

ปลดล็อกอนาคต: E4/DRSP นวัตกรรมเพื่อ ความปลอดภัยที่เหนือกว่า

วันที่ 14 กันยายน 2568 | ณ ศูนย์ประชุมและแสดงสินค้านานาชาติพัทธยา NICE



ผู้บรรยาย

ผศ.พญ. นิพัทธา วินะยานุวัติกุล

สาขาสรีรศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ปลดล็อกอนาคต: E4/DRSP นวัตกรรมเพื่อ ความปลอดภัยที่เหนือกว่า

ผศ.พญ. นิพัทธา วินะยานุวัติกุล

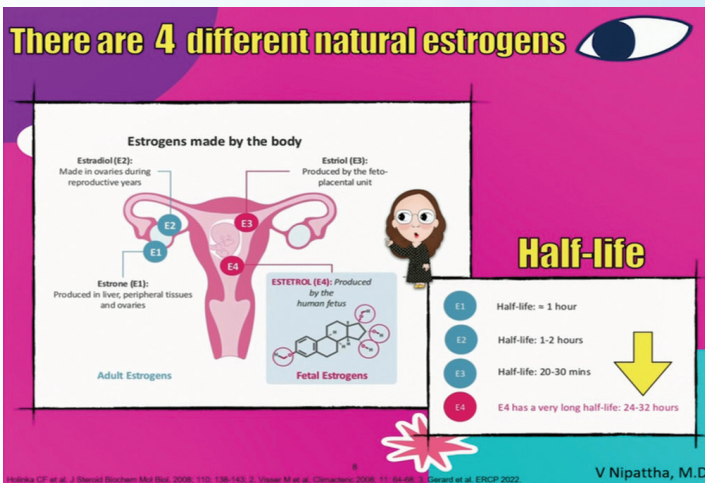
การคุมกำเนิดเป็นการใช้วิธีการหรือเครื่องมือต่างๆ เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ ในสมัยก่อนสิทธิการคุมกำเนิดยังไม่ครอบคลุมในสตรีทั่วไป ทำให้เกิดผลกระทบ ต่อสุขภาพกาย สุขภาพจิต และการใช้ชีวิตจากการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ Margaret Sanger เป็นผู้ผลักดันแนวคิดของการคุมกำเนิดให้เป็นสิทธิขั้นพื้นฐานของสตรีทุกคนที่พึงมี และสนับสนุนการวิจัยพัฒนาฮอร์โมนสำหรับการคุมกำเนิด ซึ่งต่อมาพบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในขนาดสูงร่วมกับ โปรเจสเตอโรนสามารถยับยั้งการตกไข่และคุมกำเนิดได้ จนนำมาสู่ยาคุมกำเนิด ชนิดฮอร์โมนรวม (Combined Oral Contraceptive pills; COCs) ชนิดแรกของโลกในช่วงปี ค.ศ.1960 คือ Enovid® ซึ่งประกอบด้วย mestranol 150 mcg และ norethynodrel 10 mg ทำให้มีการพัฒนาและมีการใช้ COCs อย่างแพร่หลายมาจนถึงปัจจุบัน

โปรเจสเตอโรนเป็นฮอร์โมนหลักในการออกฤทธิ์คุมกำเนิดของ COCs ซึ่งจะยับยั้งการตกไข่ ทำให้มูกในปากมดลูกข้น รวมถึงทำให้เยื่อโพรงมดลูกบางลงและไม่เหมาะสมต่อการฝังตัวของตัวอ่อน ส่วนเอสโตรเจนจะช่วยให้เยื่อโพรงมดลูกคงตัวและลดการเกิดเลือดออกผิดปกติ รวมถึงช่วยเสริมฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรน การเลือกใช้ COCs จำเป็นต้องพิจารณาประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดและการควบคุมรอบเดือน (cycle control) ความปลอดภัย

โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดลิ่มเลือดอุดตันซึ่งเกิดจากฤทธิ์ estrogenicity ของเอสโตรเจน และผลทางด้านเมตาบอลิซึมซึ่งเกิดจาก progestogenicity ของโปรเจสเตอโรน รวมถึงการใช้ประโยชน์อื่นที่นอกเหนือจากการคุมกำเนิด เช่น การใช้ในการรักษาเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (Endometriosis) ภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (Polycystic Ovarian Syndrome; PCOS) รวมถึงด้านความงาม โดยมีการใช้ COCs ในการรักษาผิวมัน เป็นต้น

ฮอร์โมนเพศหญิงถูกสังเคราะห์ขึ้นในร่างกายจากคอเลสเตอรอลทำให้ได้ โปรเจสเตอโรนและ 17-hydroxyprogesterone ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น aldosterone ที่ควบคุมสมดุลน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย และ cortisol ที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตตามลำดับ ส่วนที่รังไข่จะมีการสังเคราะห์ฮอร์โมนเอสโตรเจนขึ้นจาก testosterone หรือแอนโดรเจนที่มีสารตั้งต้นคือ โปรเจสเตอโรน โดยสามารถพบเอสโตรเจนตามธรรมชาติได้ 4 รูปแบบ คือ

