

7.3 Contraceptives

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Ethinylestradiol + Levonorgestrel	tab (30 + 150 mcg)	บัญชี ก เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
2	Ethinylestradiol + Levonorgestrel	tab (ยกเว้น 30 + 150 mcg)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
3	Ethinylestradiol + Gestodene	tab (20 + 75 mcg)	คัดออกจากบัญชี เหตุผล ยานี้มีความเท่าเทียมกันในแง่ ของประสิทธิภาพและความปลอดภัยกับ ethinylestradiol + desogestrel จึงเลือกไว้เพียงรายการเดียวที่มีความ คุ้มค่ามากกว่าไว้ในบัญชี
4	Ethinylestradiol + Gestodene	tab (ยกเว้น 20 + 75 mcg)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
5	Ethinylestradiol + Desogestrel	tab (20 + 150 mcg)	บัญชี ข เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
6	Ethinylestradiol + Desogestrel	tab (ยกเว้น 20 + 150 mcg)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
7	Etinyl Estradiol + Drospirenone	tab (30 mcg + 3 mg)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
8	Etinyl Estradiol + Cyproterone acetate	tab (35 mcg + 2 mg)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
9	Ethinylestradiol + norgestrel	tab (30/150 mcg, 50/500mcg)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
10	Ethinylestradiol + Norethisterone	tab (500 mcg – 35 mcg)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
11	Ethinylestradiol + norgestimate	Tablet ethinylestradiol 35 mcg + norgestimate 250 mcg	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
12	Mestranol + Norethisterone	tab (1 mg – 50 mcg)	ไม่เลือก เหตุผล ปัจจุบันไม่มีการใช้ยานี้แล้ว

13	Lynestrenol	tab (0.5 mg)	บัญชี ข เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
14	Levonorgestrel 30 mcg	tab (30 mcg, 28 tab)	ไม่เลือก เหตุผล สามารถใช้ lynestrenol 0.5 mg แทนได้ และปัจจุบันไม่มีการนำเข้ายานี้แล้ว
15	Levonorgestrel	tab (750 mcg)	บัญชี ข เงื่อนไข ใช้สำหรับคุมกำเนิดกรณีฉุกเฉินเท่านั้น
16	Levonorgestrel	implant 6 rods	คัดออกจากบัญชี เหตุผล การบริหารยา 6 rods ทำได้ยากกว่าการใช้ยาแบบ 2 rods หรือ 1 rods
17	Levonorgestrel	implant 2 rods (75 mg/rod)	บัญชี ก เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
18	Etonogestrel	implant (68 mg / rod)	เหตุผล ใช้แทนยา Levonorgestrel ชนิด 6 หลอด ซึ่งยาทั้ง 2 รายการสามารถคุมกำเนิดได้ในช่วงระยะเวลาที่มีความแตกต่างกันและให้เป็นทางเลือกสำหรับสตรีผู้ที่ต้องการคุมกำเนิด
19	Levonorgestrel	intrauterine system (52 mg / piece)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
20	Medroxyprogesterone acetate	sterile susp	บัญชี ก เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
21	Norethisterone	oily sol (200 mg / ml)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
22	Medroxyprogesterone Acetate + Estradiol Cypionate	sterile susp (25 mg + 5 mg / 0.5 ml)	ไม่เลือก เหตุผล มียาที่ใช้ได้อยู่แล้วในบัญชี
23	Ethinylestradiol + norelgestromin	Transdermal ethinylestradiol 600 mcg + norelgestromin 6 mg	ไม่เลือก เหตุผล ประสิทธิภาพเท่ากับยาทั่วไป แต่ราคาแพงกว่า

1. ข้อมูลโดยสรุป

การใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด เป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดวิธีหนึ่งในการคุมกำเนิดแบบชั่วคราว⁽¹⁾ สตรีวัยเจริญพันธุ์สามารถเลือกวิธีการคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนโดยมีวิธีการบริหารยาที่หลากหลาย เช่น ฮอร์โมนรวมชนิดกิน ฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนเดี่ยวชนิดกิน ฮอร์โมนแบบฝัง ห่วงนำส่งยา ชนิดฉีด หรือแผ่นแปะ ซึ่งต่างก็ได้รับการพิสูจน์แล้วว่า มีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์⁽²⁾ อย่างไรก็ตาม การเลือกให้ยาคุมกำเนิดแบบใดนั้น ยังจำเป็นต้องพิจารณาถึงความยอมรับในการใช้ยาของสตรีด้วย⁽³⁾

1) ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทาน

ระดับฮอร์โมนในแต่ละรูปแบบ (phase) จากข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก⁽⁴⁾ บัญชียาต่างประเทศ⁽⁵⁾ drug monographs^(7, 8) หรือหลักฐานเชิงประจักษ์⁽⁹⁻¹⁴⁾ ไม่พบหลักฐานใดแสดงให้เห็นว่ายาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิด monophasic ด้อยกว่า biphasic หรือ triphasic ในแง่ประสิทธิผลการคุมกำเนิดหรือด้านความปลอดภัย จึงพิจารณาเลือกยาคุมกำเนิดแบบ monophasic เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

ขนาดของ ethinylestradiol (EE) ไม่เลือกรูปแบบที่มี EE > 50 µg เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด venous thromboembolism โดยไม่ได้เพิ่มประสิทธิผลการคุมกำเนิด^(6, 8) สำหรับขนาดยาที่แตกต่างกันระหว่าง EE ≤ 20 µg หรือ > 20 µg ไม่ได้มีความแตกต่างในด้านการคุมกำเนิด แต่แตกต่างกันในด้านการรบกวนประจำเดือน^(15, 16) จึงควรเลือกขนาด EE ให้เหมาะสมกับผู้ใช้ยา⁽⁸⁾ หรือกรณีที่ได้รับยาเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ควรเลือกรูปแบบที่มี EE ขนาด 50 µg เพื่อคงประสิทธิผลต่อการคุมกำเนิด

ชนิดของโปรเจสโตรเจน มีรายงานว่าเกิด venous thromboembolism ใน gestodene หรือ desogestrel มากกว่า levonorgestrel และ norethisterone⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์จะสูงกว่า แต่ความเสี่ยงสัมบูรณ์แตกต่างกันเพียงเล็กน้อย^(4, 6, 7) กรณีของ drospirenone ไม่นำเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากผลดีที่เพิ่มขึ้นจากยาไม่คุ้มค่ากับเงินที่ใช้ ส่วนกรณีของ cyproterone นั้นหวังผลการรักษา hirsutism มากกว่าการคุมกำเนิด และอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นยาเดี่ยวในหัวข้ออื่น

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาข้อมูลแล้ว เห็นว่า ยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิดกินมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากัน โดยมีความปลอดภัยต่างกันเล็กน้อย รวมทั้งเมื่อพิจารณาข้อมูลด้านราคาประกอบแล้ว จึงมีมติคงยา ethinylestradiol 30 µg + levonorgestrel 150 µg ไว้ในบัญชีตามเดิม และกรณีไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้ ก็อาจพิจารณาใช้ ethinylestradiol 20 µg + desogestrel 150 µg

2) ยาคุมกำเนิดฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนเดี่ยวชนิดรับประทาน

ในการพิจารณาคุมกำเนิดโปรเจสโตรเจนเดี่ยว ยังไม่มีแหล่งข้อมูลใดบอกระดับความแตกต่างระหว่าง levonorgestrel กับ lynestrenol มีเพียงองค์การอนามัยโลกที่แนะนำ levonorgestrel 30 µg^(1, 17)

อย่างไรก็ตาม ผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคต่อมไร้ท่อและสรีรศาสตร์รีเวชวิทยา ให้ความเห็นว่า สามารถใช้ lynestrenol แทน levonorgestrel ได้ และปัจจุบัน levonorgestrel ชนิดยาเดี่ยว 30 µg นั้น ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

3) ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน

ข้อมูลที่มีการกล่าวถึงยาคุมกำเนิดฉุกเฉินชนิดรับประทานจากแหล่งต่างๆ แนะนำ levonorgestrel 750 µg (ให้ครั้งละ 750 µg สองครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง หรือให้ครั้งเดียว 1,500 µg) ซึ่งเป็นวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์หลังจากมีเพศสัมพันธ์โดยที่ไม่ได้ป้องกัน วิธีการคุมกำเนิดอื่นล้มเหลว หรือกรณีฉุกเฉิน^(4, 6, 15, 16, 18)

4) ยาคุมกำเนิดชนิดฝัง

จากแหล่งข้อมูลขององค์การอนามัยโลก⁽¹⁹⁾ และ NICE guidance⁽³⁾ กล่าวถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ etonogestrel ที่ดีกว่า levonorgestrel แบบ 6 แห่ง รวมทั้ง Lothian Joint Formulary⁽⁶⁾ ยังแนะนำยาฝังที่เป็นตัวเลือกแรกคือ etonogestrel ซึ่งมีระยะเวลาการคุมกำเนิด 3 ปี

จากข้อมูลด้านความปลอดภัยเกี่ยวกับยาฝังคุมกำเนิดชนิด 6 หลอด ซึ่งนำไปสู่การถอนออกจากท้องตลาด^(20, 21) บริษัทผู้ผลิตจึงได้พัฒนา levonorgestrel ชนิด 2 หลอดขึ้นจำหน่ายแทน โดยมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน มีระยะเวลาการคุมกำเนิด 5 ปี และเป็นยาที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ⁽¹⁹⁾

เมื่อพิจารณาข้อมูลด้านราคา พบว่า หากเฉลี่ยราคาต่อปีแล้ว etonogestrel 1 หลอด มีราคาเฉลี่ยต่อปีที่คุมกำเนิดได้สูงกว่า levonorgestrel ชนิด 2 หลอด แต่คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ให้ความเห็นว่า ไม่อาจตัดสินจากข้อมูลดังกล่าวได้โดยตรง เนื่องจากการบริหารยา levonorgestrel ชนิด 2 หลอด ยังต้องใช้เครื่องนึ่งก่อนสอดยาเข้าได้ผิวหนัง ในขณะที่ etonogestrel เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปซึ่งบริหารยาได้ทันที

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้พิจารณาข้อมูลด้านประสิทธิภาพ การบริหารยา และค่าใช้จ่ายแล้ว ให้ความเห็นว่า นอกเหนือจากประเด็นดังกล่าว การพิจารณาเลือกยาฝังคุมกำเนิดนั้นยังต้องคำนึงถึงแผนการคุมกำเนิดของสตรีและครอบครัว ซึ่งอาจมีระยะเวลาไม่เท่ากัน จึงได้คัดเลือกยาทั้งสองรายการไว้ในบัญชีเพื่อเป็นทางเลือกให้สตรีและครอบครัวตามระยะเวลาการคุมกำเนิดที่ต้องการ

