

การประชุมวิชาการ The 17th Reproductive Medicine Training Course 2025
สาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ร่วมกับ บริษัท โอลีก (ประเทศไทย) จำกัด
เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

THE EVOLVING LANDSCAPE OF E4/DRSP: SHARING BENEFITS BEYOND CONTRACEPTIVE INNOVATION

วันที่ 10 กันยายน 2568

ณ ห้องประชุมเจริญพัฒน์ อาคารอุปการเวชกิจ ชั้น 6 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ผู้บรรยาย

รศ.พญ. วรลักษณ์ สมบูรณ์พร
สาขาวิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น



ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย

ผศ.นพ. อัมรินทร์ สุวรรณ
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The Evolving Landscape of E4/DRSP: Sharing Benefits beyond Contraceptive Innovation

ผศ.นพ.อัมรินทร์ สุวรรณ

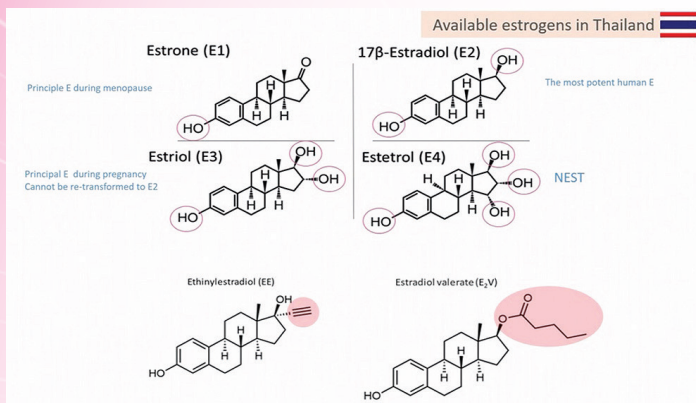
ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) เป็นฮอร์โมนเพศหญิงที่ถูกใช้ในทางการแพทย์มายาวนาน ในสมัยก่อนมีการสกัดโปรเจสเตอโรนจาก corpus luteum ของหมี ซึ่งแต่เดิมเรียก “luteosterone” แต่ภายหลังมีการเปลี่ยนคำเรียกชื่อฮอร์โมนชนิดนี้เป็น “progesterone” (Progestational steroidal ketone) จากการที่โครงสร้างทางเคมีของโปรเจสเตอโรนที่มีหมู่ ketone จำนวน 2 หมู่ ส่วนฮอร์โมนเอสโตรเจนนั้นถูกสังเคราะห์โดยการแยกได้ในช่วงปี ค.ศ. 1920 โดย Edgar Allen และ Edward Doisy ต่อมามีการค้นพบเอสโตรเจนตามธรรมชาติคือ estetrol หรือ E4 ในช่วงปี ค.ศ. 1960 เนื่องจากการที่ฮอร์โมนดังกล่าวออกฤทธิ์เป็น weak estrogen ในสมัยนั้นจึงไม่ได้รับการศึกษาและนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายเช่นเดียวกับ estradiol (E2) หรือ ethinyl estradiol (EE)

ฮอร์โมนเพศหญิงมีข้อบ่งใช้สำหรับเป็นฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู (menopausal hormone therapy; MHT) และการคุมกำเนิด (contraception) กรณีข้อบ่งใช้เป็น MHT นั้นเอสโตรเจนจะเป็นฮอร์โมนหลักที่ออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อต่างๆ เช่น กระดูก หัวใจและหลอดเลือด ช่องคลอด เป็นต้น ส่วนโปรเจสเตอโรนทำหน้าที่เป็น endometrial prevention กรณีที่ใช้ฮอร์โมนเพศหญิงสำหรับการคุมกำเนิด โปรเจสเตอโรนจะทำหน้าที่ยับยั้ง luteinizing hormone (LH) surge ในการยับยั้งการตกไข่ รวมถึงมีกลไกอื่นๆ ที่ยับยั้งการตั้งครรภ์ และเอสโตรเจนจะออกฤทธิ์ควบคุมการมีประจำเดือน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด abnormal bleeding

และเสริมฤทธิ์กับโปรเจสเตอโรนในการยับยั้งการหลั่ง follicle stimulating hormone (FSH) และ LH รวมถึงป้องกันภาวะ hypoestrogenic state

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันได้มีการลดขนาด (dose) ของเอสโตรเจนในยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (combined oral contraceptives; COCs) เนื่องจากผลข้างเคียงของยาที่สูงขึ้นเมื่อใช้ในขนาดสูง ในช่วงปี ค.ศ. 1960 ขนาดของ EE ที่ใช้ในยาคุมกำเนิดจะสูงถึง 150 mcg ต่อมาจึงมีการลดขนาด EE ลงเหลือ 50-40 mcg และ 30-25 mcg (low dose) ตามลำดับ และในช่วงปี ค.ศ. 2000 เป็นต้นมา ก็ได้มีการลดขนาดของ EE ใน COCs ลงเหลือเพียง 20-15 mcg ที่จัดว่าเป็น very low dose ผลจากการลดขนาดของเอสโตรเจนที่ใช้ใน COCs พบว่าอุบัติการณ์ของ venous thromboembolism (VTE) ลดลงอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ข้อเสียของการใช้เอสโตรเจนในขนาด 20-15 mcg จะทำให้เกิด bleeding disturbance หรือ spotting ได้มากขึ้น

ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่พบในร่างกายมีด้วยกัน 4 รูปแบบ ได้แก่ estrone (E1), 17 β -estradiol (E2), estriol (E3) และ estetrol (E4) ที่พบ hydroxyl group ในโครงสร้างโมเลกุลจำนวน 1 ถึง 4 หมู่ตามลำดับ ส่วน Ethinyl estradiol (EE) ที่ใช้ในยาคุมกำเนิดส่วนใหญ่เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์โดยการเติม ethinyl group ที่อะตอมของคาร์บอนตำแหน่งที่ 17 เนื่องด้วยเอนไซม์ 17 β HSD (17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase) type 2 ในร่างกายทำหน้าที่แปรสภาพ 17 β -E2 ไปเป็น E1 และการรับประทานฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในยาคุมกำเนิดจะกระตุ้นเอนไซม์ 17 β HSD type 2 ส่งผลต่อ endometrium ทำให้เกิด spotting ขึ้น การที่ EE มี ethinyl group จะช่วยลดกระบวนการแปรสภาพเอสโตรเจนด้วยเอนไซม์ดังกล่าว E2 จึงออกฤทธิ์ที่ endometrium ได้ดีและไม่ทำให้เกิด spotting



E4 จัดเป็น native estrogen with selective actions in tissues หรือ NEST โดยจับกับเป้าหมายที่ตัวรับเอสโตรเจนคือ ER α ที่ binding site ตำแหน่งเดียวกับ เอสโตรเจน แต่ E4 ไม่จัดว่าเป็น Selective Estrogen Receptor Moderator หรือ SERM โดย SERM จะจับกับ ER α ที่ binding site คนละตำแหน่งกับเอสโตรเจน ปกติแล้วเอสโตรเจนจะเกิดเมตาบอลิซึมที่วงแหวน A และ D ในโครงสร้างวงแหวน สเตียรอยด์ที่อะตอมของคาร์บอนตำแหน่งที่ 2, 4 และ 16 โดยอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) หลายชนิด กรณี estradiol เข้าสู่ร่างกายจะเกิด extensive metabolism ให้ได้ estrone และมีการเปลี่ยนแปลงเป็น 2-hydroxyestrone, 4-hydroxyestrone, 16 β -hydroxyestrone ส่วน EE จะเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึมไปเป็น 2-hydroxy-EE เป็นหลักและเมตาบอไลต์อื่นๆ ในทางกลับกัน E4 ผ่านกระบวนการ phase 2 metabolism เกิด conjugation ได้เป็น E4-3-glucuronide, E4-16-glucuronide, E4-sulfoglucuronide โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง กลับไปเป็น E1 หรือ E2 และถูกขับออกจากร่างกายในที่สุด ส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยาน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ E2 และ EE ที่มีกระบวนการเมตาบอลิซึมผ่าน CYP450 enzymes

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเอสโตรเจนรูปแบบต่างๆ E4 มีชีวประสิทธิผลเมื่อให้ทางปากที่สูงกว่า EE และ E2 โดยไม่ถูกแปรสภาพผ่าน CYP450 enzymes ที่ตับและไม่เกิด recirculation ของ active metabolite แม้ว่า affinity ของ E4 ในการจับกับเป้าหมายจะน้อยกว่าโดยออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ nuclear ER α และออกฤทธิ์เป็น antagonist ต่อ membrane ER α ทำให้ E4 มีความแรงน้อยกว่า E2 และ EE ซึ่งมีผลดีในเรื่องของผลข้างเคียงที่น้อยกว่า รวมถึง E4 มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่าอีกด้วย

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

	Ethinyl estradiol (EE)	Estradiol (E2)	Estetrol (E4)
Oral bioavailability	Good (38-48%)	Very low (<5%)	Very good (~70%)
Hepatic metabolism	Extensive	Extensive	Minimal
CYP450 liver enzyme inhibition	Moderate	Moderate	No
Recirculation of active metabolite	Yes	Yes	None
Affinity	High (~100-200% of E2) Activates both of nuclear ER α and membrane ER α	High (~100% of E2) Activates both of nuclear ER α and membrane ER α	Low (~5% of E2) Activates nuclear ER α but antagonizes the membrane ER α
Potency	Very high (>100x E2)	High (similar to E2)	Low (~10% of E2)
Interconversion to other estrogen	Converts to active metabolites that can convert back to EE, does not convert to E2	Interconvert with E1 or form E3	No
Terminal half-life	26 h	10-12 h (micronized E2)	28 h

