

ยาเม็ดคุมกำเนิด :

ข้อควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นที่รบกวนประสิทธิภาพและความปลอดภัย

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่นอาจเกิดปฏิกิริยาต่อกันได้ ยาบางชนิดทำให้ยาฮอร์โมนซึ่งเป็นตัวยาสำคัญในยาเม็ดคุมกำเนิดมีระดับในเลือดลดลง อาจรบกวนประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดจนนำไปสู่การตั้งครรภ์โดยไม่ตั้งใจและการทำแท้ง ในทางตรงกันข้ามยาบางชนิดทำให้มีระดับยาฮอร์โมนในเลือดเพิ่มขึ้นจนเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายได้ ในบทความนี้ให้ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยาเม็ดคุมกำเนิดและตัวยาสำคัญ, การเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมนไปเป็นสารอื่นเพื่อให้เข้าใจถึงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย, สาเหตุหรือกลไกการรบกวนต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิด, ตัวอย่างยาที่อาจรบกวนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิด, การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ได้รับผลกระทบเช่นเดียวกับยาเม็ดคุมกำเนิด และข้อแนะนำเมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่น

ยาเม็ดคุมกำเนิดและตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้กันมากเป็นชนิดฮอร์โมนรวม ในแต่ละเม็ดมีตัวยาสำคัญเป็นฮอร์โมนในกลุ่มเอสโตรเจน (estrogens) ผสมกับฮอร์โมนในกลุ่มโปรเจสติน (progestins) ซึ่งโปรเจสตินเป็นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์เลียนแบบฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) ในร่างกาย ยาดังกล่าวนี้บรรจุเป็นแผงสำหรับใช้ 1 เดือน โดยรับประทานสม่ำเสมอวันละ 1 เม็ดในเวลาเดิมต่อเนื่องทุกวันจนหมดแผง ฮอร์โมนในกลุ่มเอสโตรเจนที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นเอthinylestradiol หรือ ethinyl estradiol) ส่วนเมสทรานอล (mestranol) และเอสตราไดออล (estradiol) ซึ่งอาจอยู่ในรูปเอสตราไดออลวาเลอเรต (estradiol valerate) นั้นมีใช้น้อยกว่า เมสทรานอลไม่มีฤทธิ์ในการคุมกำเนิดแต่ถูกเปลี่ยนเป็นเอthinylestradiol ได้ที่ตับ ในอดีตปริมาณเอthinylestradiol ในยาเม็ดคุมกำเนิดมีค่อนข้างสูง ทำให้มีผลไม่พึงประสงค์มาก ปัจจุบันมีไม่เกิน 35 ไมโครกรัม บางตำรับอาจมีเพียง 15-20 ไมโครกรัมเท่านั้น ด้วยเหตุนี้หากมีการใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลทำให้ยาฮอร์โมนในเลือดลดลงจึงเสี่ยงต่อความล้มเหลวในการคุมกำเนิด ส่วนฮอร์โมนในกลุ่มโปรเจสตินที่ใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิดมีหลายชนิด เช่น เลvonorgestrel, นอร์เอthisเทอโรน (norethisterone), เจสโตดีน (gestodene), เดโซเจสเทรล (desogestrel), ดรอสปีเรโนน (drospirenone), ไซโปรเทอโรนแอซีเตต (cyproterone acetate) ดูข้อมูลเพิ่มเติมในเรื่อง ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม

ยาฮอร์โมนมีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรในร่างกาย?

เมื่อรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด ด้วยยาฮอร์โมนจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ยาแสดงฤทธิ์หลายอย่างในการป้องกันการตั้งครรภ์ ที่สำคัญคือยับยั้งการตกไข่ ยาฮอร์โมนเปลี่ยนเป็นสารอื่นได้ที่ลำไส้และตับโดยอาศัยเอนไซม์หลายชนิด กรณีที่เป็นเอthinylเอสตราไดออล (เป็นเอสโตรเจนชนิดที่ใช้น้อยในยาเม็ดคุมกำเนิด) ส่วนใหญ่เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดยช่วงแรก (phase 1 metabolism หรือ phase 1 biotransformation) ผ่านกระบวนการไฮดรอกซิเลชัน (hydroxylation) โดยเอนไซม์ไซโทโครม P450 3A4 (หรือ CYP3A4) สารที่เกิดขึ้นถูกเปลี่ยนแปลงในช่วงที่สอง (phase 2 metabolism หรือ phase 2 biotransformation) ด้วยกระบวนการคอนจูเกชัน (conjugation) อาศัยเอนไซม์หลายอย่าง เกิดเป็นเอthinylเอสตราไดออลซัลเฟต (ethinylestradiol sulfate) และเอthinylเอสตราไดออลกลูคูโรไซด์ (ethinylestradiol glucuronide) ซึ่งสารประกอบเหล่านี้ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะและทางน้ำดี (ฮอร์โมนพวกเอสโตรเจนชนิดอื่นเกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเช่นเดียวกัน) เหลือเอthinylเอสตราไดออลในระบบไหลเวียนเลือดเพียงเล็กน้อย ส่วนใหญ่ในเลือดพบในรูปเอthinylเอสตราไดออลซัลเฟต สารประกอบที่ถูกขับออกทางน้ำดีจะเข้าสู่ลำไส้เล็ก จากนั้นเอนไซม์จากแบคทีเรียในลำไส้จะย่อยสารประกอบเหล่านี้ได้เป็นเอthinylเอสตราไดออลรูปเดิม สารรูปเดิมนี้ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนล่างกลับเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้งหนึ่ง (คือเกิด enterohepatic cycling หรือ enterohepatic recirculation) เพื่อร่วมออกฤทธิ์ในการคุมกำเนิดด้วยเช่นกัน การรับประทานยาต้านแบคทีเรียอาจลดปริมาณเอthinylเอสตราไดออลที่เกิดขึ้น ปริมาณที่ถูกดูดซึมกลับเข้ากระแสเลือดจึงลดลงด้วย การรับประทานยาที่มีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการท้องเดินต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจลดการดูดซึมกลับของเอthinylเอสตราไดออลได้เช่นกัน ส่วนยาฮอร์โมนกลุ่มโปรเจสตินถูกเปลี่ยนแปลงช่วงแรกโดยเอนไซม์ CYP3A4 ได้เช่นเดียวกัน แม้ว่ายาแต่ละชนิดจะถูกเปลี่ยนแปลงได้มากหรือน้อยแตกต่างกัน และถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปในช่วงที่สองด้วยกระบวนการคอนจูเกชัน แต่กระบวนการคอนจูเกชันไม่ใช่เกิดกับตัวยาที่ออกฤทธิ์ จึงไม่พบการดูดซึมกลับที่ลำไส้เล็กส่วนล่างของตัวยาที่ออกฤทธิ์ (ไม่พบ enterohepatic cycling หรือ enterohepatic recirculation ของตัวยาที่ออกฤทธิ์)

