

E4/DRSP : พลิกประวัติศาสตร์เอสโตรเจน generation ใหม่ (E4) ที่เป็นมิตรกับสตรี อากาศข้างเคียงต่ำ ปลอดภัยต่อตับและไต

วันที่ 23 มีนาคม 2568 | ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทคบางนา



ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย

รศ.นพ. กระเชียร ปัญญาคำเลิศ

ผู้ริเริ่มตำแหน่งประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
ภาควิชาสูติศาสตร์-รีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ผู้บรรยาย

ผศ.ดร.ภก. กิตติยศ ยศสมบัติ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E4: พลิกประวัติศาสตร์เอสโตรเจน generation ใหม่

ผศ.ดร.ภก. กิตติยศ ยศสมบัติ

ยาเม็ดคุมกำเนิดประกอบด้วยฮอร์โมน 2 ชนิด คือโปรเจสตินและเอสโตรเจน โปรเจสตินทำหน้าที่ในการยับยั้งการตกไข่ โดยการยับยั้ง LH surge และทำให้ตัวระยะบริเวณอุ้งเชิงกรานที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ทำงานลดลง จึงลดโอกาสในการตั้งครรภ์ ส่วนเอสโตรเจนทำหน้าที่เสริมฤทธิ์โปรเจสตินในการยับยั้งการตั้งครรภ์ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยยับยั้งการเจริญของ dominant follicle ยาเม็ดคุมกำเนิดทั่วไปมีสูตร 21/7 regimen คือมี hormone-free interval 7 วัน ซึ่งมีข้อดีคือ มีช่วงที่ร่างกายไม่สัมผัสกับฮอร์โมนจากยาและมีเลือดออกทางช่องคลอด แต่ข้อเสียคือ มีโอกาสเกิด escape ovulation ได้ เพราะการเว้นระยะการรับประทานยา 7 วัน จะมีโอกาสตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ขึ้นเนื่องจากอาจมีการเจริญของไข่และตกไข่ขึ้น รวมถึงเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์และลดความร่วมมือในการใช้ยา ปัจจุบันจึงมีการลด hormone-free interval ให้มีระยะเวลาน้อยลง ได้แก่ สูตร 24/4 regimen ซึ่งปัจจุบันมียาคุมกำเนิดหลายชนิดที่ใช้สูตรนี้และมีประสิทธิภาพการคุมกำเนิดที่สูงขึ้น รวมถึงลดขนาดของฮอร์โมนที่ใช้ได้

ยาเม็ดคุมกำเนิดสูตร 24/4 regimen ที่มี hormone-free interval เหลือเพียง 4 วัน ที่มีวางจำหน่ายในท้องตลาดจะนิยมใช้โปรเจสตินเป็น Drospirenone (DRSP) ที่มีข้อดีคือ มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน (31.1-32.5 ชั่วโมง) เพราะฉะนั้นในช่วง hormone-free interval จากการใช้ยาคุมกำเนิดที่มี DRSP ก็จะมีฮอร์โมนอยู่ในร่างกายทำให้ระดับฮอร์โมนไม่แกว่ง

เนื่องจากในท้องตลาดมียาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของโปรเจสตินหลายชนิด การเลือกใช้จึงต้องพิจารณาคุณสมบัติของโปรเจสตินนั้นๆ ให้เหมาะสมกับผู้รับบริการ หรือผู้ป่วย ได้แก่

- ฤทธิ์ androgenic เป็นฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชาย ที่ทำให้เกิดสิว ผิวมัน ขนดก น้ำหนักเพิ่ม เช่น levonorgestrel, norgestimate, norethisterone เป็นต้น

- ฤทธิ์ anti-androgenic เป็นฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชาย ทำให้รักษาสิว ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (Polycystic Ovarian Syndrome; PCOS) เช่น DRSP, cyproterone acetate, megestrol acetate เป็นต้น

- ฤทธิ์ anti-mineralocorticoid ซึ่งช่วยขับปัสสาวะและลดบวม เช่น DRSP เป็นต้น

จะเห็นว่า DRSP เป็นโปรเจสตินที่มีฤทธิ์ที่พึงประสงค์ทั้งฤทธิ์ anti-androgenic และ anti-mineralocorticoid

