

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยาคุมกำเนิด
norethisterone enanthate ร่วมกับ estradiol valerate
กับ norethisterone enanthate อย่างเดียว
ฉีดเดือนละครั้ง*

ไพโรจน์ วัฒนศิริธรรม* *

ตะวันฉาย ศิริวงศ์* * สุกัญญา วีรวฒนะกุ่มพะ* * *

Vathanasiritham P, Siriwongse T, Werawatgoompa S. The pharmacokinetic study of monthly injectable norethisterone enanthate plus estradiol valerate and norethisterone enanthate alone. Chula Med J 1986 May ; 30 (5) : 405-418

Two types of injectable contraceptives namely ; norethisterone enanthate (50 mg) plus estradiol valerate (5 mg) and norethisterone enanthate alone (50 mg) were studied in two groups of healthy Thai women of eligible age. Ten in each group were investigated. The first group received norethisterone enanthate plus estradiol valerate while the second group received norethisterone enanthate alone. Each subject received the contraceptive 3 times at 4-week intervals over 3 months. The levels of the hormones progesterone, estradiol and norethisterone were measured in the blood of each subject 3 times a week. This study was followed up for 2 months. It was found that the absorption half-life of NET was 6-9 days and the elimination half-life was 6-8 days. The combined contraceptive was effective in 9 out of 10 subjects. In contrast, norethisterone enanthate alone was effective in only 7 out of 10 subjects. In addition, the combined contraceptive also produced regular bleeding patterns.

* ได้รับเงินสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก Trial 78911 "Phase I pharmacokinetic study of the Task Force Cocktail and NET-EN given monthly"

* * ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* * * สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยาจำพวกโปรเจสโตรเจน นอกจากจะมีคุณสมบัติเป็นยาคุมกำเนิด แล้วยังทำให้เลือดออกกระปริบกระปรอยอีกด้วย จึงได้มีการนำอีสโตรเจนสังเคราะห์ร่วมกับโปรเจสโตรเจนใช้เป็นยาฉีดคุมกำเนิดเดือนละครั้ง ยาตัวแรกที่ได้นำมาใช้ทางด้านการแพทย์คือ Dihydroprogesterone acetophenide 150 มก. ร่วมกับอีสตราไดออล อีแนนเทต 10 มก. แต่ปัจจุบันไม่ได้ใช้ยาตัวนี้กันแล้ว⁽¹⁾ ยาตัวที่ 2 ที่ใช้กันคือ ไซโคลโปรเวอรา (cycloprovera) เป็นยาที่ประกอบด้วยโปรเจสโตรเจนที่เป็นเมดริกซ์-โปรเจสเทอโรนอะซีเตต 25 มก. ร่วมกับอีสตราไดออล ซัยบีโอเนท 5 มก. ซึ่งได้ศึกษากันเฉพาะทางด้านคลินิกเท่านั้น^(2,3) ต่อมาจึงได้มีผู้ศึกษาคูณสมบัติของยานี้ที่มีต่อประจำเดือน และดูการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน เปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี และทางเลือดด้วย⁽¹⁾ นอกจากนี้ก็ได้มีผู้ศึกษาโปรเจสโตรเจน ตัวอื่นด้วย เช่น นอร์เอทีสเตอโรน อีแนนเทต (NET-EN) (500 ไมโครกรัม) ร่วมกับอีสโตรเจน ที่เป็น เอทีนีส อีสตราไดออล (35 ไมโครกรัม) เป็นยารับประทานแล้วศึกษาฤทธิ์ของยาที่มีต่อระบบต่อมไธสมองและรังไข่⁽⁴⁾

เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวไม่เป็นที่น่าพอใจของนักวิจัยเท่าใดนัก จึงได้มีการศึกษาคูณสมบัติ

ของยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ยาที่ได้นำมาศึกษากันมากคือ นอร์เอทีสเตอโรน-อีแนนเทตอย่างเดี่ยว (นอร์วีเจส) โดยศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ขนาดของยาต่าง ๆ กัน เช่น 300, 150, 100 และ 50 มก.⁽⁵⁾ แต่ก็ไม่มีมีการศึกษารวมระหว่างนอร์เอทีสเตอโรนอีแนนเทตร่วมกับอีสโตรเจน การศึกษานี้จึงศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาฉีด นอร์เอทีสเตอโรนอีแนนเทต (50 มก.) ร่วมกับอีสตราไดออลวาเลอเรจ estradiol valerate (5 มก.) เปรียบเทียบกับนอร์เอทีสเตอโรน อีแนนเทต (50 มก.) อย่างเดี่ยวโดยการฉีดเดือนละครั้ง นอกจากนี้ยังศึกษาว่าหลังจากฉีดยานี้แล้ว จะมีผลต่อระบบประจำเดือนอย่างไร และสามารถใช้เป็นยาฉีดคุมกำเนิดได้เดือนละครั้งหรือไม่

วิธีการ

อาสาสมัคร

อาสาสมัครเป็นสตรีไทยที่มีสุขภาพดี และได้รับการผ่าตัดทำหมันแล้ว มีประวัติประจำเดือนปกติ สม่าเสมอ และไม่เคยใช้หรือฉีดยาคุมกำเนิด ฮอร์โมนใด ๆ มาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน ก่อนที่จะเข้าร่วมโครงการ ประวัติของอาสาสมัครทั้ง 20 ราย ดังแสดงในตารางที่ I

Table 1 History of Subjects Prior to Receiving Contraceptives

Parity	Group I (NET-EN + E ₂ V)					Group II (NET-EN)				
	4	3	2	1	None	4	3	2	1	None
Fullterms delivery	3	2	4	1	0	0	1	6	0	1
Premature delivery	0	0	0	0	10	0	0	0	1	7
Abortions	0	0	2	0	8	0	0	1	0	7
Livebirths	2	3	4	1	0	0	1	5	1	1

เมื่ออาสาสมัครเข้าร่วมโครงการแล้วจะได้รับบัตรสำหรับลงทะเบียนประวัติประจำเดือนของตนเอง โดยเริ่มตั้งแต่ 3 เดือนแรกก่อนเข้าร่วมโครงการ จนกระทั่งสิ้นสุดโครงการ นอกจากนี้ได้มีการวัดส่วนสูง น้ำหนัก และความดันก่อนให้ยาทุกครั้ง

