คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ บริษัท โอลิค (ประเทศไทย) จำกัด
เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

Today's game changer:
What's Novel Native Estrogen E4 with DRSP?

วันที่ 10 พฤษภาคม 2566

ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยายโดย
รศ.นพ. ประสงค์ ตันมหาสมุทร
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

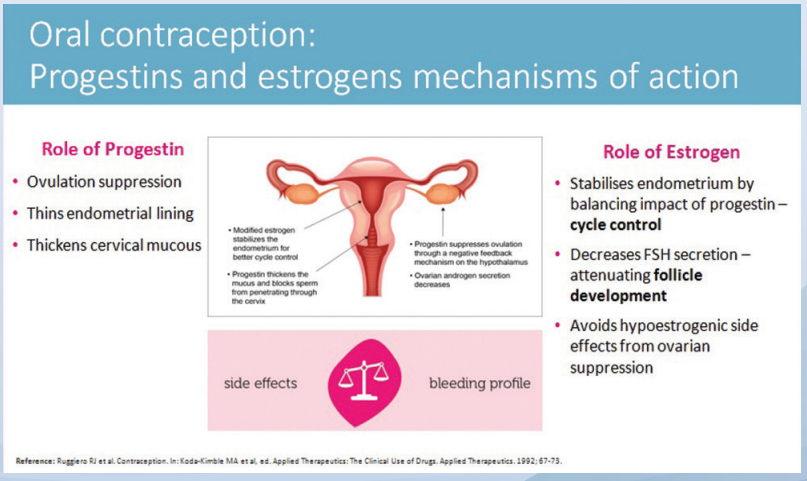
บรรยายโดย
รศ.พญ. ธันยารัตน์ วงศ์วนานุรักษ์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เมดิคอลไทม์ MEDICALTIME

วิวัฒนาการของยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม กลไกและการออกฤทธิ์

