันต่อมา รับประทานวันละ 1 เม็ดจากแผงใหม่ ในเวลาเดียวกันทุกวัน

กรณีลืมนับเม็ดที่ 25-28 ให้รับประทานทันทีที่นึกได้ และรับประทานยาที่เหลือตามปกติ ไม่ต้องคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่น รับประทานวันละ 1 เม็ด ในเวลาเดียวกันทุกวัน

ถ้าลืมนับ 2 เม็ดติดต่อกัน ต้องพิจารณาลำดับเม็ดของแผง

กรณีลืมนับเม็ดที่ 1-17 (ถ้าลืมนับเม็ดที่ 17 และ 18 ให้ทำตามกรณีลืมนับเม็ดที่ 17-25) ไม่ต้องรับประทานยาเม็ดที่ลืมนับ ให้รับประทานเม็ดของวันที่นึกได้ร่วมกับการคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นในช่วง 9 วันต่อมา แล้วรับประทานต่อวันละ 1 เม็ด ในเวลาเดียวกันทุกวันต่อเนื่องจนหมดแผง

กรณีลืมเม็ดที่ 17-25 (ถ้าลืมเม็ดที่ 25 และ 26 ให้ทำตามกรณีลืมเม็ดที่ 25-28) ให้หยุดรับประทานยาแผงเดิม แล้วเริ่มรับประทานยาเม็ดที่ 3 ของแผงใหม่ร่วมกับการคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นในช่วง 9 วันต่อมา รับประทานวันละ 1 เม็ดจากแผงใหม่ในเวลาเดียวกันทุกวัน

กรณีลืมเม็ดที่ 25-28 ให้หยุดรับประทานยาแผงเดิม และเริ่มรับประทานยาแผงใหม่ในวันเดียวกัน หรือเริ่มยาแผงใหม่ในวันปกติที่เริ่มแผงใหม่ ไม่ต้องคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นร่วมด้วย รับประทานวันละ 1 เม็ดจากแผงใหม่ ในเวลาเดียวกันทุกวัน

การศึกษาประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ⁶

ข้อมูลด้านประชากรและรูปแบบการวิจัย

จากงานวิจัยในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา รูปแบบ multicenter, open-label, single-arm, unintended pregnancy study ซึ่งรวมอาสาสมัครสุขภาพดีเพศหญิงอายุระหว่าง 18-35 ปี (เฉลี่ย 25.1 ปี) ซึ่งได้รับยาเป็นระยะเวลา 28 รอบเดือน (28 วัน/รอบเดือน) ผู้เข้าร่วมงานวิจัยประกอบด้วยเชื้อชาติ caucasian (76%), hispanic (13%), African-American (7%), Asian (3%) และอื่น ๆ (1%) น้ำหนักตัวอยู่ระหว่าง 40-100 กิโลกรัม (น้ำหนักตัวเฉลี่ย 62.5 กิโลกรัม) ค่า BMI อยู่ระหว่าง 14-30 kg/m² (BMI เฉลี่ย 23.3 kg/m²) พบว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับทั้งหมด มีร้อยละ 15 ถอนตัวออกจากการวิจัยเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ (เช่น อาการเต้านมตึงคัด เลือดออกกระปริบกระปรอยและประจำเดือนมาไม่ปกติ อาการปวดศีรษะ ลิว ปวดท้อง ประจำเดือนไม่มา ปวดประจำเดือน น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และอารมณ์แปรปรวน) ร้อยละ 13 ขาดการติดตามผล ร้อยละ 10 ถอนความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย ร้อยละ 8 ถอนตัวออกจากการวิจัยเนื่องด้วยเหตุผลอื่น ๆ ร้อยละ 1 เข้าได้กับเกณฑ์การคัดออกของงานวิจัย และร้อยละ 1 ถอนตัวออกจากการวิจัยเนื่องจากตั้งครรภ์⁸

