

REVIEWS

MIFEPRISTONE : ONGOING ROLE OTHER THAN AN ABORTION PILL

Narumon Laohareungpanya

Central Instrumental Laboratory, Chulabhorn Research Institute, Laksi, Bangkok 10210, Thailand.

ABSTRACT

Mifepristone is well known as an abortion pill that has been used since 1988. It acts as a strong competitive antagonist of progesterone that is an important hormone for maintaining gestation. Administration of mifepristone will lead to blastocyst detachment, increase sensitivity of myometrium to prostaglandin, ripen the cervix and result in pregnancy termination. Mifepristone also has other interesting benefits in treating many diseases that primarily affect women. It has been used to treat breast and ovarian cancer, tumor in brain, endometriosis and Cushing's syndrome. The legislation of mifepristone is expected to be an urgent problem in the future for Thai FDA committee. To permit this drug available in Thailand, its pharmacological actions must be concerned with moral and legal vision in Thai people together with the set up of protection process on drug abuse.

Key words : mifepristone, antiprogesterin, abortion pill

Mifepristone : บทบาทอื่นในอนาคตนอกจากเป็นยาทำแท้ง

นฤมล เลหาเรืองปัญญา

ห้องปฏิบัติการเครื่องมือรวม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ หลักสูตร 10210

บทคัดย่อ

Mifepristone เป็นยาเม็ดทำแท้งที่ใช้กันมานานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 ยานี้มีฤทธิ์เป็น antiprogesterone จึงทำให้การฝังตัวของตัวอ่อนทารก (blastocyst) ในระยะแรกที่ต้องอาศัยฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนดำเนินต่อไปไม่ได้ เกิดการลอกหลุดแท้งออกมา แต่เนื่องจากได้มีการศึกษาพบว่าฤทธิ์ของยา mifepristone นี้มีประโยชน์ในการรักษาโรคอื่นๆมากมายที่มักจะเกิดกับสตรีได้มากมาย เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ เนื้องอกสมอง เยื่อบุมดลูกเจริญผิดที่ และ Cushing's syndrome ดังนั้นจึงอาจจะทำให้เกิดความพยายามที่จะนำเอายานี้เข้ามาใช้ในประเทศไทยอย่างถูกกฎหมายในแง่การรักษาโรคสตรีอื่นๆ และพิจารณาใช้เป็นยาที่มีบทบาทในการป้องกันการตั้งครรภ์แทนการทำแท้งในไม่ช้า ในการพิจารณาให้มียา mifepristone ใช้อย่างถูกกฎหมายนั้นคงต้องคำนึงถึงทัศนคติและการยอมรับผลของยานี้ทางด้านจริยธรรมและกฎหมายของไทย รวมทั้งจะต้องมีการจัดตั้งมาตรการป้องกันไม่ให้มีการใช้ยานี้อย่างผิดวัตถุประสงค์ในการรักษาอีกด้วย

คำสำคัญ : mifepristone, antiprogesterone, ยาเม็ดทำแท้ง

บทนำ

Mifepristone เป็นยาเม็ดทำแท้งที่รู้จักกันในชื่อเดิมว่า RU486 ในขณะนี้ เป็นยาที่ FDA (Food and Drug Administration) ของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้มีการผลิตและจำหน่ายในประเทศได้อย่างถูกต้องตามกฎหมายตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2000 โดยผู้คิดค้นยานี้คือ Dr. Etienne-Emile Baulieu แห่งบริษัท Roussel-Uclaf¹ ในประเทศฝรั่งเศส ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 และเริ่มผลิตที่ประเทศฝรั่งเศสเพื่อจำหน่ายเมื่อปี ค.ศ. 1988 แม้จะพบว่ามียาที่ใช้อย่างนี้เป็นจำนวนถึง 200,000 กว่าคนทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งสตรีในประเทศทางแถบยุโรป สหรัฐอเมริกา และจีน แต่เนื่องจากข้อบ่งชี้ของการใช้ mifepristone เป็นสิ่งที่ขัดต่อความรู้สึกทางด้านจริยธรรมและศีลธรรมของบุคคลเป็นจำนวนมาก จึงทำให้ยานี้กว่าจะเป็นที่ยอมรับในทางกฎหมายของทางการสหรัฐอเมริกาก็กินเวลานานถึง 20 ปี สำหรับประเทศไทยในปัจจุบันยังไม่มีกฎหมายอนุญาตให้ใช้ยานี้ แต่ในไม่ช้า ปัญหาในการที่จะตัดสินใจยอมรับยานี้ให้เข้ามาในสังคมไทยหรือไม่ก็อาจจะเกิดขึ้นได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

