

กลไกการออกฤทธิ์และการประยุกต์ใช้ทางคลินิกของยาในกลุ่ม **SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS**

MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL APPLICATIONS OF SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS

ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

ติดต่อผู้พิมพ์ : srisom@su.ac.th

SRISOMBAT NAWANOPPARATSAKUL

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

Corresponding Author: srisom@su.ac.th

รหัส 1 – 000 – SPU – 000 –1306 – 01

จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 13 มิถุนายน 2556

วันที่หมดอายุ : 13 มิถุนายน 2558

บทคัดย่อ

ยาที่สามารถออกฤทธิ์จับกับตัวรับโปรเจสเตอโรนได้แก่ โปรเจสเตอโรน ยาด้านโปรเจสเตอโรน และ selective progesterone receptor modulators (SPRM) โดยยาทั้งสามกลุ่มจับกับตัวรับโปรเจสเตอโรน และมีกระบวนการต่าง ๆ เกิดขึ้นภายในเซลล์ก่อนที่มีการสร้างโปรตีน ซึ่งแตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของยาที่จับกับตัวรับโปรเจสเตอโรน และขึ้นกับอวัยวะแต่ละส่วน ยาทั้งสามกลุ่มออกฤทธิ์ต่อระบบสืบพันธุ์เพศหญิง จึงมีการพัฒนายาเพื่อนำมาใช้ในความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์เพศหญิง เช่น การรักษา uterine leiomyoma การรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ การเหนี่ยวนำให้มดลูกคลายตัว การปฏิสนธิของเด็กในหลอดแก้ว และการใช้เป็นยาคุมกำเนิด ulipristal acetate เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม SPRM ในปัจจุบัน ยาด้านโปรเจสเตอโรนที่มีใช้คือ mifepristone และยาในกลุ่ม SPRM คือ ulipristal acetate ซึ่งมีข้อบ่งใช้เป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน แต่ยาทั้งสองชนิดยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

คำสำคัญ : โปรเจสเตอโรน, ยาด้านโปรเจสเตอโรน, ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน

Abstract

The compounds with an action in binding with progesterone receptors are progesterone, progesterone antagonists and selective progesterone receptor modulators (SPRM). The actions of progesterone, as well as progesterone antagonists and selective progesterone receptor

modulators, in target tissues are mediated mainly by progesterone receptor. These compounds have numerous applications in female genitourinary system. They are clinically modified to use in uterine leiomyoma, endometriosis, uterine dilatation, *in vitro* fertilization and contraception. Ulipristal acetate is the first selective progesterone receptor modulators that has indication for emergency contraceptive. Now mifepristone and ulipristal acetate are available for emergency contraceptive in some countries but both drugs are not available in Thailand.

Keywords: progesterone, progesterone antagonist, selective progesterone receptor modulators, emergency contraceptive,

บทนำ

การควบคุมรอบประจำเดือนปกติเกี่ยวข้องกับระบบต่าง ๆ ในร่างกายตั้งแต่ไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง รังไข่และมดลูก รังไข่จะเริ่มตันเจริญเติบโตโดยขึ้นกับการหลั่งของ Gonadotropin releasing hormone (GnRH) จากไฮโปทาลามัส และการหลั่งของ gonatropins hormones คือ Follicle stimulating hormone (FSH) และฮอร์โมนลูทิไนซิง (lutinizing hormone, LH) ที่ต่อมใต้สมอง ฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้มีผลโดยตรงต่อรังไข่และไข่ ทำให้มีการเจริญเติบโตของไข่ ในขณะเดียวกัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรอบประจำเดือน FSH และ LH มีความจำเป็นสำหรับการพัฒนาของไข่ให้โตเต็มที่ มีผลต่อการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ในแต่ละรอบประจำเดือน ฮอร์โมนทั้งสองชนิด ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเยื่อบุโพรงมดลูก เพื่อให้มีสภาวะเหมาะสมสำหรับไข่ที่ถูกผสมพร้อมที่จะฝังตัวในมดลูก ในหนึ่งรอบประจำเดือน รังไข่จะแบ่งเป็น 3 ระยะ คือ ระยะฟอลลิคูลาร์ ระยะตกไข่ และระยะลูทีเยว ส่วนการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุมดลูก ในหนึ่งรอบประจำเดือนจะแบ่งเป็น 3 ระยะ คือ ระยะการมีประจำเดือน ระยะเจริญเติบโตของเยื่อบุ

โพรงมดลูก และระยะ secretory การคุมกำเนิดมีผลในการป้องกันการตั้งครรภ์หลังจากการมีเพศสัมพันธ์แล้ว โดยยับยั้งไม่ให้ตัวอสุจิผสมกับไข่ที่โตเต็มที่ (โดยอาจใช้ตัวกันหรือป้องกันการตกไข่) หรือป้องกันไข่ที่ถูกผสมแล้ว ไม่ให้ฝังตัวที่เยื่อบุโพรงมดลูก (กลไกเกิดจากการสร้างสภาวะที่ไม่เหมาะสมต่อการฝังตัว) โดยยาที่ใช้ในการคุมกำเนิด อาจเป็นเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน หรือเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน

โปรเจสเตอโรนเป็นฮอร์โมนเพศที่มีบทบาทสำคัญในระบบสืบพันธุ์ ได้แก่ การควบคุมการตกไข่ การพัฒนาต่าง ๆ และหน้าที่โดยทั่วไปของมดลูกและต่อมน้ำนม การฝังตัวของตัวอ่อน และการดำเนินไปของการตั้งครรภ์เป็นต้น โดยอวัยวะเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรน คือ มดลูก รังไข่ ต่อม้ำนม และแกนไฮโปทาลามิก พิทูทารีรี่ ฤทธิ์ทางสรีรวิทยาโดยทั่วไปของโปรเจสเตอโรน ได้แก่ การเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูก การควบคุมการฝังตัวของตัวอ่อน การพัฒนาและการเจริญเติบโตของเยื่อบุต่อมน้ำนม และการควบคุมการหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) รวมทั้งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการปล่อยไข่ออกจากรังไข่ นอกจากนี้ โปรเจสเตอโรนยังมีผลต่อระบบ