5) ยาคุมกำเนิดชนิดห่วงนำส่งยา

ข้อมูลเกี่ยวกับ levonorgestrel – intrauterine system (LNG-IUS) ยังมีไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ฮอร์โมนรูปแบบอื่นเพื่อคุมกำเนิด แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการตั้งครรภ์ มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์หากใช้อย่างต่อเนื่อง แต่ก็ต้องคำนึงถึงความเสี่ยง และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จะตามมา อีกทั้งยังต้องการความรู้ความเข้าใจของสตรีที่ใช้วิธีการนี้ ต้องมีการติดตามการคงอยู่ของอุปกรณ์ และผู้บริหารยาายังต้องมีทักษะในการใส่และนำอุปกรณ์ออกจากร่างกายด้วย^(3, 8)

นอกจากนั้น การคุมกำเนิดเพื่อวางแผนครอบครัวยังต้องพิจารณาจากความเหมาะสมและความชอบของสตรีว่าจะเลือกใช้วิธีใดด้วย และสตรีทั่วไปมีตัวเลือกการคุมกำเนิดอื่นๆ มากมาย และหากพิจารณาตามระยะเวลาที่ต้องการคุมกำเนิดชั่วคราวก็มียาฝังคุมกำเนิดที่ให้เวลายาวนานเช่นกัน

คณะอนุกรรมการฯ ได้พิจารณาข้อมูลแล้วไม่เลือก LNG-IUS เนื่องจาก ในบัญชียาหลักแห่งชาติมียาอื่นที่ใช้ในการคุมกำเนิดซึ่งมีประสิทธิภาพและมีระยะเวลาคุมกำเนิดเทียบเท่ากัน

6) ยาคุมกำเนิดชนิดฉีด

ยาฉีดคุมกำเนิดมี 3 ตัวเลือก คือ depot medroxyprogesterone acetate (DMPA), norethisterone enantate (NET-EN), และ depot medroxyprogesterone acetate+ estradiol cypionate (DMPA + EC) สามารถพิจารณาจากเหตุผลโดยย่อดังนี้

- (1) ข้อบ่งใช้ DMPA + EC และ DMPA อย่างเดียว ใช้คุมกำเนิดระยะยาว ในช่วงสั้นๆ หรือเป็นเวลานาน ในขณะที่ NET-EN ใช้คุมกำเนิดระยะยาวในช่วงสั้นๆ เช่น ก่อนการทำหมันจะได้ผล
- (2) ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด DMPA + EC เหมือนกับ DMPA อย่างเดียว⁽¹⁹⁾ และ DMPA อย่างเดียวดีกว่าหรือเท่ากับ NET-EN⁽³⁾
- (3) ระยะเวลาการคุมกำเนิดต่อการฉีด 1 ครั้ง DMPA + EC 1 เดือน, NET-EN 2 เดือน, และ DMPA อย่างเดียว 3 เดือน^(18, 22)
- (4) การใช้ยาต่อเนื่อง DMPA + EC อาจเพิ่มความทนต่อยาและการใช้ยาต่อเนื่องดีกว่า DMPA อย่างเดียว⁽¹⁹⁾ ส่วน DMPA อย่างเดียว เปรียบเทียบกับ NET-EN ได้ยาก เนื่องจากมีเงื่อนไขการใช้ที่แตกต่างกัน (ระยะเวลาที่จะคุมกำเนิด)
- (5) การกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ DMPA ซ้ำกว่า NET-EN⁽³⁾
- (6) ด้านความปลอดภัย ความเสี่ยงต่อการลดความหนาแน่นกระดูกต่ำกว่าใน DMPA^(3, 4, 7, 8)
- (7) ด้านราคามีเฉพาะข้อมูลราคาของ medroxyprogesterone acetate จึงไม่สามารถเปรียบเทียบได้⁽²³⁾

คณะอนุกรรมการฯ ได้พิจารณาข้อมูลแล้วคง DMPA ไว้ในบัญชีตามเดิม และไม่เลือกอีกสองรายการที่เหลือ เนื่องจากมี DMPA ไว้ใช้แล้ว

7) ยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ ไม่ต่างจากยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมแบบรับประทาน แม้ว่าสตรีให้ความร่วมมือในการใช้แผ่นแปะที่ดีกว่า แต่ก็มีผลข้างเคียงมากกว่า และมีผู้หญิงใช้ยามากกว่า⁽²⁴⁾ ส่วนข้อมูลการเบิกจ่าย พบว่า สก๊อตแลนด์ให้เบิกจ่ายยานี้ได้⁽²⁵⁾ แต่ออสเตรเลียไม่มีการเบิกจ่ายยานี้ และองค์การอนามัยโลกไม่ได้แนะนำยานี้ สำหรับข้อมูลด้านราคา 3 แผ่น เสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ 408.55 บาทต่อแผง

คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาแล้วไม่เลือกยานี้ไว้ในบัญชี เนื่องจาก ประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ ไม่ต่างจากยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิดกิน แต่มีค่าใช้จ่ายสูงกว่า

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

ฝ่ายเลขานุการฯ แบ่งกลุ่มของยาคุมกำเนิด เป็น ประเภท เพื่อจัดทำข้อมูลเปรียบเทียบเฉพาะกลุ่ม ได้แก่

- 1) การพิจารณาคุมกำเนิดในภาพรวม
- 2) ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทาน
- 3) ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนโปรเจสตินเดี่ยวชนิดรับประทาน
- 4) ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน
- 5) ยาคุมกำเนิดชนิดฝัง
- 6) ยาคุมกำเนิดชนิดห่วงนำส่งยา
- 7) ยาคุมกำเนิดชนิดฉีด
- 8) ยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ

สำหรับข้อมูลที่ใช้ประกอบการพิจารณา ได้สืบค้นจากบัญชียาในต่างประเทศ บัญชีการเบิกจ่าย drug monographs หลักฐานเชิงประจักษ์ เช่น องค์การอนามัยโลก, Micromedex, BNF, AHFS, Lothian joint formulary, Schedule of Pharmaceutical Benefit (Australia), NICE guidance, CKS library, Cochran library เป็นต้น

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 การพิจารณาคุมกำเนิดในภาพรวม

3.1.1 ข้อเสนอแนะจาก Micromedex 2012⁽²⁾ และองค์การอนามัยโลก⁽¹⁷⁾

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อเสนอแนะยาคุมกำเนิดระหว่าง MicroMedex 2012⁽²⁾ และองค์การอนามัยโลก⁽¹⁷⁾

Contraceptives	US FDA approval	Efficacy	Recommendations	Strength of evidence	WHO Model List 2011 ⁽¹⁷⁾
Ethinylestradiol + levonorgestrel	Yes	E	Recommended	A	recommended
Ethinylestradiol + gestodene	Yes	E	Recommended	A	-
Ethinylestradiol + desogestrel	Yes	E	Recommended	A	-
Ethinylestradiol + drospirenone	Yes	E	Recommended	A	-
Ethinylestradiol + cyproterone acetate	-	-	-	-	-
Ethinylestradiol + norgestrel	Yes	E	Recommended	A	-
Ethinylestradiol + norgestimate	Yes	E	Recommended	A	-
Ethinylestradiol + Norethisterone	Yes	E	Recommended	A	recommended
Mestranol + Norethisterone	-	-	-	-	-
Levonorgestrel (30 mcg)	-	-	-	-	recommended
Lynestrenol	-	-	-	-	-
Levonorgestrel (Emergency contraception)	Yes	E	Ila	B	recommended
Levonorgestrel implant	Yes	E	Ila	B	recommended

Contraceptives	US FDA approval	Efficacy	Recommendations	Strength of evidence	WHO Model List 2011 ⁽¹⁷⁾
Etonogestrel implant	Yes	F	Ila	B	-
Levonorgestrel intrauterine system	Yes	E	Ila	B	-
Medroxyprogesterone acetate suspension	Yes	E	Ila	B	recommended
Norethisterone oily solution	Yes	E	Ila	B	recommended
Medroxyprogesterone acetate + estradiol cypionate Sterile suspension	Yes	E	Recommended	A	recommended
Ethinylestradiol + norelgestromin	Yes	E	Recommended	A	-

หมายเหตุ: *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, Ila, I Ib, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, Ila = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, I Ib = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.1.2 ราคาขายที่ใช้สำหรับคุมกำเนิด (มกราคม – มีนาคม 2555)⁽²³⁾

ตารางที่ 2 ราคาขายคุมกำเนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อผลิตภัณฑ์	ค่านิยามราคา (บาท)		หน่วย
	Original	Generic	
Ethinylestradiol 20 µg + gestodene 75 µg	85.60	-	21 เม็ด/แผง
Ethinylestradiol 30 µg + gestodene 75 µg	74.90	-	28 เม็ด/แผง
Ethinylestradiol 20 µg + desogestrel 150 µg	171.20	-	28 เม็ด/แผง
	171.20	-	28 เม็ด/แผง
Ethinylestradiol 30 µg + desogestrel 150 µg	67.77	-	21 เม็ด/แผง
	69.55	-	28 เม็ด/แผง
	1,872.50	-	28 เม็ด/แผง x100
Ethinylestradiol 30 µg + levonorgestrel 150 µg	52.97	5.06	28 เม็ด/แผง
	-	200.32	28 เม็ด/แผง x50
Ethinylestradiol 50 µg + norgestrel 500 µg	-	7.50	28 เม็ด/แผง
	-	406.25	28 เม็ด/แผง x50

Ethinylestradiol 35 µg + norgestimate 250 µg	- ราคาเสนอฯ** 122.61	-	21 เม็ด/แผง
Mestranol 50 µg + Norethisterone 1 mg	-	425	28 เม็ด/แผง x50
Ethinylestradiol 30 - 50 µg + levonorgestrel 50 - 125 µg	-	50.44*	28 เม็ด/แผง
Ethinylestradiol 30 µg + drospirenone 3 mg	235.40	-	21 เม็ด/แผง
Ethinylestradiol 35 µg + cyproterone acetate 2 mg	-	130.00	21 เม็ด/แผง
Ethinylestradiol 35 µg + norethisterone 1 mg	N/A	N/A	-
Levonorgestrel 0.75 mg	35.31	16.83	2 เม็ด/แผง
Lynestrenol 0.5 mg	81.73	56.05	28 เม็ด/แผง
	-	1,250.00	28 เม็ด/แผง x50
Levonorgestrel implant	- 2,233.92	-	36 mg x 6 rods 75 mg x 2 rods
Etonogestrel			
- Implanon 68 mg	1,926.00	-	68 mg x 1 rods
- Etoplan 68 mg	1,926.00	-	68 mg x 1 rods
Levonorgestrel IUD 52 mg	5,457.00	-	52 mg/IUD
Medroxyprogesterone acetate 50 mg/mL	-	9.64	3 mL vial
	-	98.63	3 mL vial x 10
Medroxyprogesterone acetate 25 mg + Estradiol cypionate 5 mg	N/A	N/A	-
Norethisterone oily solution 200 mg/1 mL amp	N/A	N/A	-
Ethinylestradiol 600 mcg + norelgestromin 6 mg transdermal	- ราคาเสนอฯ** 408.55	-	3 แผ่น/กล่อง

