

บทความปริทัศน์

Review Articles

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพของการคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมน ในผู้หญิงอ้วน

Pharmacokinetic Alterations and Effectiveness of Hormonal Contraception in Obese Women

อภิรดี จิรจิตติกาลโชติ *

Apiradee Jirattigalachote *

*ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000

*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Naresuan University, 65000

Corresponding author Email: apiradee.jirat@gmail.com

บทคัดย่อ

ผู้หญิงอ้วนมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนในการตั้งครรภ์มากกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพเป็นประเด็นทางอนามัยการเจริญพันธุ์ที่สำคัญ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของฮอร์โมนที่ใช้คุมกำเนิดในผู้หญิงอ้วนทำให้ระดับฮอร์โมนในเลือดต่ำกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด แต่การศึกษาประสิทธิภาพของวิธีคุมกำเนิดส่วนใหญ่ ไม่ครอบคลุมถึงผู้หญิงที่น้ำหนักตัวมากกว่าร้อยละ 130 ของน้ำหนักตัวที่เหมาะสม แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ไม่มั่นใจในประสิทธิภาพของการคุมกำเนิดในผู้หญิงกลุ่มนี้ได้ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอผลการศึกษากายการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ตลอดจนประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ของการคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนในผู้หญิงอ้วน ได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิด ชนิดฮอร์โมนรวม แผ่นแปะคุมกำเนิด วงแหวนคุมกำเนิด ยาฉีดคุมกำเนิด ยาฝังคุมกำเนิด ห่วงคุมกำเนิด และยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉิน เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ใช้เป็นข้อมูลในการเลือกใช้วิธีคุมกำเนิดที่เหมาะสมต่อไป

คำสำคัญ: การคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมน ภาวะอ้วน เภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

พุทธชินราชเวชสาร 2560;34(3):409-20.

Abstract

The obese women have higher obstetric complication risk in pregnancies compared to women with normal body mass index. The effectiveness of contraception for such women becomes an important reproductive issue. Because the pharmacokinetic changes of hormonal contraceptive used in obese women may lead to the lower serum hormone levels compared with normal weight women, resulting in contraception effectiveness. But, most of the existing studies on contraception methods do not cover the women weighed greater than 130% of ideal body weight. Physicians are not confident about the potential of hormonal contraception effectiveness in this population. This article aimed to present the study results on pharmacokinetic alterations as well as contraceptive effectiveness of hormonal contraception in obese women, including combined oral contraceptives, contraceptive patch, contraceptive vaginal ring, injectable contraceptives, contraceptive implant, intrauterine contraceptive device and emergency pills, with the aim to provide physician information to select the appropriate contraception methods.

Keywords: hormonal contraception, obesity, pharmacokinetics, contraceptive effectiveness

Buddhachinaraj Med J 2017;34(3):409-20.

บทนำ

ข้อมูลองค์การอนามัยโลกในปีค.ศ.2008 พบว่าผู้หญิงที่อายุมากกว่า 20 ปีมีภาวะน้ำหนักตัวเกิน (overweight, ค่าดัชนีมวลกาย 25-29.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) มากถึงร้อยละ 35 และมีภาวะอ้วน (obesity, ค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ร้อยละ 14 หรือประมาณ 297 ล้านคน ประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีผู้หญิงที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกินร้อยละ 14 และมีภาวะอ้วนร้อยละ 3¹ ส่วนประเทศไทยมีความชุกของภาวะน้ำหนักตัวเกินและภาวะอ้วนในผู้หญิงอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปมากถึงร้อยละ 41.8²

การตั้งครรภ์ในผู้หญิงอ้วนเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทั้งต่อมารดาและทารกมากกว่าสตรีที่น้ำหนักตัวปกติ³ โดยมารดามีความเสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษและเบาหวาน มีอัตราการใช้หัตถการช่วยคลอดและอัตราการผ่าตัดคลอดสูงขึ้นตลอดจนเกิดภาวะตกเลือดและติดเชื้อหลังคลอดมากขึ้น ส่วนทารกมีความเสี่ยงต่อภาวะแท้ง ภาวะตายคลอด คลอดก่อนกำหนด ความพิการแต่กำเนิด ทารกตัวใหญ่ คลอดติดไหล่ และมีอัตราการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตสูงขึ้น การป้องกัน การตั้งครรภ์และการวางแผนก่อนตั้งครรภ์เป็นปัจจัยสำคัญ

ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนข้างต้น แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงความสำคัญของการคุมกำเนิดในผู้หญิงอ้วน รวมทั้งสามารถให้คำแนะนำได้อย่างเหมาะสม

พฤติกรรมการคุมกำเนิดในผู้หญิงอ้วน

จากการศึกษาพฤติกรรมทางเพศของผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะน้ำหนักตัวเกินและภาวะอ้วนพบว่า มีความถี่ของเพศสัมพันธ์และจำนวนคู่นอนไม่ต่างจากผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ⁴ แต่ไม่คุมกำเนิด ร้อยละ 21.5 และใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพต่ำ ร้อยละ 31.3 เช่น ใช้ถุงยางอนามัย การนับระยะปลอดภัย และการหลั่งน้ำอสุจิออกช่องคลอด สาเหตุที่ผู้หญิงกลุ่มนี้มีอัตราการคุมกำเนิดต่ำเป็นจากผู้หญิงอ้วนมักคิดว่าตนเองมีบุตรยาก กลัวน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหรือกลัวภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำจากการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิด นอกจากนี้แพทย์เองก็ไม่น่าสนใจในการแนะนำการคุมกำเนิดที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ เนื่องจากผู้หญิงอ้วนมักมีโรคประจำตัวซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดในการใช้วิธีคุมกำเนิดบางวิธี และงานวิจัยเกี่ยวกับการคุมกำเนิด ส่วนมากไม่ได้ศึกษา