หัวใจและหลอดเลือด ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบประสาทส่วนกลาง และเมื่อไม่มีโปรเจสเตอโรนในช่วงท้ายของรอบประจำเดือนที่ไม่มีการปฏิสนธิ จะมีผลทำให้มีประจำเดือนออกมาฤทธิ์ต่าง ๆ เหล่านี้ ทำให้มีการนำโปรเจสเตอโรนมาใช้ในทางคลินิก เช่น การคุมกำเนิด การควบคุมเลือดที่ออกจากมดลูก และการให้ฮอร์โมนทดแทน มีการศึกษาถึงยาต้านโปรเจสเตอโรน (progesterone antagonist, PA) โดยในปี ค.ศ. 1981 ยาต้านโปรเจสเตอโรนชนิดแรกมีการพัฒนาขึ้น คือ mifepristone (RU 486) ซึ่งออกฤทธิ์ต้านโปรเจสเตอโรน และต้านกลูโคคอร์ติคอยส์ (glucocorticoid antagonist) หลังจากนั้น มีการศึกษาสารประกอบต่าง ๆ ที่ออกฤทธิ์ต้านโปรเจสเตอโรนอีกหลายชนิด สารประกอบที่ออกฤทธิ์จับกับตัวรับโปรเจสเตอโรนกลุ่มล่าสุดที่พัฒนาขึ้น มีการออกฤทธิ์ทั้งเหมือนและต้านฤทธิ์โปรเจสเตอโรน จึงเรียกลักษณะที่ออกฤทธิ์ดังกล่าว เป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะและควบคุมการออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับโปรเจสเตอโรน (Selective progesterone receptor modulators, SPRM)^{1,2}

ฤทธิ์หลักของโปรเจสเตอโรนคือ ทำให้สภาวะการตั้งครรภ์สามารถคงอยู่ได้ โปรเจสเตอโรนมีบทบาทในการทำให้ระดับของฮอร์โมนลูทิไนซิง (LH) สูงขึ้น ช่วยเปลี่ยนเยื่อบุโพรงมดลูกจากระยะ proliferative ไปเป็นระยะ secretory โดยออกฤทธิ์ร่วมกับ estradiol เพื่อรักษาความสมบูรณ์ของเยื่อบุโพรงมดลูก ยับยั้งการหดตัวของมดลูก ยาต้านโปรเจสเตอโรนจะออกฤทธิ์ตรงข้ามกับฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรน ดังนั้นจึงมีการนำยาในกลุ่มยาต้านโปรเจสเตอโรน ได้แก่ mifepristone มาใช้

ในทางคลินิกเป็นครั้งแรก โดยใช้ในการเหนี่ยวนำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์ แต่การพัฒนาของกลุ่มยาต้านโปรเจสเตอโรนมีข้อจำกัดและค่อนข้างล่าช้า เนื่องจากภาพลบของการนำยาต้านโปรเจสเตอโรนมาใช้เกี่ยวกับการทำแท้ง ทำให้บริษัทต่าง ๆ ไม่สนใจในการวิจัยและพัฒนาในกลุ่มนี้ ส่วนการประยุกต์ใช้ในการรักษาอาการผิดปกติทางสูติรีเวชอื่น ได้แก่ การรักษาเนื้องอกของมดลูก เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ การนำมาใช้เป็นยาคุมกำเนิด ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน และรักษามะเร็งเลือดออกจากมดลูก^{3,4} นั้น มีการพัฒนายาในกลุ่ม SPRM ขึ้นเพื่อลดข้อจำกัดของยาต้านโปรเจสเตอโรน ในปัจจุบัน นอกจากการพัฒนาในกลุ่มโปรเจสเตอโรนที่สามารถจับกับตัวรับของโปรเจสเตอโรนแล้ว ยังมีการพัฒนาสารประกอบขึ้นมาเพื่อประยุกต์ใช้ทางคลินิก ได้แก่ ยาต้านโปรเจสเตอโรน และยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะและควบคุมการออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับโปรเจสเตอโรน ซึ่งในรายละเอียดจะได้กล่าวต่อไป

ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะและควบคุมการออกฤทธิ์ผ่านทางโปรเจสเตอโรน (Selective progesterone receptor modulators, SPRM)

เนื่องจากโปรเจสเตอโรนมีบทบาทสำคัญในระบบสืบพันธุ์ แต่การใช้ยาในกลุ่มโปรเจสเตอโรน และกลุ่มต้านโปรเจสเตอโรน (progesterone antagonist) ในทางคลินิกยังมีข้อจำกัด ทั้งในด้านประสิทธิภาพและอาการข้างเคียง ทำให้มีการพัฒนายาในกลุ่ม SPRM ขึ้น เพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าว เนื่องจากยาในกลุ่ม SPRM จะออกฤทธิ์บางส่วนเหมือนโปรเจสเตอโรน และบางส่วนเหมือนกับยาต้าน

โปรเจสเตอโรน ตัวอย่างยา SPRM ชนิดแรกที่นำมาใช้ทางคลินิกในสหรัฐอเมริกาได้แก่ *uripristal acetate* เป็นอนุพันธ์ของ 19-norprogesterone เป็นยาชนิดแรกของกลุ่ม SPRM การออกฤทธิ์มีทั้งเลียนแบบและต้านฤทธิ์โปรเจสเตอโรน ยาในกลุ่มนี้จะใช้คำลงท้ายว่า “pristal” ขอบ่งใช้แรกในการศึกษา คือ การใช้เป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการนำไปใช้ในการรักษาเนื้องอกและมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางสูติรีเวช รวมทั้ง พังพืดมดลูก (uterine fibrosis), เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ และมะเร็งเต้านม^{1,5}

เหตุผลที่มีการพัฒนายากลุ่มนี้เพื่อใช้เป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน เนื่องจากยาคุมกำเนิดฉุกเฉินที่ใช้ในปัจจุบัน มีข้อจำกัดคือ ต้องให้ยาภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากมีเพศสัมพันธ์ โดยยาคุมกำเนิดฉุกเฉินที่ออกฤทธิ์ผ่านโปรเจสเตอโรน ได้แก่ *levonorgestrel* ซึ่งจะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการตกไข่ ในกรณีที่ให้ก่อนที่จะมี LH surge จึงมีการพยายามศึกษา เพื่อให้ได้ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินที่สามารถให้หลังจากการมีเพศสัมพันธ์แล้วหลายวัน และให้ยามีกลไกการออกฤทธิ์ที่ดีกว่ายาเดิมที่ใช้กันในปัจจุบัน รวมทั้งยาสามารถออกฤทธิ์ได้ในช่วงที่พร้อมจะมีการปฏิสนธิ (fertile window)⁶

กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ผ่านตัวรับโปรเจสเตอโรน

ก. ชนิดของตัวรับของโปรเจสเตอโรน (Type of progesterone receptor)

ฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรนและสารประกอบที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายโปรเจสเตอโรน จะออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายโดยจับกับตัวรับของโปรเจสเตอโรนซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม nuclear receptor family ซึ่งเป็น steroid

receptor subfamily เช่นเดียวกับตัวรับของเอสโตรเจน (estrogen receptor), ตัวรับของแอนโดรเจน (androgen receptor), ตัวรับของกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid receptor) และตัวรับของมินิเอรราโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoid receptor) ตัวรับเหล่านี้เป็น ligand-activated transcription factors ซึ่งใช้โครงสร้างพื้นฐานเหมือนกัน ตัวรับของโปรเจสเตอโรนแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ isoform-A และ isoform-B โดยมาจากยีนชนิดเดียวกัน แต่มีความแตกต่างในกระบวนการเริ่มต้นของการเกิด transcription ทำให้แยกเป็นแต่ละ isoform คือ ตัวรับโปรเจสเตอโรนชนิดเอ (progesterone receptor isoform A, PR-A) และตัวรับโปรเจสเตอโรนชนิดบี (progesterone receptor isoform B, PR-B) โดยโครงสร้างที่ต่างกันของ PR-A และ PR-B คือ PR-B มีส่วนของกรดอะมิโนจำนวน 164 ตัวที่ปลายด้าน N-terminal ซึ่งไม่พบใน PR-A ดังนั้น PR-B จึงมี transcription activating domains 3 ส่วน (AF1, AF2 และ AF3) แต่ PR-A ประกอบด้วย transcription activating domains 2 ส่วนของ (AF1 และ AF2) โดย PR-A, PR-B มีส่วนที่เรียกว่า สเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) และส่วนที่จับกับดีเอ็นเอ (DNA binding activity) เหมือนกัน แต่ฤทธิ์ที่แสดงออกแตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของเซลล์และชนิดของ target gene promoter รวมถึง (coregulatory protein) ที่ร่วมกันเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเมื่อมีการทำงานของตัวรับชนิดนิวเคลียร์ (nuclear receptor) ร่วมกับโมเลกุลอื่น ๆ เกิดสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น สารประกอบเชิงซ้อนจะไปจับกับดีเอ็นเอ (specific DNA sequences) เกิด

กระบวนการสร้างสารประกอบต่าง ๆ ทำให้เกิดกระบวนการการทำงานต่อไป^{1,3}

ข. กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านโปรเจสเตอโรน (PA) และ SPRM

กลไกการกระตุ้นเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างโปรตีน (transcription activation) คือ เมื่อมีโมเลกุลที่มีคุณสมบัติจับกับตัวรับโปรเจสเตอโรน ซึ่งอาจเป็นโปรเจสเตอโรน ยาด้านโปรเจสเตอโรน หรือ SPRM มาจับกับตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor, PR) ทำให้ heat shock protein ที่จับกับ PR หลุดออก เกิดเป็น PR ที่ออกฤทธิ์ได้ หลังจากนั้น PR จะเกิดการ dimerization ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน เรียกว่า dimerization activated PR ligand ไปจับที่เอ็นเอบริเวณจำเพาะในส่วน promoter ที่ progesterone responsive region ของ progesterone responsive genes ซึ่งเรียกว่า progesterone response element (PRE) หลังจากนั้น จะมี coactivator หรือ corepressors มาจับที่สารประกอบเชิงซ้อน หากมีการจับของ coactivator จะกระตุ้นทำให้เกิด transcription มากขึ้น แต่หากมีการจับกับ corepressors จะทำให้เกิด transcription ที่ลดลง ตัวอย่างเช่น เมื่อโปรเจสเตอโรนหรือยาที่จับกับโปรเจสเตอโรนจับกับตัวรับ เกิดปฏิกิริยาตามที่กล่าวมาข้างต้นได้สารประกอบเชิงซ้อน และมี coactivator มาจับในขั้นตอนที่จับกับ DNA เกิดสารประกอบเชิงซ้อนในขั้นตอนสุดท้าย สารประกอบเชิงซ้อนนี้ จะทำปฏิกิริยาเช่นเดียวกับการสร้างโปรตีนโดยทั่วไป คือเพิ่มการสร้างโปรตีนของยีนเป้าหมาย แต่ถ้ายาด้านโปรเจสเตอโรนไปจับทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกับที่กล่าวมาข้างต้นแต่จะมีการทำปฏิกิริยากับ corepressors และสารประกอบอื่น

เช่น สารที่จับแล้วไม่แสดงฤทธิ์ (silencing mediator corepressors) ซึ่งออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ co-activators โดยเป็นส่วนหนึ่งของสารประกอบเชิงซ้อนขนาดใหญ่ และอาจมีคุณสมบัติเกี่ยวกับเอนไซม์ รวมทั้งการออกฤทธิ์ต่อฤทธิ์ของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเช่น ฤทธิ์ของ histone deacetylase ที่มีหน้าที่ในการควบคุมการทำงานของกระบวนการสร้างโปรตีนทำให้สูญเสีย transcriptional activity กรณี SPRM มีการออกฤทธิ์เหมือนและต้านฤทธิ์โปรเจสเตอโรน เช่น asoprisnil จะเกิดปฏิกิริยาบางส่วน ของ coactivators และ corepressors มาจับกับสารประกอบเชิงซ้อนในแต่ละอวัยวะเป้าหมาย ซึ่งสามารถใช้ในการอธิบายฤทธิ์ผสมของยาที่ออกฤทธิ์เหมือนและต้านฤทธิ์ต่อตัวรับได้^{1,3,5}