โปรเจสตินที่ใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิด

Progestin	Progestogenic	Anti-gonadotropin	Androgenic	Anti-androgenic	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
Progesterone	+	+	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	+	-	±	-	-
Megestrol acetate	+	+	-	±	-	-
17α-Hydroxy derivatives	+	+	-	±	-	-
Chlormadinone acetate	+	+	-	±	-	-
Cyproterone acetate	+	+	-	±	-	-
Megestrol acetate	+	+	-	±	-	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	-	±	-	-
19-Nor-progesterone-derivatives	+	+	-	±	-	-
Norgestrel acetate	+	+	-	±	-	-
Progestosterone	+	+	-	±	-	-
Tinnestosterone	+	+	-	±	-	-
Spirolactone-derivatives	+	+	-	±	-	-
Drospirenone	+	+	-	±	-	-
19-Nortestosterone derivatives	+	+	-	±	-	-
Norethisterone	+	+	-	±	-	-
Lynestrenol	+	+	-	±	-	-
Norethindrol	+	+	-	±	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	±	-	-
Norgestimate	+	+	-	±	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	-	±	-	-
Gestoden	+	+	-	±	-	-
Ethinylgest	+	+	-	±	-	-

Values from reference [5,7,8,10-15] (+) effective; (±) weakly effective; (-) not effective

Marshall 4681 (2002) 27-616

6

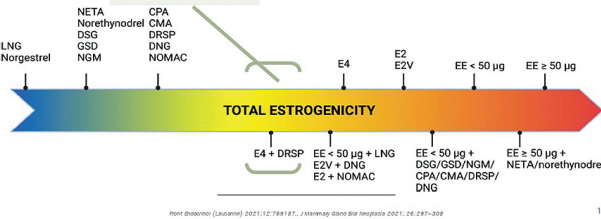
ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (venous thromboembolism; VTE) จากยาเม็ดคุมกำเนิด ได้แก่ สภาวะร่างกาย โรคประจำตัว สูบบุหรี่ การไม่ขยับร่างกายเป็นเวลานาน และการใช้ COCs ชนิดฮอร์โมนสูง โดยเฉพาะเอสโตรเจน เช่น EE (ethinyl estradiol) 50 mcg ผลของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด เช่น การเกิด deep vein thrombosis (DVT) ทำให้ผู้ป่วยเกิดความทุกข์ทรมาน และเกิดความพิการตามมาได้ ถ้าเกิดลิ่มเลือดที่หัวใจหรือปอดก็อาจเกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันจากยาเม็ดคุมกำเนิดนั้น โดยปกติร่างกายของมนุษย์มีกระบวนการแข็งตัวของเลือด กระบวนการยับยั้งและกระบวนการสลายลิ่มเลือดที่เกิดขึ้น เอสโตรเจนรุ่นเก่า คือ EE ที่เป็น synthetic estrogen จะไปรบกวนสมดุลของการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิดลิ่มเลือดขึ้น รวมถึง EE ทำให้เกิดภาวะ APC (activated protein C) resistance ซึ่ง APC เป็นโปรตีน anticoagulant ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติและยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือด การเกิด APC resistance จึงเพิ่มโอกาสในการเกิดลิ่มเลือดขึ้น

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดให้เกิดความปลอดภัย ทำได้จากการประเมินผู้เข้ารับบริการว่ามีโรคร่วมใดๆ หรือไม่ พยายามเลือกใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีปริมาณ EE ต่ำ เนื่องจากขนาดที่สูงขึ้นก็จะสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือด รวมถึงการใช้ยาที่มี total estrogenicity ต่ำ เมื่อพิจารณาเฉพาะเอสโตรเจน EE มี total estrogenicity ที่สูงกว่า E2 (Estradiol) หรือ E2V และ E4 (Estetrol) ที่อยู่ในรูป natural estrogen ตามลำดับ ซึ่งการใช้ E4/DRSP พบว่ามีความเสี่ยงดังกล่าวน้อยกว่ายาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมประเภทอื่นๆ

แนวทางการเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ COCs

- การประเมินและจัดระดับความเสี่ยงของผู้ใช้แต่ละราย
- ใช้ COCs ที่มีระดับ EE ต่ำ
- ใช้ COCs ที่มี **total estrogenicity** ต่ำ เพราะทำให้เกิด APC resistance น้อย



Kuliyet Votsombut

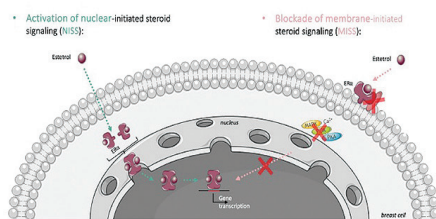
From: *Obstetrics (Lancet)* 2021;12:788-817. | *Women's Health* 2021; 26:287-308