การพิจารณาเลือกใช้อีสโตรเจนในยาคุมกำเนิดจำเป็นต้องคำนึงถึงข้อมูลความปลอดภัย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ทางด้านเมตาบอลิก ความเสี่ยงในการทำให้เกิด VTE และ breast cancer ผลการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยในทางคลินิกของ E4 15 mg/DRSP (drospirenone) 3 mg พบว่า E4/DRSP ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตที่ส่งผลทางคลินิก ได้แก่ glucose (+3%), insulin (+21%), C-peptide (+17%) และ HbA1c (0%) และ E4/DRSP มีผลน้อยต่อ lipid profile ได้แก่ LDL-C (-2%), HDL-C (+4%), total cholesterol (+4%) และ triglycerides (+24%)¹

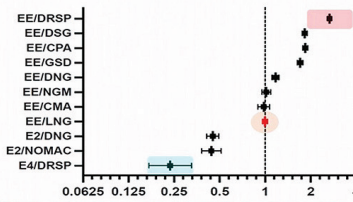
ข้อมูลจาก Eudravigilance database² ที่รวบรวมอุบัติการณ์ของ venous thromboembolism (VTE) จากการใช้ COCs เป็นเวลาประมาณ 20 ปี โดยเปรียบเทียบระหว่าง natural estrogen-based combined OCs และ EE-containing pills

เพื่อให้ EE/LNG เป็น standard ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ยาคุมกำเนิดที่มี natural estrogen ได้แก่ E4/DRSP รวมถึง E2/DNG, E2/NOMAC มีความเสี่ยงในการเกิด thrombosis ต่ำกว่า EE-containing pills คือ EE/LNG รวมถึง EE/DNG, EE/DRSP เป็นต้น โดย EE/DRSP มีความเสี่ยงในการเกิด VTE สูงที่สุด ยาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ E2 หรือ E4 จึงมีความปลอดภัยมากกว่า EE ในเรื่องความเสี่ยงของการเกิด thrombosis

Eudravigilance database

Date period: Jan 2004 – July 2024

Lower reporting of venous thromboembolism events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: A disproportionality analysis of the Eudravigilance database^{3,4,5}

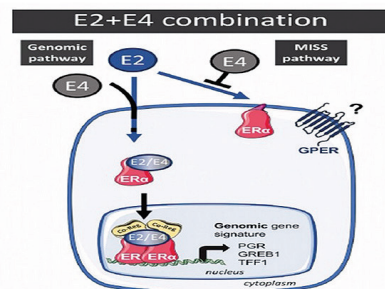


E2- and E4-based pills are safer than EE-based pills, aligning with a shift toward safer contraceptive options in clinical practice

เมื่อพิจารณาผลของ E4 ต่อเนื้อเยื่อตามพบว่า ก่อนข้างมีความปลอดภัย โดยปกติแล้ว E2 สามารถออกฤทธิ์ในร่างกายได้ผ่าน 2 pathway ได้แก่

1. Genomic pathway: เอสโตรเจนที่ผ่าน cell membrane จะจับกับ ER ซึ่งเป็น nuclear receptor ภายใน cytoplasm โดย ER จะเกิด dimerization และเคลื่อนที่เข้าสู่ nucleus ไปจับกับ DNA ในส่วนของ estrogen-response elements มีผลควบคุมกระบวนการ transcription ของยีน และส่งผลให้เกิดฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆ

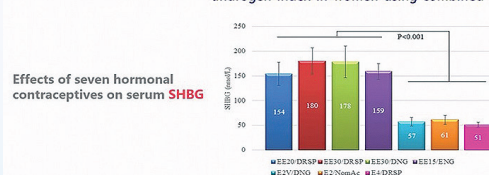
2. Non-genomic/membrane-initiated steroid signaling (MISS) pathway: เอสโตรเจนจับกับ ER ที่ membrane ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการกระตุ้น signaling molecule ต่างๆ ภายในเซลล์ ได้แก่ ERK1/2, Akt เป็นต้น จากการศึกษาในเซลล์ MCF-7 ที่เป็นเซลล์มะเร็งเต้านมพบว่า E4 สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ E2 ในการกระตุ้น MISS pathway³ ดังนั้น การใช้ E4 จึงปลอดภัยต่อเต้านมมากกว่า และอาจมีประโยชน์ในการยับยั้งฤทธิ์ของ E2 ที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องรอผลการศึกษาวางคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิผลดังกล่าวต่อไป