โดยทั่วไป PR-B มี transcription activator มากกว่า PR-A ในสถานะที่แน่นอนสถานะหนึ่งเมื่อไม่มีตัวกระตุ้นตัวรับของโปรเจสเตอโรนทุกชนิดจะอยู่ในรูปไม่ออกฤทธิ์ (inactive) ตัวรับของโปรเจสเตอโรนมีการออกฤทธิ์เป็นแบบ ligand dependent trans-dominant repressor และสามารถออกฤทธิ์ผ่านตัวรับสเตียรอยด์อื่น (steroid receptor) รวมทั้ง เอสโตรเจน, แอนโดรเจน, มินิเอร์โลคอร์ติคอยด์และกลูโคคอร์ติคอยด์ การออกฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรนนั้น มีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ชนิดของ isoform โดยแต่ละชนิดมีบทบาทต่างกัน ขึ้นกับชนิดของเนื้อเยื่อรวมถึงอัตราส่วนของ isoform ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดด้วย เช่น ฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรนต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ขึ้นกับอัตราส่วนของ isoform ทั้งสองชนิด PR-A เกี่ยวข้องกับการปฏิสนธิ การตกไข่ และความไวของมดลูก ควบคุมการต้านการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูกต่อโปรเจส

เตอโรน และ PR-B ควบคุมการพัฒนาและการเปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำนม^{1,5}

Ulipristal acetate เป็นยาในกลุ่ม SPRM ชนิดแรก การออกฤทธิ์เหมือนโปรเจสเตอโรน (progesterone agonist) ผ่าน PR-B isoform และฤทธิ์ต้านโปรเจสเตอโรน (progesterone antagonist) ผ่าน PR-A แสดงให้เห็นว่า ulipristal มีฤทธิ์ทั้งคล้ายและต้านฤทธิ์โปรเจสเตอโรน ขึ้นกับการออกฤทธิ์ในแต่ละชนิดของตัวรับและแต่ละอวัยวะ⁶

ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน

การคุมกำเนิดฉุกเฉิน หมายถึง การใช้ยาหรือเครื่องมือเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์หลังจากมีเพศสัมพันธ์ที่ไม่ได้ป้องกัน การมีเพศสัมพันธ์ในวันที่อยู่ในช่วง fertile window (5 วันก่อนวันตกไข่ จนถึง 1 วันหลังวันตกไข่) อาจทำให้เกิดการปฏิสนธิ อสุจิสามารถมีชีวิตในระบบสืบพันธุ์ของเพศหญิงประมาณ 5 วัน ในกลางยุค 1960s มีการใช้เอสโตรเจนขนาดสูงในการคุมกำเนิดหลังร่วมเพศ หรือใช้เป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน ในปี 1972 Albert Yuzpe และคณะ ใช้ยาสูตรผสมเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน เรียกว่า “Yuzpe method” ทดแทนเอสโตรเจนในขนาดสูง เนื่องจากมีอาการข้างเคียงต่ำกว่า ต่อมาในปลายยุค 1970s มีการใช้ห่วงอนามัยที่มีทองแดงในการคุมกำเนิดฉุกเฉิน หลังจากนั้นเริ่มมีการศึกษาหาวิธีคุมกำเนิดฉุกเฉินที่ไม่ต้องใช้เอสโตรเจน ในช่วงต้นยุค 1980s มีการศึกษา levonorgestrel โดยเริ่มที่ขนาด 0.15-1 มก. ภายใน 3 ชั่วโมงหลังมีเพศสัมพันธ์ มีการยอมรับให้ใช้ในขนาด 0.75 มก. ภายใน 1 ชั่วโมง หลังมีเพศสัมพันธ์ในประเทศไทย จนกระทั่งมีงานวิจัยให้ใช้ levonorgestrel ขนาด 0.75 มก. ห่างกัน 12

ชม. ซึ่งมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดได้ 72 ชม. หลังมีเพศสัมพันธ์ โดยมีอาการข้างเคียงน้อย และมีการศึกษาหนึ่งที่ทำให้ยา levonorgestrel 1.5 มก. ขนาดเดียวกันมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน ข้อจำกัดของ levonorgestrel คือประสิทธิภาพจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป กลไกการออกฤทธิ์ของ levonorgestrel คือ ยับยั้งหรือชะลอการตกไข่ (เมื่อไข่ในช่วงแรกของระยะฟอลลิเคิล หรือเมื่อถุงรังไข่มีขนาด 12-14 มม.) แต่เมื่อถุงรังไข่มีขนาด 18 มม.หรือระดับฮอร์โมนลูทิไนซ์ซึ่งเริ่มต้นสูงขึ้น levonorgestrel ไม่มีผลรบกวนกระบวนการตกไข่ ต่อมา มีการนำ mifepristone มาใช้ในการเป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน ซึ่งมีประสิทธิภาพดี แต่ถูกจำกัดการใช้ เนื่องจากเหตุผลทางกฎหมายและสังคม ในปัจจุบัน mifepristone ความแรง 10, 25 และ 50 มก. มีข้อบ่งใช้ในการคุมกำเนิดฉุกเฉิน มีจำหน่ายในประเทศจีน⁷

ผลของยาด้านโปรเจสเตอโรนและ SPRM ต่อเยื่อบุโพรงมดลูก

บริเวณเยื่อบุโพรงมดลูกมีการตรวจพบตัวรับโปรเจสเตอโรนทั้งสองชนิด และ co-regulators ในระยะฟอลลิคูลาร์ PR-B มีการเพิ่มจำนวนมากขึ้น และมีการลดจำนวนลงในระยะลูเตีย ส่วน PR-A ถูกเพิ่มจำนวนมากขึ้นในระยะฟอลลิคูลาร์ และยังคงอยู่ในระยะลูเตีย นอกจากนี้ ยังพบว่า PR isoforms มีจำนวนแตกต่างกัน ตลอดช่วงการมีประจำเดือน⁵ โดยในช่วงระยะ proliferative พบทั้ง PR-A และ PR-B แต่ในระยะ secretory พบ PR-B มากกว่า สำหรับ PR-coregulators ที่เยื่อบุโพรงมดลูก มีบทบาทตลอดช่วงการมีประจำเดือน โดยพบ steroid receptor co-activator (SRC1)