จากงานวิจัยในยุโรป (เยอรมนี, ออสเตรีย และสเปน) รูปแบบ multicenter, open-label, single-arm contraceptive reliability study ซึ่งรวมอาสาสมัครสุขภาพดี อายุระหว่าง 18-50 ปี (อายุเฉลี่ย 30.3 ปี) ซึ่งได้รับยาเป็นระยะเวลา 20 รอบเดือน (28 วัน/รอบเดือน) ผู้เข้าร่วมงานวิจัยประกอบด้วยเชื้อชาติ caucasian เป็นส่วนใหญ่ (99.2%) น้ำหนักตัวอยู่ระหว่าง 38-98 กิโลกรัม (น้ำหนักตัวเฉลี่ย 63.8 กิโลกรัม) ค่า BMI อยู่ระหว่าง 15-31.8 kg/m² (BMI เฉลี่ย 22.8 kg/m²) พบว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับทั้งหมด มีร้อยละ 10 ถอนตัวออกจากการวิจัยเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 5 ถอนตัวออกจากการวิจัยเนื่องด้วยเหตุผลอื่น ๆ ร้อยละ 2 ขาดการติดตามผล ร้อยละ 2 เข้าได้กับเกณฑ์

การคัดออกของงานวิจัย ร้อยละ 2 ถอนความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย และร้อยละ 1 ถอนตัวออกจากงานวิจัยเนื่องจากตั้งครรภ์⁹

ผลการวิจัยสำหรับข้อบ่งใช้การคุมกำเนิด

Pearl Index (PI) ถูกใช้เป็น Primary efficacy endpoint สำหรับการประเมินความน่าเชื่อถือในการคุมกำเนิดในแต่ละงานวิจัย โดยตั้งสมมติฐานว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกรายมีความเสี่ยงในการตั้งครรภ์ตลอดการได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ เว้นแต่จะมีการคุมกำเนิดรูปแบบอื่นร่วมด้วย ค่า PI จะถูกวัดผลจากการตั้งครรภ์หลังจากเข้าร่วมงานวิจัย และภายใน 7 วันหลังได้รับยาเม็ดสุดท้าย โดยรอบเดือนที่ไม่มีการใช้ยาคุมกำเนิดแต่มีการคุมกำเนิดรูปแบบอื่นจะไม่ถูกนำมาวัดผล ค่า PI โดยประมาณในงานวิจัยในอเมริกาเหนือ และยุโรป เท่ากับ 1.64 และ 1.04 ตามลำดับ โดยงานวิจัยดังกล่าวมีการใช้วิธี Kaplan-Meier เพื่อคำนวณอัตราความล้มเหลวในการคุมกำเนิดปีแรก ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 สรุปผล Pearl Indexes และอัตราความล้มเหลวของการคุมกำเนิดปีแรก

Study	Age Group	Relative Treatment Exposure Cycles ^a	Number of Pregnancies within 13 Cycles and 7 Days after Last Treatment	Pearl Index	Upper Limit of 95% CI	Contraceptive Failure Rate at the End of First Year
North America	18–35	3969	5	1.64	3.82	0.016
Europe	18–35	11 275	9	1.04	1.97	0.010

^a เวลารวมในการรักษาที่ไม่มีการคุมกำเนิดรูปแบบอื่นร่วมด้วย

การศึกษาด้านการรักษาอาการประจำเดือนมามาก (Heavy menstrual bleeding; HMB)⁶

ข้อมูลด้านประชากรและรูปแบบการวิจัย

ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ ในการรักษาอาการประจำเดือนมามากในผู้หญิงที่ไม่มีพยาธิสภาพทางกาย จะถูกประเมินในงานวิจัยรูปแบบ two multi-regional, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, pivotal phase III โดยงานวิจัยรหัส 308960 ซึ่งถูกดำเนินการในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา⁸