Mifepristone^{1,2} เป็นยาเม็ดทำแท้งที่จะต้องใช้ร่วมกับยาที่มีสาร prostaglandin เพื่อทำให้เกิดการแท้งโดยสมบูรณ์ โดย mifepristone หรือ RU486 นี้มีลักษณะเป็นสเตอรอยด์ฮอร์โมนที่เป็นอนุพันธ์ของ 19-norprogesterone norethindrone ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนใน

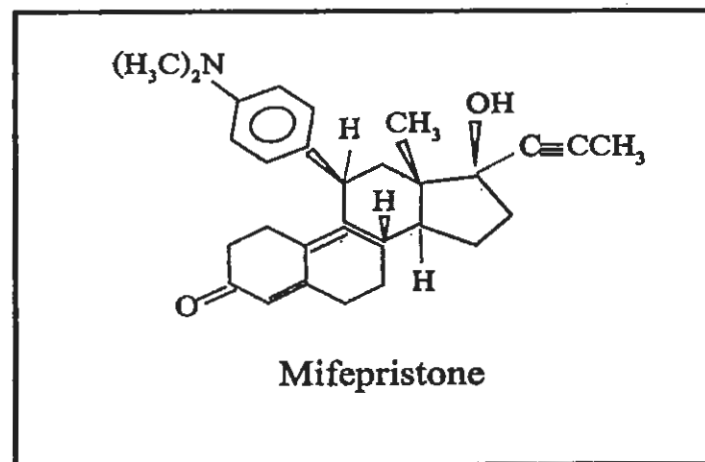
ธรรมชาติ และยังสามารถจับกับ progesterone receptor ได้ดีกว่า ด้วยเหตุนี้ RU486 จึงเป็น strong competitive receptor antagonist ของโปรเจสเตอโรน โดยที่โปรเจสเตอโรนนั้นเป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการที่จะทำให้การตั้งครรภ์ดำเนินต่อไปได้จนกระทั่งคลอด เนื่องจากฮอร์โมนนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของมดลูกและการลอกหลุดตัวของตัวอ่อนจากเยื่อบุมดลูกซึ่งเป็นพื้นที่ที่ตัวอ่อนฝังตัวและได้รับอาหารจากมารดา ดังนั้น mifepristone ซึ่งเป็น antiprogesterone จึงมีผลทำให้ตัวอ่อนทารกลอกหลุดออกมา โดยทำให้เกิด down-regulation ของ progesterone-dependent gene ซึ่งเป็นการขัดขวางการสร้างและการทำงานของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนต่อผนังมดลูก

Mifepristone เป็นยารับประทานที่ออกฤทธิ์ได้ดี ยานี้จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดไปจับกับอัลบูมินและ $\alpha 1$ -acid glycoprotein ถูกเมตาบอลิซึมที่ตับโดย cytochrome P450 (CYP3A4 isoenzyme) ได้เป็นสารอนุพันธ์ mono และ di-demethylated ซึ่งเป็นตัวออกฤทธิ์ที่สำคัญ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 20-40 ชั่วโมง เนื่องจากมีการดูดซึมกลับเข้าทางระบบ enterohepatic circulation ด้วย ยานี้จะถูกขับออกจากร่างกายอย่างช้าๆ โดยพบว่าประมาณ 15% ของ mifepristone ที่ได้รับเข้าไปจะถูกขับออกทางอุจจาระ

