

World Contraception Day: How 24/4 oral contraceptive pills improve the lives of women?

วันที่ 14 กันยายน 2565



วิทยากร:

ศาสตราจารย์นายแพทย์อรุณ ใจสำราญ

หัวหน้าหน่วยวางแผนครอบครัว

และอนามัยการเจริญพันธุ์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนโดยใช้ยาเม็ดรับประทาน ยาฉีดหรือวิธีใดก็ตาม จะมีกลไกออกฤทธิ์ป้องกันการตั้งครรภ์ที่คล้ายคลึงกัน กลไกหลักที่สำคัญคือ การยับยั้งการไข่ตกโดยออกฤทธิ์ที่ต่อมใต้สมอง และกลไกอื่น เช่น ออกฤทธิ์ที่เยื่อโพรงมดลูกให้บางลงทำให้ไม่เหมาะกับการฝังตัวของไข่ที่ถูกผสมแล้ว มีผลให้มูกปากมดลูกเหนียวข้นทำให้เชื้อสpermไม่สามารถผ่านได้ และอาจมีผลที่อ่อนน้าไข่ได้บ้างแต่ไม่ใช่กลไกหลัก^{1,2} ฮอร์โมนที่สำคัญในการป้องกันการตั้งครรภ์คือ progestogen ส่วน estrogen ก็มีผลบ้างแต่ไม่ใช่ตัวหลัก

การคุมกำเนิดโดยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมในปัจจุบัน สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ combined oral contraceptives (COCs) หรือยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม progestogen-only pills (POPs) หรือยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดมี progestogen อย่างเดียว และ Emergency pills (ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน) โดยยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมเป็นกลุ่มที่ได้รับความนิยมมากที่สุด สามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้หลายแบบ^{1,3} ดังนี้

- แบ่งตามปริมาณยา (dose) ได้แก่ high (ปริมาณ estrogen สูง หมายถึง 50 μg /เม็ด ปัจจุบันไม่นิยมใช้ในท้องตลาด) low (ปริมาณ estrogen ต่ำ มักหมายถึง 30-35 μg /เม็ด) และ ultra-low (ปริมาณ estrogen 15-20 μg /เม็ด)
- แบ่งตามระดับของฮอร์โมน (phase) ได้แก่ monophasic (หรือ fixed dose) ซึ่งให้มากที่สุด และ multiphasic ซึ่งมีฮอร์โมนแตกต่างกัน 2-4 ระดับ
- แบ่งตามวิธีการใช้ (regimen) ได้แก่ traditional (21/7 หรือกินฮอร์โมน 21 วัน เว้น 7 วัน) และ extended (24/4 หรือกินฮอร์โมน 24 วัน เว้น 4 วัน) ซึ่งขอบเขตของเนื้อหาครั้งนี้จะมุ่งเน้นเกี่ยวกับ 24/4 extended regimen

Estrogen

Estrogen ในยาเม็ดคุมกำเนิดที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ ethinyl estradiol (EE) ซึ่งเป็นเอสโตรเจนสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์แรง ออกฤทธิ์ได้โดยตรงโดยไม่ต้องถูก metabolized ที่ตับก่อน สามารถจับ estrogen receptor ได้ดีมาก และออกฤทธิ์ได้นาน แต่มีข้อเสียจากการมีผลกระทบต่อการสร้างโปรตีนจากตับโดยเฉพาะ coagulation factors ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันหรือ venous thromboembolism (VTE) ดังนั้น แนวโน้มของการพัฒนายาเม็ดคุมกำเนิดในปัจจุบันจึงลดปริมาณ EE ให้ต่ำลงเท่าที่มีความจำเป็นในการควบคุมรอบประจำเดือน (เพื่อไม่ให้มีปัญหาเลือดออกกะปริดกะปรอย) เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด VTE

Progestogen

การพัฒนา progestogen ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกเหนือจากการคุมกำเนิด (non-contraceptive benefits) และมีอาการข้างเคียงลดลง^{2,3}

Progesterone ในยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นโปรเจสเตอโรนสังเคราะห์ หรือ progestins สามารถแบ่งได้หลายกลุ่มตามสูตรโครงสร้าง ดังนี้^{2,3}