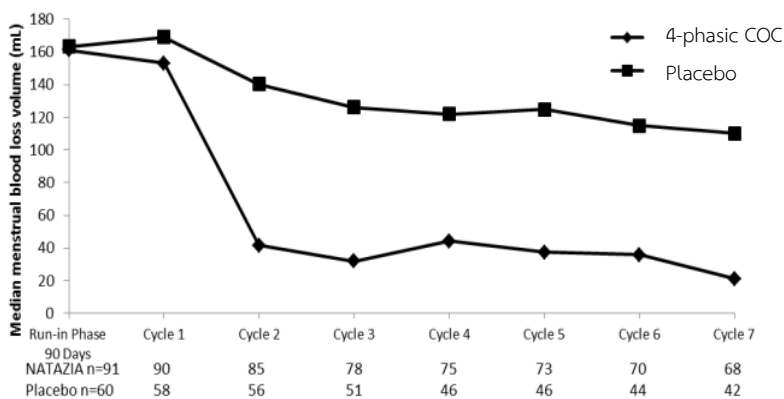
และงานวิจัยรหัส 308961 ซึ่งถูกดำเนินการในออสเตรเลีย และประเทศแถบยุโรป⁹ มีรูปแบบการวิจัยเหมือนกัน คือผู้เข้าร่วมงานวิจัยเป็นผู้หญิงช่วงอายุ 18-54 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก (Dysfunctional uterine bleeding ; DUB) ซึ่งจะถูกรายงานจากภาวะที่มีเลือดประจำเดือนออกปริมาณมากเป็นเวลานาน และ/หรือเลือดประจำเดือนออกบ่อยครั้งโดยไม่มีพยาธิสภาพทางกายและเป็นผู้ที่ต้องการได้รับยาคุมกำเนิด อาการประจำเดือนมามาก (Heavy menstrual bleeding; HMB) จะถูกรวบรวมข้อมูลจากจำนวนผ้าอนามัย (ผ้าอนามัยแบบแผ่น และแบบสอด) และนำมาประเมินปริมาณเลือดที่สูญเสียจากวิธีการ alkaline hematin method หากมีการสูญเสียเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตรอย่างน้อย 2 ครั้ง จะถือว่าผู้ป่วยรายนั้นมีอาการประจำเดือนมามาก จากผู้เข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 421 ราย อายุเฉลี่ย 38.2 ปี และมีค่า BMI เฉลี่ยประมาณ 22.5 kg/m² ที่ได้รับการสุ่มเข้าสู่งานวิจัยทางคลินิกทั้งสอง พบว่าผู้ที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ มีจำนวน 269 ราย และผู้ที่ได้รับยาหลอกมีจำนวน 152 ราย ซึ่งได้รับยาต่อเนื่องกัน 7 รอบเดือน ผู้เข้าร่วมงานวิจัยประมาณร้อยละ 85 มีคุณสมบัติเหมาะสมกับงานวิจัยเนื่องจากมีอาการของภาวะเลือดประจำเดือนออกมาก

ความผันผวนของประสิทธิภาพของยา ได้แก่ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ไม่มีอาการแสดงใด ๆ ของภาวะเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก และผู้ที่เข้าได้กับเกณฑ์การประเมินภาวะประจำเดือนออกมาก ซึ่งได้รับการบรรเทาอาการจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ ภายในระยะเวลาการประเมินประสิทธิภาพ 90 วัน โดยเกณฑ์การประเมินภาวะประจำเดือนออกผิดปกติ มีดังนี้