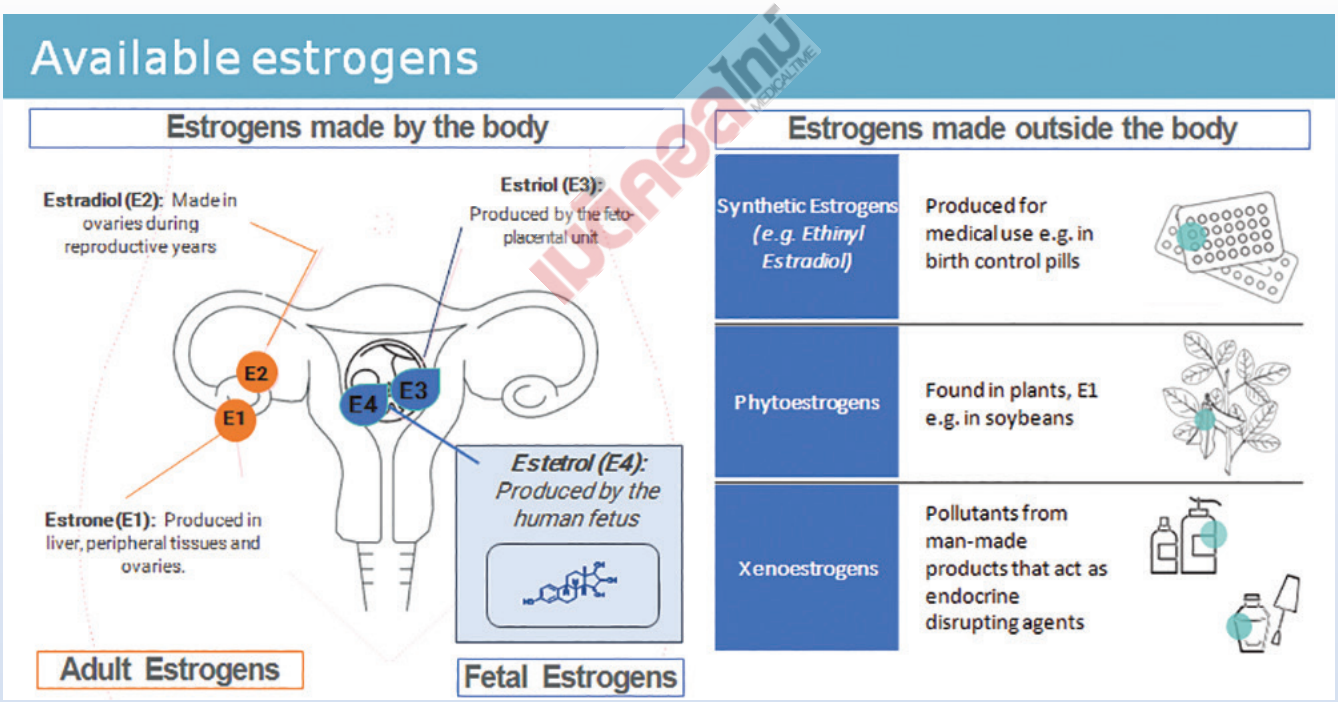
รศ.พญ. ธันยารัตน์ วงศ์วนานุรักษ์

ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม เป็นยาคุมกำเนิดที่รวมกันระหว่างฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเทอโรนสังเคราะห์ (โปรเจสติน) โดยกลไกการออกฤทธิ์หลักมาจากโปรเจสตินช่วยยับยั้งการตกไข่และทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกไม่เหมาะสมสำหรับการฝังตัวของตัวอ่อน นอกจากนั้น ยังเพิ่มมูกที่ปากมดลูกขัดขวางการเคลื่อนที่ของอสุจิ เอสโตรเจนทำหน้าที่เสริมโปรเจสตินเท่านั้น ยับยั้ง FSH ฮอร์โมนที่ช่วยในการตกไข่ ทำให้การออกฤทธิ์มีประสิทธิภาพมากขึ้น และยังช่วยไม่ให้เยื่อบุโพรงมดลูกฝ่อบางมากเกินไป (endometrial stabilizer) ซึ่งเป็นผลจากโปรเจสตินเพื่อทำให้มีรอบระดูตามรอบของยาคุมกำเนิด ไม่ให้มีเลือดออกกะปริดกะปรอย

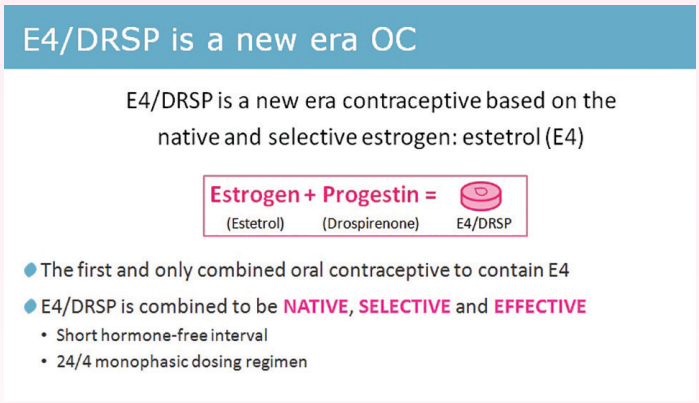


วิวัฒนาการของยาคุมกำเนิดชนิดเม็ดเริ่มมาตั้งแต่ปี ค.ศ.1960 ชนิดแรกเรียกว่า Enovid เอสโตรเจนที่ใช้ คือ mestanol หลังจากนั้นได้เปลี่ยนมาเป็น ethinyl estradiol (EE) จนถึงปัจจุบัน ในปี ค.ศ. 1970 พบเส้นเลือดอุดตันมากขึ้นในกลุ่มที่ได้ยา จึงมีการปรับเปลี่ยนขนาดของเอสโตรเจนหลาย ๆ ขนานในแผงเดียว เรียกว่า biphasic หรือ triphasic หลังจากนั้นอีก 10 ปี ได้มีการลดขนาดของ EE ลงในปี ค.ศ.1990 โดยลดลงเหลือ 15-35 ไมโครกรัม เป็นกลุ่ม low dose หรือ ultra-low dose pills และในปี ค.ศ.2000 ได้พัฒนาจากยาคุมกำเนิดแผงละ 21-28 เม็ด ให้รับประทานยายาวนานขึ้น เรียกว่า extended หรือ continuous regimen โดยรับประทานนาน 3 เดือนต่อเนื่อง และพัฒนาโปรเจสตินจนปัจจุบันอยู่ที่ 4th generation ในปี ค.ศ.2010 ได้มีเอสโตรเจนตัวใหม่ คือ E2 estradiol and Estradiol valearate (EV) มาใช้ จนกระทั่งปี ค.ศ.2016 มีการนำ Estetrol (E4) มาเป็นส่วนประกอบของยาคุมกำเนิดแบบเม็ดชนิดฮอร์โมนรวม จะเห็นได้ว่าวิวัฒนาการของการคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมจากอดีตถึงปัจจุบัน ปริมาณของเอสโตรเจนจะลดลงเรื่อย ๆ ปัจจุบันขนาดต่ำสุดที่ 15 ไมโครกรัม ที่ใช้บ่อยเป็น low dose pill ที่ 30-35 ไมโครกรัม ส่วนโปรเจสตินแบ่งตาม generation 1st-4th ได้แก่ 19-Nortestosterone, 17 alphahydroxy-progesterone, 19-Norprogesterone และ 17 apha-Spirol derivative (Drospirenone) ตามลำดับ ซึ่ง Drospirenone (DRSP) ตัวล่าสุดออกฤทธิ์ได้ใกล้เคียงโปรเจสตินธรรมชาติมากที่สุด คือ Progestogenic, anti-androgenic and anti-mineralocorticoid และยังออกฤทธิ์ต้าน Glucocorticoid