ในผู้หญิงที่มีน้ำหนักมากกว่าร้อยละ 130 ของน้ำหนักตัวที่เหมาะสม (ideal body weight)⁷

การคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมน

การคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมน มีสองชนิดตามฮอร์โมนที่เป็นส่วนประกอบ คือ 1) ชนิดฮอร์โมนรวม ประกอบด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และโปรเจสตोजีน (progestogen) ได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิด ชนิดฮอร์โมนรวม (combined contraceptive pills) แผ่นแปะคุมกำเนิด (contraceptive patch) และวงแหวนคุมกำเนิด (contraceptive vaginal ring) 2) ชนิดฮอร์โมนโปรเจสตोजีนอย่างเดียว ได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิด ชนิดฮอร์โมนโปรเจสตोजีนอย่างเดียว (progestin-only pills) ยาฉีดคุมกำเนิด (depot medroxyprogesterone acetate) ยาฝังคุมกำเนิด (subdermal progestin implant) และห่วงคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนโปรเจสตोजีน (levonorgestrel-releasing intrauterine system) กลไกป้องกันการตั้งครรภ์เกิดจากฮอร์โมนโปรเจสตोजีนกดการหลั่งฮอร์โมน follicular stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ยับยั้งการเจริญของฟองไข่และการตกไข่ นอกจากนี้ยังทำให้มูกปากมดลูกเหนียวข้น และกดการเจริญของเยื่อบุโพรงมดลูก⁸

ผู้หญิงอ้วนมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetics, PK) ทั้งการดูดซึม การกระจาย การทำลาย และการขับยาออกจากร่างกาย⁹ เนื่องจากผู้หญิงอ้วนมีเลือดไปเลี้ยงทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น มี gastric emptying time สั้น มวลกล้ามเนื้อลดลง แต่มวลไขมันเพิ่มขึ้น ระดับ sex hormone-binding globulin ลดลง ระดับ lipoproteins เพิ่มขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ cytochrome มี enterohepatic recirculation และ renal plasma flow เพิ่มขึ้น urine pH ลดลง แต่ในปัจจุบันยังมีการศึกษาผลของภาวะอ้วนต่อ PK ของฮอร์โมนที่ใช้ในการคุมกำเนิดค่อนข้างน้อย

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมีหลายชนิดแตกต่างกันตามชนิดของฮอร์โมนโปรเจสตोजีนและขนาดฮอร์โมน ethinyl estradiol (EE) ซึ่งมีตั้งแต่ 15-35 ไมโครกรัมต่อเม็ด

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

การศึกษา PK ของฮอร์โมน levonorgestrel (LNG) ในยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย EE 20 ไมโครกรัมและ LNG 100 ไมโครกรัม เปรียบเทียบระหว่างผู้หญิงอ้วนและผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติพบว่าผู้หญิงอ้วนมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ LNG นานกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติถึง 2 เท่า (52.1 ± 29.4 h vs. 25.6 ± 9.3 h, $p < 0.05$)¹⁰ ระดับ LNG ในเลือดคงที่ (time to reach steady state) หลังเริ่มกินยา 13.6 วัน ในขณะที่ผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติใช้เวลาเพียง 5.3 วัน¹¹ ส่วนการศึกษา PK ของฮอร์โมนในยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย EE 30 ไมโครกรัมและ LNG 150 ไมโครกรัม พบว่าผู้หญิงอ้วนมีค่า area under the curve (AUC) และระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) ของ EE ต่ำกว่าสตรีที่ดัชนีมวลกายปกติ (AUC 1,077.2 vs. 1,413.7 pg x h/mL, $p = 0.04$; Cmax 85.7 vs. 129.5 pg/mL, $p < 0.01$) แต่ค่าครึ่งชีวิตและระดับยาต่ำสุดในเลือด (Cmin) ระหว่างผู้หญิงสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (half-life 30.4 vs. 28.0 h, $p = 0.19$; Cmin 31.5 vs. 34.2 pg/mL, $p = 0.37$) ส่วนค่า AUC, Cmax และ Cmin ของ LNG ก็ไม่มีความแตกต่างระหว่างสตรีสองกลุ่มเช่นกัน (AUC 79.9 vs. 85.8 ng x h/mL, $p = 0.66$; Cmax 5.6 vs. 7.0 ng/mL, $p = 0.19$; Cmin 2.6 vs. 2.5 ng/mL, $p = 0.56$) แต่ผู้หญิงอ้วนมีค่าครึ่งชีวิตของ LNG นานกว่า (73.6 vs. 37.6 h, $p < 0.01$)¹² มีข้อมูลการศึกษา PK ในผู้หญิงอ้วนที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย EE20 ไมโครกรัมและ LNG 100 ไมโครกรัม พบว่าการกินยาอย่างต่อเนื่องทุกวัน (continuous dosing) มีระดับฮอร์โมนและประสิทธิภาพยับยั้งการเจริญของฟองไข่ได้เท่ากับผู้หญิงที่น้ำหนักตัวปกติและกินยาแบบเป็นรอบ (cyclic dosing)¹³

ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

การศึกษาในผู้หญิงอ้วนที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมพบว่า มีระดับ estradiol^{11,12} และ LH¹⁰ ในเลือดเพิ่มขึ้นแต่การเจริญของฟองไข่จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงไม่ต่างจากผู้หญิงที่น้ำหนักปกติ¹² แสดงว่าแม้ระดับฮอร์โมนจากยาเม็ดคุมกำเนิดของผู้หญิงอ้วนมีค่าต่ำ แต่เพียงพอที่สามารถป้องกันการตกไข่ได้¹¹ อย่างไรก็ตาม การศึกษาประสิทธิภาพ

การคุมกำเนิดของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม
ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน

The European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives (EURAS-OC) สํารวจผู้หญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดจำนวน 59,510 คน พบอัตราการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกันระหว่างสตรีที่ดัชนีมวลกายต่างกัน (HR 1.00, 95%CI 0.98-1.03)¹⁴ นอกจากนี้ การศึกษาแบบไปข้างหน้าของ The Contraceptive CHOICE project ในผู้หญิงอายุ 14-45 ปี ที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดจำนวน 1,523 คน ในช่วงปีค.ศ.2007-2011 เก็บข้อมูลติดตาม 2-3 ปี พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ของผู้หญิงที่น้ำหนักตัวเกินและผู้หญิงอ้วนกับผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติไม่แตกต่างกัน (HR in overweight group 1.16, 95%CI 0.76-1.78; HR in obesity group 0.71, 95%CI 0.45-1.12)¹⁵ และจาก Cochrane Systematic Review พบว่า ผู้หญิงที่มีน้ำหนักตัวเกินและผู้หญิงอ้วนที่ใช้การคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนไม่ได้เสี่ยงตั้งครรภ์มากกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ¹⁶

อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาพบว่าผู้หญิงอ้วนที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมมีความเสี่ยงตั้งครรภ์สูงกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติเช่น จากการศึกษาระบบไปข้างหน้าของ The International Active Surveillance of Women Taking Oral Contraceptives ในผู้หญิงของประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 52,218 คน พบว่าอัตราการตั้งครรภ์สูงขึ้นเมื่อดัชนีมวลกายมากขึ้น โดยผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 35 กิโลกรัม ต่อตารางเมตร มีอัตราการตั้งครรภ์สูงกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 1.5 เท่า (HR 1.5, 95% CI 1.3-1.8)¹⁷ และจากการวิเคราะห์หกอภิमान (meta-analysis) ศึกษาผลของภาวะอ้วนต่อประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม วิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในระยะที่ 3 ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2012 มีประชากร 14,024 คน อายุ 18-35 ปี เป็นผู้หญิงอ้วน 2,707 คน ผู้หญิงที่ไม่อ้วน 11,317 คน พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ในผู้หญิงอ้วนมากกว่าผู้หญิงที่ไม่อ้วนร้อยละ 44 (HR 1.44, 95% CI 1.06-1.95, $p = 0.018$) แต่ค่าประสิทธิภาพของการคุมกำเนิด (Pearl index) ไม่ต่างกันระหว่างผู้หญิงทั้งสองกลุ่ม (3.14 vs.2.53)¹⁸

แผ่นแปะคุมกำเนิด

แผ่นแปะคุมกำเนิด (Ortho-Evra[®]) ประกอบด้วย ฮอร์โมน EE 0.75 มิลลิกรัม และ norelgestromin 6 มิลลิกรัม หลัง EE 20 ไมโครกรัมและ norelgestromin 150 ไมโครกรัมต่อวัน วิธีการใช้คือแปะผิวหนังทุก 7 วัน เป็นเวลา 21 วัน และเว้น 7 วัน⁸

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อเปรียบเทียบค่า AUC ของ EE และ norelgestromin ระหว่างยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมกับแผ่นแปะคุมกำเนิด พบว่าค่า AUC ของฮอร์โมนทั้งสองชนิดของแผ่นแปะคุมกำเนิดสูงกว่ายาเม็ดคุมกำเนิด แต่ค่า AUC จะลดลงเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น¹⁹

ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

จากการศึกษาในระยะที่ 3 ของแผ่นแปะคุมกำเนิดในผู้หญิง 3,319 คน เป็นผู้หญิงที่น้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม น้อยกว่าร้อยละ 3 ในช่วง 6-13 รอบเดือน พบมีการตั้งครรภ์ 15 คน เป็นผู้หญิงที่น้ำหนักตัวมากกว่า 90 กิโลกรัมถึง 5 คน¹⁹ และจาก meta-analysis ในผู้หญิงที่ใช้แผ่นแปะคุมกำเนิด 1,523 คน พบว่าผู้หญิงอ้วนมีความเสี่ยงตั้งครรภ์มากกว่าผู้หญิงที่ไม่อ้วน (adjusted HR 8.80, 95%CI 2.54-30.5)¹⁸ แต่การศึกษา The Contraceptive CHOICE project พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ในผู้หญิงอ้วนไม่ได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับผู้หญิงน้ำหนักปกติ²²

วงแหวนคุมกำเนิด

วงแหวนคุมกำเนิด (NuvaRing[®]) ประกอบด้วย ฮอร์โมน EE 2.7 มิลลิกรัม และ etonogestrel (ENG) 11.7 มิลลิกรัม หลัง EE 15 ไมโครกรัม และ ENG 120 ไมโครกรัมต่อวัน วิธีการใช้คือใส่วงแหวนในช่องคลอดนาน 21 วัน และถอดออก 7 วัน²⁰

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

ฮอร์โมนจากวงแหวนคุมกำเนิดถูกดูดซึมผ่านเยื่อบุช่องคลอด สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ภายใน 24 ชั่วโมง ระดับเอสโตรเจนในเลือดคงที่กว่ากลุ่มยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมและแผ่นแปะคุมกำเนิด โดยค่า AUC ของ EE ต่ำกว่าสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมและแผ่นแปะคุมกำเนิด 2.1 เท่า และ 3.4 เท่าตามลำดับ (Nuvaring 10.4 ng x h/mL,