* ราคาอ้างอิง เมษายน – มิถุนายน 2554

** ราคาเสนอเพื่อพิจารณาเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการพิจารณาปี 2553 - 2555

3.2 การพิจารณาขนาดกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทาน

3.2.1 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก⁽⁴⁾

Ethinylestradiol + levonorgestrel และ ethinylestradiol + norethisterone เป็นตัวแทนของยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวม ส่วนยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมนอกจากนี้สามารถใช้เป็นทางเลือกอื่น

การใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มี desogestrel หรือ gestodene เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยง venous thromboembolism เมื่อเทียบกับชนิดที่มี levonorgestrel หรือ norethisterone

3.2.2 ข้อมูลจากบัญชียาต่างประเทศ

Lothian Joint Formulary 2008⁽⁶⁾

ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวม ยารับประทาน ตัวเลือกแรกคือ ethinylestradiol 30 μg + levonorgestrel 150 μg ตัวเลือกที่สอง เช่น ethinylestradiol 30 μg + gestodene 75 μg หรือ ethinylestradiol 30 μg + desogestrel 150 μg

ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด (รวมทั้ง venous thromboembolism) สูงขึ้นจากการใช้ยาเม็ดซึ่งมีเอสโตรเจนสูงกว่า 50 μg แต่ไม่มีหลักฐานว่าที่ 20 μg และ 30 μg มีความเสี่ยงแตกต่างกัน ส่วนความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด venous thromboembolism ใน gestodene และ desogestrel แม้ว่าสูงกว่าโปรเจสโตเจนรุ่นที่สอง แต่ความเสี่ยงสัมบูรณ์นั้นต่างกันเพียงเล็กน้อย

ข้อมูลสำหรับสูตรที่ผสมโปรเจสโตเจนตัวอื่น เช่น

- Ethinylestradiol 35 μg + cyproterone 2 mg ใช้รักษาสิวรุนแรงซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน หรือเป็น hirsutism ระดับปานกลาง – รุนแรง และผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจใช้เป็นยาคุมกำเนิดได้ด้วย ถึงแม้ว่าสูตรผสมนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด venous thromboembolism แต่ก็เป็นตัวอย่งที่ดีถึงการพิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงต่อการใช้ยาในกลุ่มนี้
- Ethinylestradiol 30 μg + drospirenone 3 mg ไม่แนะนำให้ใช้ในสก็อตแลนด์โดย SMC ซึ่งให้เหตุผลว่า ยาสูตรผสมนี้ไม่มีหลักฐานแสดงผลที่เหนือกว่าในด้าน สิว อาการก่อนมีประจำเดือน และความปลอดภัย ความนัยสำคัญทางสถิติซึ่งลดน้ำหนักได้ 0.3 – 0.7 kg เทียบกับยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานแบบอื่นได้มาด้วยการเพิ่มค่าใช้จ่ายอย่างยิ่ง และยังไม่มีความมั่นใจว่าสูตรซึ่งหยุดใช้ยาคุมกำเนิดแบบอื่นเนื่องจากน้ำหนักขึ้นใช้ Yasmin® แล้วจะดีกว่า โดยสรุปคือแพงกว่ายาอื่นอย่างยิ่งโดยได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย
- ยาสูตรผสม mestranol 50 μg + norethisterone 1 mg เหมาะกับสตรีที่ใช้ยาที่เหนียวนำการสร้างเอนไซม์เช่น carbamazepine
- ยาสูตรผสม ethinylestradiol 20 μg + desogestrel 150 μg มีขนาดเอสโตรเจนต่ำกว่า อาจเกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงที่ดีกว่าในสตรีที่ประสบกับอาการจากเอสโตรเจน เช่น ด้านมขยาย ปวดเต้านม

ข้อมูลจาก PBS Australia Nov, 2008⁽⁵⁾

โปรเจสโตเจนและเอสโตรเจนแบบสูตรผสม ที่มี levonorgestrel + ethinylestradiol หรือ norethisterone + ethinylestradiol หรือ norethisterone + mestranol เป็นรายการที่มีในบัญชียา

3.2.3 ข้อมูลจาก Drug Monographs

AHFS 2008⁽⁶⁾

เนื่องจากยากุมกำเนิดซึ่งมีเอสโตรเจนกับความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตัน มีความสัมพันธ์กันในเชิงบวกอย่างน้อยใน 2 การศึกษา ดังนั้นยากุมกำเนิดแบบรับประทานควรมีปริมาณเอสโตรเจนน้อยที่สุดที่ยังคงอัตราคุมกำเนิดซึ่งรับได้และผู้ใช้ยาได้รับได้ ยากุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มีเอสโตรเจนเกิน 50 μg ถูกยกเลิกในปี 1988 ตั้งแต่พิจารณาว่ารูปแบบนี้ไม่ได้มีประสิทธิผลสูงกว่ารูปแบบซึ่งมีเอสโตรเจนน้อยกว่า

BNF56⁽⁷⁾

ปริมาณเอสโตรเจนในยากุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานมีตั้งแต่ 20 – 40 μg โดยทั่วไปขนาดเอสโตรเจนควรเลือกปริมาณเอสโตรเจนและโปรเจนโตเจนต่ำสุดที่ยังควบคุมประจำเดือนได้ดี และมีผลข้างเคียงต่ำในสตรีแต่ละราย

Desogestrel, drospirenone และ gestodene (รูปแบบผสมกับ ethinylestradiol) ควรพิจารณาในสตรีที่มีผลข้างเคียงจากโปรเจนโตเจนอื่น (เช่น สิว ปวดศีรษะ ซึมเศร้า น้ำหนักขึ้น อาการเกี่ยวกับเต้านม และเลือดออกกะปริบกะปรอย) อย่างไรก็ตาม สตรีควรได้รับคำแนะนำเรื่อง desogestrel และ gestodene เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด drospirenone ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ spironolactone มีฤทธิ์ต้าน androgen และต้าน mineralocorticoid ควรระมัดระวังการเพิ่มความเข้มข้นโพแทสเซียมในพลาสมาซึ่งเป็นอันตรายได้

ความเสี่ยงสัมบูรณ์ของลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในสตรีที่ใช้ยากุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทาน ซึ่งมีโปรเจนโตเจนรุ่นที่ 3 เป็นส่วนประกอบยังมีความเสี่ยงน้อยและน้อยกว่าความเสี่ยงในหญิงตั้งครรภ์ ผู้ใช้ยาควรได้รับแจ้งข้อมูลและยอมรับในความเสี่ยงดังกล่าว ผู้ใช้ยาควรร่วมมือกับผู้จ่ายยาในการให้ข้อมูลด้านประวัติสุขภาพและข้อห้ามใช้ยา

3.2.4 ข้อมูลจาก guidelines

CKS library^(15, 16)

อ้างถึง Cochrane review เปรียบเทียบยากุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวม monophasic vs biphasic และ monophasic vs triphasic ไม่พบว่า biphasic และ triphasic มีประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยที่เหนือกว่า monophasic จึงแนะนำ monophasic เป็นทางเลือกแรก

ส่วน Cochrane review เปรียบเทียบยากุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมที่มี ethinylestradiol $\leq 20 \mu\text{g}$ และรูปแบบที่มี $> 20 \mu\text{g}$ ไม่พบความแตกต่างในด้านประสิทธิผล และกลุ่มที่ใช้ ethinylestradiol $\leq 20 \mu\text{g}$ มีอัตราการหยุดยาเนื่องจากถูกรบกวนประจำเดือนมากกว่า

การรวบรวมข้อมูลโดย CKS library ไม่พบหลักฐานที่ดีที่สุดที่แนะนำว่า Yasmin® เหนือกว่ายาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานอื่นๆ (รวมทั้ง Cyprindiol ซึ่งมี ethinylestradiol + cyproterone) ซึ่งค้ำในในเรื่องสิวหรืออาการก่อนมีประจำเดือน การรวบรวมข้อมูลหนึ่งการทดลองเล็กๆ พบว่า Yasmin และ Co-cyprindiol ได้รับอนุมัติเพียงการใช้ในสิวงรุนแรงซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ (หรือสำหรับ hirsutism ปานกลาง-รุนแรง) สำหรับสิวงรุนแรง ยังไม่ทราบผลของ Yasmin เปรียบเทียบกับ Co-cyprindiol ทั้งนี้ Co-cyprindiol ไม่ได้รับอนุมัติสำหรับคุมกำเนิดเพียงอย่างเดียว แต่ยังสามารถใช้สำหรับสตรีบางรายที่ต้องรักษาสิวงรุนแรง คือต่อกรรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และผู้ที่ป็น hirsutism ปานกลาง-รุนแรง Co-cyprindiol เป็นประโยชน์ในสตรีเหล่านี้ที่ต้องการยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน

FFPRHC guidelines แนะนำการปฏิบัติที่ดีว่าไม่มียาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานที่ใช้เป็นแนวทางแรกได้โดยไม่ต้องให้คำปรึกษา และควรนำความชอบของสตรีเข้ามาร่วมพิจารณาการจ่ายยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานด้วย

3.2.5 ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์

Cochrane Library

ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานเทียบกับยาหลอก มีผลในการลดสิวงอักเสบและแผลที่ไม่ใช่สิวงอักเสบ พบความแตกต่างของประสิทธิผลในการรักษาสิวงระหว่างยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานเพียงเล็กน้อย ส่วนผลการเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาสิวงแบบอื่นยังไม่ทราบเนื่องจากข้อมูลยังมีจำกัด⁽¹²⁾

ไม่พบรายงานความแตกต่างของประสิทธิภาพระหว่างยาคุมกำเนิดที่มี ethinylestradiol (EE) $\leq 20 \mu\text{g}$ ไม่แตกต่างกับรูปแบบที่มี EE $> 20 \mu\text{g}$ ในด้านประสิทธิผลการคุมกำเนิด แต่พบการรบกวนประจำเดือนและการหยุดยาในกลุ่ม EE $\leq 20 \mu\text{g}$ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ EE $> 20 \mu\text{g}$ ⁽¹⁴⁾

จากการทบทวนการศึกษา 30 ฉบับ รวมจำนวนผู้ใช้ยา 13,923 ราย เปรียบเทียบทั้งหมด 16 คู่ยา พบว่าแม้มี progestogen ต่างกันแต่ก็มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดเทียบเท่ากัน โดยผู้ใช้ 2nd generation ของ progestogens (เช่น levonorgestrel) มีโอกาสหยุดยาน้อยกว่าการใช้ 1st generation (norethisterone) ส่วนด้านการมาของเลือดประจำเดือนพบว่า 3rd generation (เช่น gestodene) น่าจะดีกว่า 2nd generation แต่ต้องการหลักฐานสนับสนุนเพิ่มเติม⁽²⁶⁾

การเปรียบเทียบส่วนใหญ่ของยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมที่แตกต่างกันไม่พบการเพิ่มน้ำหนักอย่างชัดเจน การหยุดยาเนื่องจากน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นไม่แตกต่างกันในระหว่างกลุ่มที่ศึกษา หลักฐานที่มีไม่เพียงพอจะหาผลของยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมต่อการเพิ่มน้ำหนัก แต่ที่เห็นได้ชัดคือไม่มีผลต่อน้ำหนัก⁽¹³⁾

เปรียบเทียบยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทาน biphasic และ monophasic ผลสรุปที่ถูกจำกัดด้วยการทดลองเดี่ยว วิธีการทดลองที่บกพร่อง และขาดข้อมูลการตั้งครวัโดยบังเอิญนั้นชี้ว่า การทดลองไม่พบความแตกต่างในด้านรูปแบบเลือดประจำเดือนระหว่างยาเม็ดคุมกำเนิด monophasic และ biphasic ด้วยเหตุผลที่ไม่ได้

สนับสนุนยาคุมกำเนิด biphasic อย่างชัดเจน และข้อมูลส่วนใหญ่ได้จากการศึกษาคุมกำเนิด monophasic ดังนั้น ยาคุมกำเนิด monophasic จึงเป็นที่ชอบมากกว่า⁽⁹⁾

เปรียบเทียบยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน biphasic และ triphasic พบข้อมูล 2 การทดลอง ได้แก่ Larranaga 1978 เปรียบเทียบยาเม็ด biphasic และ triphasic ซึ่งมี levonorgestrel และ EE ไม่พบความแตกต่างที่สำคัญใดๆ และความถี่ของการหยุดยาเนื่องจากปัญหาการใช้ยาไม่แตกต่างกัน และ Percival-Smith 1990 เปรียบเทียบยาเม็ด biphasic ซึ่งมี norethindrone กับ triphasic ซึ่งมี levonorgestrel และยาเม็ด triphasic ที่มี norethindrone พบว่ายาเม็ด biphasic ควบคุมรอบเดือนได้แยกว่า levonorgestrel triphasic โดย odds ratio (OR) ของเลือดออกช่วงกลางรอบเดือนเป็น 1.7 (95%CI 1.3 – 2.2) สำหรับ biphasic เทียบกับ triphasic สำหรับรอบที่ไม่มีประจำเดือนมี OR = 6.5 (95%CI 3.1 - 13) โดยเปรียบเทียบแล้วการควบคุมรอบเดือนด้วยยาเม็ด biphasic เทียบเคียงกับ triphasic ที่มีโปรเจสทินเหมือนกัน (norethindrone เหมือนกัน)⁽¹⁰⁾

เปรียบเทียบยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน triphasic และ monophasic จาก 21 การทดลอง พบว่า 18 การทดลองแสดงประสิทธิผลการคุมกำเนิดไม่แตกต่างกัน แต่ในด้านรูปแบบของการมีประจำเดือนพบหลายการทดลองที่รายงานว่ากลุ่มที่ได้รับ triphasic ดีกว่า monophasic แต่ไม่สามารถทำ meta-analysis ได้เนื่องจากมีความแตกต่างของวิธีการวัดผล ข้อมูลการรายงาน และชนิดของโปรเจสทินที่ต่างกัน อย่างไรก็ตาม การหยุดยาเนื่องจากรอบวนประจำเดือน เลือดออกกลางรอบเดือนหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน จากข้อมูลซึ่งไม่อาจเพียงพอที่จะตัดสินได้ว่าการใช้ยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวม triphasic ดีกว่า monophasic จึงแนะนำแบบ monophasic เป็นตัวเลือกแรก⁽¹¹⁾

3.3 การพิจารณาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนเดี่ยวชนิดรับประทาน

3.3.1 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก⁽⁴⁾

ยาคุมกำเนิดที่มีโปรเจสโตเจนเดี่ยว เช่น levonorgestrel ชนิดรับประทาน อาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสมเมื่อมีข้อห้ามใช้เอสโตรเจน แต่โปรเจสโตเจนเพียงอย่างเดียวป้องกันการตกไข่ทั้งรอบเดือนไม่ได้และอัตราความล้มเหลวสูงกว่าสูตรที่มีเอสโตรเจน โปรเจสโตเจนเพียงอย่างเดียวมีความเสี่ยงต่อ thromboembolism และโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดน้อยกว่ายาคุมแบบฮอร์โมนรวม และเหมาะสมในสตรีที่มีความเสี่ยงดังกล่าว อย่างเช่น ผู้สูบบุหรี่ซึ่งมีอายุมากกว่า 35 ปี (องค์การอนามัยโลกแนะนำโปรเจสโตเจนเดี่ยวสำหรับคุมกำเนิดเช่น levonorgestrel 30 µg)

3.3.2 ข้อมูลจากบัญชียาต่างประเทศ

Lothian Joint Formulary 2008⁽⁶⁾

ยาคุมกำเนิดแบบโปรเจสโตเจนเดี่ยว ตัวเลือกแรก norethisterone 350 µg ตัวเลือกที่สอง ได้แก่ levonorgestrel 30 µg หรือ desogestrel 75 µg

3.3.3 ข้อมูลจาก BNF56⁽⁷⁾

ยาคุมกำเนิดแบบโปรเจสโตเจนเดี่ยวอาจเป็นทางเลือกอื่นที่เหมาะสมในผู้ที่ห้ามใช้เอสโตรเจน (รวมทั้งผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำหรือเคยมีประวัติลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ) แต่ก็มีอัตราล้มเหลวสูงกว่ายาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวม โปรเจสโตเจนเดี่ยวเหมาะกับสตรีสูงวัย ผู้ที่สูบบุหรี่จัดและผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โรคลิ้นหัวใจ เบาหวาน และไม่เกรน ประจำเดือนอาจผิดปกติในช่วงแรกที่ใช้ยาแต่จะดีขึ้นเมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน

3.3.4 ข้อมูลจาก CKS library^(15, 16)

Contraception methods สตรีให้นมบุตรช่วงหลังคลอดไม่ถึง 6 สัปดาห์ วิธีการที่ไม่ได้ห้ามใช้ ได้แก่ การให้นมบุตร (หากให้นมบุตรเต็มที่และไม่มีประจำเดือน) ยาเม็ดโปรเจสโตเจนเพียงอย่างเดียว ยาฝังโปรเจสโตเจนเพียงอย่างเดียว copper IUD และ levonorgestrel IUS (ใช้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังคลอด หรือหลังจากคลอดแล้ว 4 สัปดาห์) และถุงยางอนามัย

3.3.5 ข้อมูลจาก Martindale 2008⁽¹⁸⁾

โปรเจสโตเจนเดี่ยวแบบรับประทานถูกพิจารณาว่ามีอัตราล้มเหลวสูงกว่าแบบฮอร์โมนรวม เพราะต้องการรับประทานให้ตรงเวลา อัตราความล้มเหลวในปีแรก 0.9% แม้ว่าจะใช้ยาอย่างถูกต้อง แต่ในทางปฏิบัติอัตราความล้มเหลวเป็น 10%

3.4 การพิจารณาคุมกำเนิดฉุกเฉินชนิดรับประทาน

3.4.1 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก⁽⁴⁾

ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินซึ่งแนะนำโดยองค์การอนามัยโลกคือ levonorgestrel 750 μg แผงละ 2 เม็ด หรือ levonorgestrel 1.5 mg แผงละ 1 เม็ด

ข้อมูลจาก WHO Technical Report Series 920⁽²⁷⁾ กล่าวถึงยาที่จะลบออกจากรายการยาจำเป็น ซึ่งหนึ่งในนั้นคือ ethinylestradiol + levonorgestrel (50 μg + 250 μg แผงละ 4 เม็ด) โดยให้เหตุผลว่า ในการใช้ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินการให้ยา levonorgestrel เพียงอย่างเดียวมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ประกอบกับมี RCT ขนาดใหญ่แสดงให้เห็นว่า levonorgestrel แบบเดี่ยวมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดฉุกเฉินมากกว่าแบบฮอร์โมนรวม

3.4.2 ข้อมูลจากบัญชียาต่างประเทศ

Lothian Joint Formulary 2008⁽⁶⁾ ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน ตัวเลือกแรกคือ levonorgestrel 1500 μg

3.4.3 ข้อมูลจาก guidelines

CKS library^(15, 16) การคุมกำเนิดฉุกเฉินด้วยฮอร์โมนเกี่ยวข้องกับ levonorgestrel ซึ่งมีประสิทธิผลหากรับประทานภายใน 72 ชั่วโมงหลังการมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ป้องกัน การรับประทานยาโดยเร็วที่สุดจะให้ประสิทธิภาพสูงสุด ทั้งนี้อาจใช้ได้ถึง 120 ชั่วโมงหลังมีเพศสัมพันธ์ (การใช้ที่ไม่ได้รับรอง) แต่ประสิทธิภาพลดลงตามระยะเวลา ฮอร์โมนคุมกำเนิดฉุกเฉินมีประสิทธิภาพน้อยกว่า IUD

Levonorgestrel แบบให้ครั้งเดียว 1.5 mg เทียบกับแยกให้ 2 ครั้ง ครั้งละ 750 μg ห่างกัน 12 ชั่วโมง

- สองการทดลองเปรียบเทียบการให้ครั้งเดียวและแยกให้ levonorgestrel ป้องกันการตั้งครรภ์ ระยะเวลาขั้นต่ำที่สุดหลังจากมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ป้องกันคือ 72 ชั่วโมงในการทดลองหนึ่ง และ 120 ชั่วโมงในอีกการทดลองหนึ่ง
- ไม่มีความแตกต่างทั้งทางสถิติหรือทางคลินิกของอัตราการตั้งครรภ์ระหว่างแผนการให้ยาทั้งสองแบบ
อาการไม่พึงประสงค์
จำนวนสตรีที่ได้รับยาครั้งเดียวปวดศีรษะมากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์อย่างอื่นไม่แตกต่างกัน

3.4.4 ข้อมูลจาก Martindale 2008⁽¹⁸⁾

การศึกษาขนาดใหญ่แบบ multicentre ขององค์การอนามัยโลกพบว่า levonorgestrel 750 µg อย่างเดียวภายใน 72 ชั่วโมงหลังมีเพศสัมพันธ์ มีประสิทธิผลสูงกว่า Yuzpe regimen และทนต่อยาได้ดีกว่า ทั้งสองสูตรมีประสิทธิผลสูงสุดหากได้รับภายใน 24 ชั่วโมงหลังมีเพศสัมพันธ์ การศึกษาติดตาม Yuzpe regimen ระหว่างการใช้ที่ 72 – 120 ชั่วโมงหลังมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ป้องกันมีแนวโน้มลดลงในด้านประสิทธิภาพ การให้ levonorgestrel 1.5 mg ครั้งเดียวมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับให้ 750 µg สองครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง โดยมีอัตราการตั้งครรภ์ 1.5%

3.5 การพิจารณาขุมกำเนิด

3.5.1 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก

ข้อมูลจาก WHO Technical Report Series 946⁽¹⁹⁾ เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฝังขุมกำเนิด levonorgestrel และมีรายงานมา 4 ผลิตภัณฑ์ ได้แก่