**E4 resulted in inhibition of the E2-induced MISS pathway in MCF7 cells (in vitro)

E4/DRSP ยังมี non-contraceptive benefits อีกหลายประการ ส่วนผลต่อ sexual desire ในเพศหญิง การรับประทานยาคุมกำเนิดจะมีผลกระทบระดับให้สังเคราะห์ sex hormone-binding globulin (SHBG) มีการศึกษาพบว่า E4/DRSP, E2/NOMAC, E2V/DNG จะมีผลเพิ่มระดับ SHBG ในเลือดน้อยกว่า EE-based OCs⁴ อย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001) ซึ่ง SHBG จะจับกับ free androgen ในเลือดให้อยู่ในรูป bound form และไม่สามารถออกฤทธิ์ การใช้ E4/DRSP จึงมีระดับ free androgen ในเลือดที่สูงกว่า เมื่อพิจารณา female sexual function index (FSFI) score จากการใช้ E4/DRSP จะมีค่าสูงกว่า EE-based OCs⁴ ดังนั้น ผลของ E4/DRSP ต่อ sexual desire และ sexual function จึงดีกว่ายาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ EE

Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives



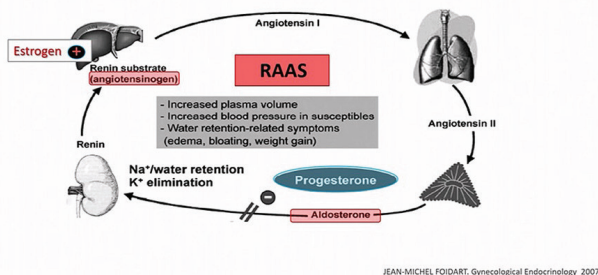
	EE 20 μ g DRSP 3mg n. 45	EE 30 μ g DRSP 3mg n. 52	EE 30 μ g DNG 2mg n. 39	EE 15 μ g DNG 120 μ g n. 52	E2V DNG n. 63	17 β -E2 1.5mg Nomac 2.5mg n. 67	E4 14.2mg DRSP 3mg n. 49
Female sexual function index (FSFI) items							
Desire	3.1 $\pm$ 1.2	3.4 $\pm$ 1.7	3.3 $\pm$ 1.5	4 $\pm$ 1.1	5.1 $\pm$ 1.7	5.2 $\pm$ 1.3	5.4 $\pm$ 1.4
Arousal	3.5 $\pm$ 1.3	3.5 $\pm$ 1.4	3.4 $\pm$ 1.3	4.1 $\pm$ 1.5	4.5 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 1.1	4.8 $\pm$ 1.3
Lubrication	4.1 $\pm$ 1.3	3.5 $\pm$ 1.5	3.6 $\pm$ 1.7	4.9 $\pm$ 1.4	4.9 $\pm$ 1.5	5.2 $\pm$ 1.2	5.3 $\pm$ 1.2
Orgasm	4.1 $\pm$ 1.3	2.9 $\pm$ 1.6	3.1 $\pm$ 2.2	4.4 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 1.4	4.8 $\pm$ 1.1	5.1 $\pm$ 1.5
Satisfaction	3.3 $\pm$ 1.2	3.2 $\pm$ 1.4	3.1 $\pm$ 1.3	4.8 $\pm$ 1.2	4.9 $\pm$ 1.3	4.9 $\pm$ 1.2	5.4 $\pm$ 1.4
Dyspareunia	4.4 $\pm$ 1.5	3.3 $\pm$ 1.7	3.2 $\pm$ 1.7	5 $\pm$ 1.5	5.3 $\pm$ 1.8	5.5 $\pm$ 1.2	5.5 $\pm$ 1.7
FSFI score	22.6 $\pm$ 1.8	19.8 $\pm$ 2.7	19.7 $\pm$ 2.3	27.2 $\pm$ 1.5	29.4 $\pm$ 1.9	30.2 $\pm$ 1.6	31.5 $\pm$ 1.5
FSDS score	16.1 $\pm$ 1.5	17.1 $\pm$ 1.3	17.6 $\pm$ 1.2	11.5 $\pm$ 1.6	11.0 $\pm$ 1.5	9.3 $\pm$ 1.4	10.4 $\pm$ 1.1

การใช้เอสโตรเจนใน COCs มีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุม bleeding ดังนั้น การใช้ weak estrogen อาจทำให้เกิด unscheduled bleeding ได้ จากการศึกษาลงของ E4 ต่อ cycle control ในทางคลินิกพบว่า E4/DRSP (regimen 24/4) สามารถทำให้ประจำเดือนมาตามปกติ หรือ scheduled bleeding ได้ ร้อยละ 83-94.4 ตั้งแต่ cycle ที่ 1-12 โดยเกิด unscheduled bleeding ได้ ร้อยละ 19.2-21.8 ที่ cycle ที่ 2 และทำให้เกิด amenorrhea เพียงร้อยละ 10 ตั้งแต่ cycle ที่ 1-12 โดย E4/DRSP มีผลทำให้เกิด unscheduled bleeding ได้ มากกว่ายาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ EE แต่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างใกล้เคียง หรือน้อยกว่า natural estrogen คือ E2/NOMAC (ร้อยละ 23.2) หรือ E2V/DNG (ร้อยละ 26.4-28.8) ที่ cycle ที่ 2⁵ และมีการศึกษาที่รายงานถึงผลของ E4/DRSP ที่ทำให้เกิด scheduled bleeding และ unscheduled bleeding ได้ใกล้เคียงกับการใช้ EE 20 µg/DRSP¹