Patch 35.4 ng x h/mL, Pills 21.7 ng x h/mL, $p < 0.05$) ส่วนค่า AUC ของ ENG เท่ากับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม²⁰

การศึกษา Pk ของฮอร์โมนในวงแหวนคุมกำเนิดเปรียบเทียบระหว่างผู้หญิงที่ดัชนีมวลกาย 30-39.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตรกับผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติพบว่าระดับ EE ในผู้หญิงอ้วนน้อยกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ (15 vs. 22 pg/mL, $p = 0.004$) แต่ระดับ ENG (1,138 vs. 1,256 pg/mL, $p = 0.39$) และการเจริญของฟองไข่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม²¹

ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของวงแหวนคุมกำเนิดในผู้หญิงที่น้ำหนักตัวมากกว่าร้อยละ 130 ของน้ำหนักตัวที่เหมาะสม แต่การศึกษาในระยะที่ 3 ของวงแหวนคุมกำเนิดในผู้หญิง 3,259 คนที่มีน้ำหนัก 88-272 ปอนด์ (40-123 กิโลกรัม) พบอัตราการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกันตามน้ำหนักตัว และไม่พบการตั้งครรภ์ในผู้หญิงที่น้ำหนักตัวมาก (189-272 ปอนด์ หรือ 85.7-123 กิโลกรัม)²²

ยาฉีดคุมกำเนิด

ยาฉีดคุมกำเนิดเป็นฮอร์โมน medroxyprogesterone acetate (MPA) ขนาด 150 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 12 สัปดาห์ หรือขนาด 104 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนังทุก 12 สัปดาห์ ยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดใกล้เคียงกัน

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

ฮอร์โมน MPA ในเลือดสูงถึงระดับที่กีดการตกไข่ได้ (200 pg/mL) ภายใน 24 ชั่วโมงหลังฉีดยา ระดับฮอร์โมนค่อนข้างคงที่ตลอดเวลา 12 สัปดาห์ และมีระดับใกล้เคียงกันระหว่างผู้หญิงอ้วนและผู้หญิงที่น้ำหนักปกติ²³ การศึกษาผลของภาวะอ้วนต่อระดับฮอร์โมน MPA และการเจริญของฟองไข่ในผู้หญิงที่ใช้ DMPA ขนาด 104 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง พบว่าในผู้หญิงอ้วนมีระดับฮอร์โมน MPA ในเลือดที่ 4, 8, 12 และ 24 สัปดาห์หลังฉีดยาน้อยกว่าผู้หญิงที่น้ำหนักปกติร้อยละ 20-30 แต่ยังคงมีระดับสูงกว่า 200 pg/mL²⁴

ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

จาก Cochrane Systemic Reviews พบว่าผู้หญิงที่มีน้ำหนักตัวเกินและผู้หญิงอ้วนที่ใช้ DMPA ชนิดฉีดใต้ผิวหนังมีอัตราการตั้งครรภ์ไม่ต่างจากผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ¹⁶ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตั้งครรภ์จากการฉีด DMPA เข้ากล้ามเนื้อ ระหว่างผู้หญิงอ้วนและผู้หญิงที่น้ำหนักปกติ

ยาฝังคุมกำเนิด

ยาฝังคุมกำเนิดมี 2 ชนิด 1) ชนิดหลอดเดี่ยว (single-rod etonogestrel implant, Nexplanon®) เป็นฮอร์โมน ENG 68 มิลลิกรัม หลัง ENG 67 ไมโครกรัมต่อวันในช่วง 1-2 ปีแรก และลดลงเป็น 30 ไมโครกรัมต่อวันในช่วงปีที่ 3 คุมกำเนิดได้ 3 ปี และ 2) ชนิดสองหลอด (two-rod levonorgestrel implant, Jadelle®) ประกอบด้วยฮอร์โมน LNG 75 มิลลิกรัม ต่อหลอด หลัง LNG 100 ไมโครกรัมต่อวันในช่วง 1 เดือนแรก จากนั้นลดลงเป็น 40 ไมโครกรัมต่อวันและ 30 ไมโครกรัมต่อวันในช่วงหลังปีที่ 1 และ 2 ตามลำดับ คุมกำเนิดได้ 5 ปี⁸

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

ผู้หญิงที่ใช้ ENG implant ทั้งผู้หญิงที่น้ำหนักปกติและผู้หญิงอ้วน มีระดับฮอร์โมน ENG ในเลือดสูงพอยับยั้งการตกไข่ได้ (90 pg/mL) ภายใน 24 ชั่วโมงหลังฝังยา ระดับฮอร์โมนในเลือดสูงสุดใน 150 ชั่วโมง จากนั้นระดับค่อยๆ ลดลง ผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีค่า Cmax ของฮอร์โมน ENG ต่ำกว่าผู้หญิงที่น้ำหนักปกติร้อยละ 47.6 (409 vs. 781 pg/mL, $p = 0.11$) จากการคำนวณระดับ ENG ในเลือดลดลงจาก 133 pg/mL เป็น 102 และ 98 pg/mL ในปี 1, 2 และ 3 ของการฝังยา²⁵ โดยระดับ ENG ในเลือดไม่แตกต่างกันระหว่างผู้หญิงที่มีน้ำหนักตัวเกินและผู้หญิงอ้วนกับผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติตลอดช่วงเวลา 3 ปี²⁶