- (1) levonorgestrel ชนิด 2 แท่ง 70 mg ซึ่งขุมกำเนิดได้ 3 ปี (Norplant-2®)
- (2) levonorgestrel ฝัง 6 แคปซูล ขุมกำเนิดได้ 5 ปี (Norplant®)
- (3 และ 4) รูปแบบซึ่งนำเสนอล (Jadelle® และ Sino-implant No. 2)

ความแตกต่างของแต่ละผลิตภัณฑ์นั้น มี 2 การทดลองเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาฝังแบบ 2 แท่งกับแบบ 6 แท่ง พบว่าอัตราการตั้งครรภ์สะสมที่ 5 ปีในสตรีที่ใช้แบบ 2 แท่งเป็น 0.7 – 1 /100 ในขณะที่แบบ 6 แท่งเป็น 0 – 0.7 /100 หากเปรียบเทียบกับวิธีอื่นพบว่า Norplant-2 Vs LNG-20 IUS มีอัตราการตั้งครรภ์ 0/3093 women-months และ 1/3098 women-months ตามลำดับ อัตราการคงการใช้ยา การเล็อนหลุดและการเกิด ovarian cysts ไม่แตกต่างกัน แต่การใช้ Norplant-2 เกี่ยวข้องกับประจำเดือนไม่มาและประจำเดือนมาน้อย ต่ำกว่า LNG-20 IUS แต่ก็มีรายงานของเลือดออกกะปริบกะปรอยและเลือดออกยาวนานขึ้น

จากหลักฐานซึ่งสนับสนุนประสิทธิผล ความปลอดภัย และราคาของ Norplant-2 คณะกรรมการแนะนำให้บรรจุยาฝัง levonorgestrel แบบ 2 แท่งไว้ใน core Model List ในหัวข้อการขุมกำเนิดระยะยาวซึ่งผันกลับได้

3.5.2 ข้อมูลจากบัญชียาต่างประเทศ

Lothian Joint Formulary 2008⁽⁶⁾ ยาฝังคุมกำเนิด ตัวเล็กแรก etonogestrel (Implanon®) ซึ่งเป็นโปรเจสโตเจนที่ออกฤทธิ์นาน โดยการยับยั้งการตกไข่ ผลการคุมกำเนิดอยู่ได้ 3 ปีและยังไม่มีรายงานการตั้งครรภ์ขณะใช้ Implanon® ยานี้มี cost-effective สูงกว่ายาคุมกำเนิดแบบรับประทานหรือถุงยางอนามัยแม้ว่าภายในระยะเวลา 1 ปีก็ตาม

PBS Australia Nov, 2008⁽⁵⁾ แนะนำ etonogestrel

3.5.3 ข้อมูลจาก drug monographs

ข้อมูลจาก *Clinical Pharmacology 2.28*⁽²²⁾ สถาบันวิจัยประชาชนมีคำร้องไปยัง FDA เพื่อถอน Norplant® ออกจากตลาดสหรัฐอเมริกา เนื่องจากจำนวนอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานสูง แต่ผลิตภัณฑ์ก็ยังคงมีถึงมิถุนายน 2002 ผลิตภัณฑ์รุ่นใหม่ Jadelle® มี 2 แท่งซึ่งปลดปล่อย levonorgestrel คุมกำเนิดได้เป็นเวลา 3 ปี Jadelle® ได้รับความอนุมัติในปี 1996 อย่างไรก็ตามขณะนี้ไม่มีในตลาดอเมริกาแล้ว

3.5.4 ข้อมูลจาก NICE guidance (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2005)⁽³⁾

ประสิทธิผล Implanon Vs Norplant มี meta-analysis ของการทดลองทางคลินิก (8 RCTs และ 12 cohort studies, N = 2043, 74 000 cycles) ไม่มีรายงานการตั้งครรภ์หรือตั้งครรภ์นอกมดลูกในเวลา 3 ปี การประเมินเทคโนโลยีโดย NICE (7 RCTs, N = 1628, 43 001 woman-months of follow-up) ไม่พบรายงานการตั้งครรภ์ในเวลา 4 ปี ซึ่งการรวบรวม RCTs ซึ่งเป็น multinational clinical trials นี้มาโดยบริษัทฯ การศึกษาติดตามในประเทศจีนเปรียบเทียบ Implanon^{N=75} และ Norplant^{N=25} ไม่มีรายงานการตั้งครรภ์ในเวลา 4 ปี

อัตราการหยุดยา สะสมโดยรวมมีรายงาน 18% ในช่วง 2 – 3 ปี เหตุผลหลักในการหยุดยาคือเลือดออกผิดปกติ (แต่ไม่ใช่ ไม่มีประจำเดือน) และอาการไม่พึงประสงค์ อัตราการหยุดยาสะสมเนื่องจากไม่มีประจำเดือนและเลือดออกผิดปกติระหว่างผู้ใช้ Implanon และ Norplant ใน RCTs ของยุโรป เป็น 30.2% เทียบกับ 22.5% ในเวลา 2 ปี มี 3 meta-analyses ของการทดลองทางคลินิกรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นอกเหนือจากเลือดออกผิดปกติ เป็นสาเหตุหลักของการหยุดยา 6% ใน Implanon และ 7.6% ใน Norplant ในเวลา 2 ปี

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบเพื่อปรับข้อมูลการแนะนำของ WHO-MEC รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรงในสตรีสุขภาพดีที่ใช้ Implanon ทั้ง Implanon และ Norplant ถูกกำหนดไว้ใน category 1 ในสตรีสุขภาพดีตั้งแต่แรกเริ่มมีระดูจนกระทั่งหมดประจำเดือน (18 ถึง > 4 ปี)

โดยสรุป 1) เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการใช้ Implanon ในระยะยาว GDG พิจารณาว่ามีความเหมาะสมจากการต่อยอดโดยใช้ข้อมูลของ Norplant 2) การใช้ Implanon ไม่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง

ปัญหาเลือดออก โดยสรุป 1) สตรีหลายคนที่ใช้ Implanon มักประสบกับการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของเลือดออกประมาณ 20% ของผู้ใช้ประสบกับการไม่มีประจำเดือน ประมาณ 45% ประสบทั้งเลือดประจำเดือนออกไม่บ่อย ออกบ่อย หรือออกนานเกิน และปวดประจำเดือนน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ 2) เมื่อระดับ levonorgestrel ลดลงตามเวลา

และการตกไข่เกิดมากขึ้นในผู้ใช้ Norplant รอบประจำเดือนเริ่มมีแนวโน้มสุ่มปกติ ตั้งแต่ผลของ Implanon ในการยับยั้งการตกไข่คงอยู่ถึง 3 ปีเมื่อใช้ยา แต่รูปแบบของเลือดประจำเดือนมักไม่เปลี่ยนแปลงตามเวลา 3) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของ mefenamic acid, ethinylestradiol (แบบเดี่ยว หรือแบบฮอร์โมนรวม) หรือ mifepristone ต่อรูปแบบเลือดประจำเดือนของผู้ใช้ Norplant ในทางชีววิทยาพอเป็นเหตุผลได้ว่าจะเป็นเช่นเดียวกันใน Implanon 4) ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้วิตามิน E หรือ aspirin และหลักฐานสนับสนุนการใช้ NSAIDs ในเลือดออกผิดปกติยังไม่เพียงพอ 5) ยังไม่มีข้อมูลในระยะยาว

การตั้งครรภ์นอกมดลูก พบว่า 1) ยังไม่มีการศึกษาที่เจาะจงศึกษาการตั้งครรภ์นอกมดลูกและการใช้ Implanon 2) การตั้งครรภ์นอกมดลูกจากยาฝังอื่นซึ่งไม่ได้ยับยั้งการตกไข่ได้ตลอดมีอัตราต่ำ 3) ในทางทฤษฎี Implanon ยับยั้งการตกไข่ได้น่าจะมีอัตราการตั้งครรภ์นอกมดลูกต่ำเช่นกัน

การกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ 1) มีหลักฐานว่ากลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ได้รวดเร็วหลังจากนำยาฝังออก 2) ยังไม่มีหลักฐานการเลื่อนการกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ แต่หลักฐานใน Norplant พบว่าไม่มีการเลื่อนการกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ GDG พิจารณาแล้วว่าเป็นการเหมาะสมที่จะใช้ข้อมูลมาต่อยอดกัน

การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ ค่าสัมพัทธ์ cost-effectiveness ระหว่าง LARC (Long Acting Reversible Contraceptive: LARC) และยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานจะลดลงหากใช้ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานได้อย่างถูกต้อง แต่กระนั้น IUD, IUS, และยาฝังกลับมี cost-effectiveness สูงกว่าการใช้ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานอย่างถูกต้องหากมีการใช้ในระยะเวลา การใช้ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานอย่างถูกต้องมี cost-effectiveness สูงกว่ายาฉีดคุมกำเนิดในระยะยาวถึง 6 ปี

"...The relative cost effectiveness of LARC methods compared with COC is reduced when perfect use of COC is achieved. Nevertheless, IUD, IUS and the implant become more cost effective than perfect use of COC with increasing durations of use. Perfect use of COC is more cost effective than the injectable for periods of contraceptive use of up to 6 years..."

3.5.5 ข้อมูลจาก CKS library^(15, 16)

สตรีให้นมบุตรช่วงหลังคลอดไม่ถึง 6 สัปดาห์ วิธีการที่ไม่ได้ห้ามใช้ ได้แก่ การให้นมบุตร (หากให้นมบุตรเต็มที่และไม่มีประจำเดือน) ยาเม็ดโปรเจสโตรเจนเพียงอย่างเดียว ยาฝังโปรเจสโตรเจนเพียงอย่างเดียว copper IUD และ levonorgestrel IUS (ใช้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังคลอด หรือหลังจากคลอดแล้ว 4 สัปดาห์) และถุงยางอนามัย

3.5.6 ข้อมูลจาก Cochrane Library

Power, et al., 2007⁽²⁸⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Cochrane review) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความยอมรับในการใช้ยาฝังคุมกำเนิด โดยการศึกษา 9 ฉบับ มี 8 ฉบับที่เปรียบเทียบระหว่าง etonogestrel (1 หลอด) กับ levonorgestrel (6 หลอด) รวม 1,578 ราย และอีก 1 ฉบับเปรียบเทียบระหว่าง levonorgestrel (2 หลอด) กับ levonorgestrel (6 หลอด) รวม 1,198 ราย โดยสรุปแล้วพบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ของยาทั้งสามนั้นเท่าเทียมกัน แต่การนำหลอดยาชนิด 1 และ 2 หลอดออกจากร่างกายนั้นทำได้รวดเร็วกว่าชนิด 6 หลอด

ข้อสังเกตของเอกสารนี้คือผู้เขียนสรุประยะเวลาของ etonogestrel (1 หลอด) ว่ามีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ levonorgestrel (6 หลอด) ที่ระยะเวลา 4 ปี