1. C-21 progestins หรือ pregnanes เป็นอนุพันธ์ของ progesterone ตามธรรมชาติ ได้แก่ cyproterone acetate, chlormadinone acetate และ norgestrel acetate เป็นต้น
2. 19-nortestosterone เป็นอนุพันธ์ของฮอร์โมนเพศชาย ซึ่งเป็นกลุ่มใหญ่ที่มีการใช้กันมากในยาเม็ดคุมกำเนิด มี 2 กลุ่มย่อย คือ กลุ่ม estranes ได้แก่ norethindrone, lynestrenol เป็นต้น ซึ่งมีฤทธิ์ไม่ตึงและมีอาการข้างเคียงเกี่ยวกับฮอร์โมนเพศชายสูง และกลุ่ม gonanes ได้แก่ norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodene เป็นต้น ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงขึ้น และอาการข้างเคียงลดลง นอกจากนี้ยังพบว่า gestodene มีฤทธิ์ antimineralocorticoid ได้บ้าง
3. Spironolactone ได้แก่ drospirenone นอกจากมีฤทธิ์เป็น progestogenic แล้ว ยังมีฤทธิ์ antimineralocorticoid และ antiandrogenic ด้วย

Traditional & extended regimens

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดแบบดั้งเดิม (traditional regimen) หรือแบบ 21/7 เป็นการกินฮอร์โมน 21 วันต่อเนื่องกัน และเว้น 7 วัน โดยในช่วงที่เว้น 7 วันจะมีการหลุดลอกของเยื่อบุโพรงมดลูก

เป็นประจำเดือน เมื่อครบ 7 วันจะเริ่มกินยาเม็ดคุมกำเนิดรอบใหม่ ในช่วงที่เว้น 7 วันอาจทำให้เกิดอาการที่เกี่ยวกับการขาดฮอร์โมน หรือกลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือน (Premenstrual Syndrome, PMS) ได้ และช่วงเว้น 7 วันดังกล่าวยังเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์⁴ ดังนั้น หากใช้ยาคุมกำเนิดแบบดั้งเดิม 21/7 ควรแนะนำให้หยุดเพียง 7 วันเท่านั้น ไม่ควรหยุดนานกว่า 7 วัน เพราะจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการไข่ตกและเกิดการตั้งครรภ์ได้ ส่วนการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดแบบ extended regimen ได้แก่ 84/7, 24/4 และ 365/0 ซึ่งในประเทศไทยจะเป็นแบบ 24/4 เท่านั้น โดยมีการศึกษาพบว่า การได้รับฮอร์โมนคุมกำเนิดแบบ extended regimen ให้ผลลัพธ์ด้านความพึงพอใจ ความร่วมมือ ในการใช้ยา ประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ และความปลอดภัย ไม่แตกต่างจากแบบดั้งเดิม 21/7 และการใช้แบบ extended regimen ยังทำให้มีเลือดประจำเดือนออกลดลง และลดอาการข้างเคียง เช่น อาการปวดประจำเดือน กลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือนลดลงด้วย⁵

PMS & PMDD

Premenstrual syndrome (PMS) หรือกลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือน สามารถวินิจฉัยได้ตามเกณฑ์ของ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)⁶ ซึ่งมักมีอาการก่อนมีประจำเดือนประมาณ 5 วัน และอาการจะดีขึ้นภายใน 4 วัน หลังประจำเดือนมาวันแรก โดยมีอาการ 3 รอบเดือนต่อเนื่องกัน อาการ PMS ส่งผลต่อการทำงานและการใช้ชีวิตประจำวันได้บ้าง ส่วน Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) จะเป็น PMS ที่มีความรุนแรง สามารถวินิจฉัยได้ตามเกณฑ์ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (DSM-IV)⁷ โดยอาการ PMDD มักส่งผลต่อการทำงานและการใช้ชีวิตประจำวันอย่างมาก