ยาอื่นส่งผลกระทบต่อยาเม็ดคุมกำเนิดได้อย่างไร?

จากที่กล่าวข้างต้นถึงการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมนไปเป็นสารอื่นที่ไม่มีฤทธิ์ต้องอาศัยเอนไซม์หลายชนิด เอนไซม์ที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงช่วงแรกคือเอนไซม์ CYP3A4 และช่วงที่สองซึ่งเป็นกระบวนการคอนจูเกชัน คือเอนไซม์กลูคูโรนิลทรานสเฟอเรส (glucuronyl transferase) ยาที่มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้จะทำให้ระดับยาฮอร์โมนในเลือดลดลง ในทางตรงกันข้ามยาที่ยับยั้งเอนไซม์เหล่านี้จะทำให้ระดับยาฮอร์โมนในเลือดสูงขึ้น ฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์เกิดจากการชักนำให้สร้างเอนไซม์มากขึ้นซึ่งต้องใช้เวลาราว 2-3 วันหลังจากเริ่มใช้ยาต้นเหตุ เกิดฤทธิ์สูงสุดใช้เวลา 2-3 สัปดาห์ และฤทธิ์ยังคงอยู่แม้หยุดใช้ยาที่เป็นต้นเหตุแล้ว อาจอยู่นานถึง 4 สัปดาห์หรือนานกว่านั้น ส่วนฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เกิดขึ้นเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังจากใช้ยาต้นเหตุและฤทธิ์อยู่ได้ไม่นานหลังหยุดใช้ยานั้น การมีผลต่อเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมนไปเป็นสารอื่นจัดเป็นสาเหตุที่พบได้

บ่อยเมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่น ส่วนสาเหตุอื่น ๆ พบน้อย เช่น การรบกวนการดูดซึมยาฮอร์โมน จากทางเดินอาหาร หรือการเพิ่มโปรตีนที่จับกับยาฮอร์โมนพวกโพรเจสตินในเลือด (sex hormone-binding globulin) ซึ่งจะลดปริมาณยาฮอร์โมนในรูปอิสระที่จะไปออกฤทธิ์

ยาที่อาจลดประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิด

ยาที่อาจลดประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดที่กล่าวถึงข้างล่างนี้ เป็นยาที่ลดการดูดซึมยาฮอร์โมนจากทางเดินอาหารและยาที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมนไปเป็นสารอื่น ซึ่งในกรณีหลังจะพบได้มากและมีบทบาทสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันเมื่อมีการใช้ยาคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่น

1. ยาที่ลดการดูดซึมยาฮอร์โมนจากทางเดินอาหาร การลดการดูดซึมยาฮอร์โมนจากทางเดินอาหาร เกิดได้ด้วยหลายกลไก ตัวอย่างได้แก่ (1) *การดูดซับยาฮอร์โมน* ยาที่ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารหรือถูกดูดซึมได้ไม่ดี เช่น ยาลดกรด (antacids) มีตัวยายเป็นสารประกอบพวกอะลูมิเนียมผสมกับสารประกอบพวกแมกนีเซียม, ยาที่ออกฤทธิ์จับกับน้ำดีในทางเดินอาหาร (bile acid sequestrants) เช่น โคลเลสเซเวแลม (colesevelam) ใช้ลดโคลเลสเตอรอลในเลือด ยาเหล่านี้จับกับยาฮอร์โมนและดูดซับไว้ทำให้ยาฮอร์โมนไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร จึงต้องรับประทานยาเหล่านี้ห่างจากยาคุมกำเนิดไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง (2) *การอาเจียน* ยาหลายอย่างที่มีผลข้างเคียงทำให้มีอาการคลื่นไส้และเกิดการอาเจียนตามมา อาจขับยาฮอร์โมนบางส่วนออกมาหากการอาเจียนเกิดภายหลังการรับประทานยาคุมกำเนิดไปได้ไม่นาน (3) *กระเพาะอาหารเคลื่อนไหวช้า* ทำให้ยาฮอร์โมนสู่ลำไส้ช้าและเกิดการดูดซึมลดลง เช่น อีเซนาไทด์ (exenatide) ที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน (4) *ลำไส้เคลื่อนไหวเร็วหรือเกิดอาการท้องเดิน* ทำให้ยาฮอร์โมนมีเวลาน้อยในการสัมผัสกับเยื่อเมือกในทางเดินอาหารเพื่อถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และ (5) *ลดการสร้างเอทีนิลเอสทราไดออลในกระบวนการ enterohepatic recirculation* (มีการกล่าวถึงกระบวนการนี้แล้วข้างต้น ซึ่งแบคทีเรียในทางเดินอาหารมีบทบาทสำคัญในการสร้างเอทีนิลเอสทราไดออล) จึงลดปริมาณยาฮอร์โมนดังกล่าวที่จะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้งหนึ่ง เช่น ยาด้านแบคทีเรียที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างและถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดีหรือไม่สมบูรณ์ ตัวอย่างยาได้แก่ แอมพิซิลลิน (ampicillin) และนีโอไมซิน (neomycin)