10

Natural estrogen สามารถพบได้ในรูป E1 (Estrone), E2 (Estradiol), E3 (Estrinol) และ E4 (Estetrol) แต่ยังไม่มีการนำ E1 และ E3 มาใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิด เพราะค่าครึ่งชีวิตที่สั้นมาก จึงมีการใช้เฉพาะ E2 และ E4 โดยในร่างกายสามารถเปลี่ยน E2 ให้อยู่ในรูป E1 กลับไปมาได้ ซึ่งทั้ง 2 ชนิดมีโอกาสเกิดเมตาบอลิซึมที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งบางชนิด

E4 จัดเป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่เลือกออกฤทธิ์จำเพาะกับเนื้อเยื่อ หรือ NEST (Native estrogen with selective action in tissues) เนื่องจาก E4 ทำหน้าที่เป็น agonist ที่จะจับและกระตุ้น Estrogen receptor- α (ER- α) ที่นิวเคลียส (nuclear-initiated steroid signaling: NISS) ทำให้เกิดผลที่ต้องการในการคุมกำเนิดและทดแทนฮอร์โมน ขณะที่ E4 จะออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่มีผลในการยับยั้ง ER- α ที่เยื่อหุ้มเซลล์ โดยการกระตุ้น ER- α ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (membrane-initiated steroid signaling: MISS) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม การสร้างโปรตีนของตับและการเกิดลิ่มเลือด ดังนั้น เอสโตรเจนในรุ่นเก่า คือ EE ที่ออกฤทธิ์แบบ non-selective action จึงยังมีผลกระตุ้นเนื้อเยื่อที่เต้านมและตับ ขณะที่ E4 ที่ออกฤทธิ์เป็น NEST โดยไม่กระตุ้นเนื้อเยื่อที่เต้านมและตับ เนื่องจากไม่กระตุ้น ER- α ที่เยื่อหุ้มเซลล์ จึงไม่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคในระยะยาว

การกระตุ้น ER- α ที่นิวเคลียส (nuclear-initiated steroid signaling: NISS) ทำให้เกิดผลที่ต้องการในการคุมกำเนิดและทดแทนฮอร์โมน ในขณะที่การกระตุ้น ER- α ที่เยื่อหุ้มเซลล์จะเหนี่ยวนำ membrane-initiated steroid signaling (MISS) ซึ่งบางแหล่งข้อมูลพบความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด การสร้างโปรตีนของตับ และการเกิดลิ่มเลือด



E4 เป็น agonist เฉพาะ ER- α ที่นิวเคลียส (NISS activation) แต่เป็น antagonist ของ ER- α ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (MISS blockade)

Clinical Science 2016; 118: 1-17-28. | J Clin Med 2021; 10:239.

ข้อมูลของ E4 เมื่อเปรียบเทียบกับเอสโตรเจนในรูปอื่นคือ EE และ E2 ดังตารางที่ 1 E4 มีความจำเพาะในการออกฤทธิ์มากกว่า และมีการดูดซึมที่ดีกว่าเอสโตรเจนรูปอื่นๆ จับกับโปรตีนในเลือดน้อยกว่า และมีการเปลี่ยนแปลงที่ต่ำน้อย เนื่องจาก EE ในยาเม็ดคุมกำเนิดส่วนใหญ่สามารถเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาอื่นได้มาก เนื่องจากเกิดการแปรสภาพผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 แต่ E4 ไม่ถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ดังกล่าว จึงไม่เกิดปัญหอันตรกิริยาระหว่างยา และยังพบว่า E4 มีผลเพิ่มไขมันดีคือ HDL-C และลดไขมันเลวคือ LDL-C และ TC (total cholesterol) ได้

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบคุณสมบัติของ Ethinyl estradiol (EE), Estradiol (E2) และ Estetrol (E4)