การรักษา PMS/PMDD ด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดแบบ 21/7 อาจทำให้เกิด PMS/PMDD ได้ เพราะในช่วงที่เว้น 7 วันทำให้ระดับฮอร์โมนลดลงหรือมีความแปรปรวนของระดับฮอร์โมนจนเกิด PMS/PMDD ได้ แนวทางแก้ไขคือ การให้ฮอร์โมนนานขึ้นจาก 21 วัน เป็น 24 วัน และเว้นแค่ 4 วัน หรือให้ฮอร์โมนต่อเนื่อง 84 วัน เว้น 7 วัน หรือให้ฮอร์โมนแบบต่อเนื่องโดยไม่เว้นก็ได้เช่นกัน^{4,8,9} ตลาดประเทศไทยในปัจจุบันมียาเม็ดคุมกำเนิดสูตร 24/4 จำนวน 2 สูตร ได้แก่ 24/4 gestodene 60 µg + EE 15 µg และ 24/4 drospirenone 3 mg + EE 20 µg

(รูปที่ 1)



PMS/PMDD Pharmacologic Treatment with OCs

In market 24/4 extended regimen

➤ 24/4 Gestodene 60 µg + Ethinyl estradiol 15 µg



➤ 24/4 Drospirenone 3 mg + Ethinyl estradiol 20 µg



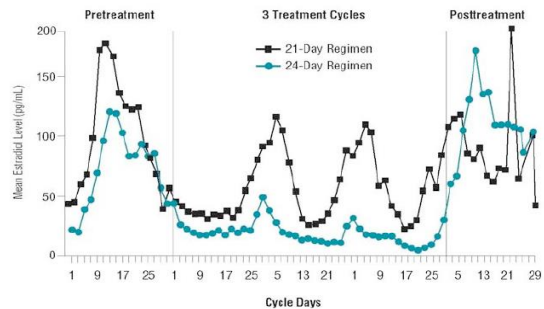
รูปที่ 1 ตลาดประเทศไทยในปัจจุบันมียาเม็ดคุมกำเนิดสูตร 24/4 จำนวน 2 สูตร ได้แก่ 24/4 gestodene 60 µg + EE 15 µg และ 24/4 drospirenone 3 mg + EE 20 µg

สูตร 24/4 gestodene 60 µg + EE 15 µg

จัดเป็น ultra-low-dose oral contraceptive ที่เป็นสูตร 24/4 ตัวแรกในประเทศไทยที่มี EE ต่ำสุด ประกอบด้วยเม็ดฮอร์โมน 24 เม็ด และยาหลอก 4 เม็ด โดย progestins ในสูตรนี้คือ gestodene ซึ่งมี androgenic side effect น้อยมาก มี mild antiminerlocorticoid เป็น active form ที่ออกฤทธิ์ได้โดยไม่ต้องถูก metabolized ที่ตับก่อน และยังมีอัตราการกำจัดยาน้อย ทำให้ระดับยาสูงเพียงพอในกระแสเลือดทำให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการตั้งครรภ์ได้ดี จากการศึกษาด้านประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์พบว่ามีความ Pearl Index (PI) เท่ากับ 0.21¹⁰ ซึ่งหมายถึงเมื่อให้ผู้หญิง 100 คน กินยาคุมชนิดนี้เป็นเวลา 12 เดือน จะพบการตั้งครรภ์จำนวน 0.21 คน ซึ่งถือว่ามีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการตั้งครรภ์ และเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างยาสูตร 24/4 กับสูตร 21/7 พบว่าสูตร 24/4 มี hormone-free interval สั้นลง กดรระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่สร้างจากฟองไข่ได้ดีกว่า ทำให้ยับยั้งการไข่ตกได้ดีกว่าและลดความแปรปรวนของระดับฮอร์โมนในร่างกาย¹¹ (รูปที่ 2) การมี hormone-free interval สั้นลงทำให้มีประโยชน์ทางคลินิกในแง่ลดปัญหาในช่วงขาดยา (เช่น อาการคัดตึงเต้านม และปวดศีรษะ) ยับยั้งการไข่ตกได้ดี โอกาสเกิดถุงน้ำที่รังไข่ลดลง ช่วยควบคุมระดับได้ดีกว่า และเลือดออกกะปริดกะปรอยลดลงเมื่อเทียบกับสูตร 21/7 ในปริมาณฮอร์โมนที่เท่ากัน¹² จากการศึกษาในผู้หญิงไทยจำนวน 94 รายที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดสูตร 24/4 gestodene 60 µg + EE 15 µg ต่อเนื่องกัน 6 รอบเดือน พบว่าเกิดอาการข้างเคียงน้อย ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ และคัดตึงเต้านม ส่วนการควบคุมรอบระดู