รูปแบบของการศึกษา

แบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 10 ราย กลุ่มแรกได้รับยาฉีดคุมกำเนิดชนิดรวมของ NET-EN (50 มก.) กับ estradiol valerate (E_2V , 5 มก.) ส่วนกลุ่มหลังได้รับ NET-EN ขนาด 50 มก. อย่างเดียว อาสาสมัครทุกคนได้รับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 4 สัปดาห์ เข็มแรกจะฉีดในวันที่ 5 ของรอบเดือน

สารตัวอย่าง

สารตัวอย่างได้จากการเจาะเลือดอาสาสมัครทุกครั้งก่อนได้รับยาฉีด อาสาสมัครทุกรายได้รับการเจาะเลือดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง คือ จันทร์ พุธ ศุกร์ ระหว่างเวลา 8.00-11.00 น. เมื่อได้เลือดแล้วปั่นแยกซีรัมเก็บไว้ที่ $-20^{\circ}C$. จนกว่าจะทำการวิเคราะห์ การวิเคราะห์หาคอร์เทซอล (NET), โปรเจสเตอโรน (P) และอีสตราไดออล (E_2) ใช้วิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ตามวิธีที่ได้เคยรายงานมาแล้ว⁽⁶⁾ การศึกษาระดับของสเตอรอยด์ทั้ง 3 ชนิดนี้ศึกษาเฉพาะหลังจากได้รับยาฉีด 2 ครั้ง ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับประจำเดือน ศึกษาตั้งแต่ก่อนฉีดและหลังฉีดยาเข็มที่ 3 ต่อไปอีก 4 สัปดาห์

ผลการศึกษา

ข้อมูลทางด้านการแพทย์

ตารางที่ I และ II แสดงรายละเอียดของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม จะเห็นได้ว่าอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งทางด้าน อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ความดัน

และ quetelet's index ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักเป็น กก.หารด้วยกำลังสองของความสูงที่เป็นเมตร⁽⁷⁾ ก่อนและหลังจากที่ได้รับยาฉีด

ส่วนประจำเดือนของอาสาสมัครแต่ละรายแสดงในรูปที่ 1 จะเห็นได้ว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ 1 (a) ที่ได้รับยา รวม NET-EN + E_2V มีรูปแบบของประจำเดือนค่อนข้างจะปกติดีกว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ 2 (b) ที่ได้รับยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN อย่างเดียว ซึ่งอาสาสมัครกลุ่มนี้มีรูปแบบของประจำเดือนค่อนข้างจะผิดปกติ

ระดับของ steroids

รูปที่ 2 แสดงปริมาณ NET หลังจากฉีดยาคุมกำเนิดทั้ง 2 ชนิด รูปนี้แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ NET กับเวลาหลังจากฉีดยา จากรูปจะเห็นได้ว่า NET มีปริมาณสูงสุดหลังจากฉีดยาได้ 2-10 วัน ทั้ง 2 กลุ่ม หลังจากได้รับยาฉีดไป 2 ครั้ง จะเห็นได้ว่าในกลุ่มแรก อาสาสมัครแสดงรูปแบบ NET เหมือนกันทุกราย ส่วนอาสาสมัครหมายเลข 7 และหมายเลข 17 (b) ของอาสาสมัครกลุ่มหลังมีรูปแบบของ NET แตกต่างไปจากอาสาสมัครรายอื่น กล่าวคือ อาสาสมัครรายที่ 7 มีรูปแบบของ NET กระจายกว้าง มีลักษณะราวกับว่า metabolism ของ NET-EN เป็นไปอย่างช้า ๆ และมีข้อที่น่าสังเกตอีกอย่างหนึ่ง คือ หลังจากฉีดเข็มแรก วันที่ 25 และ 27 ระดับ NET ควรจะต่ำกว่าหรือเท่ากับของวันที่ 22 แต่กลับมีระดับสูงขึ้นไม่ทราบว่าเป็นเพราะเหตุใด และระดับ E_2 ของอาสาสมัครรายนี้ ก็ไม่แสดงว่ามี follicular development ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ P ที่ไม่แสดงว่าเคยมี ovulation เช่นกัน (รูปที่ 3)

อาสาสมัครหมายเลข 17 มีลักษณะแตกต่างไปจากอาสาสมัครรายอื่น ๆ กล่าวคือ ระดับ NET หลังจากฉีดเข็มแรก มีปริมาณน้อยมาก เกือบจะ

Table 2 Background Characteristics of 10 Subjects Receiving Injectable Contraceptives

Group	Information	Before treatment		First treatment		Second treatment	
		Mean \pm S.D.	Range	Mean \pm S.D.	Range	Mean \pm S.D.	Range
I. NET-EN + E ₂ V (50 mg + 5 mg) (10 subjects)	Age (yrs.)	33.9 \pm 4.0	27-39	-	-	-	-
	Weight (Kg.)	53.3 \pm 8.0	46-69	53 \pm 8.9	48-71	54.2 \pm 8.6	39-70
	Height (cm)	153.3 \pm 5.5	149-165	153.4 \pm 5.8	149-165	153.3 \pm 5.5	145-165
	Systolic (mm Hg)	114.8 \pm 9.4	100-130	100.0 \pm 11.2	90-130	114.0 \pm 14.3	100-140
	Diastolic (mm Hg)	75.0 \pm 7.1	70-90	66.7 \pm 10.0	50-80	70.0 \pm 12.5	60-80
	Quetelet's index	22.5 \pm 2.1	19-26	22.7 \pm 2.4	18-26	22.8 \pm 2.4	18-27
II. NET-EN (50 mg) (10 subjects)	Age (yrs.)	30.5 \pm 3.06	24-33	-	-	-	-
	Weight (kg)	50.0 \pm 7.79	42-66	49.7 \pm 7.96	43-66	50.7 \pm 8.88	43-66
	Height (cm)	153.7 \pm 7.76	145-165	153.7 \pm 7.73	145-165	153.7 \pm 7.73	145-165
	Systolic (mm Hg)	112.0 \pm 9.19	100-130	109.4 \pm 12.89	96-130	108.0 \pm 13.95	100-120
	Diastolic (mm Hg)	68.0 \pm 6.32	60-70	68.89 \pm 6.01	60-80	64.0 \pm 9.66	60-80
	Quetelet's index	21.18 \pm 2.3	19-24	21.1 \pm 2.2	18-24	21.2 \pm 2.3	18-24