คุณสมบัติ	Ethinyl estradiol (EE)	Estradiol (E2)	Estetrol (E4)
ความจำเพาะ (selectivity for ERs)	จับกับ ER- α > ER- β	จับกับ ER- α และ ER- β ได้เท่ากัน	จับกับ ER- α >> ER- β และเลือกออกฤทธิ์จำเพาะกับเนื้อเยื่อ (NEST)
ค่าชีวประสิทธิผล	20-65% (~45%)	<5%	~90%
การจับกับโปรตีนในเลือด	~98%	~98%	~50%
การเปลี่ยนแปลงยา	ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างมาก โดย CYP3A4 และระบบเอนไซม์อื่นๆ ที่หลากหลาย	ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างมาก โดย 17 β -HSD และระบบเอนไซม์อื่นๆ ที่หลากหลาย	เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย
การขจัดยา	ปัสสาวะและอุจจาระ	ปัสสาวะและอุจจาระ	ปัสสาวะเป็นหลัก
Enterohepatic circulation	มี	มี	อาจมี
ผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนที่ตับ	เพิ่มอย่างชัดเจน มีนัยสำคัญทางคลินิก และเป็นตัวบ่งชี้ VTE risk	เพิ่มค่อนข้างชัดเจน มีนัยสำคัญทางคลินิก และเป็นตัวบ่งชี้ VTE risk	เล็กน้อย ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก
ผลต่อเมตาบอลิซึม	เพิ่ม LDL-C, TG ลด HDL-C	เพิ่ม TG เล็กน้อย ลด TC	เพิ่ม HDL-C ลด LDL-C, TC
อันตรกิริยากับยาอื่นผ่าน CYP	ยับยั้ง CYP3A4, 2C19	ยับยั้ง CYP2C19 เหนือกว่า CYP3A4	ไม่พบผลต่อ CYP ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

Optimizing The Clinical Use of E4/DRSP

รศ.นพ. กระเชียร ปัญญาคำเลิศ

ปัจจุบันมีการใช้ยาคุมกำเนิดเพื่อประโยชน์ต่างๆ ในหญิงวัยเจริญพันธุ์จะมีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนในรูป E2 ซึ่งมี potency สูง แต่เมื่อตั้งครรรภ์ ร่างกายจะมีกลไกในการเปลี่ยน E2 เป็น E3 ที่มี potency ต่ำกว่า และ E4 โดยพบที่ตับของทารกในครรภ์ จึงมีความปลอดภัยเมื่อนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิก

Estetrol (E4) มี mode of action ที่เป็นเอกลักษณ์ที่เรียกว่า Nest : Native Estrogen with Selective actions in Tissues

จากการเลือกใช้ยาคุมกำเนิดที่ปลอดภัยตาม BMI และโรคร่วมทางอายุรกรรม หากมีภาวะ obesity ควรเลือกใช้ยาคุมกำเนิดที่เป็น progestin (category 1) หากเลือกใช้ยาคุมกำเนิดที่เป็น CHCs (Combined hormonal contraceptives) ที่มีเอสโตรเจน พบว่าจัดอยู่ใน category 2 (BMI ≥ 30 -34 kg/m²) หรือ category 3 (BMI ≥ 35 kg/m²) ที่มีโทษมากกว่าประโยชน์ หากมีประวัติเป็น VTE หรือ acute VTE การใช้ CHCs จะจัดเป็น category 4 ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ เนื่องจากเอสโตรเจนจะเพิ่มการแข็งตัวของเลือดได้ การใช้ E4 ใน CHCs จะมีความเสี่ยงในเรื่อง VTE น้อยที่สุด ซึ่งอาจจะมีการแก้ไขข้อมูล category ในภายหลัง

การใช้ยาคุมกำเนิดยังให้ non-contraceptive benefits เช่น ควบคุมรอบของการมีประจำเดือน, menstrual migraines ซึ่งมีสาเหตุมาจากเอสโตรเจน, รักษาสิว ผิวมัน ขนคอก เมื่อให้ยาคุมกำเนิดที่มีโปรเจสตินที่มีฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชาย เช่น DRSP, ปวดประจำเดือน (dysmenorrhea), premenstrual syndrome (PMS) โดยช่วยลดอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน, ลดการเกิด endometrial cancer โดยจะเกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้คุมกำเนิด หรือ PCOS, ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก เป็นต้น

สำหรับยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม โปรเจสตินจะมีฤทธิ์เด่นกว่าในการยับยั้งการตั้งครรภ์ โดยยับยั้งการตกไข่ ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกเกิด atrophy และมีการหนาตัวของ cervical mucus ทำให้ไม่เหมาะสมต่อการเคลื่อนที่ของอสุจิ ส่วนเอสโตรเจนมีบทบาทเพื่อเป็น cycle control ซึ่ง progestin-only pill หรือยาคุมกำเนิดชนิดผิ่ง ก็จะไม่มีส่วนประกอบของเอสโตรเจน แต่ก็อาจเกิด spotting ได้ ในหญิงวัยทองที่จำเป็นต้องได้ฮอร์โมนเอสโตรเจน จำเป็นต้องได้รับโปรเจสตินด้วยเพื่อป้องกัน endometrial carcinoma