พบการเกิดเลือดออกกะปริดกะปรอยในช่วง 3 รอบเดือนแรกและจะดีขึ้นหลังจากนั้นเมื่อกินยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ผู้ใช้ส่วนใหญ่ยอมรับได้ ส่วนเรื่อง amenorrhea (การไม่มีประจำเดือน) จะพบร้อยละ 1-3 ในช่วง 4 รอบเดือนแรกและจะดีขึ้นหลังจากนั้น⁵ เมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตร 24/4 gestodene 60 µg + EE 15 µg กับสูตร 21/7 gestodene 75 µg + EE 20 µg ในสตรีชาวไทยอายุ 18-40 ปี จำนวนกลุ่มละ 70 ราย เป็นเวลา 6 รอบเดือน พบว่าการควบคุมรอบระดูไม่แตกต่างกัน จำนวนวันที่มีประจำเดือนลดลง อุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกกะปริดกะปรอยจะเกิดในช่วง 2-3 รอบเดือนแรกและจะดีขึ้นเองถ้าใช้อย่างต่อเนื่อง การไม่มีประจำเดือนจะเกิดในช่วง 3-4 เดือนแรกและจะดีขึ้นเอง จุดเด่นของสูตรที่มี EE 15 µg คือ เกิดอาการข้างเคียงจากเอสโตรเจนลดลง เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ และคัดตึงเต้านม ส่วนอาการ PMS ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ 24/4 gestodene 60 µg + EE 15 µg มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ 21/7 gestodene 75 µg + EE 20 µg อย่างมีนัยสำคัญ¹³

24/4 : Reduction in hormonal variability



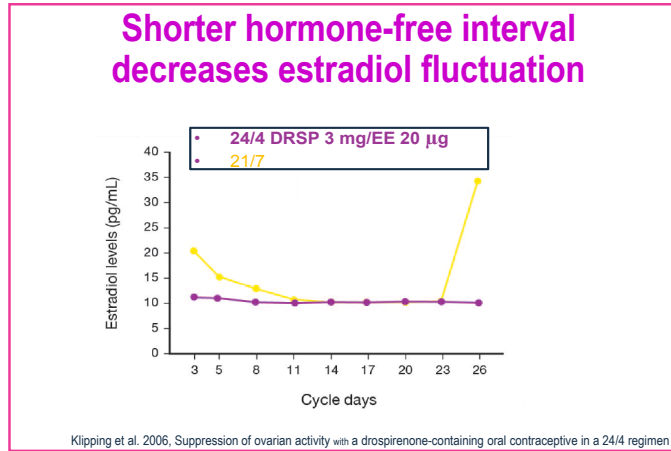
11. Sulvan H, Fumus H, Sporn J. Efficacy and Safety of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing drospirenone (30 micrograms) and ethinyl estradiol (10 micrograms). *Contraception*. 1998;72:116-20

รูปที่ 2 ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนหลังได้รับยาสูตร 24/4 gestodene 60 µg + EE 15 µg เปรียบเทียบกับสูตร 21/7