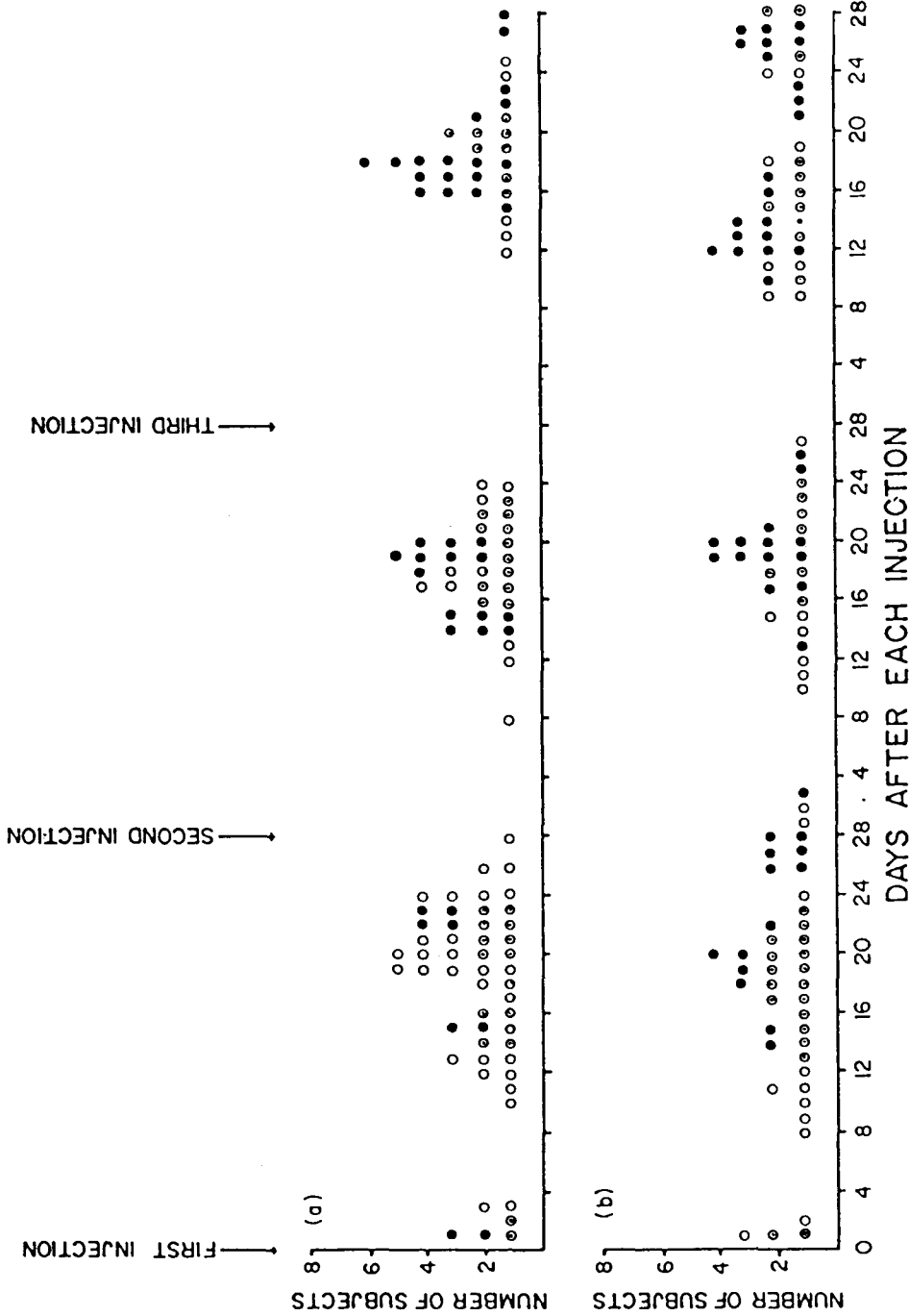


Figure 1 Number of subjects who experience bleeding and spotting on each day after each injection of NET-EN 50 mg plus E₂V 5 mg (a) and NET-EN 50 mg alone (b).

Solid circles indicate spotting no need for any protection, while open circles indicate bleeding need at least one pad a day.