ถูกเพิ่มจำนวนมากขึ้นในระยะฟอลลิคูลาร์และถูกลดจำนวนลงในระยะลูทีเยว^{1,3}

โดยสรุป ผลของ PA และ SPRM ที่ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกไม่เหมาะสมกับการฝังตัวของตัวอ่อนขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น สภาวะฮอร์โมน แบบจำลองของสัตว์ทดลองที่เลือกทำการรักษาฤทธิ์ในการต้านการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูก เกิดจากการที่ PA และ SPRM ไปยับยั้งที่ตัวรับเอสโตรเจน ในการเกิด gene transcription โดยออกฤทธิ์ผ่าน PR-A isoform รวมถึงการลดเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงเยื่อบุโพรงมดลูก มีการฝ่อของ spiral arteries การยับยั้ง P-dependent growth factor การยับยั้ง angiogenesis และการเกิด apoptosis modulation ผ่าน growth factors และ cell cycle blockage เป็นต้น^{1,3,5}

การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

การประยุกต์ใช้ทางคลินิกต่าง ๆ ของโปรเจสเตอโรน PA และ SPRM เกิดจากการที่สารจับกับตัวรับ แล้วเกิดกระบวนการต่าง ๆ ตามมา นอกจากนี้เมแทบอลิซึมของโปรเจสเตอโรน อาจมีผลทำให้เกิดพฤติกรรมต่าง ๆ เช่น ทำให้คลายกังวล มีฤทธิ์สงบระงับและแก้ปวดจากการที่โปรเจสเตอโรนมี first pass metabolism ที่สูง ทำให้มีข้อจำกัดเมื่อให้โดยการรับประทาน ทำให้มีการพัฒนาโปรเจสเตอโรนหลายชนิดหลายรุ่น เพื่อนำมาใช้ประโยชน์และประยุกต์ใช้ทางคลินิก โดยมีการพัฒนาด้านความแรงและความแตกต่างในการจับกับตัวรับสเตียรอยด์ เพื่อนำมาใช้ในการคุมกำเนิดและการใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนในหญิงวัยหมดประจำเดือน รวมถึงความผิดปกติทางสูติศาสตร์บางชนิด เช่น ปวดประจำเดือน และเลือดออกในมดลูก (dysfunctional uterine bleeding)

เป็นต้น³ นอกจากนี้ โปรเจสเตอโรนยังคงมีอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ผลต่อตับ และผลต่อระบบจิตประสาทที่รุนแรง จึงยังคงมีข้อจำกัดในการใช้ ทำให้มีการพัฒนาโปรเจสเตอโรนในรุ่นหลัง ๆ เพื่อแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายากลุ่มยาต้านโปรเจสเตอโรนและ SPRM ที่สามารถให้โดยการรับประทาน และมีการประยุกต์ใช้ต้านโปรเจสเตอโรน และ SPRM เพื่อใช้ประโยชน์ทางคลินิกอื่น ๆ ต่อไป ตัวอย่างเช่น

ก. การรักษา uterine leiomyoma

มีการศึกษาการประยุกต์ใช้ยาต้านโปรเจสเตอโรนและ SPRM ทางคลินิก ในการรักษาเนื้องอกของมดลูก ซึ่งกลไกในการออกฤทธิ์ antiproliferative effect ของยา mifepristone ยังไม่ชัดเจน มีรายงานพบตัวรับของเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน (และ m-RNA ที่เกี่ยวข้อง) ใน leiomyoma cells มากกว่าในเยื่อบุโพรงมดลูกบริเวณใกล้เคียง แสดงว่า เนื้องอกที่มดลูก (uterine myomas) เป็นเนื้องอกที่ขึ้นกับฮอร์โมนเพศ (sex steroid dependent tumours) PR ที่พบมีทั้งสอง isoform แต่อัตราส่วนมีความแตกต่างกันขึ้นกับพัฒนาการและสภาวะของฮอร์โมน ฮอร์โมนเอสตราไดออล มีฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอกโดยตรง หรือโดยผ่าน growth factors เช่น epidermal growth factor (EGF) และ insulin-like growth factor I (IGF-1) ในการรักษาเนื้องอกของมดลูก PA และ SPRM ออกฤทธิ์โดยการต้านฤทธิ์ของเอสตราไดออลในระดับเซลล์ โดยมีผลต่อการเจริญเติบโตของ leiomyoma cells โดยคาดว่า ออกฤทธิ์ผ่าน EGF หรือ IGF-1 รวมถึงมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด apoptosis ใน leiomyoma cells ที่เพาะเลี้ยง และเกี่ยวข้องกับ

การเจริญเติบโตของเนื้องอกที่มดลูก พบการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ PR ในผู้ป่วยมะเร็ง โดยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก จะมี PR gene polymorphism ที่มี PR-B isoform สูง โดยพบการเปลี่ยนแปลง subnuclear localization ของ PR isoforms ในเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งมีผลต่อฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรนที่ควบคุมการทำงานภายในเซลล์ จึงมีการเสนอว่า PR-B antagonists มีบทบาทในการรักษา steroid receptor expressing tumours^{1,8}

ข.การรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่

เนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาของโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ เกิดได้จากหลายสาเหตุ และยังไม่ค่อยมีความชัดเจน โดยเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่เป็นสภาวะที่ขึ้นกับเอสโตรเจน (estrogen dependent condition) พบมีความแตกต่างของสเตียรอยด์เมแทบอลิซึมและสรีรวิทยาของเอนไซม์เช่น ฤทธิ์ของ aromatase เพิ่มขึ้น แต่ฤทธิ์ของ 17- β hydroxyl steroid dehydrogenase ลดลง ทำให้มีระดับของเอสตราไดออลเพิ่มขึ้น ยาต้านโปรเจสเตอโรนและ SPRM มีฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโต และยับยั้งการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูก และการหลั่งสารต่าง ๆ โดยคาดว่าฤทธิ์ดังกล่าวเกิดผ่านตัวรับโปรเจสเตอโรน ยาต้านโปรเจสเตอโรนมีผลยับยั้ง gene transcription ที่ถูกเหนี่ยวนำโดยโปรเจสเตอโรน มีผลลด endometriosis lesions ในแบบจำลองในสัตว์ทดลอง โดยสัมพันธ์กับฤทธิ์ antiproliferation และฤทธิ์ apoptosis promoting effect โดยฤทธิ์ antiproliferation เกิดจากการยับยั้งที่ ER gene transmission ผ่าน PR-A isoform รวมถึงการลดเลือดที่ไป