ยาคุมกำเนิดแบบเม็ดชนิดฮอร์โมนรวมมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น มีสิวขึ้น น้ำหนักเพิ่ม ซึ่งปัจจุบันยาคุมกำเนิดชนิดใหม่ ๆ ได้พัฒนาเพื่อลดผลกระทบดังกล่าว ทำให้ปัจจุบันมีการใช้กันอย่างกว้างขวางอยู่ที่ร้อยละ 84.5 และมีอัตราการหยุดใช้ต่ำที่ร้อยละ 29.2 สาเหตุที่หยุดใช้ส่วนใหญ่เกิดจากผลข้างเคียงของปริมาณเอสโตรเจนที่เป็นส่วนประกอบ เช่น คลื่นไส้อาเจียน ท้องอืด หรือคัดตึงเต้านม โดยมีการศึกษาพบว่า ยิ่งปริมาณเอสโตรเจนมากเท่าไรยิ่งเพิ่มผลข้างเคียงดังกล่าวมากขึ้น ยาคุมกำเนิดที่ดี คือ คุมกำเนิดได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลจากเอสโตรเจนที่รุนแรง คือ venous thromboembolism (VTE) โดยเอสโตรเจนมี 4 ชนิด ในปัจจุบัน ได้แก่ Estrone (E1) สร้างจากรังไข่และไขมันตามร่างกาย, 17 beta-estradiol (E2) สร้างจากรังไข่, Estriol (E3) และล่าสุด คือ Estetrol (E4) ซึ่งสร้างมาจากตับของทารกในครรภ์ มี haft-life ที่ยาว 24-32 ชั่วโมง แต่มี Potency อ่อนกว่า E2 ประมาณ 100 เท่า



Estetrol ออกฤทธิ์แตกต่างจากเอสโตรเจนชนิดอื่น โดยปกติเอสโตรเจนชนิดอื่น ๆ จะจับกับ Estrogen receptor ชนิดแอลฟ่า (ERα) ทั้งที่ nuclear ERα และ membrane ERα แต่ E4 จะออกฤทธิ์แตกต่างกันในแต่ละเนื้อเยื่อ โดยจะออกฤทธิ์กระตุ้นเมื่อจับกับ nuclear ERα ซึ่งส่งผลดีต่อช่องคลอด เยื่อบุโพรงมดลูก กระดูก และระบบไหลเวียนโลหิต แต่ยับยั้งหรือไม่จับกับ membrane ERα จึงไม่ส่งผลเสียต่อตับ และเต้านม หรือมะเร็งเต้านม นอกจากนี้ จะไม่ค่อยมี drug interaction กับยาในกลุ่มที่ผ่านตับที่เกี่ยวข้องกับ cytochrome 450 enzymes ดังนั้น ตัวฮอร์โมน E4 จึงถือว่าเป็น a Native Estrogen with Selective actions in Tissues (NEST) โดยจะส่งผลดีที่เยื่อบุโพรงมดลูก ลดเลือดออกกะปริดกะปรอย ไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับหรือยาที่ผ่านตับ ส่งผลดีต่อเต้านม โดยออกฤทธิ์ต้านการกระตุ้นเนื้อเยื่อเต้านม E4 มี potency ค่อนข้างอ่อน เมื่อเทียบกับ EE หรือ E2 ทำให้ต้องใช้ขนาดปริมาณที่มากกว่า แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก E4 ไม่ต้องทำงานผ่านตับเนื่องจากเป็น end-product ของเอสโตรเจนแล้ว ดังนั้น ปริมาณที่มากขึ้นก็ไม่ส่งผลหรือกระตุ้นการทำงานของตับ เกิด free radical (carcinogenesis) มากเช่นเดียวกัน EE หรือ E2 และอีกทั้งยังมี half-life ที่ยาวนานกว่า