- indicates bleeding
- indicates spotting

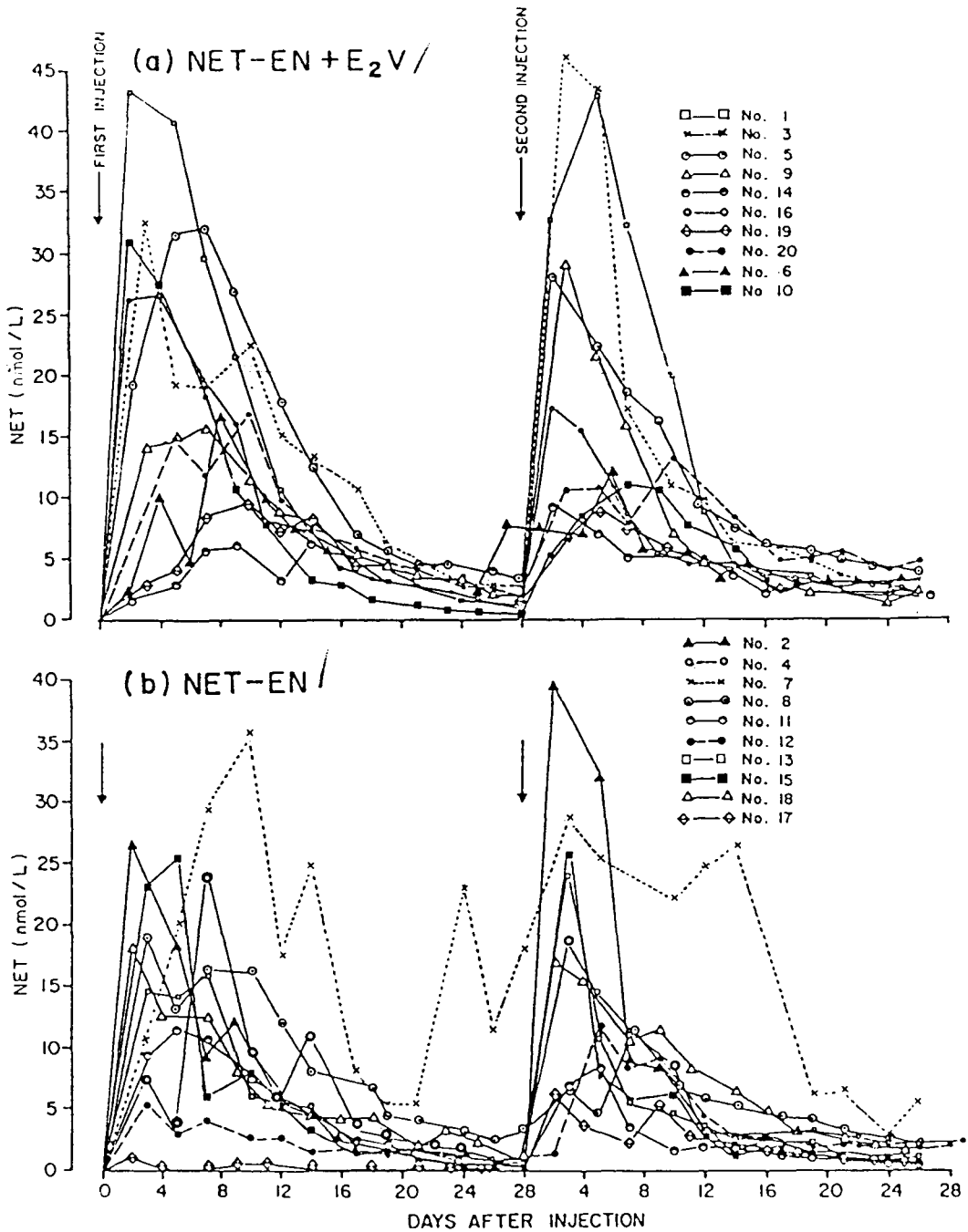


Figure 2 Serum NET concentration of each subject after treatment with 50 mg NET-EN plus 5 mg E₂V (a) and with 50 mg NET-EN alone (b)

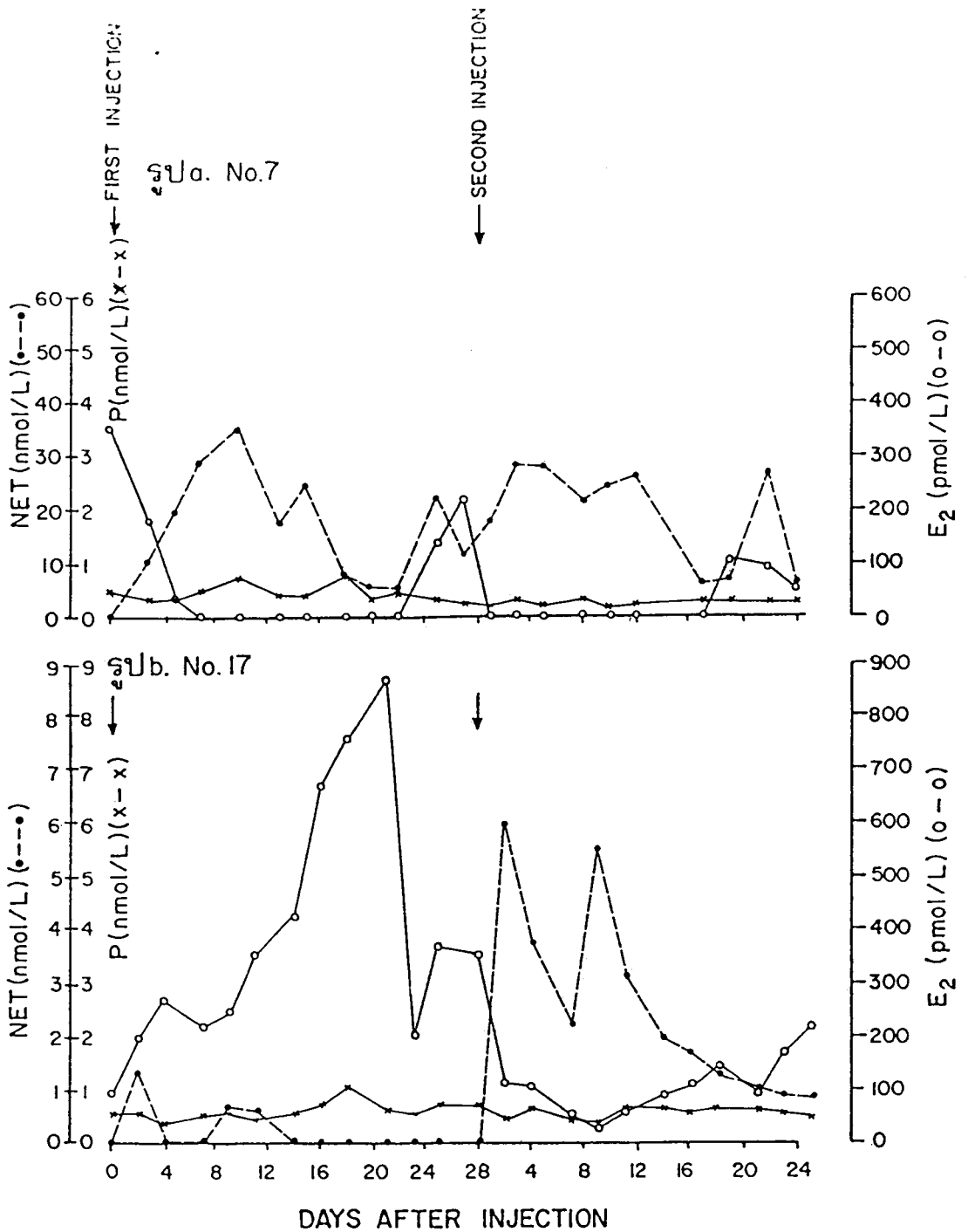


Figure 3 Shows the different patterns of NET of subject numbers 7 (a) and 17 (b)