หล่อเลี้ยงบริเวณเยื่อบุโพรงมดลูก ทำให้เกิดการฝ่อของ spiral arteries รวมถึงการยับยั้ง progesterone dependent growth factor เช่น keratinocyte growth factors การยับยั้ง angiogenesis ผ่านการกด beta-fibroblast growth factor หรือ vascular endothelial growth factors และยับยั้ง cell cycle ที่ตำแหน่ง G2-M interphase ฤทธิ์ antiproliferation นี้ สามารถเกิดขึ้นได้โดยการเพิ่มเอสโตรเจนและตัวรับของโปรเจสเตอโรน จึงมีการเสนอว่า การ proliferation ของเยื่อบุโพรงมดลูกอาจมีบทบาทในการรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่^{1,2}

ค.ยายายมดลูก (cervical dilatation)

PA และ SPRM มีฤทธิ์ในการขยายปากมดลูก โดยคาดว่าเกิดจากผลยับยั้งการหลั่ง Interleukin-8 และเพิ่มการหลั่งไนตริกออกไซด์ ทำให้มดลูกอ่อนนุ่มลงและคลายตัวมากขึ้น มีการนำ mifepristone มาใช้ในการเตรียมผ่าตัดในผู้ป่วยที่ทำแท้งโดยเครื่องดูดสูญญากาศในหกเดือนแรกของการตั้งครรภ์ โดยให้ก่อนการผ่าตัดทำแท้ง 30-48 ชั่วโมง ซึ่งมีประสิทธิภาพดีในระดับเดียวกับพรอสตาแกลนดิน นอกจากนี้ยังมีการให้ mifepristone ร่วมกับพรอสตาแกลนดิน ในการทำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์ ทำให้ลดขนาดของพรอสตาแกลนดินที่ใช้ และผู้ป่วยมีอาการปวดน้อยลง การให้ mifepristone มีประโยชน์ในการใส่หรือถอดห่วงอนามัย การส่องกล้องตรวจโพรงมดลูก หรือกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับมดลูกอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม ยาที่มีฤทธิ์ต้านโปรเจสเตอโรนซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งโปรเจสเตอโรน อาจมีประโยชน์ในทางสรีรวิทยา เช่น เหนี่ยวนำให้ปากมดลูกนุ่มขึ้น เหนี่ยวนำให้เกิดการคลอดเมื่อครบกำหนด แต่ในปัจจุบัน ยัง

ไม่มีการศึกษาอย่างเพียงพอในการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกตามวัตถุประสงค์นี้^{2,9}
 ง.การปฏิสนธิของเด็กในหลอดแก้ว (*In Vitro* Fertilisation, IVF)

ยาในกลุ่มต้านโปรเจสเตอโรนและ SPRM มีฤทธิ์ในการชะลอการเกิด LH surge นอกจากนี้ ยังมีฤทธิ์ชะลอการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูก โดยฤทธิ์ต่าง ๆ ขึ้นกับช่วงเวลา และระยะเวลาการให้ยา ทำให้มีการเลื่อนเวลาในการฝังตัว (shifting of the implantation window) ฤทธิ์นี้มีผลต่อโปรแกรมการปฏิสนธิของเด็กในหลอดแก้ว (*in vitro* fertilization programs) ซึ่งแนวคิดของการเลื่อนเวลาในการฝังตัวนี้ นำไปสู่การปรับเวลาให้เหมาะสมสำหรับตัวอ่อนและการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูก เพื่อเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์⁹

จ.การใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนและภาวะเลือดออกจากมดลูก

SPRM ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ต้านโปรเจสเตอโรน ในขณะที่มีฤทธิ์เอสตราไดอลและโปรเจสเตอโรน เช่น มีฤทธิ์ป้องกันการเปลี่ยนแปลงเยื่อบุโพรงมดลูกไปเป็น secretory phase จากการที่ PA และ SPRM มีฤทธิ์ antiproliferation ต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งใช้ในการรักษาเนื้องอกและเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ เป็นที่น่าสังเกตว่า ภายใต้สภาวะนั้น SPRM และ PA แสดงฤทธิ์ estrogenic-like activity ทั้งโดยตรงและโดยอ้อมต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอน

การที่ยา PA และ SPRM มีฤทธิ์กระตุ้นและต้านฤทธิ์โปรเจสเตอโรน ทำให้มีการประยุกต์ใช้ทางคลินิกในการให้ร่วมกับเอสโตรเจนในการเป็นฮอร์โมนทดแทนในผู้หญิงวัยหมด

ประจำเดือน มีรายงานอาการข้างเคียงของผู้หญิงที่ได้รับโปรเจสเตอโรน เช่น ชีมีเศร้า ท้องอืด เจ็บคัดเต้านม และเลือดออกจากช่องคลอด เป็นต้น นำไปสู่ความไม่ร่วมมือในการรักษาหรือหยุดการรักษา อย่างไรก็ตาม การยับยั้งการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูกอาจนำไปใช้ในการรักษา dysfunctional uterine bleeding^{2,5,9}

ฉ.ฤทธิ์ในการคุมกำเนิด

ยาต้านโปรเจสเตอโรน เช่น mifepristone มีฤทธิ์ในการคุมกำเนิดโดยผ่านหลายกลไก เช่น การยับยั้ง LH surge การยับยั้งการตกไข่ การยับยั้งการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูก ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกไม่เหมาะสมกับการฝังตัวของตัวอ่อน ยาในขนาดสูงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของถุงรังไข่ การให้ยาด้านโปรเจสเตอโรน ในปลายระยะลูเตียจะมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดเลือดไหลจากเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial bleeding) ทำให้ป้องกันการฝังตัวของตัวอ่อนได้ ยา mifepristone มีผลต่อการทำงานของท่อหน้าไข่ ตัวอสุจิ การเจริญเติบโตของไข่ และการปฏิสนธิ ส่วนฮอร์โมนโปรเจสติน เช่น levonorgestrel มีฤทธิ์ชะลอหรือยับยั้งการตกไข่ แต่ถ้ามมีการปฏิสนธิแล้ว levonorgestrel ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ที่จะเกิดขึ้น ต่างจากยาด้านโปรเจสเตอโรน ซึ่งไม่เพียงแต่ยับยั้งการตกไข่ แต่ยังมีผลต่อการฝังตัวด้วย