2. ยาที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมน เอนไซม์สำคัญที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมนไปเป็นสารอื่นคือ CYP3A4 มียาหลายอย่าง que เพิ่มการทำงานของเอนไซม์นี้ (ดูตารางที่ 1) ทำให้ระดับยาฮอร์โมนในเลือดลดลงจึงอาจลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิด ด้วยเหตุนี้เมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาที่มีข้อมูลว่าเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 จึงมีข้อแนะนำให้คุมกำเนิดด้วยวิธีอื่นที่ไม่ได้อาศัยการออกฤทธิ์ของยาฮอร์โมนในการยับยั้งการตกไข่ ตลอดช่วงที่ใช้ยาและหลังหยุดใช้ยาต่อไปอีกระยะหนึ่ง ตัวอย่างยาที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ที่จะกล่าวถึงมีดังนี้

ตารางที่ 1 ยาที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และทำให้ระดับยาฮอร์โมนคุมกำเนิดในเลือดลดลง

ชื่อยา	ประโยชน์ทางการรักษา	ระดับการออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์
กริซีโอฟูลวิน (griseofulvin)	โรคติดเชื้อรา	-
คาร์บามาเซพีน (carbamazepine)	อาการชัก	ฤทธิ์แรง
เซนต์จอห์นเวิร์ต (St.John's wort)	สมุนไพรใช้รักษาอาการซึมเศร้า	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
เดกซาเมทาโซน (dexamethasone)	โรคที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันทำงานมากเกินไป, การอักเสบรุนแรง	ฤทธิ์อ่อน
ไดคล็อกซาซิลลิน (dicloxacillin)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	-
โทพิราเมต (topiramate)	อาการชัก	ฤทธิ์อ่อน
เนวีราพีน (nevirapine)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์ปานกลาง
โบเซนแทน (bosentan)	ภาวะความดันโลหิตเลือดแดงในปอดสูง	ฤทธิ์ปานกลาง
ไพรมิโดน (primidone)	อาการชัก	ฤทธิ์แรง
ฟลูคล็อกซาซิลลิน (flucloxacillin)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	-
ฟอสเฟนิทอยน์ (fosphenytoin)	อาการชัก	ฤทธิ์แรง
ฟีโนบาร์บิทัล (phenobarbital)	อาการชัก	ฤทธิ์แรง
เฟนิทอยน์ (phenytoin)	อาการชัก	ฤทธิ์แรง
ไมโทเทน (mitotane)	โรคมะเร็งต่อมหมวกไต	ฤทธิ์แรง
ไรฟาบูติน (rifabutin)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	ฤทธิ์ปานกลาง
ไรฟาเพนทีน (rifapentine)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	ฤทธิ์ปานกลาง
ไรแฟมพิซิน (rifampicin)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	ฤทธิ์แรง
ออกซ์คาร์บาเซพีน (oxcarbazepine)	อาการชัก	ฤทธิ์แรง
เอฟาไวเรนซ์ (efavirenz)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์ปานกลาง

หมายเหตุ ชื่อยาไม่ได้จำกัดเพียงที่ระบุไว้ในตาราง ยังมียาอื่นอีก [ที่มาของข้อมูล: (1) Zhang N, Shon J, Kim MJ, Yu C, Zhang L, Huang SM, et al. Clin Transl Sci 2018; 11:251-60; (2) Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Arch Toxicol 2020; 94:3671-722; (3) Lexicomp Online (Lexi-Interact). <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F76992>; (4) Mansour V, Murdico AT, Fudin J. Pharm Times, May 22, 2019. <https://www.pharmacytimes.com/view/oral-contraceptives-are-susceptible-to-several-interactions>]

2.1 ยาควบคุมอาการชัก (anticonvulsants, antiepileptic drugs หรือ antiseizure drugs) มี ข้อมูลมากมายที่กล่าวถึงฤทธิ์ของยาควบคุมอาการชักในการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา ซึ่งรวมถึงเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ฟีโนบาร์บิทัล (phenobarbital) และรวมถึงยาอื่นในกลุ่มบาร์บิทูเรต (barbiturates) ที่ใช้ประโยชน์ทางการรักษาในกรณีอื่นที่ไม่ใช่อาการชัก, ไพรมิโดน (primidone), ออกซ์คาร์บาเซ

ฟิน (oxcarbazepine), คาร์บามาเซพีน (carbamazepine), เฟนิทอยน์ (phenytoin), ฟอสเฟนิทอยน์ (fosphenytoin), โทพิราเมต (topiramate) นอกจากนี้ยาควบคุมอาการชักบางชนิดอาจเพิ่มโปรตีนในเลือดชนิดที่ใช้จับกับยาฮอร์โมนพวกโพรเจสตีจจึงลดปริมาณยาฮอร์โมนในรูปอิสระที่จะไปออกฤทธิ์