Oral contraception : Role of Progestin & Estrogen

VTE risk

Dose of
estrogen

Androgenicity
progestin

Relative risk

No COC	1
Pregnancy	5
EE 20 30 50 µg with levonorgestrel	1.3 – 3.6 1.8 – 3.2 3.4 – 7.9
EE 20 30 µg with gestodene	1.4 – 3.2 2.8 – 4.9
EE 20 30 µg with desogestrel	2.5 – 4.6 3.3 – 5.6
EE 30 µg with drospirenone	2.7 – 5.5
EE with dienogest	3.5

De Baster M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015; Dwyer J et al. Contraception 2016

Hart JA et al. Ann Intern Med. 2009; Jack H et al. Lancet 1995

Leirgjan et al. BMJ 2009; Lidegaard et al. BMJ 2011

Muller PE and Pothuizen HH. J Endocrinol Invest. 2009; Sjöström M et al. BMJ 1996

Vliet AVH et al. BMJ 2009; WHO. Lancet 1995

เมื่อพิจารณาพารามิเตอร์สำหรับ estrogenicity คือ sex hormone-binding globulin (SHBG) ที่สัมพันธ์กับ coagulation และความเสี่ยงในการเกิด VTE ดังนั้น เอสโตรเจนชนิดใดที่กระตุ้น SHBG ได้มาก ก็จะเป็นความเสี่ยงในการเกิด VTE นั่นเอง โดยพบว่า EE มี potency สูงกว่า 17β -estradiol หรือ E2 ถึง 500 เท่า รวมถึง EE ยังมีความแรงในการกระตุ้น angiotensinogen สูงกว่า E2 ถึง 350 เท่า EE จึงกระตุ้น coagulation เพิ่มความเสี่ยง VTE และกระตุ้น vasoconstriction จากการกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ทำให้เกิด hypertension ได้มากอีกด้วย นอกจากนี้ ยังมีผลต่อ lipid profile ส่งผลให้เกิด arterial thrombotic risk

- Anti-estrogenic activity ที่เนื้อเยื่อเต้านม

นอกจากนี้ E4 ยังไม่มีผลกระตุ้น RAAS อีกด้วย จึงไม่กระตุ้นการเกิด vasoconstriction เมื่อเปรียบเทียบกับ total estrogenicity ของฮอร์โมน estrogen ในรูปแบบต่างๆ จากสูงไปต่ำ ได้ดังนี้คือ EE ≥ 50 mcg, EE < 50 mcg, E2 หรือ E2V และ E4 ตามลำดับ

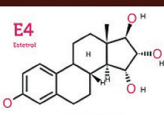


E4 in combined oral contraceptive

Esterol (E4)

14.2 mg

FDA approved on April 2012



ERα nuclear

Drospirenone

3mg



PLACE ENCLOSED DAY LABEL HERE

21 drospirenone and estradiol tablets

7 placebo tablets

3 mg/14.2 mg

24/4 monophasic regimen

1. Unmodified Estrogen
2. NEST
3. Long half-life 24-28 hr
4. Minimal liver metabolism

PROGESTIN COMPARISON²⁰⁻²⁵

	Anti-androgenic	Anti-androgenic	Anti-mineralocorticoid	Anti-SHBG
P	+	+	+	16
LNG	+	-	-	32
NGM	+	-	-	12-30
NET	+	-	-	<9
DRSP	+	+	+	<30

DRSP=drospirenone; LNG=levonorgestrel; NET=norethindrone; NGM=norgestrel; P=natural progestins.

1. Similar natural progesterone
2. Anti-androgenic
3. Anti-mineralocorticoid
4. Long half-life ~ 30 hr

Greenlee, NC: Mayne Pharma; April 2012

การศึกษาประสิทธิภาพของ E4/DRSP ในการคุมกำเนิดในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3^{1,2} เป็นการศึกษาในรูปแบบ open-label, single arm studies ในทวีปอเมริกาเหนือ (North American Study ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,524 ราย) และทวีปยุโรป (EU/Russian Study ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,313 ราย) เป็นระยะเวลา 13 cycles โดยประเมินประสิทธิผลในกลุ่มตัวอย่างช่วงอายุ 16-35 ปี ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่า E4/DRSP มีประสิทธิผลในการคุมกำเนิดได้ดี มี contraceptive efficacy เท่ากับร้อยละ 99.6 นอกจากนี้ E4/DRSP ยังมีข้อบ่งใช้ทั้งในการรักษา endometriosis-associated pain และ dysmenorrhea แต่ยังไม่มียข้อบ่งใช้ในหญิงวัยทอง