การให้ mifepristone ในขนาด 2-10 มก. ต่อวัน มีผลลดการเจริญเติบโตของถุงรังไข่ ยับยั้ง LH surge และชะลอการตกไข่ โดย mifepristone ขนาด 2 มก./วัน มีผลยับยั้งการตกไข่ การให้ยาในขนาด 1 มก./วัน จะไม่มีผลต่อการยับยั้ง LH surge แต่สามารถชะลอการ

เจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูกได้ จึงมีแนวคิดในการนำยาต้านโปรเจสเตอโรนในขนาดต่ำมาใช้ในการคุมกำเนิด โดยเลือกขนาดยาที่มีผลต่อเยื่อบุโพรงมดลูก แต่ไม่มีผลต่อการตกไข่ ปัญหาของยากุมกำเนิดที่มีผลต่อระยะลูเตียลคือ ไม่มีวิธีการให้ยาในเวลาที่เหมาะสม เนื่องจากยังไม่มีวิธี non-invasive ที่สามารถติดตามระยะลูเตียลได้ ถ้าให้ mifepristone ในช่วงแรกของระยะลูเตียล จะมีผลในการป้องกันการฝังตัวของตัวอ่อน (mifepristone 200 มก. 48 ชม. หลัง LH surge) โดยไม่มีผลต่อการตกไข่หรือการมีเลือดไหลออกมา และมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด ถ้าให้ mifepristone ในช่วงท้ายของระยะลูเตียล ทำให้เกิดเลือดประจำเดือนออกมา นอกจากนี้ การให้ยาต้านโปรเจสเตอโรนยังช่วยลดการเกิดเลือดออกกระปริบกระปรอยจากการใช้ยากุมกำเนิดที่มีโปรเจสเตอโรนอย่างเตียลด้วย ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ใช้ยากุมกำเนิดที่โปรเจสเตอโรนอย่างเตียล (ไม่มีเอสโตรเจน) หยุดใช้ยา

มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านโปรเจสเตอโรน (mifepristone) กับยากุมกำเนิดฉุกเฉินตำรับอื่น เช่น danazol, levonorgestrel, ห่วงอนามัย และ classical Yusep method (ethinyl estradiol 100 มคก.+ levonorgestrel 500 มคก.) โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์คือ อัตราการตั้งครรภ์ พบว่าการคุมกำเนิดฉุกเฉินทุกวิธี ยกเว้น danazol มีผลลดจำนวนการตั้งครรภ์ และ mifepristone ยังคงมีประสิทธิภาพ แม้เมื่อให้หลังมีเพศสัมพันธ์ 120 ชม. แต่วิธีอื่นจะได้ผลดี เมื่อให้ภายใน 72 ชม. หลังมีเพศสัมพันธ์ mifepristone มีผลชะลอการมีประจำเดือนครั้งต่อไป โดยขึ้นกับขนาดยา

ปัจจุบันในทวีปเอเชียมีประเทศจีนเพียงประเทศเดียวที่ยอมรับให้ใช้ mifepristone ในการเป็นยากุมกำเนิดฉุกเฉิน สำหรับ ulipristal acetate เป็นยาในกลุ่ม SPRM ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ยอมรับให้ใช้ในการเป็นยากุมกำเนิดฉุกเฉิน และกำลังอยู่ในระหว่างการขึ้นทะเบียนของหลาย ๆ ประเทศ^{1,2,9}

ตัวอย่างยาในกลุ่มต้านโปรเจสเตอโรนและ SPRM ที่มีใช้ในปัจจุบัน

1. Mifepristone

เป็นยาตัวแรกในกลุ่มต้านโปรเจสเตอโรนที่มีการศึกษาและนำมาใช้ทางคลินิก โดยมีข้อบ่งใช้ในการยุติการตั้งครรภ์ในหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน ผลของยาในขนาดต่ำมีฤทธิ์ antiproliferation ยาในขนาดสูงมีผลต่ออวัยวะต่าง ๆ เพิ่มขึ้น ยาในขนาด 1-2 มก. มีผลยับยั้งการตกไข่ เมื่อให้ mifepristone ร่วมกับเอสโตรเจน ยาจะออกฤทธิ์คล้ายโปรเจสเตอโรน แต่เมื่อให้โปรเจสเตอโรนร่วมกับ mifepristone ยาจะการออกฤทธิ์ต้านโปรเจสเตอโรน ปัจจุบัน ในบางประเทศให้ขึ้นทะเบียนเป็นยากุมกำเนิดฉุกเฉิน แต่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย^{4,9}

2. Ulipristal acetate

เป็นอนุพันธ์ของ 19-norprogesterone มีฤทธิ์คล้ายและต้านโปรเจสเตอโรน มีการพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้เป็นยากุมกำเนิดฉุกเฉิน นอกจากนี้ยังพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษา uterine fibroids กลไกการออกฤทธิ์หลักคือ ป้องกันถุงรังไข่แตกและป้องกันการตกไข่

ยาขนาด 30 มก. สามารถยับยั้งการตกไข่ เมื่อรับประทานภายใน 5 วันหลังจากมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ป้องกัน นอกจากนี้ อาจยับยั้งการฝังตัวของไข่ที่เกิดการปฏิสนธิแล้วด้วย แต่ฤทธิ์นี้ยังไม่ชัดเจนนัก ช่วงระยะเวลาที่

มีโอกาสเกิดการตั้งครรภ์ของ levonorgestrel จะต่ำกว่า ulipristal acetate คือ เริ่มต้นตั้งแต่หลังจากการเลือกถูกรังไข่ไปจนถึงสิ้นสุดที่ LH เริ่มมีระดับสูงสุด ส่วน Ulipristal acetate ครอบคลุมถึงผลโดยตรงในการยับยั้งการแตกของถูกรังไข่ทำให้ ulipristal acetate มีประสิทธิภาพ แม้ว่าให้ยาในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ ก่อนการตกไข่ ใช้ในการอธิบายว่า ulipristal acetate มีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ได้ คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงยอมรับให้ใช้ยานี้ในการเป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน ซึ่งยามีประสิทธิภาพแม้ให้ภายใน 5 วันหลังจากมีเพศสัมพันธ์แล้ว^{6,7}