2.2 ยาต้านแบคทีเรีย (antibacterials) ยาต้านแบคทีเรียหรือที่ประชาชนมักเรียกว่า “ยาฆ่าเชื้อ” ยาที่มีข้อมูลมากกว่าเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 เป็นยาในกลุ่มไรฟาไมซิน (rifamycins) โดยเฉพาะอย่างยิ่งไรแฟมพิซิน (rifampicin) หรือชื่ออื่นคือไรแฟมพิน (rifampin) ส่วนยาอื่นในกลุ่มนี้ไม่ว่าจะเป็นไรฟาบูติน (rifabutin) หรือไรฟาเพนทีน (rifapentine) มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวได้น้อยกว่าไรแฟมพิซิน ยาเหล่านี้ใช้รักษาวัณโรคซึ่งต้องใช้ยานาน ฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์คงอยู่อีกนานหลังหยุดใช้ยาแล้ว ในกรณีของไรแฟมพินและอาจรวมถึงไรฟาบูตินด้วยจึงมีข้อแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นร่วมด้วยหรือเปลี่ยนไปใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ได้รับผลกระทบดังกล่าว ตลอดช่วงที่ใช้ยาและต่อไปอีก 4-6 สัปดาห์หลังหยุดใช้ ส่วนยาต้านแบคทีเรียในกลุ่มอื่นที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ เช่น ไดคล็อกซาซิลลิน (dicloxacillin), ฟลูคล็อกซาซิลลิน (flucloxacillin) สำหรับข้อแนะนำเรื่องการคุมกำเนิดเสริมมีกล่าวในหัวข้อ **ข้อแนะนำเมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่น**

2.3 ยาต้านเอชไอวี (antiretrovirals) เช่น เอฟาเวเรนซ์ (efavirenz), เนวีราพีน (nevirapine) กรณีของริโทนาเวียร์ (ritonavir) มีทั้งฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้ซึ่งขึ้นกับขนาดยาและช่วงเวลา นอกจากนี้ริโทนาเวียร์ยังเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการคอนจูเกชันจึงส่งผลกระทบต่อยาฮอร์โมนคุมกำเนิดอีกทางหนึ่งด้วย

2.4 ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) หรือที่รู้จักกันว่า “ยาสเตียรอยด์” เช่น เดกซาเมทาโซน (dexamethasone), เพรดนิโซน (prednisone), เพรดนิโซโลน (prednisolone), เมทิลprednisolone (methylprednisolone) มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้เช่นกัน ยาในกลุ่มนี้มีประโยชน์ทางการรักษาว่างขวาง ใช้รักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเอง, ลดปฏิกิริยาปฏิเสธเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ปลูกถ่าย, ลดการอักเสบรุนแรงในกรณีต่าง ๆ ทั้งชนิดที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน, ลดอาการแพ้ เป็นต้น โรคเหล่านี้หลายชนิดต้องใช้ยานาน

2.5 เซนต์จอห์นเวิร์ต (St. John's wort) เป็นพืชสมุนไพรชนิดหนึ่ง (*Hypericum perforatum*) มีสารสำคัญคือไฮเพอร์โพริน (hyperforin) มีฤทธิ์ต้านซึมเศร้าและเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4

2.6 ยาอื่น ยาอื่นที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ เช่น โบเซนแทน (bosentan) ใช้รักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง (pulmonary arterial hypertension), กริซีโอฟูลวิน (griseofulvin) ใช้รักษาโรคติดเชื้อรา, ไมโทเทน (mitotane) ใช้รักษาโรคมะเร็งต่อมหมวกไต, อะเพรพิแทนต์ (aprepitant) ใช้ป้องกัน

อาการอาเจียนจากยาต้านมะเร็งและอาการอาเจียนภายหลังการผ่าตัด, อาร์เทมิซิซินิน (artemisinin) และอาร์เทมีเทอร์ (artemether) ใช้รักษาโรคมalaria

ความล้มเหลวในการป้องกันการตั้งครรภ์ของยาเม็ดคุมกำเนิดเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นพบได้มากเพียงใด?

ความกังวลเกี่ยวกับการรบกวนประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์เมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่นนั้น ส่วนใหญ่เป็นการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมน อย่างไรก็ตามข้อมูลที่มีอยู่ส่วนใหญ่เป็นเพียงการศึกษาที่พบว่ายาเหล่านั้นทำให้ระดับยาฮอร์โมนในเลือดลดลง หรือพบว่าทำให้มีเลือดออกกะปริบกะปรอยในช่วงของรอบประจำเดือน หรือพบการตกไข่บ่อยขึ้น สิ่งเหล่านี้ทำให้คาดว่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ ส่วนความล้มเหลวในการป้องกันการตั้งครรภ์เกิดขึ้นจริงมากหรือน้อยเพียงใดยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน หรือมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน หรือข้อมูลมาจากการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย การศึกษาเกี่ยวกับความล้มเหลวของยาเม็ดคุมกำเนิดในการป้องกันการตั้งครรภ์เมื่อมีการใช้ร่วมกับยาอื่นนั้นทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากความล้มเหลวของยาเม็ดคุมกำเนิดตามที่ใช้กันจริงโดยทั่วไป (typical use) เมื่อไม่ได้ใช้อย่างถูกต้องโดยสมบูรณ์ (perfect use) นั้นพบได้สูงอยู่แล้ว ข้อเสนอแนะเรื่องการคุมกำเนิดเสริมเมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่นที่อาจรบกวนประสิทธิภาพของยา จึงเป็นข้อแนะนำบนความพื้นฐานของการสร้างความมั่นใจให้ปลอดภัยจากการตั้งครรภ์ไว้ก่อน