ส่วนผู้หญิงที่ใช้ LNG implant ระดับฮอร์โมนในเลือดถึงจุดสูงสุดภายใน 24-72 ชั่วโมง²⁷ จากนั้นลดลงโดยผู้หญิงที่น้ำหนักตัวมากกว่า มีระดับฮอร์โมนต่ำกว่าผู้หญิงที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า ($p < 0.05$)²⁸ อย่างไรก็ตาม ในผู้หญิงที่น้ำหนักมากกว่า 70 กิโลกรัมระดับฮอร์โมน

ยังคงสูงกว่าระดับที่สามารถคุมกำเนิดได้ (180 pg/mL) ตลอด 5 ปีที่ฝังยา

ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดของ ENG implant ในผู้หญิงที่น้ำหนักตัวเกินหรืออ้วน แต่จากข้อมูลของ The Contraceptive CHOICE Project ที่มีผู้หญิงใช้ยาฝังคุมกำเนิด 1,168 คน ร้อยละ 28 มีภาวะน้ำหนักตัวเกินและร้อยละ 35 มีภาวะอ้วน พบว่าในช่วง 3 ปีไม่มีการตั้งครรภ์ทั้งในผู้หญิงที่น้ำหนักปกติและผู้หญิงที่น้ำหนักเกิน ส่วนผู้หญิงอ้วนมีอัตราการตั้งครรภ์เพียง 0.23 ต่อ 100 women-years²⁹

สำหรับประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดของ LNG implant มีการศึกษาในผู้หญิง 594 คน โดยเป็นผู้หญิงที่น้ำหนักมากกว่า 70 กิโลกรัม ร้อยละ 25.8 พบการตั้งครรภ์ในผู้หญิงน้ำหนักตัว 63, 68 และ 80 กิโลกรัม อัตราการตั้งครรภ์ในช่วง 5 ปีเท่ากับ 0.8 ต่อ 100 women-years ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มน้ำหนักตัว³⁰

ห่วงคุมกำเนิด

ห่วงคุมกำเนิดมี 2 ชนิด 1) ห่วงคุมกำเนิดชนิดทองแดง เช่น Multiload-375, TCu-380A มีกลไกป้องกันการตั้งครรภ์ โดยทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อโพรงมดลูก รบกวนการเคลื่อนที่ของเชื้ออสุจิ คุมกำเนิดได้ 5 และ 10 ปีตามลำดับ และ 2) ห่วงคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนโปรเจสติน (levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS) ประกอบด้วยฮอร์โมน LNG 52 มิลลิกรัม หลัง LNG 20 ไมโครกรัมต่อวัน มีกลไกป้องกันการตั้งครรภ์โดยทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อโพรงมดลูก ทำให้มูกปากมดลูกเหนียวข้น กัดการเจริญของเยื่อโพรงมดลูก และยับยั้งการตกไข่ได้ร้อยละ 55.2 คุมกำเนิดได้ 5 ปี⁸ ห่วงคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพป้องกันการตั้งครรภ์ได้ใกล้เคียงกับการทำหมัน มีอัตราการตั้งครรภ์น้อยกว่าร้อยละ 1 ต่อปี

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาระดับ LNG เฉลี่ยในเลือดในผู้หญิงที่ใช้ LNG-IUS พบว่าผู้หญิงอ้วนมีระดับ LNG ต่ำกว่าผู้หญิงที่น้ำหนักปกติ (119 vs. 165 pg/mL)³¹

ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

ข้อมูลจาก The Contraceptive CHOICE Project ศึกษาผู้หญิงที่ใช้ห่วงคุมกำเนิดมากกว่า 4,200 คน เป็นผู้หญิงที่น้ำหนักตัวเกินร้อยละ 27 และผู้หญิงอ้วนร้อยละ 35 พบการตั้งครรภ์ 19 คนในช่วง 3 ปีที่ตรวจติดตาม เป็นผู้หญิงอ้วน 7 คนและผู้หญิงที่น้ำหนักตัวเกิน 6 คน คิดเป็นอัตราการตั้งครรภ์น้อยกว่า 1 ต่อ 100 women-years ซึ่งไม่ต่างจากผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ²⁹

การคุมกำเนิดฉุกเฉิน

การคุมกำเนิดฉุกเฉินมี 3 วิธี คือ 1) กิน LNG 0.75 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง 2 ครั้ง หรือกิน 1.5 มิลลิกรัม ครั้งเดียวภายใน 5 วันหลังมีเพศสัมพันธ์ 2) กิน ulipristal acetate (UPA) 30 มิลลิกรัม ครั้งเดียวภายใน 5 วันหลังมีเพศสัมพันธ์ และ 3) ใส่ห่วงคุมกำเนิดชนิดทองแดงภายใน 7 วัน หลังมีเพศสัมพันธ์ ยาป้องกันการตั้งครรภ์ด้วยการยับยั้งการตกไข่หรือทำให้ไข่ตกช้าออกไป ส่วนห่วงคุมกำเนิดทำให้เยื่อโพรงมดลูกเปลี่ยนแปลงและขัดขวางการฝังตัวของตัวอ่อน³² แต่การคุมกำเนิดฉุกเฉินไม่สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ทั้งหมด จากการศึกษาในผู้หญิงที่น้ำหนักปกติ ถ้ารับประทานยา LNG ก่อนเกิด LH surge สามารถยับยั้งการตกไข่หรือทำให้การตกไข่ช้าออกไปได้ร้อยละ 93 แต่ยาไม่สามารถยับยั้งการตกไข่ได้ถ้ากินหลังเกิด LH surge แล้ว³³