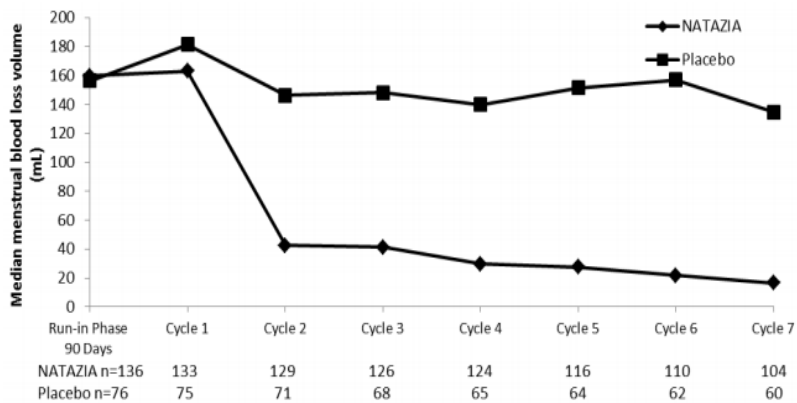
- 1) ไม่มีภาวะเลือดประจำเดือนออกนานเกิน 7 วัน
- 2) มีประจำเดือนไม่เกิน 4 ครั้ง ภายในระยะเวลาการประเมินประสิทธิภาพ 90 วัน
- 3) ไม่มีครั้งที่เลือดประจำเดือนมีปริมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตร
- 4) มีครั้งที่เลือดประจำเดือนออกเยอะกว่าค่ามาตรฐานไม่เกิน 1 ครั้ง
- 5) จำนวนวันสะสมที่มีประจำเดือนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 24 วัน ภายในระยะเวลาการประเมินประสิทธิภาพ 90 วัน
- 6) จำนวนวันสะสมที่มีประจำเดือนไม่เพิ่มจากค่ามาตรฐาน
- 7) ระยะเวลาในระยะ run-in phase ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับระยะ efficacy phase (หากเข้าร่วมงานวิจัยเนื่องจากเป็นผู้ที่มีภาวะเลือดออกนาน)
- 8) มีการสูญเสียเลือดปริมาณน้อยกว่า 80 มิลลิลิตรในแต่ละครั้ง และลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 จากค่าเฉลี่ยของช่วงที่มีภาวะเลือดออก (ในกรณีที่มีภาวะเลือด

ประจำเดือนออกในแต่ละครั้งมีปริมาณมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตร) ที่เกิดขึ้นใน
 ระยะ run-in phase (หากเข้าร่วมงานวิจัยเนื่องจากเป็นผู้ที่มีเลือดประจำเดือนออก
 ปริมาณมาก)

จากงานวิจัยรหัส 308960 พบว่ามีสัดส่วน Intention-to-treat ของผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่
 ได้รับการบรรเทาอาการอย่างสมบูรณ์คิดเป็นร้อยละ 29.2 ในกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด
 ฮอโมนรวม 4 ระดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 2.9 จากงานวิจัยรหัส
 308961 พบว่ามีสัดส่วน Intention-to-treat ของผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ได้รับการบรรเทาอาการ
 อย่างสมบูรณ์คิดเป็นร้อยละ 29.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอโมนรวม 4 ระดับเมื่อ
 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 1.2 จากงานวิจัยทั้งสองจะเห็นได้ว่ายาเม็ดคุมกำเนิด
 ชนิดฮอโมนรวม 4 ระดับมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการของภาวะเลือดประจำเดือนออกมาก
 ในผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาโดยมีอาการจำเพาะต่อภาวะเลือดประจำเดือนออกมาก ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี
 ภาวะเลือดประจำเดือนออกมากที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอโมนรวม 4 ระดับจะมีการ
 สูญเสียเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < 0.0001$
 ในงานวิจัยทั้งสอง) ในรูปที่ 2 และรูปที่ 3 แสดงการสูญเสียปริมาณเลือดต่อรอบเดือน ต่อ
 การศึกษา การสูญเสียปริมาณเลือดที่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอโมนรวม
 4 ระดับ (4-phasic COC) ซึ่งถูกประเมินจากค่า hemoglobin, hematocrit และ ferritin ที่
 เพิ่มขึ้น และการลดจำนวนการใช้ผ้าอนามัย



รูปที่ 2 งานวิจัยรหัส 308960 - ค่ามัธยฐานของการสูญเสียเลือดประจำเดือนต่อรอบเดือน



รูปที่ 3 งานวิจัยรหัส 308961 - ค่ามัธยฐานของการสูญเสียเลือดประจำเดือนต่อรอบเดือน
หมายเหตุ จากรูปที่ 2 และ 3 ระยะ Run-in phase 90 วัน = (ปริมาณเลือดที่สูญเสีย
 x 28 วัน) / 90 วัน

ข้อห้ามใช้ของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ⁶

ข้อห้ามใช้ของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ คล้ายกับข้อห้ามใช้ยาเม็ด
 คุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมทั่วไป ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ประวัติโรคหรือภาวะโรคที่ห้ามใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม

ประวัติโรคหรือภาวะโรค	ประวัติโรคหรือภาวะโรค
- ประวัติลิ้มเลือดอุดตัน	- กำลังเป็นหรือมีประวัติโรคตับและมะเร็งตับ
- ประวัติโรคหลอดเลือดสมอง	- มะเร็งเต้านม
- ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด	- มะเร็งเยื่อบุมดลูก
- กำลังมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดลิ้มเลือดอุดตัน ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ($\geq 160/100$ mmHg) โรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับลิ้มเลือดอุดตัน ไขมันผิดปกติแบบรุนแรง	- เลือดออกทางช่องคลอดมากผิดปกติ
สูบบุหรี่ในหญิงที่อายุมากกว่า 35 ปี เป็นโรคเบาหวานที่มีความผิดปกติที่หลอดเลือด	- ดีซ่าน หรือมีประวัติเป็นดีซ่านขณะตั้งครรภ์
- การผ่าตัดใหญ่ หรือการไม่เคลื่อนไหวในระยะเวลานาน เป็นต้น	- มีแผลในลูกตาที่ทำให้การมองเห็นผิดปกติ
	- ตั้งครรภ์
	- ไมเกรนชนิดที่เห็นแสงออร่า
	- ประวัติตับอ่อนอักเสบ
	- มีอาการแพ้ต่อสารในส่วนประกอบของยา

การพิจารณาหยุดใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ⁶

ผู้ใช้อาจหยุดใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับเมื่อมีอาการลิ่มเลือดอุดตัน มีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบหลอดเลือดและหัวใจ การมองเห็นผิดปกติ ปวดศีรษะแบบรุนแรง หรือเพิ่มความรุนแรงของโรคคลมชัก

โดยทั่วไปการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมีความเสี่ยงน้อยสำหรับหญิงสุขภาพดี แต่ในหญิงที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะอ้วน และเบาหวาน จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย ลิ่มเลือดอุดตัน โรคหลอดเลือดสมอง มะเร็งตับ และโรคถุงน้ำดี

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ⁶

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ มีข้อควรระวังคล้ายยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมทั่วไป คือไม่ควรใช้ร่วมกับยาที่มีการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 เช่น rifampicin, phenytoin, carbamazepine และ St. John's wort และหลังจากหยุดใช้ยาดังกล่าวอย่างน้อย 28 วัน อาจลดประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด นอกจากนี้ การใช้ร่วมกับยาหลายชนิดอาจทำให้ลดประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดได้ ดังแสดงในตารางที่ 7 หรือยาเม็ดคุมกำเนิดมีผลต่อประสิทธิภาพของยาชนิดอื่น ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 ยาที่เกิดอันตรกิริยาและมีผลต่อยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมและยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ

กลุ่มยา	ยา	กลไกการเกิด	การจัดการ
ยาลดกรด	ทุกชนิด	ลดการดูดซึมของโปรเจสติน	รับประทานห่างกัน 2 ชั่วโมง
ยาปฏิชีวนะ	Rifabutin Rifampicin (Rifampin)	เพิ่มการทำลายฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิด ลดค่า AUC _{0-24h} ของ dienogest และ estradiol ร้อยละ 83 และ 43 ตามลำดับ	ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน
	Ampicillin Cotrimoxazole Penicillins Chloramphenicol Metronidazole Neomycin Nitrofurantoin Sulfonamides Tetracyclines	เหนี่ยวนำเอนไซม์ตับและลดการดูดซึมกลับที่ลำไส้	ระยะสั้นใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นร่วมด้วยหรือใช้ยาชนิดอื่นระยะยาวใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน
ยากันชัก	Carbamazepine Ethosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbamazepine Phenobarbital Phenytoin Primidone Topiramate	เหนี่ยวนำเอนไซม์ตับ เพิ่มการทำลายเอสโตรเจน เพิ่มการจับกับ SHBG (sex hormone binding globulin)	ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน
ยาด้านเชื้อรา	Griseofulvin	กระตุ้นการเกิดเมตาบอลิซึมในตับอาจเพิ่มการทำลายฮอร์โมน	ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน
ยาลดไขมันในเลือด	Clofibrate	การลดไขมันในเลือดอาจลดประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิด	ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน
ยาด้านเอดส์	Ritonavir Nevirapine	เหนี่ยวนำเอนไซม์ตับ	ใช้ยาชนิดอื่น หรือใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน

ตารางที่ 7 ยาที่เกิดอันตรกิริยาและมีผลต่อยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม และยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ (ต่อ)

กลุ่มยา	ยา	กลไกการเกิด	การจัดการ
ยาสงบประสาท	Barbiturates Benzodiazepines Chloral hydrate Glutethimide Meprobamate	เหนียวน้ำเอนไซม์ตับ	ระยะสั้นใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นร่วมด้วยหรือใช้ยาชนิดอื่นระยะยาวใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน หรือใช้ปริมาณฮอร์โมนที่สูงขึ้น

ตารางที่ 8 ยาที่เกิดอันตรกิริยาและได้รับผลจากยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมและยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ

กลุ่มยา/สาร	ตัวอย่างยา/สาร	การเปลี่ยนแปลง	การจัดการ
แอลกอฮอล์	เอธานอล	เพิ่มระดับ ethanol หรือ acetaldehyde	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
ยากกระตุ้นตัวรับ alpha-II	Clonidine	เพิ่มผลการสงบประสาท	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด	ทุกชนิด	ยาเม็ดคุมกำเนิดเพิ่ม clotting factor ลดประสิทธิภาพของยาอย่างใดก็ตามอาจจะเสริมฤทธิ์ในผู้ป่วยบางราย	ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน
ยากันชัก	ทุกชนิด	เอสโตรเจนอาจจะเพิ่มอาการชัก	ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน
	Lamotrigine	ลดระดับ lamotrigine อาจทำให้เกิดอาการชัก	
ยาเบาหวาน	ทุกชนิด	ยาเม็ดคุมกำเนิดอาจจะเพิ่มระดับกลูโคสในเลือด	ลดขนาดฮอร์โมนทั้งสองชนิด หรือ ใช้ การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน และติดตามระดับน้ำตาลในเลือด

ตารางที่ 8 ยาที่เกิดอันตรกิริยาและได้รับผลจากยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมและยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ (ต่อ)

กลุ่มยา/สาร	ยา	การเปลี่ยนแปลง	การจัดการ
ยาลดความดัน	Beta blockers	ลดการทำลายยา เพิ่มผล การลดความดันโลหิต	ปรับขนาดยาถ้าจำเป็น และติดตามความดัน โลหิต
-	Aspirin	ลดผลการลดไข้หากใช้ ร่วมกันในระยะสั้น	การใช้ร่วมกันในระยะ ยาวอาจต้องเพิ่มขนาด ยา aspirin
ยากระตุ้นตัวรับ beta-2	Isoproterenol	เอสโตรเจนลด การ ตอบสนองต่อยา	ปรับขนาดยาถ้าจำเป็น หรืออาจจะหยุดยาเม็ด คุมกำเนิดเพื่อเพิ่มผล การตอบสนองต่อยา
แซนธิน	Caffeine	เพิ่มผลของ caffeine	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
ยาลดไขมันในเลือด	Clofibrate	ลดผลของยา	อาจจะต้องเพิ่มขนาดยา clofibrate
คอร์ติโคสเตียรอยด์	Prednisone	เพิ่มระดับยา	อาจต้องปรับลดขนาดยา prednisone
ยาด้านภูมิคุ้มกัน	Cyclosporine	เพิ่มระดับยาและพิษต่อ ตับ	ติดตามการทำงานของ ตับ และอาจจะลดขนาด ยา cyclosporine
ยากลุ่ม opioid	Meperidine	เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดและกด ประสาทส่วนกลาง	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
ยาสงบประสาทกลุ่ม phenothiazine	ทุกชนิด	เอสโตรเจนเพิ่มผล hyperprolactinemia	ใช้ยาชนิดอื่น หรือลด ขนาดยาเม็ดคุมกำเนิด ถ้ามีอาการน้ำนมไหลให้ คุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ใช่ ฮอร์โมน
ยาสงบประสาทกลุ่ม benzodiazepine	Chlordiazepoxide Diazepam Lorazepam Oxazepam	เพิ่มผลการสงบประสาท	ใช้ด้วยความระมัดระวัง
ยาด้านอาการ ซึมเศร้า	Clomipramine	เพิ่มอาการข้างเคียง	ใช้ด้วยความระมัดระวัง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ⁶