ยาที่อาจรบกวนความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิด

ความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิดอาจได้รับผลกระทบจากยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมนโดยเฉพาะเอนไซม์ CYP3A4 ทำให้ระดับยาฮอร์โมนในเลือดสูงขึ้น มีเป็นส่วนน้อยที่เกิดจากสาเหตุอื่น การมีระดับยาฮอร์โมนพวกเอสโตรเจนในเลือดสูงขึ้นทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ คัดตึงเต้านม (เกิดจากฤทธิ์ของฮอร์โมนกลุ่มโปรเจนตินได้เช่นกัน) และที่สำคัญคือเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) บริเวณขา เขิงกรานและปอด ในผู้ที่มีความเสี่ยงอยู่ก่อนแล้วอาจเกิดเร็วภายใน 48 ชั่วโมงภายหลังมีการใช้ร่วมกัน ตัวอย่างยาอาจรบกวนความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิดที่จะกล่าวถึงมีดังนี้

1. ยาที่เพิ่มระดับยาฮอร์โมนในเลือด การยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ทำให้ระดับยาฮอร์โมนคุมกำเนิดในเลือดเพิ่มขึ้น มียาหลายอย่างที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้ (ดูตารางที่ 2) ดังตัวอย่างที่จะกล่าวถึงข้างล่างนี้

ตารางที่ 2 ยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และทำให้ระดับยาฮอร์โมนคุมกำเนิดในเลือดสูงขึ้น

ชื่อยา	ประโยชน์ทางการรักษา	ระดับการออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์
คลาริโทรมัยซิน (clarithromycin)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	ฤทธิ์แรง
คีโตโคนาโซล (ketoconazole)	โรคติดเชื้อรา	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
โคบิซิสแตต (cobicistat)	ยาเสริมฤทธิ์ยารักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
ซาคิวินาเวียร์ (saquinavir)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
ไซโคลสปอริน (cyclosporine)	โรคที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันทำงานมากเกินไป	ฤทธิ์อ่อน
ไซเมทีดีน (cimetidine)	โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้	ฤทธิ์อ่อน
ดาร์นูนาเวียร์ (darunavir)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
ดิลไทอะเซม (diltiazem)	โรคหัวใจขาดเลือดและโรคความดันโลหิตสูง	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
เทลลิโทรมัยซิน (telithromycin)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	ฤทธิ์แรง
เนฟาโซโดน (nefazodone)	โรคซึมเศร้า	ฤทธิ์แรง
เนลพินาเวียร์ (indinavir)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
โพซาโคนาโซล (posaconazole)	โรคติดเชื้อรา	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
ฟลูโคนาโซล (fluconazole)	โรคติดเชื้อรา	ฤทธิ์ปานกลาง
ริโทนาเวียร์ (ritonavir)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
โลพินาเวียร์ (lopinavir)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
วอริโคนาโซล (voriconazole)	โรคติดเชื้อรา	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
เวอร่าพามิล (verapamil)	โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะและโรคความดันโลหิตสูง	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
อะทาซานาเวียร์ (atazanavir)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
อะมิโอดาโรน (amiodarone)	โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	ฤทธิ์อ่อน
อินดินาเวียร์ (indinavir)	โรคติดเชื้อเอชไอวี	ฤทธิ์แรง
อีริโทรมัยซิน (erythromycin)	โรคติดเชื้อแบคทีเรีย	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
ไอซาวูโคนาโซล (isavuconazole)	โรคติดเชื้อรา	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
ไอทราโคนาโซล (itraconazole)	โรคติดเชื้อรา	ฤทธิ์ปานกลางจนถึงฤทธิ์แรง
อื่น ๆ เช่น เกรปฟรุต (grapefruit)	ผลไม้ในตระกูลส้มเปลือกหนา (ไม่ได้ใช้เป็นยา)	ฤทธิ์แรง

หมายเหตุ ชื่อยาไม่ได้จำกัดเพียงที่ระบุไว้ในตาราง ยังมียาอื่นอีก [ที่มาของข้อมูล: (1) Zhang N, Shon J, Kim MJ, Yu C, Zhang L, Huang SM, *et al.* Clin Transl Sci 2018; 11:251-60; (2) Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Arch Toxicol 2020; 94:3671-722; (3) Lexicomp Online (Lexi-Interact). <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F76992>; (4) Mansour V, Murdico AT, Fudin J. Pharm Times, May 22, 2019. <https://www.pharmacytimes.com/view/oral-contraceptives-are-susceptible-to-several-interactions>]

1.1 ยาต้านแบคทีเรีย (antibacterials) ยาในกลุ่มแมโครไลด์ (macrolides) หลายชนิดที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เช่น คลาริโทรมัยซิน (clarithromycin), อิริโทรมัยซิน (erythromycin), เทลิโทรมัยซิน (telithromycin) ส่วนอะซิโทรมัยซิน (azithromycin) มีฤทธิ์ยับยั้งเพียงเล็กน้อยจนอาจถือว่าไม่ยับยั้งเอนไซม์นี้

1.2 ยาต้านเชื้อรา (antifungals) ยาต้านเชื้อราในกลุ่มเอโซล (azole antifungals) ชนิดที่ให้เข้าระบบร่างกายไม่ว่าโดยการรับประทานหรือการฉีด ล้วนมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ได้ (ยาที่ใช้ภายนอกไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้) เช่น ไอทราโคนาโซล (itraconazole), ฟลูโคนาโซล (fluconazole), คีโตโคนาโซล (ketoconazole), วอริโคนาโซล (voriconazole), โปซาโคนาโซล (posaconazole), ไอซาเวอโคนาโซล (isavuconazole)