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาทาง Pk ของ LNG ขนาด 1.5 มิลลิกรัม กินครั้งเดียว เปรียบเทียบระหว่างผู้หญิงอ้วนกับผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ พบว่าค่า AUC และระดับ Cmax ในผู้หญิงอ้วนต่ำกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ (AUC 100.8 vs. 208.5 ng x h/mL, $p \leq 0.01$; Cmax 10.8 vs. 18.2 ng/mL, $p = 0.01$)³⁴ แต่ถ้ากินเพิ่มเป็น 3 มิลลิกรัม ระดับ Cmax เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (10.52 ± 2.76 ng/mL, $p = 0.002$) และมีระดับใกล้เคียงผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ³⁵ ขณะที่การกิน UPA 30 มิลลิกรัม ค่า AUC และ Cmax ระหว่างผู้หญิงอ้วนกับผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติไม่ต่างกัน (AUC 362.5 vs. 293.5 ng x h/mL, $p = 0.15$; Cmax 95.6 vs. 89.3 ng/mL, $p = 0.70$)³⁴

ประสิทธิภาพการคุมกำเนิด

ข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมาน เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง UPA และ LNG สำหรับการคุมกำเนิดฉุกเฉิน พบว่าผู้หญิงที่ใช้ UPA มีอัตราการตั้งครรภ์น้อยกว่า LNG (< 24 h 0.9 vs. 2.5%, $p = 0.035$; < 72 h 1.4 vs. 2.2, $p = 0.046$; < 120 h 1.3 vs. 2.2, $p = 0.025$)³⁶ ส่วนการใช้ห่วงคุมกำเนิดชนิดทองแดงภายใน 5 วัน หลังมีเพศสัมพันธ์ มีอัตราการตั้งครรภ์เพียงร้อยละ 0.09³⁷

ข้อมูลจาก systematic review พบว่าการใช้ LNG ในผู้หญิงอ้วนมีความเสี่ยงตั้งครรภ์มากกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ 4 เท่า (OR 4.4, 95%CI 2.0-9.4) และถ้าน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม มีอัตราตั้งครรภ์มากกว่าร้อยละ 6 ซึ่งใกล้เคียงกับผู้หญิงที่ไม่ใช้การคุมกำเนิดฉุกเฉิน³⁸ จากการศึกษา randomized trial ของ WHO-HRP ในปี 1993-2010 พบว่าการใช้ LNG ขนาด 1.5 มิลลิกรัมหลังมีเพศสัมพันธ์ ไม่เกิน 120 ชั่วโมง ในผู้หญิง 6,873 คน ผู้หญิงอ้วนมีอัตราการตั้งครรภ์ร้อยละ 1.2 มากกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติถึง 8 เท่า (OR 8.27, 95%CI 2.70-25.37)³⁹ ส่วนการใช้ UPA ในผู้หญิงอ้วนมีความเสี่ยงตั้งครรภ์มากกว่าผู้หญิงที่ไม่อ้วน 2 เท่า (OR 2.6, 95% CI 0.9-7)³⁸ ขณะที่ประสิทธิภาพของห่วงคุมกำเนิดชนิดทองแดงไม่แตกต่างกัน⁴⁰

วิจารณ์

งานวิจัยที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพป้องกันการตั้งครรภ์ของวิธีคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนในสตรีที่อ้วนมีอยู่น้อยสำหรับการคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม การศึกษาของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมพบว่าระดับฮอร์โมนที่ต่ำสุด (Cmin) ของ EE และ LNG ในผู้หญิงอ้วนไม่ต่างจากผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ¹² ยาจึงสามารถยับยั้งการเจริญของฟองไข่ได้ อัตราการตั้งครรภ์ระหว่างผู้หญิงสองกลุ่มไม่ต่างกัน¹⁴⁻¹⁶ แต่ในช่วงหยุดกินยา 7 วัน ระดับฮอร์โมนในเลือดลดลง เมื่อเริ่มกินยาแผงใหม่กว่าที่ระดับฮอร์โมนในเลือดของผู้หญิงอ้วนคงที่ต้องใช้เวลา นานกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของฮอร์โมน LNG ในผู้หญิงอ้วนนานกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ^{11,12} อาจส่งผลให้มีการ

เจริญของฟองไข่ ทำให้บางการศึกษาพบอัตราการตั้งครรภ์ในผู้หญิงอ้วนสูงกว่า^{17,18}

ค่า AUC ของทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจน ของแผ่นแปะคุมกำเนิดสูงกว่ายาเม็ดคุมกำเนิด แต่ข้อมูลจากการศึกษาในระยะที่ 3 พบว่าประมาณร้อยละ 30 ของการตั้งครรภ์ ขณะใช้แผ่นแปะคุมกำเนิด เกิดในผู้หญิงที่น้ำหนักตัวมากกว่า 90 กิโลกรัม¹⁹ และจากการวิเคราะห์อภิมานพบอัตราการตั้งครรภ์ในผู้หญิงอ้วนมากกว่าผู้หญิงที่ไม่อ้วน¹⁸ ในเอกสารกำกับยา จึงมีการระบุว่าแผ่นแปะคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพคุมกำเนิดลดลงในผู้หญิงที่น้ำหนักตัวมากกว่า 90 กิโลกรัม แม้ว่าผลจากการศึกษา The Contraceptive CHOICE Project พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ในผู้หญิงอ้วนไม่ต่างจากผู้หญิงที่น้ำหนักปกติ¹⁵ ส่วนการศึกษา ระดับฮอร์โมนของวงแหวนคุมกำเนิดในผู้หญิงอ้วน แม้ว่าระดับของฮอร์โมน EE ต่ำกว่าผู้หญิงที่ไม่อ้วน²¹ แต่อัตราการตั้งครรภ์กลับไม่ต่างกัน²² สันนิษฐานว่าฮอร์โมนจากวงแหวนคุมกำเนิดถูกดูดซึมผ่านเยื่อช่องคลอดเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรง ไม่ผ่านการทำลายที่ตับ ระดับฮอร์โมนจึงยังสูงพอที่ยับยั้งการตกไข่ได้

สำหรับการคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนโปรเจสโตเจนชนิดเดี่ยว ระดับฮอร์โมนของทั้งยาฉีด DMPA และยาฝังคุมกำเนิดในผู้หญิงอ้วนมีระดับต่ำกว่าผู้หญิงที่ไม่อ้วน^{24,25,28} แต่ยังคงสูงกว่าระดับที่ยับยั้งการเจริญของฟองไข่ได้ ยาจึงมีประสิทธิภาพดีในการคุมกำเนิด^{16,29,30} อย่างไรก็ตามในเอกสารกำกับยาของ ENG implant ระบุว่าประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดลดลงถ้าน้ำหนักมากกว่าร้อยละ 130 ของน้ำหนักตัวที่เหมาะสม เนื่องจากเป็นกลุ่มผู้หญิงที่ไม่ได้อยู่ในการศึกษา

ห่วงคุมกำเนิดเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการตั้งครรภ์แม้ในผู้หญิงอ้วน²⁹ เนื่องจากกลไกหลักในการคุมกำเนิดเกิดจากการออกฤทธิ์ภายในโพรงมดลูก ไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับฮอร์โมนในเลือด แต่การใส่ห่วงคุมกำเนิดในผู้หญิงกลุ่มนี้อาจมีปัญหาใส่ยาก การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อบอกตำแหน่งและความลึกของโพรงมดลูก รวมถึงตำแหน่งการใส่ห่วงอาจช่วยให้ใส่ได้ง่ายขึ้น

ในการศึกษาการคุมกำเนิดฉุกเฉินในผู้หญิงอ้วน การกินยา LNG 1.5 มิลลิกรัมครั้งเดียว มีระดับฮอร์โมนในเลือดต่ำกว่า³⁴ และมีประสิทธิภาพป้องกันการตั้งครรภ์

น้อยกว่าผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ^{38,39} การเพิ่มขนาดยาที่กินอาจช่วยให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นแต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม ขณะที่การใช้ UPA มีแนวโน้มป้องกันการตั้งครรภ์ได้ดีกว่า LNG³⁸ ส่วนการใช้ห่วงคุมกำเนิดชนิดทองแดงยังคงมีประสิทธิภาพดีเท่ากับผู้หญิงที่ดัชนีมวลกายปกติ⁴⁰

สรุป

สตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะอ้วนควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์และควรได้รับคำปรึกษาเรื่องการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพดี จากข้อมูลในปัจจุบัน การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าผู้หญิงอ้วนมีระดับฮอร์โมนในเลือดต่ำกว่าผู้หญิงที่ไม่อ้วน แต่การวิธีคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนทั้งยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม วงแหวนคุมกำเนิด ยาฉีด DMPA ยาฝังคุมกำเนิด และห่วงคุมกำเนิด ยังคงมีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ที่ดี ยกเว้นแผ่นแปะคุมกำเนิดและยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินชนิด LNG มีประสิทธิภาพลดลงในผู้หญิงอ้วน

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global health observatory data [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 10]. Available from: www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/
2. Wichai Aekplakorn. Obesity and overweight. In: Wichai Aekplakorn, editor. The Thai Health Survey by Physical Examination 5, 2014. Nonthaburi: Aksorn graphic and design publication Limited partnership; 2016. P134-41.
3. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev* 2008;9:635-83.
4. Shaw GM, Carmichael SL. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology* 2008;19:616-20.

5. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM, et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009;113:48-52.
6. Kaneshiro B, Jensen JT, Carlson NE, Harvey SM, Nichols MD, Edelman AB. Body mass index and sexual behavior. *Obstet Gynecol* 2008;112:586-92.
7. Callegari LS, Nelson KM, Arterburn DE, Prager SW, Schiff MA, Schwarz EB. Factors associated with lack of effective contraception among obese women in the United States. *Contraception* 2014;90:265-71.
8. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*, 8th ed. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
9. Edelman AB, Cherala G, Stanczyk FZ. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review. *Contraception* 2010;82:314-23.
10. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G, Munar MY, Stouffer RL, Cameron JL, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception* 2009;80:119-27.
11. Edelman AB, Cherala G, Munar MY, Dubois B, McInnis M, Stanczyk FZ, et al. Prolonged monitoring of ethinyl estradiol and levonorgestrel levels confirms an altered pharmacokinetic profile in obese oral contraceptives users. *Contraception* 2013;87:220-6.
12. Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, Pike MC, Stanczyk FZ. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. *Contraception*. 2010; 81:474-80.