ส่วน prostaglandin²⁻⁶ ที่นิยมใช้ร่วมกับ mifepristone คือยา misoprostol (Cytotec[®]) ซึ่งเป็น 15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl-PGE₁ เนื่องจากมี

ฤทธิ์ที่ไม่รุนแรง ออกฤทธิ์ได้มากกว่า 80% เมื่อรับประทาน และเป็นยาที่เป็นที่ยอมรับในการรักษาโรคกระเพาะอยู่แล้ว โดย prostaglandin เป็นสารที่จะกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบของมดลูกให้มีการเคลื่อนไหว⁶ ดังนั้น

หลังจากที่ mifepristone ไปทำให้ตัวอ่อนลอกหลุดแล้ว misoprostol ก็จะทำให้มดลูกบีบรัดตัวมากขึ้น สามารถขับเอาสิ่งที่อยู่ในมดลูกออกมาทำให้การแท้งเกิดขึ้นโดยสมบูรณ์



รูปที่ 1 ภาพโครงสร้างทางเคมีของสาร mifepristone (คัดลอกจาก Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996:1430.)

วิธีการใช้^{2,7}

ยานี้เหมาะสำหรับใช้ทำให้เกิดการแท้งสำหรับการตั้งครรภ์ในช่วงต้นๆ เท่านั้น คือในช่วงไม่เกิน 7 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ หรือจนถึง 63 วันนับจากวันที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้าย จึงจะได้ผลสมบูรณ์ (92-95%) โดยสตรีสามารถรับประทานยานี้ได้ในความดูแลของแพทย์ในทันทีที่ทราบว่าการตั้งครรภ์ โดยรับประทานยาที่มีสาร mifepristone ก่อนในขนาด 600 mg สำหรับผู้ใหญ่ หลังจากที่ได้รับประทานยานี้แล้วหญิงส่วนใหญ่จะมีเลือดออกมาเล็กน้อยในวันที่

รับประทาน หลังจากนั้นอีก 48 ชั่วโมงจึงรับประทานยา misoprostol 0.4 mg ตามเข้าไป (เว้นแต่เมื่อได้รับการตรวจว่าการแท้งเกิดสมบูรณ์แล้วด้วย ultra-sonography scan อาจจะไม่ต้องรับประทานยา misoprostol นี้ อีก) ยา misoprostol จะออกฤทธิ์ภายใน 4-6 ชั่วโมง ทำให้มีเลือดออกจากมดลูกมากขึ้น ซึ่งอาจนานถึง 10-12 วัน หลังจากนั้นให้ไปพบแพทย์เพื่อตรวจดูว่าการแท้งนั้นเกิดอย่างสมบูรณ์หรือไม่ ประมาณวันที่ 14 หลังเริ่มรับประทานยา

อาการข้างเคียงอันเนื่องจากการใช้ยา^{1,7}

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือมีอาการปวดท้องเกร็งแบบปวดประจำเดือน ซึ่งสามารถรับประทานยาแก้ปวดบรรเทาอาการได้ แต่ต้องระวังหากใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือแม้แต่ antispasmodics ทั่วไป เนื่องจากอาจจะไปรบกวนประสิทธิภาพของ mifepristone และ misoprostol ได้ นอกจากนี้ อาจพบมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หัวใจเต้นผิดปกติ หรือท้องร่วง ซึ่งเป็นฤทธิ์ของ prostaglandin (misoprostol) ที่พบในสตรีบางคน แต่ในรายที่มีเลือดออกมากผิดปกติ จะต้องไปพบแพทย์เพื่อรับการรักษาต่อ