3.5.7 ข้อมูลการถอน Norplant® ออกจากท้องตลาด

ข้อมูลจาก Population Research Institute 1998⁽²¹⁾ กล่าวถึงเหตุผลการถอนยาว่ามี 3 เหตุผลหลักที่ US FDA ครอบงอม Norplant® ออกจากท้องตลาด เนื่องจากสตรีอเมริกันประสบกับปัญหาสุขภาพหลังจากเริ่มใช้ Norplant มีความรุนแรงมากกว่าและได้รับผลข้างเคียงมากกว่าที่ผู้ผลิต Norplant® ได้แจ้งไว้เมื่ออนุมัติยา อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ไม่ได้พบเพียงแต่ในอเมริกาเท่านั้น แต่ยังพบได้ทั่วโลกซึ่งขยายจากประเทศที่มั่งคั่งและที่พัฒนาด้านการแพทย์เช่นอเมริกาไปจนประเทศที่ยากจนสุดขีดอย่างบังคลาเทศ ไซตและบราซิล อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้สำคัญ และยังไม่ทราบจำนวนสตรีอเมริกันที่มีความเสี่ยงด้านสุขภาพ ดังที่แสดงไว้ว่าข้อมูลความเป็นพิษของ Norplant® มักไม่ได้เก็บข้อมูลในหลายประเทศ สิ่งนี้ยังไม่ชัดเจน และเพื่อเพิ่มเติม ให้ FDA ได้รับข้อมูลเหล่านี้ก่อนอนุมัติ Norplant® ในปี 1990

ข้อมูลจาก BBC News⁽²⁰⁾ เกี่ยวกับการถอน Norplant® จากท้องตลาดกล่าวว่า บริษัทยากกล่าวโทษสื่อ การแสดงออกทางกฎหมายของสตรีที่อ้างว่าต้องทุกข์ทรมานจากผลข้างเคียงหลังจากใช้ยาคุมกำเนิด แต่ก็มีข้อโต้แย้งเกี่ยวกับความไม่ปลอดภัยของ Norplant® มีถ้อยแถลงในประเด็นดังกล่าวว่า “ความมั่นใจในความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ Norplant® ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง

Dr Sally Hope ซึ่งเป็นแพทย์ทั่วไปของ Oxford และเป็นประธานของกลุ่มสถานพยาบาลปฐมภูมิในริเวอริทียากกล่าวว่าการหายไปของ Norplant จะลดตัวเลือกของสตรี แต่ก็กล่าวเพิ่มเติมว่า “มีปัญหามากมายในการใส่และนำยาฝังออก ดังนั้นเมื่อเข้าคอร์สฝึกจึงไม่เคยใช้เลย มันต้องการการผ่าตัดเล็กๆ เพื่อใส่ ซึ่งออกจะน่ารังเกียจเหมือนฉีดยา และสำหรับสตรีอายุน้อยก็มีตัวเลือกอื่นมากมาย”

“...Dr Sally Hope, an Oxford GP and chairwoman of the Primary Care Gynaecology Group, said the loss of Norplant would reduce women's choice. But she added: "There were so many problems with putting it in and taking it out that even though I went on the training course I never used it. "It required minor surgery to put it in which was rather repulsive - like skinning a chicken - and for the younger women at whom it was primarily aimed there were lots of alternatives..."”

3.5.8 ข้อมูลเพิ่มเติมจากกรมอนามัย

ฝ่ายเลขานุการฯ ได้ติดต่อกับนักวิเคราะห์นโยบายและแผนชำนาญการพิเศษ สำนักอนามัยการเจริญพันธุ์ กรมอนามัย ได้อนุเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมว่า etonogestrel อาจมีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์เป็นเวลาถึง 4 ปี อย่างไรก็ตาม เอกสารการศึกษาที่จัดส่งมาทั้งสองฉบับนั้นมีข้อสังเกตของการออกแบบวิจัย โดย Zheng, et al., 1999⁽²⁹⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพความปลอดภัยของ etonogestrel (1 หลอด) กับ levonorgestrel (6 หลอด) ที่ระยะเวลา 2 ปี และในผู้เข้าร่วมการทดลองบางรายอาจขยายระยะเวลาไปถึง 4 ปี ส่วน Affandi, et al., 1999⁽³⁰⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพความปลอดภัยของ etonogestrel (1 หลอด) กับ levonorgestrel (6 หลอด) ที่ระยะเวลา 4 ปี แต่วัตถุประสงค์นั้นต้องการทำเป็น “pilot efficacy study”

อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาของ etonogestrel ที่ขึ้นทะเบียนไว้ทั้งในประเทศไทย สหภาพยุโรป และสหรัฐอเมริกา คือ 3 ปี และฝ่ายเลขานุการฯ ได้สืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 19 เมษายน 2555 ด้วยคำสำคัญ ("3-keto-desogestrel" [Supplementary Concept]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] และคัดเฉพาะข้อมูลที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี 2003 ขึ้นไป[†] พบทั้งหมด 30 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบผลลัพธ์ที่สนับสนุนการใช้ยา etonogestrel เป็นระยะเวลา 4 ปี

3.6 การพิจารณาระบบนำส่งยาในมดลูก (Intrauterine Systems: IUS) เพื่อคุมกำเนิด

3.6.1 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก^(4, 19, 27)

ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับ IUS

3.6.2 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary⁽⁶⁾

IUS ตัวเลือกแรกคือ levonorgestrel 20 µg/24 hr สอดไว้ในช่องคลอดภายใน 7 วันนับตั้งแต่ประจำเดือนเริ่มมา โดยมีประสิทธิผลได้ถึง 5 ปี

3.6.3 ข้อมูลจาก PBS Australia⁽⁵⁾

ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับ IUS

3.6.4 ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 2.28⁽²²⁾

มีรายงาน หมดสติ หัวใจเต้นช้า หรือเหตุการณ์ประสาทและหลอดเลือดเกิดขึ้นระหว่างการใส่หรือนำ IUDs ออก เพราะโปรเจสตินใน IUD นี้ปลดปล่อยภายในมดลูก และคาดว่าผลข้างเคียงของฮอร์โมนเชิงระบบเกิดขึ้นน้อย อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงรวมทั้ง IUD หลุด ตั้งครรภ์นอกมดลูก (อัตรา 1/1000 ผู้ใช้ต่อปี) โรคอุ้งเชิงกรานอักเสบ หรือการติดเชื้ออย่างอื่น sepsis (เช่น toxic shock syndrome หรือ group A streptococcal sepsis) และความเสี่ยงของ IUD ผังติดหรือทะลุปากมดลูกหรือมดลูก (มดลูกฉีก) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงพบไม่บ่อยในผู้ป่วยที่ถูกเลือกและมีการศึกษา ผลข้างเคียงร้ายแรงซึ่งเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนโปรเจสตินมีการติดเชื้อ มีโรคเป็นเหตุผลอื่นที่พิจารณาหยุดใช้ IUD

3.6.5 ข้อมูลจาก AHFS 2008⁽⁸⁾

ระบบนำส่ง levonorgestrel ในมดลูก (LNG-IUS) ใช้เพื่อคุมกำเนิด ทางผู้ผลิตชี้แจงว่าแนะนำให้ใช้ LNG-IUS ในสตรีที่มีลูกอย่างน้อย 1 คน มีความสัมพันธ์กับคู่สมรสเพียงคนเดียว ไม่มีประวัติโรคอุ้งเชิงกรานอักเสบ (pelvic inflammatory disease) และไม่มีประวัติตั้งครรภ์นอกมดลูกหรือภาวะเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์นอกมดลูก IUS ใช้ได้ครั้งละ 5 ปี จากนั้นให้เอาออกและใส่อันใหม่หากต้องการคุมกำเนิดต่อไป อัตราการตั้งครรภ์ในสตรีที่ใช้ LNG-IUS ที่รายงานมีถึง 0.2/100 ราย ในปีแรกที่ใช้ อัตราการตั้งครรภ์สะสม 5 ปีที่มีรายงาน 0.7/100 ราย

[†] NICE guidance CG030 เรื่อง Long-acting reversible contraception ตีพิมพ์ในปี 2005 และมีข้อมูลที่กล่าวถึง etonogestrel ว่าอาจมีประสิทธิภาพถึง 4 ปี และโดยทั่วไป NICE มีกระบวนการจัดทำ guidance โดยใช้เวลาประมาณ 2 ปี ฝ่ายเลขานุการฯ จึงได้สืบค้นย้อนไปถึงปี 2003

เนื่องจากเสี่ยงต่อการเลื่อนหลุดของ IUS จึงต้องมีการตรวจสอบซ้ำภายใน 3 เดือนนับตั้งแต่วันที่ใส่ และข้อคำนึงถึง การตั้งครรภ์นอกมดลูก สตรีที่ใช้ IUS ควรจดจำอาการและรายงานการตั้งครรภ์นอกมดลูก

3.6.6 ข้อมูลจาก BNF56⁽⁷⁾

ไม่ได้กล่าวถึง IUS

3.6.7 ข้อมูลจาก Martindale 2008⁽¹⁸⁾

วิธีคุมกำเนิดทุกชนิดมีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงการตั้งครรภ์นอกมดลูก โดยลดอัตราการตั้งครรภ์ อย่างไรก็ดีหากการคุมกำเนิดล้มเหลว สัดส่วนการตั้งครรภ์นอกมดลูกในสตรีที่ใช้โปรเจสโตเจนเดี่ยว (ไม่ว่าจะเป็น แบบรับประทานหรือ IUS หรือแบบฝัง) สูงกว่าสตรีทั่วไป แต่การตั้งครรภ์นอกมดลูกไม่ได้มีสัดส่วนเพิ่มขึ้นในการ คุมกำเนิดที่เชื่อได้ว่ายับยั้งการตกไข่ได้ดีกว่า เช่น ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานแบบฮอร์โมนรวม และ medroxyprogesterone acetate

3.6.8 ข้อมูลจาก NICE guidance (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2005)⁽³⁾

การเปรียบเทียบ Levonorgestrel-Intrauterine System (LNG-IUS) กับห่วงทองแดงอย่างน้อยที่ 5 ปีพบว่า LNG-IUS มีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์สูงกว่าห่วงทองแดง อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ ปัญหาเลือดออกซึ่งทำให้ไม่มีประจำเดือนในผู้ใช้ IUS ได้มากกว่าผู้ใช้ IUD โดยความเสี่ยงสำคัญที่ประเมินได้แก่ (1) ความหนาแน่นกระดูก ไม่พบการศึกษาที่ใช้ประเมินผลของ LNG-IUS ต่อความหนาแน่นกระดูก (2) การตั้งครรภ์นอกมดลูก มีรายงาน 0 – 0.1% ในผู้ใช้ LNG-IUS และมีอัตราน้อยกว่า IUD แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก (3) อุ้งเชิงกรานอักเสบ มีความเสี่ยงต่ำ โดยการหยุดใช้ IUS เนื่องจากอุ้งเชิงกรานอักเสบเกิดขึ้นน้อยกว่า 1% ในปีแรก และน้อยกว่า 1.5% ใน ระยะเวลา 5 ปี (4) มดลูกทะลุ จาก IUD และ LNG-IUS น้อยกว่า 0.1%

ผลการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ในข้อที่เกี่ยวข้องคือ 1) การคุมกำเนิดระยะยาวซึ่งผันกลับได้ (Long Acting Reversible Contraceptive: LARC) มี cost-effectiveness สูงกว่ายาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานและ ฤงยางอนามัย 2) ยาฉีดคุมกำเนิดมี cost-effectiveness น้อยกว่า IUD, IUS และยาฝังคุมกำเนิด และใน IUD, IUS, และยาฝังคุมกำเนิด พบว่า IUS มี cost-effectiveness ต่ำที่สุด 3) cost-effectiveness ของ LARC เทียบกับยา คุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานเปลี่ยนได้แม้ว่าอัตราความล้มเหลวจะเปลี่ยนไปเล็กน้อย และ cost-effectiveness ของ LARC เทียบกันเองยังขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงของอัตราความล้มเหลว โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน ระยะเวลา 4) cost-effectiveness ของ IUD พอปๆ กันไม่ว่าจะใช้เป็นเวลา 5 ปี หรือ 8 ปี ... 9) ค่าสัมพัทธ์ cost-effectiveness ระหว่าง LARC และยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานจะลดลงหากใช้ยาคุมกำเนิดแบบ ฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานได้อย่างถูกต้อง แต่กระนั้น IUD, IUS, และยาฝังกลับมี cost-effectiveness สูงกว่าการใช้ ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานอย่างถูกต้องหากมีการใช้ในระยะเวลา

3.6.9 ข้อมูลจาก CKS library^(15, 16)

สตรีให้หมบุตรช่วงหลังคลอดไม่ถึง 6 สัปดาห์ วิธีการที่ไม่ได้ห้ามใช้ ได้แก่ การให้หมบุตร (หากให้หมบุตรเต็มที่และไม่มีประจำเดือน) ยาเม็ดโปรเจสโตรเจนเพียงอย่างเดียว ยาฝังโปรเจสโตรเจนเพียงอย่างเดียว copper IUD และ levonorgestrel IUS (ใช้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังคลอด หรือหลังจากคลอดแล้ว 4 สัปดาห์) และถุงยางอนามัย

3.6.10 ข้อมูลจาก Pubmed

จากการค้นข้อมูลด้วยคำค้น (("Intrauterine Devices, Medicated"[Mesh] OR "Intrauterine Devices"[Mesh])) AND "Thailand"[Mesh] ในฐานข้อมูล Pubmed และคัดเลือกเฉพาะงานวิจัยเชิงคุณภาพ ในมุมมองของสตรีที่ใช้ห่วงอนามัยคุมกำเนิด ไม่พบการศึกษาในลักษณะดังกล่าว

3.7 การพิจารณายาฉีดคุมกำเนิด

3.7.1 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก

ยาคุมกำเนิดแบบฉีดที่แนะนำคือ medroxyprogesterone acetate และ norethisterone enantate โดย norethisterone enantate มักใช้เพื่อการคุมกำเนิดระยะสั้น ส่วน medroxyprogesterone acetate ใช้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว อย่างไรก็ตามมีรายงานการลดความหนาแน่นกระดูกในผู้ใช้ medroxyprogesterone acetate เป็นเวลานาน นอกจากนั้นหากให้ยาหลังคลอดทันทียังเสี่ยงกับเลือด (ประจำเดือน) ออกมากหรือออกนานกว่าปกติ⁽⁴⁾

คณะกรรมการขององค์การอนามัยโลกได้เพิ่มยาฉีด medroxyprogesterone acetate 25 mg + estradiol cypionate 5 mg ในรายการยาจำเป็น (the Model List of Essential Medicines) เนื่องจากมีประสิทธิภาพการคุมกำเนิดที่เหมือนกัน แต่ความปลอดภัยและความสะดวกอาจเพิ่มการทนต่อยาและคงการใช้ยามากขึ้น⁽¹⁹⁾

"...Notwithstanding the previous inclusion of progestagen-only injectable contraceptives (POIC), and the similarity in contraceptive effectiveness between them and the combined injectable contraceptive (CIC), the differences in safety profile and convenience may serve to increase tolerance and continuation rates in women with different organic conditions and preferences. The Committee therefore decided to add medroxyprogesterone acetate plus estradiol cypionate 25 mg + 5 mg combination injectable contraceptive to the Model List of Essential Medicines as a new section, 18.3.5..."

3.7.2 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary⁽⁶⁾

โปรเจสโตโรนเดี่ยวซึ่งออกฤทธิ์นาน ตัวเลือกแรก medroxyprogesterone acetate

3.7.3 ข้อมูลจาก PBS Australia⁽⁵⁾

โปรเจสโตโรนเดี่ยวที่แนะนำ ได้แก่ etonogestrel ฝังใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous) levonorgestrel tablet หรือ medroxyprogesterone acetate แบบฉีด หรือ norethisterone tablet

3.7.4 ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 2.28⁽²²⁾

Medroxyprogesterone depot แตกต่างด้วยประสิทธิภาพที่สูงและไม่มียันตรรกิริยากับยาอื่นซึ่งลดประสิทธิภาพของการคุมกำเนิด Dep-Provera® ได้รับการอนุมัติในปี 1992 ส่วน Lunelle® ซึ่งเป็น estradiol

cypionate + medroxyprogesterone ซึ่งทำให้ “ประจำเดือนไม่มา” ในขณะที่ใช้ยาน้อยกว่า และกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ได้เร็วกว่า โดยได้รับการอนุมัติเดือนตุลาคม 2000 ข้อเสียคือต้องการฉีดยาเดือนละครั้ง

3.7.5 ข้อมูลจาก AHFS 2008⁽⁸⁾

Medroxyprogesterone acetate ถูกใช้เป็นยาฉีดคุมกำเนิด อย่างไรก็ตามการใช้ในระยะยาวเกี่ยวข้องกับ การสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูก การสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูกในสตรีทุกวัยและผลกระทบต่อมวลกระดูกสูงสุดในวัยรุ่น ควรได้รับการพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์จากการคุมกำเนิดวิธีนี้ ควรใช้วิธีคุมกำเนิดระยะยาวนี้ (เช่น นานกว่า 2 ปี) เฉพาะกรณีการคุมกำเนิดวิธีอื่นไม่เหมาะสมและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับคุ้มค่าความเสี่ยง

3.7.6 ข้อมูลจาก BNF56⁽⁷⁾

Medroxyprogesterone acetate อาจใช้เป็นทั้งการคุมกำเนิดระยะสั้นหรือระยะยาว สตรีที่ได้รับยาควรได้รับ คำปรึกษาก่อนใช้ยา เนื่องจากมีการรบกวนประจำเดือน อาจเลื่อนการกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์หรือการกลับสู่รอบเดือนปกติ มีรายงานเลือด (ประจำเดือน) ออกมากในสตรีที่ได้รับยาทันทีหลังคลอด และมีรายงานความหนาแน่นเกล็ดแวงกระดูกลดลง ผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่า ควรใช้วิธีนี้ในสตรีวัยรุ่นก็ต่อเมื่อไม่มีทางเลือกอื่น สตรีทุกรายที่ใช้ไปแล้ว 2 ปี ต้องได้รับการประเมินความเสี่ยงต่อประโยชน์ที่ได้รับ และสตรีที่เสี่ยงต่อกระดูกพรุนควรพิจารณาการคุมกำเนิดแบบอื่น

สำหรับ Norethisterone enantate เป็นโปรเจสโตเจนที่ออกฤทธิ์ยาว 8 สัปดาห์ ใช้คุมกำเนิดระยะสั้นชั่วคราว ก่อน vasectomy จะได้ผล

3.7.7 ข้อมูลจาก Martindale 2008⁽¹⁸⁾

Medroxyprogesterone acetate แบบฉีดเพื่อการคุมกำเนิด เป็นโปรเจสโตเจนเดี่ยวฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 150 mg ทุก 12 หรือ 13 สัปดาห์ ส่วนรูปแบบผสมระหว่าง medroxyprogesterone acetate 25 mg + estradiol cypionate 5 mg ให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกเดือน สำหรับรูปแบบอื่นให้ medroxyprogesterone acetate 104 mg ใน 0.65 mL ทุก 12 – 14 สัปดาห์

Norethisterone enantate เป็นโปรเจสโตเจนซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ nortestosterone ที่มีคุณสมบัติทางเอสโตรเจนและแอนโดรเจนอย่างอ่อน สำหรับรูปแบบที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 200 mg ให้ผลคุมกำเนิด 8 สัปดาห์ ส่วนรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่มี norethisterone enantate 50 mg + estradiol valerate 5 mg นั้นให้สัปดาห์ละครั้ง

3.7.8 ข้อมูลจาก NICE guidance (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2005)⁽³⁾

ประสิทธิภาพ Progestin-only injectable contraceptives ได้แก่ depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) และ norethisterone enantate (NET-EN) สรุปได้ว่า DMPA มีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ได้สูงกว่า NET-EN อย่างไรก็ตาม NICE guidance ไม่ได้แสดงนัยสำคัญทางสถิติ และไม่ได้อภิปรายว่าจำนวนที่แตกต่างดังกล่าวมีความแตกต่างสัมบูรณ์มากน้อยกว่ากันหรือไม่

การหยุดยาและเหตุผลในการหยุดยา การหยุดยาเกิดขึ้นราว 50% ไม่ว่าจะจากสาเหตุใดๆ โดยสาเหตุที่หยุดยาส่วนใหญ่เกิดจากเลือดออก 30 – 40% ผู้ที่ใช้ DMPA เกิดได้ปัญหาจากเลือดออก 20 – 40% ซึ่งสามารถจัดการได้ด้วย

ethinylestradiol และ mefenamic acid และการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับปัญหาเลือดออกดังกล่าวช่วยเพิ่มอัตราการใช้ยาต่อได้

การเปลี่ยนแปลงน้ำหนัก ในสตรีที่มีน้ำหนักเกิน การใช้ DMPA หรือยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานเกี่ยวข้องกับน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่น้ำหนักปกติ

การเปลี่ยนแปลงอารมณ์และความต้องการทางเพศ มีรายงานการศึกษาติดตามไปข้างหน้าในสหรัฐอเมริกาพบว่า มีแนวโน้มอาการซึมเศร้าเพิ่มขึ้นในผู้ใช้ DMPA^{N=183} เทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้^{N=274} ที่ 3 ปี (OR 1.44; 95%CI 1.00 – 2.07) แม้ว่ามีนัยสำคัญยิ่งขึ้นในผู้ที่มีอาการอยู่แล้ว (28% Vs 18%) สตรีที่หยุด DMPA (62%) มีอาการซึมเศร้าที่เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ (OR 1.60; 95%CI 1.03 – 2.48) อย่างไรก็ตาม DMPA ถูกจัดเป็น category 1 ในสตรีที่มี selective depressive disorders