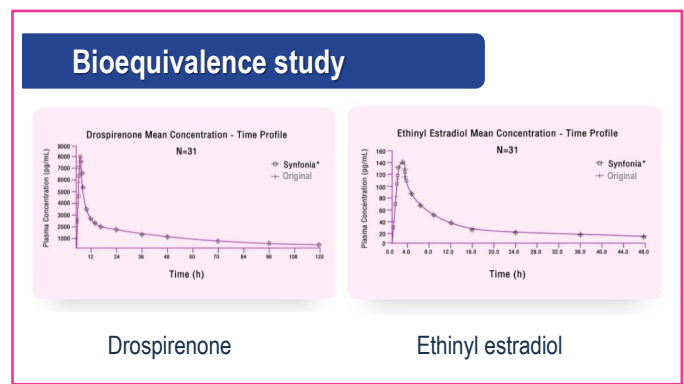
สูตร 24/4 drospirenone 3 mg + EE 20 µg

จัดเป็น low-dose oral contraceptive สูตร 24/4 ที่มี progestins เป็น drospirenone ที่มีฤทธิ์ antiandrogenic ทำให้ลดการเกิดสิว หน้ามัน และ antiminerlocorticoid ลดการคั่งของน้ำและเกลือและสูตร 24/4 ช่วยลดอาการทางกายที่เกี่ยวข้องกับ PMS/PMDD ได้เมื่อเปรียบเทียบกับสูตร 21/7 พบว่าสูตร 24/4 drospirenone 3 mg + EE 20 µg สามารถลดการไข่ตกได้ดีและลดการแปรปรวนของฮอร์โมนได้ดี¹⁴ (รูปที่ 3) และเมื่อศึกษาในสตรีที่มี PMDD พบว่าสูตร 24/4 drospirenone 3 mg + EE 20 µg มีผลลดอาการทางกาย ทางอารมณ์ และทางพฤติกรรมของ PMDD ได้ดีกว่ายาหลอก⁹ ทำให้ได้รับการอนุมัติ

ในการขึ้นทะเบียนจาก US.FDA ในการป้องกันการตั้งครรภ์ รักษาอาการทางกายและทางอารมณ์ที่สัมพันธ์กับ PMDD ในผู้หญิง และรักษาสิวได้ และจากการทำ bioequivalence study ระหว่าง ยาดันแบบและยาสามัญพบว่าระดับ drospirenone และ ethinyl estradiol ในเลือดไม่แตกต่างกัน (รูปที่ 4)



รูปที่ 3 ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนหลังได้รับยาสูตร 24/4 drospirenone 3 mg + EE 20 µg เปรียบเทียบกับสูตร 21/7



รูปที่ 4 Bioequivalence study เปรียบเทียบระหว่างยาดันแบบ (original) และยาสามัญ (generic)

นอกจากนี้ 24/4 extended regimen ยังมีสูตร estrogen-free ที่เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนเดี่ยวที่เป็น drospirenone-only pills ซึ่งมีการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพสูง ทำให้เพิ่มโอกาสในการมีประจำเดือน ลดโอกาสที่จะเกิดเลือดออกกะปริดกะปรอย และช่วยควบคุมรอบระดูได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนเดี่ยวตัวอื่น ๆ¹⁵

เอกสารอ้างอิง

- Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod Health Care 2008;34(4):237-46.
- Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. Contraception 2011;84:342-56.
- Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. Contraception 2011;84:19-34.
- Sulak PJ. Ovulation suppression of premenstrual symptoms using oral contraceptives. Am J Manag Care 2005;11:S492-7.
- Jaithitvit L, Jaisamram U, Taneepanichskul S. Cycle control, safety and acceptability of a new oral contraceptive containing ethinylestradiol 15 micrograms and gestodene 60 micrograms. J Med Assoc Thai 2012;95:630-5.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Premenstrual syndrome. ACOG Practice Bulletin 2000:15.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. Contraception 2005;72:414-21.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol 2005;106:492-501.
- Gestodene study group 322. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing gestodene 60 µg and ethinylestradiol 15 µg. Eur J Contracep Reprod Health Care 1999;4:9-15.
- Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity. Fertil Steril 1999;72(1):115-20.
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. Obstet Gynecol 2000;65:261-6.
- Jaisamram U, et al. A comparative study of oral contraceptives containing EE 15 µg/GD 60 µg and EE 20 µg/GD 75 µg. (unpublished article)
- Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception 2008;78:16-25.
- Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. Acta Obstet Gynecol Scand 2019;98:1549-57.

เรียบเรียงโดย

รศ.ภญ.วรรณศร เชื้อมงคล

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