E4/DRSP is an effective OC

99.6%

Contraceptive efficacy

E4/DRSP was 99.6% effective in preventing pregnancy in the phase 3 European study (18-35 years- Pearl Index: 0.47)

BMI ≥ 30

Effective across body sizes

22% of women in the North American study had a BMI of 30-35kg/m² with a pearl index of 2.94*

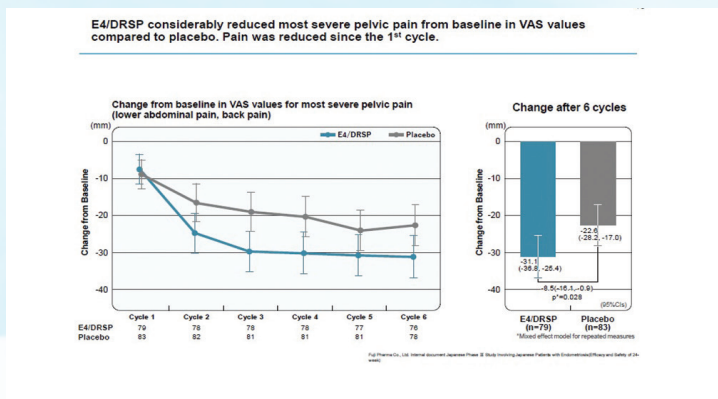
	European/Russian Study C301 ¹		US/Canadian Study C102 ²	
	18-35 years (n=1,313)	18-50 years (n=1,510)	16-35 years (n=1,524)	16-50 years (n=1,705)
Primary endpoint				
No. of pregnancies PI (95% CI)	5 0.47 (0.15; 1.11)	5 0.41 (0.13; 0.96)	26 2.65 (1.73; 3.88)	28 2.52 (1.68; 3.64)
Secondary endpoint (Method failure)				
No. of pregnancies PI (95% CI)	3 0.29 (0.06; 0.83)	3 0.25 (0.05; 0.72)	14 1.43 (0.78; 2.39)	16 1.44 (0.82; 2.34)
Cumulative pregnancy rates at cycle 13				
On treatment (Efficacy)	0.45 (99.6%)	0.35 (99.6%)	2.06 (97.9%)	2.00 (98.0%)
Method failure (Efficacy)	0.28 (99.7%)	0.24 (99.8%)	1.18 (98.8%)	1.22 (98.8%)

No on treatment pregnancies 16-18 years^{2,3}

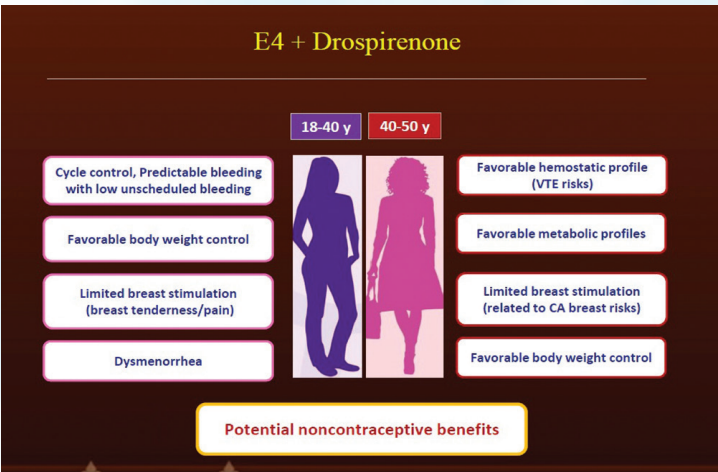
The likelihood of pregnancy occurring in a cycle remains less than 1% even among study participants who reported not using as many as two pills in a cycle*

1. Gemelli Donatelli et al. • 1800 2012 (2N 63) 1, 2. Coen M et al. Contraception 2012; 85: 222-228, 3. HXATITLUS, Food and Drug Administration, FDA Label Database. <https://cders.fda.gov/fda/label/cd/srsearch>. Last accessed April 2024, 4. Coen M et al. Obstetrics and Contraception 2023