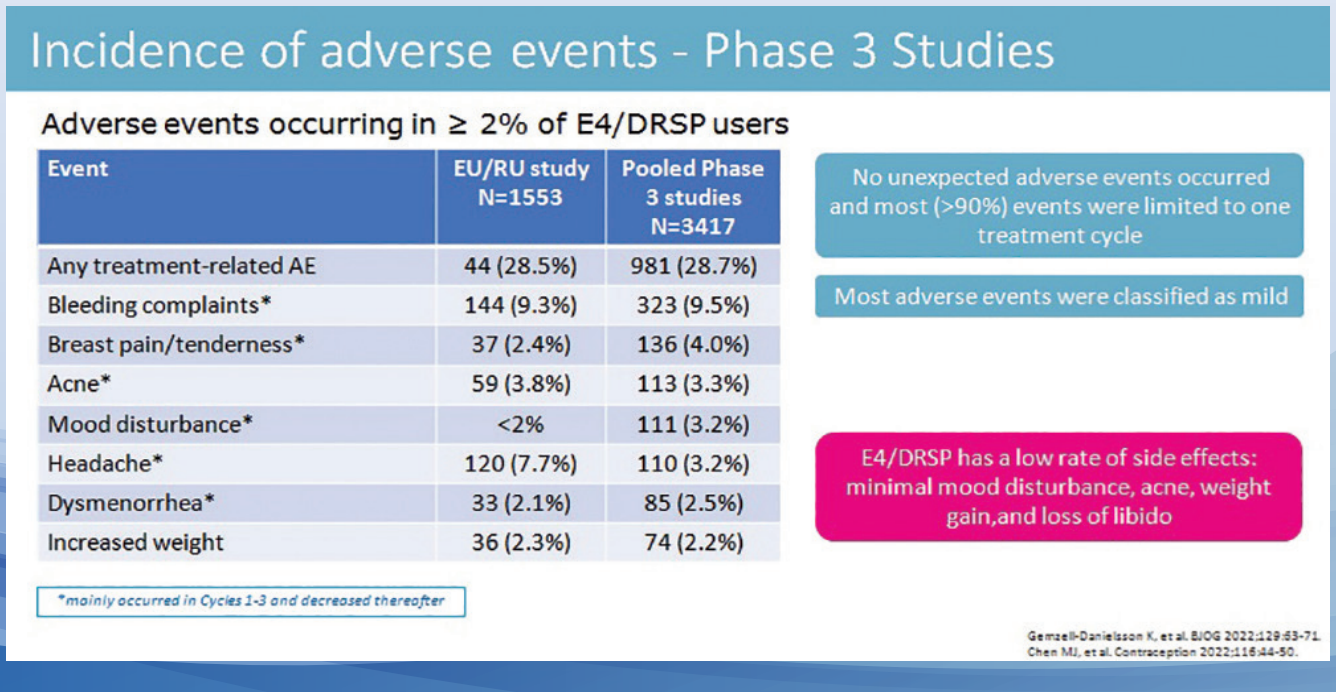
เมื่อนำเอา E4 รวมกับ Drospirenone (DRSP) เพื่อทำเป็นยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมซึ่งเป็นยาชนิดใหม่ ก็จะนำคุณสมบัติเด่น ๆ ของฮอร์โมนทั้ง 2 ชนิด มารวมอยู่ในยาชนิดเดียวกัน คือ ใกล้เคียงธรรมชาติมากที่สุด (Native) ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเนื้อเยื่อ (Selective) และมีประสิทธิภาพที่ดีในการคุมกำเนิด (Effective) โดยรูปแบบจะเป็นแบบ 24/4 monophasic หมายถึง มียาทั้งหมด 28 เม็ดต่อแผง เป็นเม็ดยาจริง ๆ 24 เม็ด เม็ดที่ไม่ออกฤทธิ์ 4 เม็ด ในเรื่องของการคั่งน้ำในร่างกายซึ่งเป็นปัญหาหลัก ๆ ของยาคุมกำเนิดเม็ดรวมชนิดอื่น ๆ แต่เนื่องจาก E4 ไม่ผ่านตับจึงไม่กระตุ้น renin-angiotensin system นอกจากนี้ DRSP มี anti-mineralocorticoid effect ทำให้ยับยั้งการเกิด water retention ในร่างกายของผู้รับยา รวมแล้วทำให้เกิดการคั่งน้ำในร่างกายลดลง ในเรื่องของการคุมกำเนิดมีการศึกษาในสตรีที่รับประทานเพื่อคุมกำเนิด 3,632 คน ติดตามการใช้มากกว่า 35,000 รอบระดู พบว่า สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้มากกว่าร้อยละ 98 โดยสรุปแล้ว เมื่อเอา E4 รวมกับ DRSP ก็จะทำให้ควบคุมรูปแบบของการมีรอบเดือนที่ดี กะปริดกะปรอยน้อยลงมาก รวมถึงประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดได้ดี ส่งผลถึงความพึงพอใจที่ดีต่อผู้ใช้