ข้อควรระวังในการใช้ยา^{1,3,7}

ยานี้ไม่เหมาะที่จะใช้กับหญิงที่มีปัญหาการแข็งตัวของเลือดไม่ดี มีการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติเรื้อรัง มีการตั้งครรภ์นอกมดลูก ในหญิงที่ได้รับการรักษาด้วยสาร steroid มาเป็นเวลานานๆ หรือในหญิงที่มีการตอบสนองอย่างรุนแรงต่อสาร prostaglandin

ข้อบ่งชี้ทางเภสัชวิทยาของ mifepristone ในการรักษาโรคอื่นๆ ที่กำลังศึกษา⁸

เพื่อให้เกิดการยอมรับยานี้ง่ายขึ้นในสังคม การศึกษาฤทธิ์ของ mifepristone ในการรักษาโรคอื่นๆ ที่มีอัตราการเกิดของโรคสูงในสตรีจึงเป็นที่สนใจอย่างมาก โดยได้มีการศึกษาพบว่า mifepristone มีประโยชน์ในการรักษาโรคต่างๆ ต่อไปนี้

1. ใช้รักษามะเร็งที่เต้านมและรังไข่^{9,10} ได้มีการทดลองใช้ mifepristone ในการรักษามะเร็งที่เต้านมในลักษณะเป็นยาเดี่ยว

หรือเป็นยาที่ใช้ร่วมกับยา tamoxifen พบว่ายานี้สามารถทำให้กลุ่มเซลล์มะเร็งมีขนาดเล็กลง อีกทั้งยังช่วยบรรเทาอาการปวดที่เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปสู่กระดูกได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า mifepristone สามารถลดการขยายตัวของเซลล์มะเร็งที่รังไข่ได้อีกด้วย

2. ใช้รักษาเนื้องอกที่สมอง ที่เรียกว่า meningiomas¹¹⁻¹³ เนื่องจากการเติบโตของเนื้องอกชนิดนี้ต้องอาศัยฮอร์โมน estrogen และ progesterone ดังนั้นจึงได้มีการทดลองใช้ mifepristone รักษาโรค meningiomas ร่วมกับการผ่าตัด โดยกลุ่มของ Dr. Grunberg ที่มหาวิทยาลัย Southern California School of Medicine ซึ่งพบว่าการรักษาได้ผลดี

3. ใช้รักษาเนื้องอกมดลูกชนิด fibroid (fibroid tumors) และภาวะเยื่อเมมดลูกงอกผิดที่ (endometriosis)^{13,14} เนื่องจาก mifepristone มีคุณสมบัติเป็น non-competitive anti-estrogen อยู่ด้วย จึงได้มีการทำ clinical trials พบว่ายานี้สามารถลดขนาดของก้อนเนื้องอกได้ และผู้ป่วยทนต่อยา mifepristone ได้ดี

4. ใช้รักษา Cushing's syndrome^{15,16} เนื่องจากพบว่า mifepristone สามารถจับกับ glucocorticoid receptors ทั่วร่างกายได้ ยานี้จึงมีคุณสมบัติเป็น anti-glucocorticoid ซึ่งไปทำให้ฮอร์โมน cortisol จับกับ receptors และออกฤทธิ์ไม่ได้ ดังนั้น National Institutes of Health (NIH) และมหาวิทยาลัยแพทย์ Stanford ในสหรัฐอเมริกาจึงทดลองใช้ mifepristone รักษาผู้ป่วย Cushing's syndrome ที่มีอาการหนัก

มาก พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังได้รับยานี้ นอกจากนี้ในอนาคตยังมีแผนการใช้ยา mifepristone นี้ในการรักษาโรคอื่นๆ ที่ฮอร์โมน cortisol อาจมีบทบาทในการทำให้เกิดโรค¹⁷ เช่น HIV, โรคซึมเศร้า, โรคพิษสุราเรื้อรัง, เบาหวาน, multiple sclerosis, Parkinson's และ Alzheimer's อีกด้วย