วัดไม่ได้เลย และหลังจากฉีดเข็มที่สอง ก็พบระดับ NET ต่ำกว่าอาสาสมัครรายอื่น ๆ อีก อาจเป็นเพราะอาสาสมัครรายนี้ได้รับยาฉีดไม่ครบตามจำนวนที่กำหนด หรืออาจเป็นเพราะอัตราการกำจัดยาของอาสาสมัครรายนี้เร็วมาจากกระทั่งมี NET อยู่ใน circulation น้อยมากจนเกือบวัดไม่ได้ อาสาสมัครรายนี้มี follicular development หลังจากฉีดยาเข็มแรก แต่ก็ไม่มี P peak ตามมา และหลังจากนั้นก็ได้รับยาเข็มที่ 2 ดูเหมือนว่าจะมี follicular development เกิดขึ้น (รูปที่ 3) แต่ก็น่าเสียดายที่ไม่ได้ติดตามศึกษาต่อว่า E_2 และ P หลังจากฉีดเข็มที่ 3 ของอาสาสมัครรายนี้เป็นอย่างไร

เนื่องจากอาสาสมัครหมายเลข 7 และ 17 มีรูปแบบของ NET แตกต่างไปจากอาสาสมัครรายอื่น ๆ จึงไม่ได้นำค่าของ NET ไปคำนวณหา pharmacokinetics

รูปที่ 4 แสดงระดับ E_2 ของอาสาสมัคร ทั้ง 2 กลุ่ม จากประสบการณ์ระดับของ E_2 ตั้งแต่ 400 pmol/L ขึ้นไป แสดงว่ามี follicular development เกิดขึ้น⁽⁸⁾ รูป (a) แสดงระดับ E_2 ของอาสาสมัคร 10 ราย ที่ได้รับ NET-EN + E_2V จะเห็นได้ว่า E_2 จะถึง peak ใกล้เคียง กับ NET peak เสมอ ยกเว้นอาสาสมัครหมายเลข 6 ที่ระดับ E_2 ถึง peak ก่อน NET 1 วัน ก่อนฉีดเข็มที่ 2 ส่วนอาสาสมัครรายอื่น ๆ แสดงระดับ E_2 peak เหมือน NET peak แสดงว่า E_2 peak น่าจะเป็น E_2 ที่ได้จาก E_2V ที่ให้ร่วมกับ NET-EN นอกจากนี้พบว่า หลังจากฉีด NET-EN ร่วมกับ E_2V อาสาสมัครหมายเลข 10 มี follicular development เกิดขึ้นพร้อมกับการเกิด ovulation โดยมี P peak ตามมาด้วย (รูปที่ 5) ส่วนอาสาสมัครอื่น ๆ ไม่มี follicular development พร้อมกับการเกิด ovulation

รูปที่ 3b แสดงระดับ E_2 ของอาสาสมัครกลุ่มที่ 2 ที่ได้รับ NET-EN อย่างเดียว จากรูปจะเห็นได้ว่า อาสาสมัครหมายเลข 2,8,11,12,13,15 และ 17 มี E_2 peak เกิดขึ้น แสดงว่ามี follicular development เกิดขึ้นภายหลังจากฉีดยาเข็มที่ 1 พร้อมกับมี P peak ตามมาด้วย แสดงว่ามี ovulation เกิดขึ้น ซึ่งพบได้ในหมายเลข 11,13 และ 15 (รูปที่ 5)

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

จากการศึกษา pharmacokinetics ของยา ทั้ง 2 กลุ่มนี้ โดยการ plot ค่าเฉลี่ยของ NET กับ เวลาหลังฉีด (รูปที่ 6) จะเห็นว่า รูปแบบของ NET ของอาสาสมัคร 2 กลุ่มมี peak ไม่แตกต่างกัน แต่ปริมาณความเข้มข้นของ NET ที่วัดได้มีค่าแตกต่างกันระหว่างอาสาสมัครแต่ละราย เมื่อนำค่าที่ได้คำนวณหาความแตกต่างโดยใช้ Student's t-test ที่ความเชื่อมั่น 95% พบว่าหลังจากฉีดยาทั้ง 2 เข็ม ระดับ NET peak ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

หลังจากฉีดยาเข็มที่ 1 ของกลุ่มแรก พบระดับ NET peak มีค่าตั้งแต่ 6.52 nmol/L ถึง 43.28 nmol/L (23.00 ± 11.74) เกิดขึ้นภายใน 2-14 วัน (6.70 ± 3.97) และหลังจากฉีดเข็มที่ 2 จะพบ NET peak มีค่าตั้งแต่ 8.79-45.30 nmol/L (21.56 ± 13.80) เกิดขึ้นภายใน 2-10 วัน (5.10 ± 3.35) ส่วนกลุ่มที่ 2 เมื่อได้รับยาเข็มที่ 1 จะพบ NET peak มีค่าตั้งแต่ 5.54-26.67 nmol/L (18.04 ± 7.24) เกิดขึ้นภายใน 2-7 วัน (4.75 ± 2.19) และเข็มที่ 2 มีค่าตั้งแต่ 5.28-39.29 nmol/L (17.22 ± 10.63) เกิดขึ้นภายในเวลา 2-14 วัน (5.13 ± 3.98) ดังแสดงในตารางที่ III และ IV