Clinical evidence phases II and III study

รศ.นพ. ประสงค์ ตันมหาสมุทร

Ovulation and Endometrial thickness (phases II) ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรปกติ 40 คน เปรียบเทียบการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดที่มีส่วนประกอบของโปรเจสตินเหมือนกัน (ใช้ DRSP) ต่างกันที่ชนิดของเอสโตรเจนระหว่าง E4 15 มิลลิกรัม กับ EE 20 ไมโครกรัม แล้วดูการตกไข่ 3 รอบ พบว่า กลุ่มที่ได้ E4 ยับยั้งการตกไข่ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้ EE โดยทั้ง 2 กลุ่ม มีเยื่อบุโพรงมดลูกที่บางลงไม่แตกต่างกัน และเมื่อหยุดใช้ยา ผู้ใช้สามารถกลับมาตกไข่ได้เร็วกว่าในกลุ่มที่ใช้ E4 คือ 15 วัน และในกลุ่ม EE ที่ 18 วัน สะท้อนการกด ovaries ชั่วคราว อย่างเหมาะสม

ในแง่ของ lipid profile มีการศึกษาใน phases II เทียบยา 3 กลุ่ม ได้แก่ E4 15 mg/DRSP 3 mg, EE 30 mcg/LNG 150 mcg และ EE 20 mcg/DSRP 3 mg พบว่า ในกลุ่มที่มีส่วนประกอบของ LNG มีการเพิ่ม LDL-C และลด HDL-C ตรงข้ามกับกลุ่มที่ใช้ DRSP ซึ่งจะลด LDL-C และเพิ่ม HDL-C อย่างชัดเจน นอกจากนี้แล้ว ในส่วนของระดับ triglyceride มีการเพิ่มในกระแสเลือดจากน้อยไปมาก ดังนี้ E4 15 mg/DRSP 3 mg, EE 30 mcg/LNG 150 mcg และ EE 20 mcg/DSRP 3 mg ตามลำดับ หลังจากนั้นมีการศึกษาใน phases III study ชื่อว่า FREEDOM study โดยติดตามยาวนาน 13 รอบประจำเดือน จะพบว่าระดับของ triglyceride ไม่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ใช้ E4 สอดคล้องกันทั้งหมดทั้งการศึกษาจากแถบยุโรป รัสเซีย สหรัฐอเมริกา และแคนาดา นอกจากนี้ ในการศึกษาดังกล่าวได้ดูในส่วนของ glucose metabolism/tolerance พบว่า E4 ไม่ส่งผลต่อระดับกลูโคส และ HbA_{1c} ที่ 6 เดือน และ 1 ปี จากการศึกษาที่ยุโรป และสหรัฐอเมริกา ในแง่การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของผู้ใช้ การศึกษา FIEATA trial, Phases II study เพื่อหาขนาดของ E4 ที่เหมาะสมร่วมกับการหาโปรเจสตินที่เหมาะสม พบว่า E4 15 mg ร่วมกับ DRSP ทำให้น้ำหนักขึ้นน้อยที่สุด จึงได้ยาสูตรนี้ในการพัฒนายาต่อไป ในส่วนผลกระทบต่อความดันโลหิต ซึ่งเป็นปัญหาหลัก ๆ ของการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม เนื่องจากไปกระตุ้น renin-angiotensin system ที่ตับ จึงได้มีการศึกษาเทียบยา 3 กลุ่ม ได้แก่ E4 15 mg/DRSP 3 mg, EE 30 mcg/LNG 150 mcg และ EE20 mcg/DSRP 3 mg พบว่า ในกลุ่มที่ใช้ E4 15 mg/DRSP 3 mg ส่งผลต่อระดับ angiotensinogen และ cortisol น้อยที่สุด



ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่สุดในการใช้ยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิดรับประทาน คือ VTE ซึ่งพบว่าจะเพิ่มขึ้นประมาณ 2-3 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไป โดยส่งผลต่อระบบ hmostasis-coagulation cascade ปัจจุบันมีการใช้ biomarker ที่สำคัญเพื่อช่วยในการประเมินความเสี่ยงในการเกิด VTE คือ Activated Protein C resistance (APCr) พบว่าเมื่อเทียบ 3 กลุ่มของผู้ใช้ยาคุมกำเนิดต่างชนิด กลุ่มที่ได้ E4/DRSP ให้ค่า nAPCsr น้อยที่สุดต่ำกว่ายาชนิดอื่น ๆ คือ เพิ่มขึ้นที่ 2.6 เท่า เมื่อเทียบกับคนปกติที่ไม่รับประทานยาคุมกำเนิด โดยจากการศึกษาค่า hemostasis parameters ทั้งหมดเปรียบเทียบในผู้ใช้ยา 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้ E4 15 mg/DRSP 3 mg, EE 30 mcg/LNG 150 mcg และ EE20 mcg/DSRP 3 mg พบว่า ในกลุ่มที่ใช้ E4/DRSP เปลี่ยนแปลงน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ EE/DRSP อย่างชัดเจน แต่ใกล้เคียงหรือน้อยกว่ากลุ่ม EE/LNG มี Meta-analysis พบว่า natural estrogen มีผลต่อการเพิ่ม VTE น้อยกว่า EE และโปรเจสตินที่ใช้ร่วมกับเอสโตรเจนก็มีผลเช่นกัน โดยพบว่า DRSP มีผลต่อการเกิด VTE ต่ำกว่าโปรเจสตินชนิดอื่น ๆ ข้อมูลจาก FREEDOM study phases III พบว่า มีผู้ที่เกิด VTE 1 ราย ในยุโรป จึงสรุปว่าพบ VTE rate 3.66/10,000 women-years อยู่ในระดับความเสี่ยงใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา คือ 1-5 /10,000 women-years หากดูในการศึกษาจากกลุ่มประชากรเดียวกันที่เปรียบเทียบยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิดต่าง ๆ พบว่า แทบจะไม่พบอุบัติการณ์การเกิด VTE เลยในกลุ่มที่ใช้ E4 15 mg/DRSP 3 mg แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นการศึกษา phases III ในจำนวนประชากรประมาณ 3,000 คน ดังนั้น จึงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมใน phases IV ในกลุ่มประชากรที่เพิ่มขึ้นอีกที

Venous Thromboembolic (VTE) Risk

Contraceptive	EE 10 µg/ NETA 1 mg	EE 13 µg/ SGA 150 µg	EE 30 µg/ LNG 120 µg	E4 15 mg/ DRSP 3 mg	E4 15 mg/ DRSP 3 mg
CHC route	Oral	Vaginal ring	Transdermal	Oral	Oral
Country	US	US	US	US/CA	EU/RU
Study years	2006-08	2006-09	2014-16	2016-18	2016-18
Number of subjects	1,683	1,143	2,031	1,524	1,553
• BMI ≥ 30 kg/m²	18%	Unknown (mean BMI 24.4 kg/m²)	35%	23%	13%
• VTE cases	3 (0.18%)	4 (0.35%)	4 (0.20%)	0	1 (0.06%)

Large phase 4 studies needed to confirm the phase 2 and 3 findings that suggest E4/DRSP use is associated with low clinical thrombosis risk

E4: Estetrol | **EE:** ethinylestradiol | **DRSP:** Drospirenone | **NETA:** Norethisterone acetate| **LNG:** Levonorgestrel | **SGA:** Segesterone acetate

Archer DF, et al. Obstet Gynecol. 2013;122:601-607.
Gemzell-Danielsson K, et al. Contraception. 2019;99(6):323-328.
Nelson AL, et al. Contraception 2021;103:137-143.
Creinin MD, et al. Contraception 2021;104:222-8.
Gemzell-Danielsson K, et al. BJOG 2022;129:63-71.