ข้อแตกต่างของการใช้ยา "Morning-After" Pill กับ Mifepristone¹

"Morning-after" pill เป็นยาคุมฉุกเฉินที่ใช้หลังมีเพศสัมพันธ์ไม่เกิน 24-72 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ได้ 75-85% ยานี้เป็นยาที่ประกอบด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสตินผสมกันในขนาดสูง หรือเป็นยาที่มีฮอร์โมนโปรเจสตินเพียงอย่างเดียว โดยฤทธิ์ของยานี้จะไปทำให้การตกไข่ช้าลงกว่าเดิม หรือขัดขวางการปฏิสนธิโดยทำให้เมือกในช่องนำไข่ข้นขึ้นจึงทำให้อสุจิและไข่เคลื่อนที่เข้าหากันลำบาก หรือขัดขวางการฝังตัวของไข่ที่ผสมแล้วบนผนังมดลูก โดยไข่ที่ได้รับการผสมแล้วนี้จะยังไม่แบ่งตัวเป็นตัวอ่อนชัดเจน

ยาคุมฉุกเฉินนี้จะถูกใช้ในกรณีที่ต้องการความแน่ใจว่าจะไม่มีการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น แต่ยา mifepristone นั้นจะใช้เมื่อแน่ใจว่ามีการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นแล้ว ดังนั้นการยอมรับยา "morning-after" pill ในด้านกฎหมายและศีลธรรมจึงเกิดง่ายกว่า แต่เมื่อดูทางด้านกลไกการออกฤทธิ์ของยา "morning-after" pill ในการขัดขวางการฝังตัวของไข่ที่ได้รับการ

ผสมแล้วบนผนังมดลูก จะเห็นว่าฤทธิ์ของยาคุมฉุกเฉินนั้นเกือบไม่แตกต่างจากยา mifepristone เลย จุดนี้เองที่ทำให้กลุ่มเรียกร้องสิทธิสตรีในสหรัฐอเมริกาอ้างว่าการใช้ยา mifepristone เป็นเพียงการใช้เพื่อคุมกำเนิดภายหลังมีเพศสัมพันธ์เหมือนกัน

ปัญหาการยอมรับยา Mifepristone เข้ามาในสังคมไทย

การยอมรับยาทำแท้งนี้ในสังคมไทยคงเป็นเรื่องยาก แต่ปัญหาการยอมรับยาเม็ดทำแท้งนี้ดูเหมือนจะมีปัญหาอยู่ที่เฉพาะยา mifepristone เพียงขนาดเดียวเท่านั้น เพราะยา misoprostol หรือ Cytotec[®] ที่ใช้ร่วมกับ mifepristone ซึ่งมีฤทธิ์ต่อมดลูกด้วยนั้นมีความวางขายทั่วไปตามร้านขายยาอยู่แล้วในแง่เป็นยาที่ใช้รักษาและป้องกันโรคกระเพาะอาหาร และเนื่องจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา mifepristone ไม่ได้มีเพียงการหยุดการตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียว แต่ยังมียุทธในการรักษาโรคอื่นๆ ที่น่าสนใจอีกด้วย ดังนั้นถ้ามีการพยายามให้ยอมรับยา mifepristone นี้เข้ามาในประเทศไทย ก็คงเป็นเรื่องที่เราจะต้องตัดสินใจว่าจะยอมรับให้มีการใช้ยานี้ในรูปแบบไหน และจะควบคุมไม่ให้เกิดการใช้ยานี้ผิดวัตถุประสงค์ได้อย่างไร ซึ่งคงต้องพิจารณารวมถึงยา Cytotec[®] ที่ได้มีการอนุญาตไว้ก่อนแล้วด้วย และถ้าในอนาคตจะมีการอนุญาตให้ใช้ยานี้เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์เหมือนประเทศสหรัฐอเมริกาและในยุโรปที่กำลังศึกษาอยู่¹⁸ ก็จะต้องพิจารณาถึงข้อมูลความรู้ในด้านต่างๆ หลายแง่มุมประกอบด้วย เช่น