จากการคำนวณหาค่า absorption และ elimination half life ของ NET⁽⁹⁾ absorption

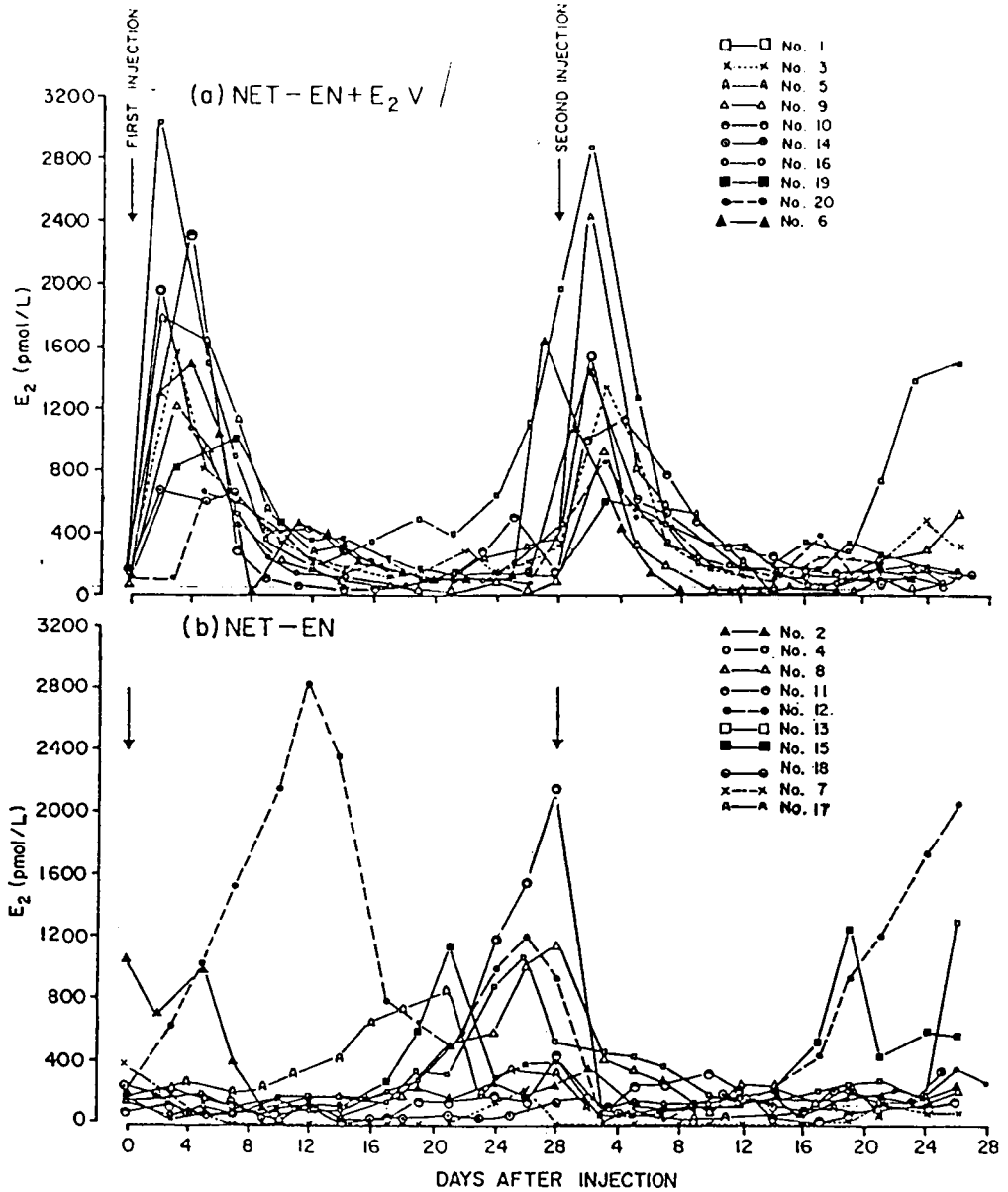


Figure 4 Serum estradiol concentration of each subject after treatment with 50 mg NET-EN plus 5 mg E_2 V (a) and with 50 mg NET-EN alone (b)

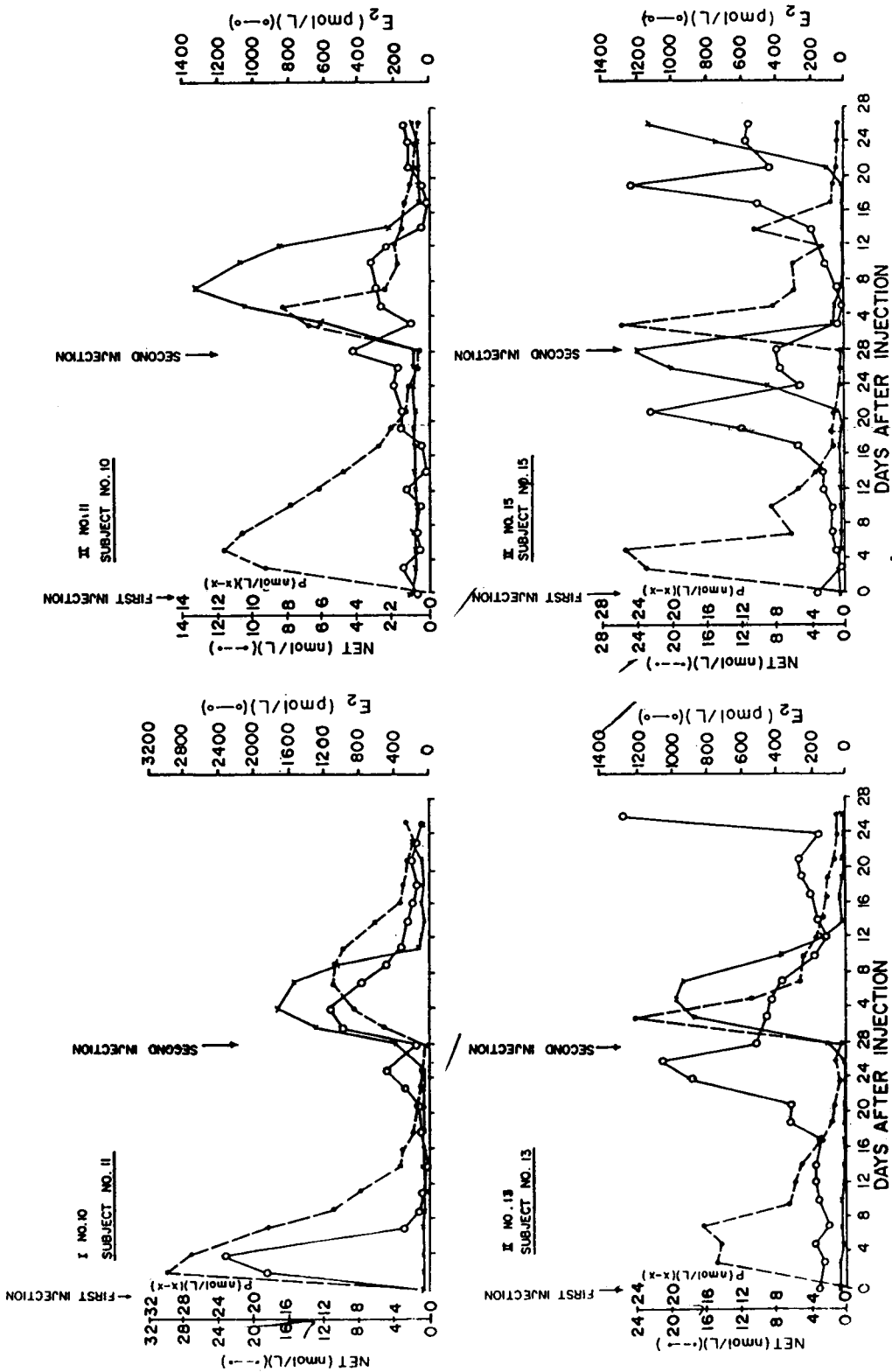


Figure 5 Serum concentrations of NET (0-----0), progesterone (P, x-x) and estradiol (E₂, 0-0) in one subject treated with treated with NET-EN alone (NOS. 11, 13 and 15)²