1.3 ยาต้านเอชไอวี (antiretrovirals) และยาเสริมฤทธิ์ ยาต้านไวรัสหลายชนิดที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีหรือโรคเอดส์มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เช่น อะทาซานาเวียร์ (atazanavir), ดารูนาเวียร์ (darunavir), อินดีนาเวียร์ (indinavir), โลพินาเวียร์ (lopinavir), เนลฟินาเวียร์ (nelfinavir), ซาคควินาเวียร์ (saquinavir), ริโทนาเวียร์ (ritonavir) และรวมถึงโคบิซิสแตต (cobicistat) ซึ่งเป็นยาเสริมฤทธิ์ยาต้านเอชไอวี (เช่นใช้ร่วมกับอะทาซานาเวียร์, ดารูนาเวียร์)

1.4 ยารักษาโรคหัวใจและโรคความดันโลหิตสูง เช่น เวอราพามิล (verapamil), ดิลไทอะเซม (diltiazem), อะมิโอดาโรน (amiodarone) ยาเหล่านี้มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4

1.5 ยาอื่น ยาอื่น ๆ ที่เพิ่มระดับยาฮอร์โมนคุมกำเนิดในเลือด เช่น พาราเซตามอล (paracetamol หรือ acetaminophen) เป็นยาบรรเทาอาการปวดและลดไข้, วิตามินซี (vitamin C หรือ ascorbic acid), อะทอร์วาสแตติน (atorvastatin) เป็นยาลดไขมันในเลือด, เนฟาโซโดน (nefazodone) เป็นยารักษาโรคซึมเศร้า, เอทอริค็อกสิบ (etoricoxib) เป็นยาบรรเทาอาการปวดข้อ-ข้ออักเสบและอาการปวดอื่น, เกรปฟรุต (grapefruit) เป็นผลไม้ในตระกูลส้มเปลือกหนา แม้ไม่ใช่ยาแต่มีโอกาสส่งผลกระทบต่อการใช้ยาต่าง ๆ ได้ ยาที่กล่าวข้างต้นเพิ่มระดับยาฮอร์โมนในเลือดโดยการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 หรือยับยั้งเอนไซม์กลูคูโรนิลทรานสเฟอเรส หรือทั้งสองอย่าง

2. ยาที่มีฤทธิ์อย่างอื่นซึ่งไม่ใช่การเพิ่มระดับยาฮอร์โมนในเลือด ยังมียาอีกหลายชนิดที่อาจรบกวนความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิดโดยไม่เกี่ยวกับการเพิ่มระดับยาฮอร์โมนในเลือด เช่น ยาที่มีฤทธิ์กักเก็บโพแทสเซียม จะเสริมฤทธิ์กับยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีทรอสพิเรโนน (ยาฮอร์โมนชนิดนี้มี antimineralocorticoid activity ซึ่งเพิ่มการขับทิ้งโซเดียมและเก็บโพแทสเซียมไว้) ทำให้มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงจนอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจโดยเฉพาะในผู้ที่ไตทำงานไม่ดี ตัวอย่างยาที่มีฤทธิ์กักเก็บโพแทสเซียม เช่น อะมิโลไรด์ (amiloride), ไทรแอมเทอริน (triamterene), สไปโรโนแล็กโตน (spironolactone) ยาเหล่านี้เป็นยาขับปัสสาวะ นอกจากนี้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ที่เปลี่ยนแองจิโอเทนซิน (angiotensin-converting enzyme inhibitors)

และยาลดความดันโลหิตกลุ่มที่ยับยั้งตัวรับแองจิโอเทนซิน (angiotensin-II receptor antagonists หรือ angiotensin-II receptor blockers) มีผลข้างเคียงที่ทำให้มีระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน

ปัจจัยที่มีผลต่อการรบกวนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิดเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น

ยาอื่นจะรบกวนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิดมากหรือน้อยเพียงใด มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งด้านยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน (ดังตัวอย่างยาที่กล่าวข้างต้น) ชนิดของยาเม็ดคุมกำเนิด และผู้ใช้ยา ดังนี้

1. ยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน ทั้งชนิดของยา ขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา ล้วนมีผลต่อการแสดงฤทธิ์ ไม่ว่าจะเพิ่มฤทธิ์ที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์หรือฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฮอร์โมน ยาบางชนิดมีฤทธิ์แรง ในขณะที่บางชนิดมีฤทธิ์อ่อน ยาที่มีฤทธิ์แรงถ้าใช้ในขนาดสูงหรือใช้เป็นเวลานานจะยิ่งส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยของยาคุมกำเนิด ด้วยเหตุนี้ควรเพิ่มความระมัดระวังหากมีการใช้ยาที่มีฤทธิ์แรงเพื่อรักษาโรคเรื้อรัง

2. ชนิดของยาเม็ดคุมกำเนิด หากเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีเอทินิลเอสทราไดออล (ซึ่งเป็นเอสโตรเจน) ในปริมาณต่ำจะได้รับผลกระทบด้านประสิทธิภาพมากกว่าตำรับที่มียาฮอร์โมนดังกล่าวในปริมาณที่สูงกว่า

3. ผู้ที่ใช้ยา ภายหลังการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด ระดับยาฮอร์โมนในกระแสเลือดมีความแปรปรวนได้มากในผู้หญิงแต่ละคน ผลกระทบที่ได้รับจากยาอื่นที่ใช้ร่วมกันจึงส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาคุมกำเนิดแตกต่างกันได้ นอกจากนี้แม้ว่าข้อมูลส่วนใหญ่ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนถึงผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าผู้หญิงอ้วนเกินที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมจะเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์มากกว่าผู้ที่ไม่อ้วน ดังนั้นผู้หญิงอ้วนเกินหากได้รับผลกระทบที่ทำให้ระดับยาฮอร์โมนในเลือดลดลงแม้เพียงเล็กน้อย อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ได้

การคุมกำเนิดวิธีใดได้รับผลกระทบจากยาอื่นเช่นเดียวกับยาเม็ดคุมกำเนิด?