1. ในด้าน Embryology¹⁹ อสุจิผสมกับไข่ที่บริเวณท่อนำไข่และใช้เวลาประมาณ 12 ชั่วโมงเกิดเป็น zygote ซึ่งจะแบ่งตัวจนได้เป็น morula มีขนาดประมาณ 0.14 mm เคลื่อนไปสู่มดลูกภายในเวลา 5-7 วัน เพื่อฝังตัวกับเยื่อมดลูกในลักษณะของตัวอ่อนทารก และสร้าง chorion ขึ้นเพื่อสร้างรกในสัปดาห์ที่ 2 จากนั้นตัวอ่อนในมดลูกจะแบ่งตัวเปลี่ยนจากลักษณะจานแบนๆเป็นรูปรีๆ คล้ายโล่ เรียกว่า embryonic disc ในสัปดาห์ที่ 3 และในสัปดาห์ที่ 4 ก้อนเซลล์จะโตขึ้นและเริ่มคอดเว้าตรงกลางแยกเป็นส่วนๆที่จะโตไปเป็นศีรษะ แขน ขา ในสัปดาห์ที่ 5 จนเริ่มเห็นเหมือนตัวเด็กในสัปดาห์ที่ 8 และเจริญต่อเป็นตัวเด็กที่เกือบสมบูรณ์ในสัปดาห์ที่ 19 จากข้อมูลความรู้นี้ก่อให้เกิดปัญหาโต้เถียงกันว่าตัวอ่อนที่เกิดจากไข่ก่อนสัปดาห์ที่ 8 ควรจะถือว่าเป็นมนุษย์หรือไม่

2. ในทางการแพทย์ การทำแท้งคือการทำลายชีวิตทารกในครรภ์ ดังนั้นปัญหา คือ ตัวอ่อนในช่วง 7 สัปดาห์ซึ่งมีลักษณะเป็นกลุ่มก้อนเซลล์จะถือว่าเป็นทารกหรือไม่ ถ้าไม่ใช่ตัวทารก การใช้ยา mifepristone ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในช่วงตัวอ่อนมีอายุไม่เกิน 7 สัปดาห์ก็น่าจะเหมือนกับการใช้ยา "morning-after" pill ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันมากในประเทศไทยอยู่แล้ว

3. ในด้านกฎหมาย²⁰ การทำแท้งหมายถึงการทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงก่อนอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ และการทำแท้งมีความผิดทั้งผู้ลงมือกระทำและผู้ให้กระทำ

ตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 301 และ 302 ยกเว้นถ้าการทำแท้งนั้นเป็นการกระทำของแพทย์เนื่องจากสตรีนั้นตั้งครรภ์เพราะถูกข่มขืน หรือในกรณีที่การตั้งครรภ์ต่อไปนั้นอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพร่างกายและจิตใจของมารดาตามมาตราที่ 305 ดังนั้นจึงทำให้การใช้ยา mifepristone ดูเหมือนว่าจะต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของแพทย์เพียงอย่างเดียว แม้ว่าจะใช้ยา mifepristone ในแง่การรักษาโรคด้านอื่นๆก็ตาม ซึ่งแม้ในประเทศสหรัฐอเมริกาเองการใช้ยานี้ในหญิงนั้นจะต้องลงนามใน "patient agreement" ก่อนเสมอ