แนวทางการพัฒนาในอนาคต

ยาต้านโปรเจสเตอโรน (เช่น mifepristone) ที่มีข้อบ่งใช้ในการเป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉินและมีฤทธิ์ในการทำให้เกิดการแท้ง รวมถึงมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้า (major depression) นอกจากยาจับกับ PR แล้ว ยังออกฤทธิ์ต้านตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์และแอนโดรเจนด้วย ทำให้เห็นความต้องการ และโอกาสในการพัฒนายาในกลุ่มต้านโปรเจสเตอโรนและ SPRM ชนิดใหม่ ๆ ที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกได้ แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ โดยแนวทางในการพัฒนาต้องพัฒนา PR ligands ที่มีความจำเพาะเจาะจงทั้งสองชนิด และสารประกอบที่มีฤทธิ์ SPRM ที่มีฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อเนื้อเยื่อ เช่น SPRM ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูก และไม่มีฤทธิ์ต่อการเจริญเติบโตของเต้านม เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Chabbert-Buffet N, Geri M, Philippe B, Irving M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanism of action and clinical applications. Hum Repro Update. 2005;11(3):293-307.
2. Spitz I, Kristof C. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. Steroids. 2000;65(10-11):807-15.
3. Winneker R, Andrew F, Puwen Z, Matthew R. A new generation of progesterone receptor modulators. Steroids. 2008;73(7):689-701.
4. Spitz I. Mifetristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. Contraception. 2010;82(5):442-52.
5. Bouchard P, Nathalie C, Bart C. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. Fertil Steril. 2011;96(5):1175-89.
6. Richardson A, Maltz F. Ulipristal acetate: review of the efficacy and safety of a newly approved agent for emergency contraception. Clin Ther. 2012;34(1):24-34.
7. Gensell-Danielsson K, Chun-Xia M. Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate. Int J Womens Health. 2010;2:53-61.

8. Kim J. Elizabeth C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. Mol Cell Endocrinol. 2012;358(2):223-31.

คำถาม

1. ข้อใดเป็นข้อบ่งชี้ของการนำยากลุ่มต้านโปรเจสเตอโรน มาใช้ในทางคลินิกครั้งแรก
 - 1) การเหนี่ยวนำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์
 - 2) ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน
 - 3) การรักษาเนื้องอกของมดลูก
 - 4) การรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่
 - 5) การรักษาภาวะเลือดออกจากมดลูก
2. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับ levonorgestrel
 - 1) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการฝังตัวของตัวอ่อน
 - 2) ต้องให้ยาภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากการมีเพศสัมพันธ์
 - 3) ออกฤทธิ์ได้ดีในช่วงที่พร้อมจะมีการปฏิสนธิ (fertile window)
 - 4) มีฤทธิ์ในการต้านโปรเจสเตอโรนที่ PR-B
 - 5) มีข้อบ่งชี้อื่นในการรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่
3. ข้อใดกล่าวผิด เกี่ยวกับตัวรับของโปรเจสเตอโรน
 - 1) จัดอยู่ในกลุ่ม nuclear receptor family
 - 2) PR-B ประกอบด้วย 3 ส่วนของ transcription activating domains (AF1, AF2 และ AF3) แต่ PR-A ประกอบด้วย 2 ส่วนของ transcription activating domains (AF1 และ AF2)
 - 3) ประกอบด้วยส่วนที่เรียกว่า สเตียรอยด์ฮอร์โมนและ ส่วนที่จับกับ ดี เอ็น เอ
 - 4) ฤทธิ์ที่แสดงออกแตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของเซลล์และบริบทของ target gene promoter เมื่อมีการทำงานของตัวรับชนิดนิวเคลียร์
 - 5) โปรตีนที่เข้ามาร่วมในกระบวนการเรียกว่า coactivator protein
4. ยาในกลุ่ม PA และ SPRM ไม่สามารถจับกับตัวรับในข้อใด
 - 1) ตัวรับของเอสโตรเจน
 - 2) ตัวรับของแอนโดรเจน
 - 3) ตัวรับของกลูคากอน
 - 4) ตัวรับของกลูโคคอร์ติคอยด์
 - 5) ตัวรับของมิเนอราโลคอร์ติคอยด์

5. ข้อใดกล่าวผิด เกี่ยวกับผลของ PA และ SPRM ต่อเยื่อบุโพรงมดลูก
 - 1) การลดเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงเยื่อบุโพรงมดลูก
 - 2) มีการฝ่อของ spiral arteries
 - 3) การยับยั้ง P-dependent growth factor
 - 4) การยับยั้ง การเกิด apoptosis
 - 5) การยับยั้ง angiogenesis
6. ข้อใดผิด เกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ทางคลินิกของยาในกลุ่ม PA และ SPRM
 - 1) การรักษา uterine leiomyoma
 - 2) การรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่
 - 3) การเหนี่ยวนำให้มดลูกมีการหดตัว
 - 4) การปฏิสนธิของเด็กในหลอดแก้ว
 - 5) การใช้เป็นยาคุมกำเนิด
7. ข้อใดผิด เกี่ยวกับฤทธิ์ในการคุมกำเนิดของยาต้านโปรเจสเตอโรน
 - 1) การยับยั้งการตกไข่
 - 2) การยับยั้งการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูก
 - 3) การยับยั้งการเจริญเติบโตของถุงรังไข่
 - 4) มีผลต่อการทำงานของท่อไข่
 - 5) การยับยั้งการผ่านเข้าช่องคลอดของเซลล์สืบพันธุ์เพศชาย
8. ยาในข้อใดยอมรับให้ใช้ในประเทศไทยในการเป็นยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน
 - 1) levonorgestrel ขนาด 0.75 มก.
 - 2) norgestrel ขนาด 1.50 มก.
 - 3) ulipristal acetate ขนาด 30 มก.
 - 4) mifepristone ขนาด 2 มก.
 - 5) misoprostol ขนาด 200 มก.
9. ยา ulipristal acetate ขนาด 30 มก. สามารถยับยั้งการตกไข่เมื่อรับประทานหลังจากมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ป้องกันภายในเวลากี่วัน
 - 1) 7 วัน
 - 2) 5 วัน
 - 3) 3 วัน
 - 4) 2 วัน
 - 5) 1 วัน

10. ข้อใดเป็นข้อบ่งชี้ของ ulipristal acetate

- 1) การเหนี่ยวนำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์
- 2) ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน
- 3) การรักษาเนื้องอกของมดลูก
- 4) การรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่
- 5) การรักษาภาวะเลือดออกจากมดลูก