จากการศึกษาทางคลินิกสำหรับการคุมกำเนิดและการรักษาอาการประจำเดือนมา มากกว่าปกติของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น อาการคัดตึงเต้านม ร้อยละ 5-9 เลือดออกกระปริบกระปรอย และ ประจำเดือนมาไม่ปกติร้อยละ 3.4-4.9 อาการปวดศีรษะ ร้อยละ 3.1-8.3 สิว ร้อยละ 2.8-3.4 ปวดท้อง ร้อยละ 1.7-2.7 ประจำเดือนไม่มา ร้อยละ 1.7 ปวดประจำเดือน ร้อยละ 1.7-2.7 น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ร้อยละ 1.5-3 และอารมณ์แปรปรวน ร้อยละ 1.1

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย มีรายงานน้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย บวม ติดเชื้อในช่องคลอด อยากรอาหาร มึนงง ซึมเศร้า เต้านมโต เลือดออกในมดลูก ถุงน้ำในรังไข่ กลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือน ความผิดปกติในช่องคลอด ผมหงอก ผื่น ความดันโลหิตสูง ไมเกรน

สำหรับรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่พบจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ เช่น ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อหัวใจตาย ก้อนเนื้อในตับ มะเร็งมดลูก และถุงน้ำรังไข่แตก

สำหรับอาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมทั่วไปในแผงแรก ๆ พบได้สูงถึงร้อยละ 10 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

สรุป

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดสูง ความล้มเหลวในการคุมกำเนิดในปีแรกต่ำ ทั้งนี้ต้องเคร่งครัดในการรับประทานยาตรงต่อเวลา เหมือนกับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมอื่น ๆ แต่ความยืดหยุ่นในการปฏิบัติเมื่อลืมรับประทานยามีน้อยกว่า มีข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองชัดเจนคือการรักษาอาการเลือดประจำเดือนออกมาก อาจเนื่องมาจากการปรับสมดุลของฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสทิน และลดระยะที่ไม่มีฮอร์โมน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมอื่น ๆ คือ คลื่นไส้ อาเจียน แต่กลับพบได้น้อยในยาชนิดฮอร์โมนรวม 4 ระดับ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ข้อห้ามใช้ การหยุดใช้ยา และอันตรกิริยาระหว่างยา สามารถพบได้เช่นเดียวกับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมอื่น ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Family planning: a global handbook for providers, WHO 2018; 3rd edition:383.
2. Trussel J. Contraceptive technology : Contraceptive efficacy. 20th revised edition. New York: Ardent Media; 2011.
3. Dickerson LM, Shrader SP, Diaz VA. Chapter 82 Contraception. In: Dipiro JT, et al. Eds. Pharmacotherapy A Pathophysiologic approach. 7th ed. 2008. The McGrawhill Companies. New York. pp. 1313-1326.
4. DrugBank Online: Estradiol [Internet] 2020 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <http://www.go.drugbank.com>.
5. Woman's Health. In: Lemke T and Williams D, editors Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Maryland: Lippincott Williams and Wilkins, 2008; p.1301-1342.
6. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Natazia [Internet]. Wayne, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2012 [cited 2020 Nov 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022252s001lbl.pdf.
7. MIMs Thailand online [Internet] 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.mims.com/thailand>.
8. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2011 Apr;117(4):777-87.
9. Fraser IS, Romer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. Hum Reprod. 2011 Oct;26(10):2698-708.

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

ผศ.ดร.ภญ.ศรียรัตน์ กลิงค์ ภ.5975

อ.ภญ.พิชาวีร์ โควเศรษฐกุล ภ.40786

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องๆ บน website ของสถาบันหลัก

อนุญาต ไม่อนุญาต