การประเมินความปวดสามารถใช้ VAS (Visual Analog Scale) และ NRS (Numeric Rating Scale) โดย VAS จะมีความละเอียดมากกว่า NRS จึงนิยมใช้ VAS มากกว่าในการประเมินความปวด ซึ่งมีการใช้ VAS ในการศึกษาประสิทธิภาพของ E4/DRSP เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษาภาวะ endometriosis-associated pain ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 โดย Harada และคณะ (2024)⁴ ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ VAS ที่ใช้ประเมิน most severe pelvic pain จาก baseline มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดย pain score ลดลงตั้งแต่ cycle แรกหลังเริ่มใช้ยา เมื่อประเมินที่ cycle ที่ 6 ของการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ VAS จาก baseline ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญคือ เท่ากับ -31.1 (-36.8, -25.4) และ -22.6 (-28.2, -17.0) ตามลำดับ โดยผลต่างมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ -8.5 (-16.1, -0.9) (p=0.028)



การใช้ E4/DRSP ในรูปแบบ 24/4 regimen ทำให้มี scheduled bleeding ได้ถึงร้อยละ 90 และมีการหยุดการไหลเนื่องจากเลือดออกกะปริดกะปรอยเพียงร้อยละ 2.8 โดยมีรายงานการเกิด unscheduled bleeding น้อยกว่าร้อยละ 2 อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบจากการใช้ E4/DRSP ส่วนใหญ่น้อยกว่าร้อยละ 10 และเป็น minor adverse events ซึ่งไม่เป็นที่น่ากังวลในทางคลินิก และอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ใกล้เคียงกับยาคุมกำเนิดชนิดอื่นๆ



ข้อควรคำนึงในการเลือกใช้อยาคูกำเนิดให้ปลอดภัยในหญิงที่อายุน้อย (18-40 ปี) ที่มีการใช้อยาคูกำเนิดเพื่อควบคุมการมีรอบเดือน หรือเพื่อรักษา dysmenorrhea บางรายอาจต้องการยาคุมกำเนิดที่ไม่มีผลเพิ่มน้ำหนัก และ

ต้องระวังเรื่องการที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะไปกระตุ้นเนื้อเยื่อเต้านม ส่วนการใช้ในหญิงที่สูงอายุขึ้น (40-50 ปี) ควรเลือกยาที่มีความเสี่ยงน้อยในการเกิด VTE มีผลดีด้านเมตาบอลิก ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม ซึ่งการใช้ E4/DRSP มีประโยชน์ในเรื่องต่างๆ ดังที่กล่าวมา จึงเป็นยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่น่าเลือกใช้จากทั้งประโยชน์ที่นอกเหนือจากการคุมกำเนิด รวมถึงการรักษา endometriosis-associated pain และ dysmenorrhea โดย E4/DRSP มีความปลอดภัยที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับยาคุมกำเนิดรุ่นเก่า จึงเป็นที่น่าสนใจถึงการศึกษาการใช้ E4/DRSP ในข้อบ่งใช้อื่นๆ ต่อไป เช่น การใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนสำหรับหญิงวัยทอง หรือการใช้เป็นฮอร์โมนสำหรับหญิงข้ามเพศ เป็นต้น

Q&A

Q: การใช้อยาคูกำเนิดฉุกเฉินมีความปลอดภัยหรือไม่ อย่างไร ?

A: ผศ.ดร.ภก. กิตติยศ: ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินที่มีชื่อคือ levonorgestrel (progestin-only pill) ซึ่งแทบไม่มี absolute contraindication ความปลอดภัยค่อนข้างสูง ซึ่งหากใช้อยาคูกำเนิดฉุกเฉินช่วงก่อนตกไข่ ประสิทธิภาพจะใกล้เคียงยาคุมกำเนิดที่ต้องรับประทานทุกวัน แต่หากรับประทานหลังจากตกไข่จะคาดคะเนถึงประสิทธิภาพของยาลำบาก ดังนั้น หากต้องรับประทานยาดังกล่าวบ่อยหรือมีเพศสัมพันธ์บ่อย ใช้อยาคูกำเนิดในรูปแบบปกติจะดีกว่า

A: รศ.นพ. กระเชียร: การใช้อยาคูกำเนิด levonorgestrel 750 mcg รับประทาน 1 เม็ด ภายใน 72 ชม. แล้วรับประทานอีก 1 เม็ด หลังจากนั้น 12 ชั่วโมง ซึ่งด้วยขนาดที่สูงจะทำให้เกิด progesterone withdrawal bleeding หรือเลือดออกหลังมีเพศสัมพันธ์หากเกิน 72 ชม. และไม่เกิน 5 วัน จะต้องใช้ Ulipristal acetate ที่เป็น selective progesterone receptor modulator (SPRM) หรือการใส่ห่วงอนามัย นอกจากนี้ levonorgestrel มีฤทธิ์ androgenic สูง การเกิด VTE จึงต่ำ จึงมีความปลอดภัยแต่อย่างไรก็ตาม ต้องระวังการเกิด ectopic pregnancy หรือ tubal pregnancy เพราะยาคุมกำเนิดฉุกเฉินยับยั้ง tubal motility ทำให้การเดินทางของไข่หรือตัวอ่อนช้าลง จึงไปฝังตัวที่ tube ทำให้เกิด tubal pregnancy หรือท้องนอกมดลูกได้ อีกทั้งประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดฉุกเฉินจะน้อยกว่ายาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่ต้องรับประทานทุกวัน