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ที่ศึกษาประสิทธิผลของ E4/DRSP ต่อภาวะ premenstrual symptoms (PMS) ในยุโรปและรัสเซีย⁶ ซึ่งทำการศึกษาในคนทั่วไป ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า กลุ่ม starters ที่เริ่มใช้ E4/DRSP รายงานว่า สามารถลด Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) score ในเรื่องของ pain, water retention และ negative affect จาก baseline ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) นอกจากนั้น ยาคุมกำเนิดยังมีบทบาทในการรักษาลิว ฝัวมัน ขนตก จากภาวะ polycystic ovary syndrome (PCOS) แนวทางการรักษา PCOS ในปี ค.ศ. 2023⁷ ไม่แนะนำการรักษาด้วย EE หรือเอสโตรเจนที่มีฤทธิ์แรงเนื่องจากจะกระตุ้นให้ระดับ SHBG เพิ่มขึ้นในเลือด มีผลเพิ่มน้ำหนักตัวและ cardiovascular risk รวมถึงความเสี่ยงในการเกิด thrombosis การเลือกใช้ natural estrogen preparation จึงเป็นทางเลือกที่มีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะ PCOS และเนื่องจาก E4 ไม่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง FSH หรือ LH เท่ากับ EE-based OCs ดังนั้น ในทางทฤษฎี E4 หรือ natural estrogen จึงอาจมีฤทธิ์ในการยับยั้ง ovarian cyst ได้ไม่เท่ากับ EE-based OCs ถึงแม้ว่าจะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการตกไข่เช่นเดียวกัน⁸

Drospirenone (DRSP) เป็นโปรเจสเตอโรนที่เป็นอนุพันธ์ของ spironolactone ที่มีฤทธิ์ antiandrogenic activity ทำให้มีการใช้ในการรักษาลิว ฝัวมัน ปกติแล้วเอสโตรเจนจะกระตุ้นการสังเคราะห์ angiotensinogen ที่กระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) มีผลทำให้เกิด salt-water retention และเพิ่มความดันโลหิต การใช้ DRSP จะออกฤทธิ์ต้าน aldosterone จึงลดการเกิด salt-water retention และไม่ทำให้เกิดอาการบวมนี้

E4/DRSP and Renin-angiotensin-aldosterone system



โดยสรุป Estetrol (E4) ร่วมกับ DRSP มีประสิทธิผลที่ดีในการใช้เป็นยาคุมกำเนิด พบว่า E4 เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาผ่าน CYP450 enzymes หรือ ความเสี่ยงในการเกิด thrombosis น้อยกว่า EE และมีข้อมูลการศึกษาในรูปแบบ *in vitro* study ที่พบว่า E4 สามารถยับยั้ง E2 ในการกระตุ้น MISS pathway ได้ จึงมีความปลอดภัยต่อเต้านมมากกว่า E2 นอกจากนี้ E4 ยังมีผลทางด้านเมตาบอลิซึมค่อนข้างน้อย จึงอาจพิจารณา E4/DRSP เป็นทางเลือกแรกในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงของการเกิด thrombosis หรือมี metabolic syndrome เช่น ผู้ที่สูบบุหรี่ มีภาวะอ้วน หรือหญิงที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป รวมถึงผู้ที่มีภาวะ water retention ผู้ที่มีความกังวลเรื่อง sexual desire loss รวมถึงผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม และผู้ที่มีภาวะ endometriosis

Case Sharing

รศ.พญ. วรลักษณ์ สมบูรณ์พร

กรณีศึกษาที่ 1 Case adenomyosis and endometriosis-associated pain หญิงอายุ 42 ปี G0P0 LMP 17/05/2024 x 7 days มาปรึกษาเรื่องการวางแผนระยะยาวในการรักษา endometriosis โดยผู้ป่วยมีประวัติ adenomyosis and endometriosis

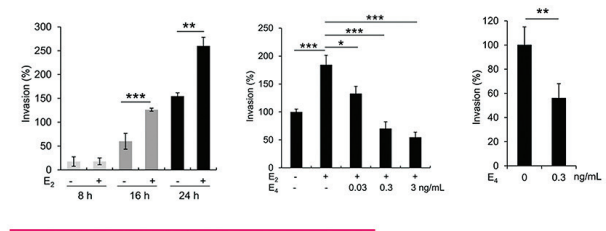
- 20 years ago: open cystectomy
- 17 years ago: lysis adhesion, appendectomy
- 8 years ago: conservative surgery for endometriosis then she attempted to conceive and loss of follow-up
- 5 years ago: severe dysmenorrhea and adenomyosis, suspected recurrent endometrioma both ovaries ได้รับการรักษาด้วย dienogest x 1 ปี ตามด้วย EE 20 µg/DRSP 3 mg x 2 ปี