นอกจากยาเม็ดคุมกำเนิดแล้ว ผลิตภัณฑ์ฮอร์โมนคุมกำเนิดรูปแบบอื่นที่ออกฤทธิ์ป้องกันการตั้งครรภ์โดยยับยั้งการตกไข่เป็นหลัก (อาจมีฤทธิ์อื่นเสริม) จะได้รับผลกระทบจากยาอื่นเช่นเดียวกับยาเม็ดคุมกำเนิด ไม่ว่าจะมิตัวยาสำคัญเป็นฮอร์โมนในกลุ่มเอสโตรเจนผสมกับฮอร์โมนในกลุ่มโพรเจสติน หรือมีเฉพาะฮอร์โมนในกลุ่มโพรเจสตินก็ตาม เนื่องจากระดับยาฮอร์โมนในเลือดต้องมีมากพอที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ ผลิตภัณฑ์ฮอร์โมนคุมกำเนิดที่ได้รับผลกระทบเช่นเดียวกับยาเม็ดคุมกำเนิด ได้แก่ ยาคุมกำเนิดชนิดฉีดที่มีฮอร์โมนรวม (หากเป็นชนิดที่มีฮอร์โมนโพรเจสตินเพียงอย่างเดียว ผลิตภัณฑ์ที่ใช้กันอยู่จะให้ระดับยาในเลือดค่อนข้างสูงอาจไม่ได้รับผลกระทบ), ยาคุมกำเนิดชนิดฝัง, ยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะผิวหนัง, วงแหวนคุมกำเนิดสำหรับใส่ช่องคลอด และยาคุมกำเนิดฉุกเฉินชนิดที่มีตัวยาฮอร์โมน ส่วนการใช้ห่วงอนามัยจะไม่ได้รับผลกระทบ ไม่ว่าจะเป็นห่วงอนามัยหุ้มทองแดง (copper-containing intrauterine device หรือ intrauterine coil) หรือห่วงอนามัยชนิดที่มีฮอร์โมนพวกโพรเจสติน (hormonal intrauterine device หรือ intrauterine system) เนื่องจากฤทธิ์ป้องกันการ

ตั้งครรภ์ของห่วงอนามัยเป็นการออกฤทธิ์ภายในโพรงมดลูกซึ่งเป็นการออกฤทธิ์เฉพาะที่ ไม่ได้ออกฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ จึงไม่ขึ้นกับระดับยาฮอร์โมนในเลือด

ข้อแนะนำเมื่อมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่น

หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาอื่นในผู้ที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด มีข้อแนะนำดังนี้

1. ไม่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดพร้อมกันกับยาอื่น เพราะยาอาจจับกันจนยาฮอร์โมนไม่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดหรือถูกดูดซึมลดลง ซึ่งยาเม็ดคุมกำเนิดควรรับประทานเวลาเดิมตามปกติ

2. หากมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่นที่มีฤทธิ์แรงในการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาโดยเฉพาะเอนไซม์ CYP3A4 ในช่วงที่ใช้ยาให้เปลี่ยนไปใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นที่ไม่ได้รับผลกระทบ (มีกล่าวไว้ในหัวข้อ การคุมกำเนิดวิธีใดได้รับผลกระทบจากยาอื่นเช่นเดียวกับยาเม็ดคุมกำเนิด?) หากใช้ยาอื่นเพียงระยะสั้นอาจคุมกำเนิดเสริมโดยใช้ถุงยางอนามัย (ยาเม็ดคุมกำเนิดยังคงรับประทานตามปกติ) ตลอดช่วงที่ใช้ยาอื่นและต่อไปอีก 4-6 สัปดาห์หลังหยุดใช้ (แม้ว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนเฉพาะยาบางชนิดเท่านั้นว่าส่งผลกระทบมากต่อระดับยาฮอร์โมนในเลือด) หากการใช้ยาอื่นนั้นต่อเนื่องไปอีกหลังรับประทานยาคุมกำเนิดหมดแผง ยาคุมกำเนิดบางผลิตภัณฑ์มีข้อแนะนำให้เริ่มแผงใหม่โดยไม่รับประทานเม็ดแป่ง (กรณีที่เป็นชนิด 28 เม็ด) หรือไม่ต้องหยุดยา 7 วัน (กรณีที่เป็นชนิด 21 เม็ด) และหากต้องใช้ยาอื่นเป็นเวลานานอาจเปลี่ยนไปใช้วิธีคุมกำเนิดด้วยการใส่ห่วงอนามัย

3. หากมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับยาอื่นซึ่งไม่ใช่ยาที่มีฤทธิ์แรงในการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และส่งผลกระทบต่อระดับยาฮอร์โมนในเลือดเพียงเล็กน้อย อีกทั้งมีหลักฐานสนับสนุนน้อยหรือยังไม่ชัดเจนว่าจะรบกวนประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดหรือไม่ บางแหล่งข้อมูลอาจให้ความเห็นว่าไม่จำเป็นต้องเพิ่มวิธีการคุมกำเนิด อย่างไรก็ตามเพื่อความปลอดภัยบางแหล่งข้อมูลแนะนำให้หลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์หรือเพิ่มการคุมกำเนิดโดยใช้ถุงยางอนามัย ตลอดช่วงที่ใช้ยาอื่นและต่อไปอีก 7 วันหลังหยุดใช้ยาอื่นนั้น