Q: ข้อมูลการเกิด VTE จากการใช้อยาคูกำเนิดในชาวต่างชาติต่างกับคนไทยหรือไม่ ?

A: รศ.นพ. กระเชียร: ในชาวต่างชาติมักพบโรคทางพันธุกรรมคือ Factor V Leiden ที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด จึงเกิด VTE ได้สูงกว่าคนไทยที่มีอุบัติการณ์น้อย อีกทั้งไม่ค่อยอ้วน แต่ในความเป็นจริงก็พบเคส VTE ได้บ้าง เช่น ในผู้ที่ใช้อยาคูกำเนิด EE/DRSP เพียงเดือนเดียวแล้วเกิด pulmonary embolism จึงควรแนะนำยาคุมกำเนิดที่มีความปลอดภัยสูง (ไม่ใช่ EE) เช่น E4/DRSP หรือ E2/NOMAC, E2V/dienogest

Q: การใช้ E4/DRSP มีผลต่อผู้ที่มีความดันโลหิตสูงหรือไม่ ?

A: รศ.นพ. กระเชียร: DRSP มีฤทธิ์ anti-mineralocorticoid ซึ่งผู้ที่ไม่มีโรคความดันโลหิตสูงก็ใช้ได้ แต่ถ้ามีโรคความดันโลหิตสูงและได้รับยา antihypertensive drug ก็จะสามารถลดขนาดยา antihypertensive drug ที่ใช้อยู่ได้ ซึ่งเป็นผลดี ในผู้หญิงที่มีโรคดังกล่าวแล้วไม่ได้ทำการรักษาจะมีความเสี่ยงในการเกิด stroke อีกทั้งคนไทยมีพฤติกรรมรับประทานอาหารเค็มหรือโซเดียมสูง การใช้ DRSP มีฤทธิ์ anti-mineralocorticoid ก็จะมีผลดี

Q: E4/DRSP มีข้อควรระวังของการใช้อยาคูกำเนิด เช่น ผู้ที่สูบบุหรี่ ผู้ที่อายุ 35 ปีขึ้นไป ผู้ที่เป็นมะเร็งในระบบสืบพันธุ์ หรือ migraine with aura เหมือนกับยาคุมกำเนิดชนิดอื่นหรือไม่ และต้องหยุดยาก่อนผ่าตัดหรือไม่ ?

A: รศ.นพ. กระเชียร: ยาคุมกำเนิดทุกชนิดลดความเสี่ยงของ ovarian cancer และการใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอโรนอย่างถูกต้องก็จะไม่เพิ่มความเสี่ยงของ endometrial cancer สำหรับเรื่อง migraine with aura ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ head-to-head ระหว่าง EE และ E4 อย่างไรก็ตาม การใช้เอสโตรเจนสม่ำเสมอเพื่อให้ระดับฮอร์โมนคงที่ จะลดการเกิดไมเกรนได้ เนื่องจากไมเกรนในเพศหญิงมักเกิดเมื่อระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ขึ้นๆ ลงๆ ซึ่งจะทำให้เกิด PMS หรือไมเกรนได้ โดยไมเกรนมักไม่เกิดในหญิงตั้งครรภ์ที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนสูง หรือในหญิงวัยทองที่ระดับเอสโตรเจนต่ำมาก ส่วนเรื่องของการผ่าตัด ต้องหยุดยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม 2-4 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัด (ยังไม่มี guideline ใหม่สำหรับ E4) กรณีใช้ progestin-only pill จะไม่มีผลมากนัก

เอกสารอ้างอิง

1. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG. 2022;129(1):63-71.
2. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception. 2021;104(3):222-228.
3. Harada T, Kobayashi T, Hirakawa A, et al. Efficacy and safety of the combination of estetrol 15 mg/drospirenone 3 mg in a cyclic regimen for the treatment of endometriosis-associated pain and objective gynecological findings: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. Fertil Steril. 2024;122(5):894-901.