ผลการรักษาพบว่า อาการดีขึ้นแต่ยังมี adenomyosis โดย endometrioma มีแนวโน้มดีขึ้น จึงได้วางแผนการรักษาด้วย etonogestrel implant แต่ยังมีอาการ erratic vaginal bleeding และ pelvic pain จึงมีการเปลี่ยนกลับมาใช้ EE 20 µg/DRSP 3 mg แต่อาการไม่ดีขึ้น แพทย์พิจารณาลองเปลี่ยนให้ใช้ E4 15 mg/DRSP 3 mg โดยผลการตอบสนองต่อยาดีและใช้ยาได้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลากว่า 1 ปี

ESHRE guideline ปี ค.ศ. 2022⁹ แนะนำการจัดการกับภาวะ endometriosis-associated pain ด้วย hormone treatment โดย COCs เป็น first-line agents ผลการศึกษาจากรูปแบบ network meta-analysis ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2025¹⁰ พบว่า COCs มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษา endometriosis-associated pain โดย leuprolide + COCs, dienogest และ leuprolide alone มีประสิทธิผลที่เหนือกว่า COCs อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังไม่ได้รวบรวมข้อมูลการใช้ E4/DRSP เข้าไปในการวิเคราะห์ โดยเอสโตรเจนแต่ละชนิดใน COCs ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ยืนยันว่ามี class effect ในการรักษาภาวะ endometriosis

ข้อมูลการศึกษาฤทธิ์ของ E4 ในรูปแบบ *in vitro* study¹¹ โดยใช้ human endometrial stromal cells เป็นแบบจำลอง ซึ่งการเกิด cell invasion ถือว่าเป็น intermediate outcome ของการเกิด endometriosis จากการทดลองพบว่า E2 มีผลเพิ่ม cell invasion และการเพิ่ม E4 เข้าไปในสถานะที่มี E2 พบว่าสามารถยับยั้ง endometrial invasion ได้แบบ concentration-dependent (0.03-3 ng/mL) และ E4 ยังผลยับยั้ง invasion ของเซลล์ดังกล่าวได้อีกด้วย อีกทั้งยังได้มีการศึกษาผลของ E4 ในรูปแบบ *in vivo* study¹² ในหนูที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วย endometriotic-like lesion โดยหนูทดลองจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ E4 และกลุ่มที่ได้รับ vehicle เป็นกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาพบว่า หนูทดลองกลุ่มที่ได้รับ E4 มี lesion volume และ lesion weight น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Effects of estetrol on endometrial tissue (*in vitro*)



human endometrial stromal cells

2024, 71 (2), 199-206. doi:10.1507/endocrj.EJ23-0397

ประสิทธิผลของ E4 ในการรักษาภาวะ endometriosis-associated pain ถูกยืนยันด้วยผลการศึกษาทางคลินิกโดย Harada และคณะ (2024)¹³ ที่ได้ทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในรูปแบบ RCT ที่ศึกษาประสิทธิผลของ E4/DRSP เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษา endometriosis-associated pain ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่า หลังจาก 24 สัปดาห์ E4/DRSP สามารถลดอาการปวดได้ ซึ่งพิจารณาจาก VAS (visual analog scale) สำหรับ most severe pelvic pain ที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยลดลงเท่ากับ -31.1 (-36.8, -25.4) ในกลุ่ม E4/DRSP และ -22.6 (-28.2, -17.0) ในกลุ่มยาหลอก ($p = 0.028$) และเมื่อพิจารณาผล gynecological examination พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP ช่วยให้อัลดู-ซาค อินดูเรชัน ดีขึ้นได้ร้อยละ 23.1 ช่วยป้องกันการดำเนินไปของภาวะ pelvic tenderness (ร้อยละ 1.3 ในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP และร้อยละ 12.0 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) รวมถึงลดขนาดของ largest ovarian endometrioma ได้ ร้อยละ 44.5 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

Visual analogue scale (VAS) scores for the most severe pelvic pain (lower abdominal and back pain)

TABLE 1

Change in the visual analogue scale for the most severe endometriosis-associated pelvic pain from baseline after 24-week treatment

Variable	E4/DRSP (n = 79)	Placebo (n = 83)
Baseline, VAS (mm)	80.0 ± 14.93 ^a	76.4 ± 14.70
Sixth cycle (24 wk), VAS (mm)	47.2 ± 27.25	52.1 ± 24.40
Change from baseline to the sixth cycle, VAS (mm)		
Observed	-33.2 ± 26.13 (-39.2 to -27.2) ^b	-22.2 ± 23.44 (-27.5 to -16.9)
LSMean (MMRM)	-31.1 (-36.8 to -25.4)	-22.6 (-28.2 to -17.0)
Group difference, LSCMean	-8.5 (-16.1 to -0.9)	P = .028

Note: E4/DRSP = endometriosis-associated pelvic pain; E4/DRSP = estradiol (15 mg)/drospirenone (3 mg); LSCMean = least-square mean; MMRM = mixed-effects model repeated measures; VAS = visual analogue scale.
^a Mean ± standard deviation.
^b Two-sided 95% confidence interval.