4. ในด้านพุทธศาสนา²¹⁻²³ "ชีวิตคือกลลรูป ที่เกิดพร้อมด้วยปฐมจิต (ปฏิสนธิจิต) และการสิ้นชีวิตของมนุษย์นั้นนับตั้งแต่กลลรูปเป็นต้นไป" โดยหลังจากที่ไข่ผสมกับอสุจิจะเกิดเป็นกลลรูปในช่วง 7 วันแรก (หยาดน้ำใสขนาดเท่าที่ติดอยู่บนขนจามรีหลังจากที่เอาจุ่มน้ำมันงาแล้วสลัดทิ้งไปเจ็ดครั้ง) จากนั้นกลลรูปจะเปลี่ยนเป็นอัมพพะ(เศษน้ำล้างเนื้อ) จากอัมพพะจะเปลี่ยนเป็นเปลิ (ชิ้นเนื้อ) จากเปลิจะเปลี่ยนเป็นฉนะ (ก้อน) แล้วฉนะจะเกิดปัญจสาขาและเกิดผสมชนเลืบท่อๆมา จนกลายเป็นมนุษย์ที่สมบูรณ์ ดังนั้นความเป็นมนุษย์ในศาสนาพุทธจึงนับตั้งแต่กลลรูปเป็นต้นไป ทำให้การใช้ยา mifepristone หรือ "morning-after" pill เพื่อหยุดการตั้งครรภ์จากไข่ที่ได้รับการผสมแล้วถือเป็นการทำลายชีวิตแน่นอน

เอกสารอ้างอิง

- Williams CL, Stancel GM. Estrogens and progestins. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996; 1411-1437.
- Bygdeman M, Gemzell DK, Marions L, et al. Pregnancy termination. *Steroids* 2000; 65: 801-805.
- Graves CR. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996; 942-943.
- Brunton LL. Agent for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996; 913-914.
- Foote EF, Lee DR, Karim A, et al. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patient with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 384-389.
- Peron N. The progestins. In: Goldzieher JW, editors. *Pharmacology of the contraceptive steroid*. New York: Raven Press, 1994; 5-19.
- RU 486 the abortion pill. Childbirth by Choice Trust, 1996 *Updated January 2001*; <http://www.cbctrust.com/RU486.96>.
- The Feminist Majority Foundation Reports on Mifepristone; <http://www.feminist.org/gateway/ru486.96one>
- Klijn JG, Setyono-Han B, Sander HJ, et al. Pre-clinical and clinical treatment of breast cancer with antiprogesterins. *Hum Reprod* 1994; 9 (Supp 1): 181-189.
- Rocereto TF, Saul HM, Aikins JA Jr, et al. Phase II study of mifepristone (RU486) in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 429-32.
- Grunberg SM. Role of antiprogesterational therapy for meningiomas. *Hum Reprod* 1994; 9 (Supp 1): 202-207.
- Kyritsis AP. Chemotherapy for meningiomas. *J Neuro Oncol* 1996; 29: 269-72.
- Kettel M, Murphy AA, Morales AJ, et al. Clinical efficacy of the antiprogesterone RU 486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1994; 9 (Supp 1): 116-120.
- Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the anti-progesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 513-517.
- Nieman LK, Chrousos GP, Kellner C, et al. Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Endocrinol Metab* 1985; 61: 536-540.
- Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, et al. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3568-3573.
- Refaeli Y, Levy DN, Weiner DB. The glucocorticoid receptor type II complex is a target of the HIV-1 vpr gene product. *Proc Natl Acad Science, USA* 1995; 92: 3621-3625.
- Hapangama DK, Brown A, Glasier AF, et al. Feasibility of administering mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Hum Reprod* 2001; 16: 1145-1150.
- Lewis R. The stages of human prenatal development. In: Life, 2nd. Dubuque: WM C Brown Publishers, 1995: 217-228.
- ประมวลกฎหมายอาญา มาตรา 301, 302, และ 305. <http://203.152.23.33/law/text/lawpub/lawm006/text80.htm>
- พระไตรปิฎก ยักขสังยุต อินทกสูตรที่ 1 สังยุตต-นิกาย สดากวรรค 15/803.
- พระไตรปิฎก ชราสูตรนิกายที่ 6 ขุททกนิกาย มหานิทเทส 21/183.
- พระธรรมปิฎก (ป.อ. ปยุตโต). ทำแท้งบาปหรือไม่ในทัศนะพุทธศาสนา. ปาฐกถาธรรม. จัดโดย ชุมนุมพุทธธรรมศิริราช ณ โรงพยาบาลศิริราช วันที่ 25 กุมภาพันธ์ 2536.