ในเรื่องรูปแบบของการมีประจำเดือนในขณะที่ใช้ยา (Scheduled bleeding) จาก FIESTA study Phases II พบว่า ในขนาดยาที่เหมาะสม คือ E4 15 mg/DRSP 3 mg มี unscheduled bleeding น้อยที่สุด และทำให้เกิด withdrawal bleeding ได้ดีที่สุด เมื่อร่วมกับโปรเจสติน ชนิด DRSP มีการรวบรวมข้อมูลตีพิมพ์ในการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานดู schedule bleeding พบว่า สูงถึงร้อยละ 90 ส่วน unscheduled bleeding จะสูงในช่วงแรกประมาณร้อยละ 23-30 ลดลงเหลือร้อยละ 13-17 ส่วนเมื่อรับประทานแล้วไม่มีประจำเดือนพบได้ประมาณร้อยละ 10 ซึ่งโดยรวมแล้วอาจจะควบคุมประจำเดือนได้ดีกว่าชนิดอื่น ๆ จากการศึกษาของ FREEDOM trial พบว่าคนไข้ค่อนข้างพอใจในการใช้ มีผลข้างเคียงที่รายงานประมาณร้อยละ 28 มีอัตราหยุดการใช้ต่ำ

สำหรับข้อแนะนำในการใช้ยา E4/DRSP ยาชนิดนี้มี 28 เม็ด เป็นเม็ดที่มียา 24 เม็ด เม็ดแป้ง 4 เม็ด รับประทานครบ 28 วัน โดยไม่ต้องหยุดยา หากลืมทานยาไม่ถึง 48 ชั่วโมง เรียกว่า late pill ให้ทานทันทีที่รู้ตัว หรือถ้ารู้ตอนกลางคืนให้ทาน 2 เม็ด แล้ว ทานวันละเม็ดตามปกติ แต่ถ้าเกิน 48 ชั่วโมง ให้ทาน 2 เม็ด ทันทีที่รู้ตัว หลังจากนั้นให้ทาน 1 เม็ด ตามปกติ โดยมีเงื่อนไขว่า ถ้าลืมที่ 7 เม็ดแรกของแผงแล้ว มีเพศสัมพันธ์ในช่วง 5 วันก่อนหน้า ให้ใช้ emergency contraception อื่นด้วยร่วมกับการทานยาตามปกติ ถ้าลืมในช่วง 7 เม็ดท้ายของเม็ดที่มีฮอร์โมน (ไม่รวมเม็ดแป้ง) ให้ทานวันที่นึกได้ 2 เม็ด แล้วทานต่อไปตามปกติวันละ 1 เม็ด โดยให้ข้ามเม็ดแป้ง 4 เม็ด ในแผงนั้นไปเริ่มแผงใหม่เลย ยาตัวนี้มีจำหน่ายที่ยุโรป อเมริกา รัสเซีย แคนาดาและออสเตรเลีย ประเทศไทยเป็นประเทศแรกในอาเซียนที่นำเข้ามาจำหน่าย

โดยสรุปข้อดีของยาคุมกำเนิดชนิดนี้ คือ มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดได้ดีมาก โดยมีการเลือกออกฤทธิ์จำเพาะตามเนื้อเยื่ออวัยวะต่าง ๆ (NEST) มีการควบคุมรูปแบบของประจำเดือนได้อย่างดี ส่งผลต่อระบบ hemostatic และ metabolic profile ในแง่ดี ที่สำคัญเพิ่มโอกาสการเกิด VTE น้อยที่สุดในบรรดายาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานจากข้อมูลที่มีอยู่ขณะนี้ โดยรวมแล้วทำให้เป็นยาคุมกำเนิดที่ผู้ป่วยค่อนข้างพึงพอใจเนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อย