Harada. E4/DRSP for relief of endometriosis pain. Fertil Steril 2024.

กรณีศึกษาที่ 2 Case PCOS หญิงอายุ 35 ปี G2P2002, tubal resection, LMP 9/2024. PMP 7/2024 Menarche 14 years

ตรวจพบถุงน้ำรังไข่หลายใบจากการตรวจอัลตราซาวด์

Present illness: มีอาการปวดหน่วงท้องน้อย ไม่ร้าวไปที่ใด เมื่อ 2 เดือนก่อน ไปพบแพทย์ได้มีการตรวจภายในและตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และได้ทำการตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอด ผลการตรวจพบว่ามีถุงน้ำรังไข่หลายใบ ผู้ป่วยมีความกังวลใจ จึงอยากมาตรวจอีกครั้ง เริ่มเป็นสิ่ว น้ำหนักเพิ่มขึ้น 6 กก. ภายใน 6 เดือน ประจำเดือนมาไม่ค่อยสม่ำเสมอในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา (ประมาณ 7 ครั้งต่อปี)

Past history: Cesarean section with tubal resection, no concurrent disease, no drug allergy

PE: weight 64 kg, height 164 cm, BMI 23.5 kg/m², BP 121/86 mmHg, oily face and acne in lower face, no terminal hair over arms, legs, abdomen Pelvic examination: no significant abnormality

แพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยรายนี้เป็น PCOS จึงได้รับการตรวจ prolactin และ TSH level ซึ่งพบปกติ และได้รับ progestogen challenge test หลังจากนัดติดตามที่ 1 เดือน ผล positive, LMP 01-01-2025 x 7 day ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย PCOS โดยมี irregular menses และ clinical hyperandrogenism แพทย์จึงให้การรักษาด้วย E4/DRSP แนะนำ lifestyle modification และทำการตรวจติดตาม lipid profile, liver function test และ 75 g OGTT หลังจากนั้น 3 เดือน พบว่าสิ่วและหน้ามันเริ่มลดลง ประจำเดือนมาสม่ำเสมอ น้ำหนัก 63 กก. BMI 23.5 kg/m² และพบว่ามีการ impaired glucose tolerance test จึงให้การรักษาด้วย E4/DRSP เช่นเดิม ร่วมกับ lifestyle modification เนื่องจากในระยะยาวผู้ป่วย PCOS จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคต่างๆ ทั้ง hypertension, CVD, obstructive sleep apnea รวมถึง endometrial cancer

แนวทางการรักษารภาวะ PCOS ตาม International Evidence-based Guideline for The Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023⁷ ในผู้ที่มีภาวะ irregular menses แนะนำการใช้ COCs เป็นยาทางเลือกแรก และพบว่าการใช้ EE ขนาดสูง (≥30 µg) ไม่ได้มีข้อดีที่เหนือกว่า EE ในขนาดต่ำ (<30 µg) อีกทั้งแนะนำให้ใช้ natural estrogen เนื่องจาก metabolic risk profile และ safety profile ที่ดีกว่า โดยพิจารณาประสิทธิภาพและราคาโดยรวมด้วย

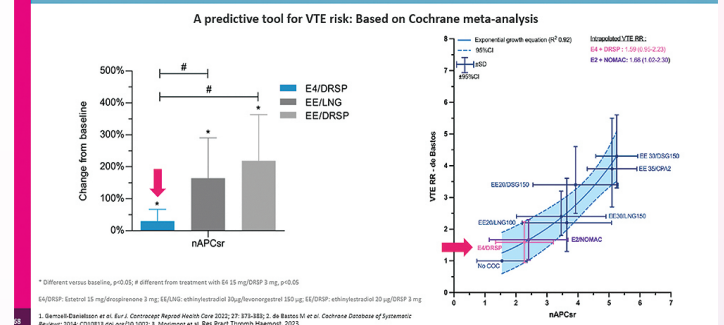
การเลือกชนิดของเอสโตรเจนในผู้ที่มีการภาวะ PCOS จำเป็นต้องพิจารณาหลายปัจจัย EE มีข้อดีคือ สามารถควบคุมการมีประจำเดือนได้ดี แต่มีความเสี่ยงทำให้เกิด VTE ส่วน E2/E2V มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า EE จึงเกิด spotting ได้มากกว่า และ E4 ที่พบว่ามี VTE risk ต่ำที่สุด มีค่าครึ่งชีวิตที่ค่อนข้างยาวนาน อุบัติการณ์เกิด abnormal uterine bleeding จึงน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ E2 ในเรื่องของความเสี่ยงของการเกิดชนิดของโปรเจสเตอโรนจำเป็นต้องเลือกโปรเจสเตอโรนที่มีฤทธิ์ antiandrogenic activity โดย cyproterone acetate (CPA) มีฤทธิ์แรง แต่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด meningioma และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับ EE 35 µg โปรเจสเตอโรนอีกชนิดคือ norgestrel acetate มีฤทธิ์ mild antiandrogenic properties ส่วน drospirenone มีฤทธิ์ antiandrogenic effect ที่น้อยกว่า CPA แต่มีข้อดีคือมี antimineralocorticoid activity