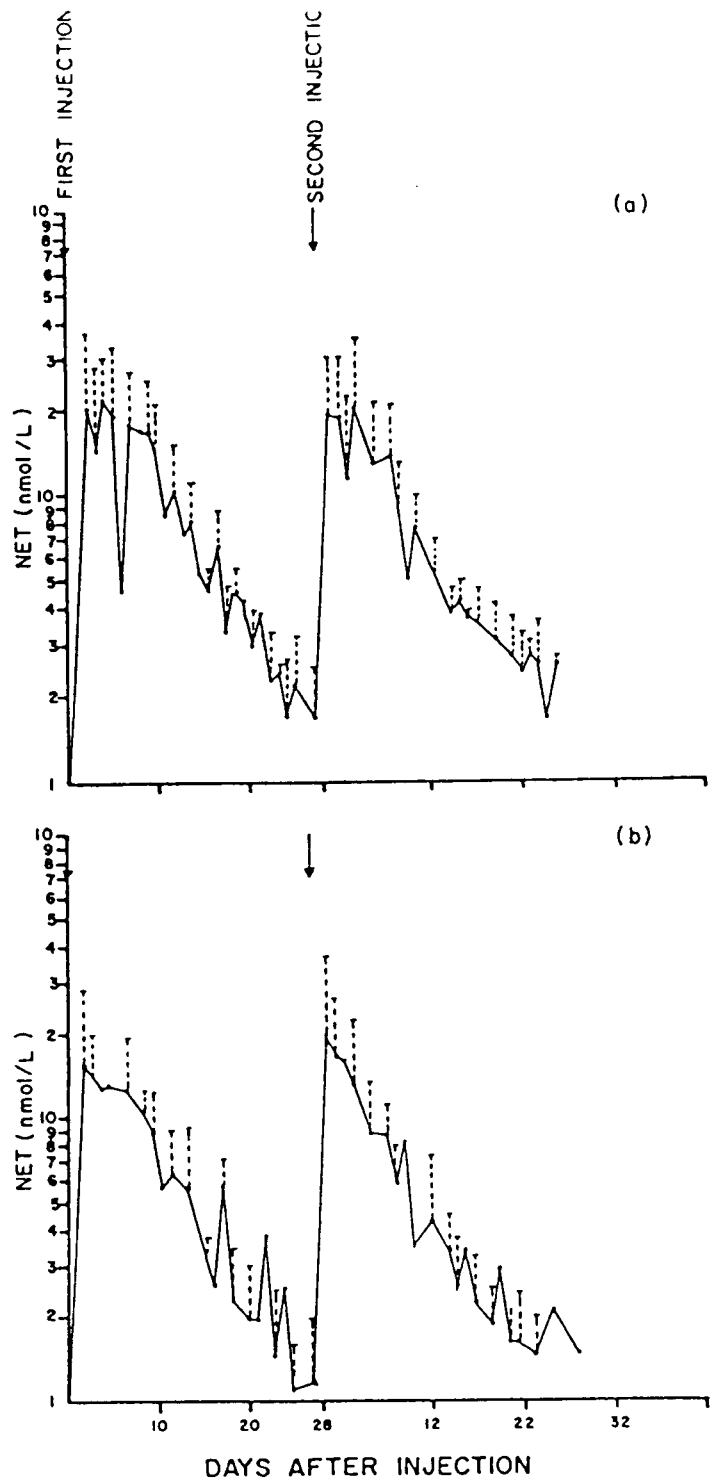


Figure 6 Serum concentration of NET (mean+SD) of subjects after injection of NET-EN+E₂V (a) and NET-EN alone (b)

Table 3 Absorption Parameters for NET

Group	No. of Subject	First Injection			Second Injection		
		Peak values (n mol/L)	Time after injection to reach peak (day)	ta 1/2 (day)	Peak values (n mol/L)	Time after injection to reach peak (day)	ta 1/2 (day)
NET-EN + E ₂	10	23.00 ± 11.74	6.70 ± 3.97	6.30 ± 1.62	21.56 ± 13.80	5.10 ± 3.35	8.83 ± 2.44
NET-EN	8	18.04 ± 7.24	4.75 ± 2.19	6.67 ± 2.38	17.22 ± 10.63	5.13 ± 3.98	7.33 ± 1.83

Table 4 Elimination Parameters for NET

Group	No. of Subject	te 1/2 (day)	
		First Injection	Second Injection
NET-EN + E ₂	10	5.63 ± 1.07 (3.8 - 7.2)	7.6 ± 2.28 (4.2 - 10.8)
NET - EN	8	6.59 ± 2.18 (4.8 - 10.8)	6.72 ± 1.50 (4.5 - 8.8)

half-life ($t_a 1/2$) หลังจากฉีดเข็มที่ 1 $t_a 1/2$ มีค่าอยู่ระหว่าง 6.30 ± 1.62 วัน และ 4.75 ± 2.19 วัน ของกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ขณะที่หลังจากฉีดเข็มที่ 2 $t_a 1/2$ มีค่า 8.83 ± 2.44 และ 7.33 ± 1.83 ของกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ แสดงว่าหลังจากฉีดเข็มที่ 2 ของกลุ่มที่ 2 การดูดซึมยาใช้เวลานานกว่าหลังฉีดเข็มที่ 1 ($p < 0.02$) แต่กลุ่มที่ 1 ไม่แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อคำนวณ elimination half-life ($t_e 1/2$) พบว่า $t_e 1/2$ หลังฉีดเข็มที่ 1 มีค่าเท่ากับ 5.63 ± 1.07 และ 6.59 ± 2.18 วัน ของกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ตามลำดับ แต่หลังฉีดเข็มที่ 2 $t_e 1/2$ จะมีค่า 7.6 ± 2.28 และ 6.72 ± 1.50 วัน ตามลำดับ จากการคำนวณหาความแตกต่างการกำจัดออกของยาที่ฉีดทั้ง 2 ครั้ง พบว่าเมื่อฉีด 2 ครั้ง การกำจัดยาออกของกลุ่มที่ 1 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.02$) แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มที่ 2