สิว การศึกษาเชิงสำรวจแบบภาคตัดขวางในสหรัฐอเมริกา พบว่าวัยรุ่นที่ใช้ DMPA^{N=35} และ Norplant^{N=31} ไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของสิวที่แตกต่างกันในแง่ของการหยุดยา (ผู้ใช้ที่หยุดยา DMPA 9%, Norplant 10%)

ปวดศีรษะและไม่เกรน การศึกษาแบบไปข้างหน้ารายงานอาการปวดศีรษะในผู้ใช้ยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานและ DMPA ไม่ต่างจากก่อนใช้ยา รายงานการหยุดยาเนื่องจากปวดศีรษะในการศึกษาเชิงสำรวจแบบภาคตัดขวางในผู้ใช้ DMPA และ Norplant ไม่แตกต่างกัน

โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด DMPA แตกต่างจากยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานที่ไม่เกี่ยวกับการเพิ่มความเสี่ยงของโรคเส้นเลือดในสมอง ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ หรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การศึกษาแบบ case control (Cases^{N=3697}, 1% being POIC users; Controls^{N=9997}) ความเสี่ยงของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดในผู้ใช้โปรเจสโตเจนอย่างเดียว หรือยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวม เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ฮอร์โมนในการคุมกำเนิด ผู้ที่กำลังใช้ POICs ไม่กระทบต่อความเสี่ยงของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด หรือเส้นเลือดในสมอง ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ หรือหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ความเสี่ยงของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดมี OR 1.02 (95%CI 0.68 – 1.54), โรคหลอดเลือดสมอง 0.89 (95%CI 0.53 – 1.49), ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ 2.19 (95%CI 0.66 – 7.26), และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน 0.66 (95%CI 0.07 – 6.00) WHO-MEC แนะนำให้จัด DMPA และ NET-EN ใน category 3 ในสตรีที่มีปัจจัยเสี่ยงของ arterial CVD เป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดหัวใจตีบ หรือประวัติโรคหลอดเลือดสมอง ความเสี่ยงอาจมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ นอกจากนี้ DMPA ยังจัดใน category 4 ในสตรีที่มีความดันโลหิตสูงกว่า 160/110 mmHg

ความหนาแน่นมวลกระดูก การศึกษาเชิงสำรวจและแบบติดตามไปข้างหน้าหลายชิ้นประเมินผลของ DMPA ต่อความหนาแน่นมวลกระดูกรวมถึงการรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบโดย WHO-MEC มีเพียงไม่กี่การศึกษาที่เจาะจงประเมินผลของ DMPA ต่อความหนาแน่นมวลกระดูกในวัยรุ่น หรือในสตรีวัยหมดประจำเดือน ไม่มีการศึกษาใดประเมินความเสี่ยงของกระดูกหักในผู้ใช้หรือเคยใช้ DMPA และยังไม่มีการศึกษาซึ่งประเมินความหนาแน่นมวลกระดูกหรือความเสี่ยงของกระดูกแตกในผู้ใช้ NET-EN หลักฐานโดยสรุปมีความขัดแย้งกันว่า DMPA อาจลดความหนาแน่นมวลกระดูกซึ่งอาจผันกลับได้หรือต้องหยุดยา

หน่วยสุขภาพมีคำสั่งและคำเตือนเมื่อพฤศจิกายน 2004 ในการใช้ DMPA แนะนำว่าควรใช้ DMPA เป็นแนวทางแรกในวัยรุ่นที่ต่อเมื่อพิจารณาแล้วว่าวิธีอื่นไม่เหมาะสมหรือยอมรับไม่ได้สตรีทุกวัยควรได้รับการประเมินซ้ำทุก 2 ปี สตรีที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อกระดูกพรุนควรพิจารณาวิธีอื่น FFPRHC ยังแจ้งแนวทางการใช้ DMPA ซึ่งเกี่ยวข้องกับ ความหนาแน่นมวลกระดูก

การกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ POICs มีเพียงโปรเจสทินเดี่ยวเท่านั้นที่เลื่อนการกลับสู่ภาวะเจริญพันธุ์ การเลื่อนใน DMPA มากกว่าใน NET-EN การศึกษาซึ่งมิได้เปรียบเทียบ 7 รายงานว่า การตกไข่เกิดขึ้นระหว่างเดือนที่ 3 – 6 หลังหยุดยา

3.7.9 ข้อมูลจาก CKS library^(15, 16)

สตรีที่ให้นมบุตรเต็มที่หรือเกือบเต็มที่ และอยู่ระหว่าง 6 สัปดาห์ – 6 เดือนหลังคลอด วิธีการที่ไม่มีข้อห้าม ได้แก่ การให้นมบุตร (ถ้าทำให้ไม่มีประจำเดือนได้) ยาเม็ดโปรเจสโตเจนอย่างเดียว ยาฝังหรือยาฉีดโปรเจสโตเจนอย่างเดียว copper IUD, levonorgestrel IUS ถุงยางอนามัย และการทำหมัน

หากต้องการคุมกำเนิดในช่วงไม่กี่เดือนสามารถใช้ DMPA หรือ norethisterone enantate ก็ได้ แต่หลังจากนั้นหากต้องการขยายระยะเวลาที่คุมกำเนิดแนะนำให้ใช้ DMPA

DMPA ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งรังไข่ เยื่อบุมดลูก หรือปากมดลูก แต่มีผลต่อความหนาแน่นเกลือแร่ กระดูกจึงต้องมีการประเมินความหนาแน่นกระดูกในผู้ที่ใช้ยา สำหรับผู้ที่ใช้นานเกิน 2 ปี ควรได้รับการประเมินประโยชน์ต่อความเสี่ยงของการใช้ DMPA ต่อ

ยาฉีด DMPA ใช้ได้ทันทีหลังคลอด (ภายใน 5 วันหลังคลอด) แต่อาจทำให้เลือดประจำเดือนออกมาก ในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้ใช้หลังจากคลอดไปแล้ว 3 เดือน ในขณะที่ norethisterone ใช้ได้ทันที

3.8 การพิจารณายาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ

3.8.1 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก^(1, 17)

ไม่พบข้อมูล

3.8.2 ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2010, Jun⁽³¹⁾

ไม่พบข้อมูล

3.8.3 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2010⁽²⁵⁾

พบยาคุมกำเนิด ethinylestradiol + norelgestromin เป็นแนวทางแรกในการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ โดยแนะนำเฉพาะสตรีที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการกินยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมเท่านั้น สำหรับผลข้างเคียง ความเสี่ยง หรือประโยชน์นั้นใกล้เคียงกับการกินยาคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวม และยังไม่มีความชัดเจนว่ายาชนิดแผ่นแปะลดความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตันได้

3.8.4 ข้อมูลจาก British National Formulary 61⁽³²⁾

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้องโดยตรง

3.8.5 ข้อมูลจาก Cochrane Library

Lopez, et al., 2010⁽²⁴⁾ ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จากการทดลองยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ 5 การทดลอง พบว่า ประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะไม่ได้ต่างไปกับฮอร์โมนรวมแบบรับประทาน อย่างไรก็ตาม แม้จะใช้แผ่นแปะจะให้ความร่วมมือในการใช้มากกว่าแบบรับประทาน แต่ก็มีอาการเหตุใช้แผ่นแปะมากกว่า โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากผลข้างเคียง เช่น รู้สึกครั่นหน้าอก ปวดประจำเดือน คลื่นไส้ และอาเจียน

References:

1. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
2. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 153 expires 9/2012).
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Long-acting reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. Glasgow: Bell & Bain; 2005.
4. Mehta DK, Ryan RSM, Hill SR. WHO model formulary 2006. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain;; 2006.
5. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Nov, 2008.
6. Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al, NHS Lothian, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House;; Mar 2008.
7. Martin J, Mehta D, Jordan B, Macfarlane C, Ryan R, Wagle S, et al. British national formulary 56 [online]. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain;; 2008 [updated 2008; cited 2008 Dec 11]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
8. McEvoy G, Snow E, Kester L, Litvak K, Miller J, Welsh O, et al. AHFS drug information [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists;; 2008 [updated 2008; cited 2008 Dec 11]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
9. Van Vliet HHAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 3. Art. No.: CD002032. DOI: 10.1002/14651858.CD002032.pub2.
10. Van Vliet HHAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 3. Art. No.: CD003283. DOI: 10.1002/14651858.CD003283.pub2.
11. Van Vliet HHAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM, Van Vliet HHAAM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 3. Art. No.: CD003553. DOI: 10.1002/14651858.CD003553.pub2.
12. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 1. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub3.
13. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 4. Art. No.: CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub3.
14. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 4. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub3.

15. National Library for Health. CKS NHS [online]. 2008 [updated 2008; cited 2008 Oct 7]; Available from: <http://cks.library.nhs.uk>.
16. National Library for Health. Contraception [online]. 2008 [updated 2008; cited 2008 Oct 7]; Available from: http://cks.library.nhs.uk/contraception/view_whole_to_pic.
17. World Health Organization. WHO model list of essential medicines: 17th list (March 2011). Geneva: WHO Press; 2011.
18. Sweetman SC, editor. Martindale: The complete drug reference. 35 ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
19. WHO Technical Report Series 946. The selection and use of essential medicines: Report of the WHO expert committee 2007 (including the 15 model list of essential medicines). Geneva: WHO Press;; 2007.
20. BBC Online Network. Health contraceptive implant withdrawn [online]. 1999 [updated 1999 Apr 30; cited 2008 Nov 11]; Available from: <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/331618.stm>.
21. Population Research Institute. Norplant background & PRI petition [online]. 1998 [updated 1998; cited 2008 Dec 25]; Available from: <http://www.pop.org/main.cfm?EID=373>.
22. Clinical Pharmacology 2008 [CD-ROM]. Version 2.28. [cited 7 Nov 2008]; Gainesville (FL): Gold Standard Multimedia; 2001.; [cited.
23. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาขายและเวชภัณฑ์ [online]. นนทบุรี: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข; 2012 [updated 2012; cited 2012 Oct 26]; Available from: http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug.
24. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.;CD003552. DOI:10.1002/14651858.CD003552.pub3.
25. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
26. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011, Issue 5. Art. No.;CD004861. DOI:10.1002/14651858.CD004861.pub2.
27. WHO Technical Report Series 920. The selection and use of essential medicines: Report of the WHO expert committee 2003 (including the 13 model list of essential medicines). Singapore; 2004.
28. Power J, French R, Cowan FM. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 3. Art. No.;CD001326. DOI:10.1002/14651858.CD001326.pub2.
29. Zheng S-R, Zheng H-M, Qian S-Z, Sang G-W, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon®) and a six-capsule (Norplant®) hormonal contraceptive implant. Contraception. 1999;60:1-8.
30. Affandi B, Korver T, Geurts TBP, Bennink HJTC. A pilot efficacy study with a single-rod contraceptive implant (Implanon®) in 200 Indonesian women treated for ≤ 4 years. Contraception. 1999;59:167-74.
31. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Jun, 2010.
32. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Jun 22]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.