กรณีศึกษาที่ 3 หญิงอายุ 21 ปี GPO0 ถูกส่งต่อมาปรึกษาเรื่อง appropriate contraception มีประวัติ acute pulmonary embolism เมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2567 โดยมีประวัติการใช้ EE 30 µg/DRSP 3 mg ประมาณ 6 เดือน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ lupus anticoagulant positive จึงคาดว่า PE อาจเกิดจาก COCs และ antiphospholipid syndrome (APS) ผู้ป่วยได้รับการคุมกำเนิดโดยใช้ etonogestrel

การใช้ COCs มีความสัมพันธ์กับการเกิด VTE โดยข้อมูลจาก prospective cohort study¹⁴ ที่รวบรวมข้อมูลจากหญิงชาวอังกฤษราว 240,000 คน และทำการเปรียบเทียบอุบัติการณ์ VTE ในกลุ่มที่ใช้ COCs กับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ COCs ผลการศึกษาพบว่า การใช้ COCs เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE ในช่วง 2 ปีแรก ประมาณ 3 เท่า (Hazard ratio = 3.09; 95% CI: 3.00-3.20) และในผู้ที่มี highest polygenic risk score มีความเสี่ยงในการเกิด VTE ในช่วง 2 ปีแรกของการใช้ COCs ประมาณ 6 เท่า (HR = 6.35; 95%CI: 4.98-8.09) ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกไม่แนะนำให้ใช้ oral contraceptives ที่เพิ่มความเสี่ยงในผู้ที่มี thrombotic variants และไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองภาวะ thrombophilia เนื่องจากมีความชุกน้อย (ร้อยละ 7-8 ในชาวยุโรป) และมีค่าใช้จ่ายสูง¹⁵

E4/DRSP มีผลต่อ hemostatic parameter น้อยกว่า EE และการเกิด activated protein C resistance จากการใช้ E4/DRSP ก็น้อยกว่า ซึ่งสัมพันธ์กับ VTE risk ที่ต่ำกว่า EE ด้วยเช่นกัน ข้อมูลของอุบัติการณ์ VTE จากการใช้ E4/DRSP ในกลุ่มประชากรพบได้ 3.66/10,000 women-years ซึ่งน้อยกว่าความเสี่ยง VTE ในหญิงที่อยู่ในช่วง postpartum, pregnancy หรือผู้ที่ใช้ COCs รูปแบบ regimen อื่น โดยความเสี่ยงในการเกิด VTE จากการใช้ E4/DRSP ถือว่าใกล้เคียงกับกลุ่มประชากรหญิงที่ไม่ได้ใช้ยาคุมกำเนิด¹⁶

E4/DRSP has low impact on APCr compared with other OCs



เอกสารอ้างอิง

- Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, et al. AJOG Glob Rep. 2023;3(4):100266.
- Didembourg M, Locquet M, Raskin L, et al. Contraception. 2025;142:110727.
- Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Mammary Gland Biol Neoplasia. 2021;26(3):297-308.
- Caruso S, Caruso G, Iraci Sareri M, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2024;29(3):103-108.
- Fruzzetti F, Fidecicchi T, Gambacciani M. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2024;29(3):93-102.
- Bitzer J, Bouchard C, Zatik J, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2024;29(4):150-159.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(10):2447-2469.
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Contraception. 2021;103(4):213-221.
- Becker CM, Bokor A, Heikineimo O, et al. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009.
- Kou L, Huang C, Xiao D, et al. Obstet Gynecol. 2025;146(2):e23-e35.
- Wakatsuki A, Lin Y, Kojima S, et al. Endocr J. 2024;71(2):199-206.
- Zabala AS, Conforti RA, Delsouc MB, et al. Biomolecules. 2024;14(5):580.
- Harada T, Kobayashi T, Hirakawa A, et al. Fertil Steril. 2024;122(5):894-901.
- Lo Faro V, Johansson T, Johansson Å. Am J Obstet Gynecol. 2024;230(3):360.e13-360.e13.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
- NEXTSTELLIS-drospirenone and estetrol prescribing information. Food and Drug administration. FDA Label Database. Available from: <https://nctcrs.fda.gov/fda/label/ui/search>