- E1 (Estrone) สร้างจากตับ เซลล์ไขมันและรังไข่ และถูกเปลี่ยนแปลงมาจาก E2 ได้ โดยมีค่าครึ่งชีวิต 1 ชั่วโมง
- E2 (Estradiol) สร้างจากรังไข่ของสตรีวัยเจริญพันธุ์ ถูกเปลี่ยนแปลงมาจาก E1 ได้ และมีฤทธิ์ (potency) แรงที่สุด โดยมีค่าครึ่งชีวิต 1-2 ชั่วโมง
- E3 (Estriol) สร้างจาก feto-placental unit ขณะตั้งครรภ์ ตั้งครรภ์ โดยมีค่าครึ่งชีวิต 20-30 นาที
- E4 (Esetrol) สร้างจากตับของทารกในครรภ์ มีฤทธิ์น้อยที่สุด โดยมีค่าครึ่งชีวิต 24-32 ชั่วโมง

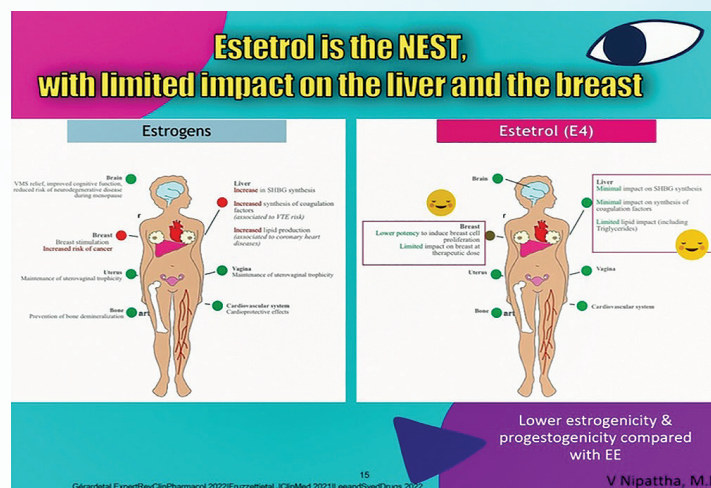


ลักษณะของเอสโตรเจนใน COCs ที่พึงประสงค์ คือ ควบคุมการมีรอบเดือนได้ดี ไม่ทำให้อารมณ์เปลี่ยนแปลง ไม่ทำให้เกิดสิว ผิวมัน บริหารง่าย โดยประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดดีหากมีการลึบรับประทานยา ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม เจ็บคัดเต้านมหรือปวดศีรษะ รวมถึงความเสี่ยงทำให้เกิด VTE (venous thromboembolism)

แต่เดิม COCs ที่ประกอบด้วย mestranol เป็น prodrug ที่ต้องผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมของร่างกายเพื่อให้ได้ active form จึงได้มีการพัฒนาเอสโตรเจนคือ Ethinyl estradiol (EE) ซึ่งมีการเติม ethinyl group เข้าไปในโครงสร้างของเอสโตรเจน ทำให้มีประสิทธิภาพดีและเป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม ขนาดของ EE ที่สูงสัมพันธ์กับความเสี่ยง VTE ที่เพิ่มขึ้น (estrogen dose-dependent effect) และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ เนื่องจาก EE กระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ SHBG (sex hormone binding globulin) และ clotting factor ที่กระตุ้นการแข็งตัวของเลือด จึงมีการลดขนาดของ EE จาก 50-75 mcg เป็น low dose คือ 20-30 mcg และ ultralow dose คือ 10-15 mcg ตามลำดับ โดยการลดขนาดเอสโตรเจนพบว่าความเสี่ยงในการเกิด VTE ลดลง แต่มีข้อเสียคือ ทำให้เกิดเลือดออกกะปริดกะปรอยได้

ต่อมาได้มีการพัฒนาเอสโตรเจนให้อยู่ในรูป estradiol valerate (E2V) และนำมาสู่นวัตกรรมของการใช้ E4 ใน COCs โดย E4 เป็น natural estrogen ที่ถูกสังเคราะห์จาก fetal liver และมีความปลอดภัย อีกทั้ง E4 มีความจำเพาะเจาะจงต่อ estrogen receptor (ER) และจับกับตัวรับฮอร์โมนชนิดอื่นได้น้อย เช่น glucocorticoid receptor หรือ testosterone receptor เป็นต้น ทำให้ผลข้างเคียงของ E4 น้อยลง เมื่อเปรียบเทียบกับกรออกฤทธิ์ของ E2 หรือ EE ในร่างกายที่จะออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ ER ทั้งที่ cell membrane และ nucleus ของเซลล์ แต่ E4 จะเลือกจับกับเป้าหมายโดยออกฤทธิ์เป็น agonist เฉพาะที่ nuclear ER แต่ออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่ membrane ER กล่าวได้ว่า E4 เป็น Native Estrogen with Selective actions in Tissues หรือ NEST ที่จะมีการเลือกออกฤทธิ์จำเพาะต่อเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ ดังนี้