4. ในกรณีที่เป็น “ยาฆ่าเชื้อ” กลุ่มอื่นที่ไม่ใช่กลุ่มไรฟาไมซิน แม้ข้อมูลยังไม่ชัดเจนว่าเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้มากหรือน้อยเพียงใดและจะลดประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดหรือไม่ แต่ “ยาฆ่าเชื้อ” บางชนิดอาจส่งผลกระทบต่อระดับยาฮอร์โมนในเลือดด้วยกลไกอื่นร่วมด้วย ด้วยเหตุนี้เพื่อความปลอดภัยอาจปฏิบัติเช่นเดียวกับที่กล่าวข้างต้น คือหลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์หรือเพิ่มการคุมกำเนิดโดยใช้ถุงยางอนามัย ตลอดช่วงที่ใช้ “ยาฆ่าเชื้อ” และต่อไปอีก 7 วันหลังหยุดใช้

5. ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์จะเห็นผลเร็ว ทำให้ระดับยาฮอร์โมนในเลือดเพิ่มขึ้นเร็ว จึงต้องระวังถึงผลไม่พึงประสงค์ของยาคุมกำเนิดซึ่งอาจเกิดขึ้นภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังจากใช้ยาอื่นที่มีฤทธิ์ดังกล่าว ต่างจากฤทธิ์ยาที่เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ซึ่งจะใช้เวลาหลายวันกว่าจะเห็นผล แต่ฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์จะอยู่อีกนานแม้

หยุดใช้ยาต้นเหตุแล้ว ต่างจากฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่หมดไปเร็วกว่า จึงต้องคำนึงถึงการคุมกำเนิดเสริมที่ต้องมีต่อไป อีกระยะหนึ่งแม้หยุดใช้ยาที่มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์แล้ว

6. การรบกวนต่อประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดที่เกิดจากระดับยาฮอร์โมนในเลือดลดลง อาจสังเกตจากการมีเลือดออกกะปริบกะปรอยในช่วงของรอบประจำเดือน ส่วนการรบกวนต่อความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิดที่เกิดจากระดับยาฮอร์โมนในเลือดสูงขึ้น อาจสังเกตจากอาการคลื่นไส้ คัดตึงเต้านม บางรายอาจเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำหากเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงอยู่ก่อนแล้ว

7. ยาที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ดคุมกำเนิดไม่ได้จำกัดเพียงแค่ที่ระบุในบทความนี้เท่านั้น ยังมียาอื่นอีกมากมาย ด้วยเหตุนี้หากมีข้อสงสัยว่ายาที่ใช้จะส่งผลกระทบต่อยาเม็ดคุมกำเนิดหรือไม่ สามารถสอบถามข้อมูลจากเภสัชกร

8. ควรศึกษาเอกสารที่เป็นข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้กันอย่างละเอียด เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ต่างกันอาจมียาฮอร์โมนที่แตกต่างกันทั้งชนิดและปริมาณ ข้อแนะนำในการใช้ยาจึงต่างกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. Oral contraceptive pills, updated: May 24, 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>. Accessed: September 10, 2022.
2. Raftogianis R, Creveling C, Weinshilboum R, Weisz J. Chapter 6: Estrogen metabolism by conjugation. J Natl Cancer Inst Monogr 2000; (issue 27):113-24.
3. Chatterton RT. Pharmacology of contraceptive steroids. Women's Med 2012. doi: 10.3843/GLOWM.10386. Accessed: September 10, 2022.
4. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. BJOG 2018; 125:804-11.
5. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, UK. FSRH clinical guideline: combined hormonal contraception (January 2019, amended November 2020). <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>. Accessed: September 10, 2022.
6. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, UK. FSRH CEU guidance: drug interactions with hormonal contraception (May 2022).

<https://www.fsrh.org/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>. Accessed: September 10, 2022.

7. Sunaga T, Cicali B, Schmidt S, Brown J. Comparison of contraceptive failures associated with CYP3A4-inducing drug-drug interactions by route of hormonal contraceptive in an adverse event reporting system. *Contraception* 2021; 103:222-4.
8. Aronson JK, Ferner RE. Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzyme-inducing antibiotics and hormonal contraceptives. *BMJ Evid Based Med* 2021. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111363. Accessed: September 10, 2022.
9. Lexicomp Online (Lexi-Interact). Cytochrome P450 3A (including 3A4) inhibitors and inducers. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F76992>. Accessed: September 10, 2022.
10. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol* 2020; 94:3671-722.
11. Mansour V, Murdico AT, Fudin J. Oral contraceptives are susceptible to several interactions. *Pharm Times*, May 22, 2019. <https://www.pharmacytimes.com/view/oral-contraceptives-are-susceptible-to-several-interactions>
12. Zhang N, Shon J, Kim MJ, Yu C, Zhang L, Huang SM, *et al.* Role of CYP3A in oral contraceptives clearance. *Clin Transl Sci* 2018; 11:251-60.
13. Bick AJ, Toit RL, Skosana SB, Africander D, Hapgood JP. Pharmacokinetics, metabolism and serum concentrations of progestins used in contraception. *Pharmacol Ther* 2021. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107789. Accessed: September 10, 2022.
14. Yasmin (ethinylestradiol and drospirenone) film-coated tablets 0.03mg/3mg, revised: October 19, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1607/smpc>. Accessed: September 10, 2022.
15. Triquilar 21/Triquilar 28 (ethinylestradiol and levonorgestrel), revised: March 31, 2022. <https://www.bayer.com/sites/default/files/2020-11/triquilar-pm-en.pdf>. Accessed: September 10, 2022.