วิจารณ์และสรุปผล

จากการศึกษาเมื่อวัดระดับ NET หลังจกให้ยาในกลุ่มที่ 1 NET peak มีค่าเฉลี่ย 23.00 ± 11.74 nmol/L. หรือเท่ากับ 6.86 ± 3.50 ng/ml. ส่วนในกลุ่มที่ 2 ที่ฉีด NET-EN อย่างเดียว พบ NET peak มีค่าเฉลี่ย 18.04 ± 7.24 nmol/L หรือเท่ากับ 5.38 ± 2.16 ng/ml ซึ่งไม่ต่างจาก Fotherby และคณะ⁽⁵⁾ ที่ได้ศึกษามาแล้วโดยฉีด NET-EN ขนาด 50 มก.อย่างเดียว มีค่า NET peak เท่ากับ 7.3 ± 5.4 ng/ml และ elimination half-life ($t_e 1/2$) มีค่าเท่ากับ 11.5 ± 2.1 วัน พบว่ามี ovulation เกิดขึ้นโดยดูจาก $p > 3$ ng/ml เกิดขึ้นหลังจากฉีด NET-EN 50 mg 72 วัน

แต่จากการศึกษานี้พบว่า $t_e 1/2$ มีค่า 6.59 ± 2.18 วัน และมี ovulation เกิดขึ้น แสดงโดย P peak > 12 nmol/L. (> 4 ng/ml) หลังจากฉีดเข็มที่ 1 35, 33 และ 28 วัน ของอาสาสมัคร หมายเลข 11, 13 และ 15 ตามลำดับ แสดงว่าการกำจัดยาฉีดคุมกำเนิดของคนไทยที่ทำการศึกษานี้กำจัดยาได้เร็วกว่าของชาวตะวันตก ซึ่งสังเกตเห็นได้จาก $t_e 1/2$ ของชาวตะวันตก ใช้เวลานานกว่าของคนไทย และการเกิด ovulation ของคนไทยเกิดได้เร็วกว่าของชาวตะวันตก

นอกจากนี้ยังพบว่ายาฉีดคุมกำเนิดชนิดรวม (NET-EN + E₂ V) มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดได้ดีกว่ายาฉีด NET-EN อย่างเดียว ทั้งในแง่ของการทำให้รอบเดือนปกติและประสิทธิภาพการคุมกำเนิด ดังจะเห็นได้ว่ายานี้สามารถคุมกำเนิดได้ 9/10 คน ส่วนยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN สามารถคุมกำเนิดได้เพียง 7/10 คนเท่านั้น ถึงอย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่ามี ovulation เกิดขึ้นภายหลังการฉีดยาคุมกำเนิดทั้งสองชนิด แสดงโดย progesterone peak ก็อาจจะไม่ได้หมายความว่าสตรีเหล่านั้นจะมีบุตรได้ง่าย ทั้งนี้เพราะยานี้อาจจะมีผลต่อ cervical mucus ทำให้สตรีที่มี progesterone peak มีโอกาสมีบุตรได้ยาก น่าที่จะนำยาฉีดคุมกำเนิดชนิดรวมมาใช้เป็นยาฉีดคุมกำเนิดเดือนละครั้ง ซึ่งจะให้ผลดีทั้งในด้านการคุมกำเนิดและการมีรอบเดือนปกติ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัย ขอขอบคุณ องค์การอนามัยโลก ที่ให้เงินอุดหนุนโครงการวิจัย และขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ บรรพต บุนเดศิริ หัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา ศาสตราจารย์นายแพทย์ นิกร ดุลิตลิน ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์

การแพทย์ ที่สนับสนุนโครงการวิจัยนี้จนเป็นผลสำเร็จ ตลอดจนพยาบาลของ metabolic ward

และนักสังคมสงเคราะห์ ที่ได้ช่วยให้โครงการนี้สำเร็จไปด้วยดี

อ้างอิง

1. Fotherby K, Benagiano C, Topozada HK, Abdel-Rahman A, Navaroli F, Aree B, Ramoscordero R, Gual C, Landgren BM, Johannisson E. A priliminary pharmacological trial of the monthly injectable contraceptive cycloprovera. *Contraception* 1982 Mar; 25(3): 261-272
2. Coutinho EM, Carlos De. Souza J. Conception control by monthly injections of medroxyprogesterone suspension and a long-acting oestrogen. *J Reprod Fertil* 1968 Mar; 15(3): 209-214
3. Koetsawang S, Srisupandit S, Kiriwat O, Koetsawang A. The monthly injectable contraceptive : a two-year clinical trial. *Int J Gynaecal obstel* 1978; 16(1): 61-64
4. Nuttall ID, Elastien M, Fahmy DR. The effect of norethisterone (500 mcg) and ethinyl estradiol (35 mcg) capsules on the pituitaryovarian axis. *Contraception* 1982 May; 25 (5): 463-469
5. Fotherby K, Hamawi A, Howard G, Bye PG, Elder M. Pharmacokinetics of different doses of norethisterone oenanthate. *Contraception* 1984 Apr; 29 (4) : 325-333
6. Werawatgoompa S, Vaivanijkul B, Leepipatpaiboon S, Channiyom K, Virutamasen P, Dusitsin N. The effect of injectable norethisterone oenanthate on ovarian hormones in Thai women. *Contraception* 1980 Mar; 21 (3): 299-309
7. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med* 1967 Jul; 21 (1): 127-128
8. Werawatgoompa S, Tankeyoon M, Kongseripong R, Chaniyom K, Virutamasen P, Dusitsin N, Boonsiri B. Hormonal Changes in normal menstrual cycle of Thai women. *Contraception* 1981 Mar; 23(3): 301-313
9. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. New York: Marcel Deekker, 1975.