13. Edelman AB, Cherala G, Munar MY, McInnis M, Stanczyk FZ, Jensen JT. Correcting oral contraceptive pharmacokinetic alterations due to obesity: a randomized controlled trial. *Contraception* 2014;90:550-6.
14. Dinger JC, Cronin M, Möhner S, Schellschmidt I, Minh TD, Westhoff C. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:263.e1-9.
15. McNicholas C, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2013;121:585-92.
16. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD008452.
17. Dinger J, Minh TD, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117:33-40.
18. Yamazaki M, Dwyer K, Sobhan M, Davis D, Kim MJ, Soule L, et al. Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. *Contraception* 2015;92: 445-52.
19. Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002 ;77:S13-8.
20. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:168-74.
21. Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, Petrie K, Thomas T, Dragoman M, et al. Pharmacokinetics and ovarian suppression during use of a contraceptive vaginal ring in normal-weight and obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:39.e1-6.
22. Westhoff C. Higher body weight does not affect Nuva Ring's efficacy. Presented at the American College of Obstetricians and Gynecologist Annual Clinical Meeting. San Francisco; May 2005.
23. Jain J, Dutton C, Nicosia A, Wajszczuk C, Bode FR, Mishell DR Jr. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. *Contraception* 2004;70:11-8.
24. Segall-Gutierrez P, Taylor D, Liu X, Stanczyk F, Azen S, Mishell DR Jr. Follicular development and ovulation in extremely obese women receiving depo-medroxyprogesterone acetate subcutaneously. *Contraception* 2010;81: 487-95.
25. Mornar S, Chan LN, Mistretta S, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:110.e1-6.
26. Morrell KM, Cremers S, Westhoff CL, Davis AR. Relationship between etonogestrel level and BMI in women using the contraceptive implant for more than 1 year. *Contraception* 2016;93:263-5.

27. Sivin I, Lahteenmaki P, Mishell DR Jr, Alvarez F, Diaz S, Ranta S, et al. First week drug concentrations in women with levonorgestrel rod or Norplant capsule implants. *Contraception* 1997;56:317-21.
28. Sivin I, Wan L, Ranta S, Alvarez F, Brache V, Mishell DR Jr, et al. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants. *Contraception* 2001;64:43-9.
29. Xu H, Wade JA, Peipert JF, Zhao Q, Madden T, Secura GM. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol* 2012;120:21-6.
30. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR Jr, Darney P, Wan L, Brache V, et al. Contraception with two levonorgestrel rod implants. A 5-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 1998;58:275-82.
31. Seeber B, Ziehr SC, Gschlieber A, Moser C, Mattle V, Seger C, et al. Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2012;86:345-9.
32. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception* 2010;82:404-9.
33. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70:442-50.
34. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, Nandakumar R, Cremers S, Davis AR, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception* 2017;95:464-9.
35. Edelman AB, Cherala G, Blue SW, Erikson DW, Jensen JT. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception* 2016;94:52-7.
36. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555-62.
37. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, Cheng L, Trussell J. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012;27:1994-2000.
38. Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception* 2016;94:605-611.
39. Festin MP, Peregoudov A, Seuc A, Kiarie J, Temmerman M. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. *Contraception* 2017;95:50-4.
40. Turok DK, Godfrey EM, Wojdyla D, Dermish A, Torres L, Wu SC. Copper T380 intrauterine device for emergency contraception: highly effective at any time in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2013;28:2672-6.

แบบทดสอบ

- หญิงตั้งครรภ์อายุ 25 ปี ไม่มีโรคประจำตัว แต่มีค่าดัชนีมวลกาย 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ตั้งครรภ์แรก อายุครรภ์ 8 สัปดาห์ หญิงตั้งครรภ์รายนี้มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนใด
 - A. ทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า
 - B. ตั้งครรภ์เกินกำหนด
 - C. ภาวะครรภ์เป็นพิษ
 - D. ภาวะน้ำตาลน้อย
 - E. รกเกาะต่ำ
- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วยฮอร์โมน ethinyl estradiol (EE) และ levonorgestrel (LNG) ในสตรีที่มีภาวะอ้วน เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ดัชนีมวลกายปกติ
 - A. กลไกหลักในการป้องกันการตั้งครรภ์คือยับยั้งการบีบตัวของท่อนำไข่
 - B. ค่า Cmin ของ EE และ LNG ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
 - C. ค่าครึ่งชีวิตของ LNG น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
 - D. ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดใกล้เคียงกัน
 - E. มีการเจริญของฟองไข่มากกว่า
- วิธีการคุมกำเนิดใดที่อาจมีประสิทธิภาพลดลงในสตรีที่มีภาวะอ้วน
 - A. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม
 - B. แผ่นแปะคุมกำเนิด
 - C. ยาฉีดคุมกำเนิด
 - D. ยาฝังคุมกำเนิด
 - E. ห่วงคุมกำเนิด
- สตรีอายุ 20 ปี มีค่าดัชนีมวลกาย 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ระบุครั้งสุดท้ายเมื่อ 1 สัปดาห์ก่อน มาปรึกษาเรื่องการคุมกำเนิดฉุกเฉิน เนื่องจากมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้คุมกำเนิดเมื่อคืนที่ผ่านมา วิธีการคุมกำเนิดฉุกเฉินใดที่เหมาะสมสำหรับสตรีรายนี้
 - A. ฉีดยาคุมกำเนิดทันที
 - B. ใส่ห่วงคุมกำเนิดชนิดทองแดงทันที
 - C. รับประทาน levonorgestrel 1.5 มิลลิกรัมทันที
 - D. รับประทาน ulipristal acetate 30 มิลลิกรัมทันที
 - E. รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 4 เม็ดทันที
- สตรีอายุ 32 ปี ไม่มีโรคประจำตัว มีค่าดัชนีมวลกาย 32 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีบุตร 3 คน ไม่ต้องการมีบุตรแล้วแต่ไม่ยากทำหมัน วิธีการคุมกำเนิดใดที่เหมาะสมสำหรับสตรีรายนี้
 - A. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม
 - B. แผ่นแปะคุมกำเนิด
 - C. วงแหวนคุมกำเนิด
 - D. ยาฝังคุมกำเนิด
 - E. ยาฉีดคุมกำเนิด

คำตอบ

1. C
2. D
3. B
4. B
5. D