- Agonist ต่อเยื่อโพรงมดลูก ทำให้ควบคุมการมีรอบเดือนได้ดี
- Neutral effect ต่อเนื้อเยื่อตับ จึงมีผลน้อยต่อการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์, SHBG และ clotting factor
- Antagonist ที่เนื้อเยื่อเต้านม จึงไม่กระตุ้นการเจริญของเซลล์ผิดปกติที่เต้านม และยับยั้ง estradiol-induced proliferation ที่ therapeutic dose



การเปรียบเทียบลักษณะของเอสโตรเจนรูปแบบต่างๆ ดังตารางที่ 1 E2 มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า E4 และ E4 มีค่าชีวประสิทธิผลที่สูงถึงร้อยละ 70 รวมถึงผ่าน first-pass metabolism ที่น้อยกว่า E2 และ EE เนื่องจาก E4 อยู่ในรูป active form แล้วจึงออกฤทธิ์ได้ทันที อีกทั้ง E4 ยังเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา-ยาน้อยกว่า E2 และ EE

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

	Estetrol (E4)	Estradiol (E2)	Ethinyl estradiol (EE)
Oral contraceptives	E4/DRSP	E2-containing OCs EE-containing OCs	(E2/NOMAC)
Classification	Native estrogen	Native estrogen	Synthetic estrogen
Terminal half-life	24-32 hours	3.6 ± 1.5 hours	13-27 hours
Oral absorption and tissue bioavailability	~70%	~1%	~40%
Liver metabolism	Minimal	High first-pass	High first-pass
CYP450 enzyme inhibition	Minimal	Yes	Yes
Active metabolite	None	Yes	Yes

การรับประทาน COCs ทำให้มีการกำจัดยาออกจากร่างกายทางปัสสาวะหรืออุจจาระ ซึ่งอาจมีการปนเปื้อนลงสู่แหล่งน้ำในระบบนิเวศ การศึกษาผลกระทบของ COCs ต่อแหล่งน้ำในสหรัฐอเมริกาพบว่า ปลามีการพัฒนาทางเพศที่ผิดปกติหรือเกิดภาวะเพศกำกวมโดยมีสาเหตุจากเอสโตรเจนคือ E1, E2 หรือ EE ที่มี การตกค้างในแหล่งน้ำ¹ แต่การรับประทาน E4 ซึ่งเป็น active form ที่เป็น end-product จะไม่ส่งผลกระทบต่อระบบนิเวศเนื่องจากถูกขับออกจากร่างกายเพียงร้อยละ 2.5 ของขนาดที่รับประทาน และ E4 ที่ตกค้างในน้ำเพียงเล็กน้อยจะไม่ส่งผลกระทบต่อปลาหรือสัตว์น้ำ รวมถึงไม่เกิดการสะสมในสิ่งมีชีวิต แหล่งน้ำหรือตะกอนดิน จึงกล่าวได้ว่า E4 เป็น green pill ที่มีความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม

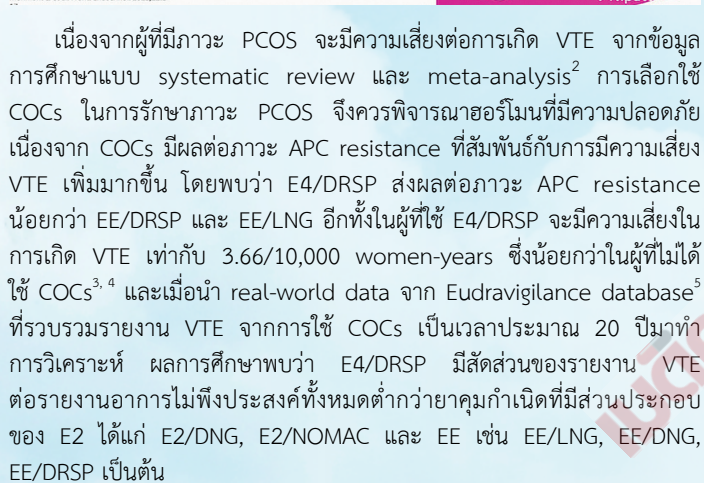
เมื่อพิจารณาผลของเอสโตรเจนต่อความเสี่ยงในการเกิด VTE ในสตรีทั่วไปที่ไม่ได้ใช้ COCs จะมีความเสี่ยง VTE ประมาณ 4.4/10,000 women-years กรณีใช้ยาคุมกำเนิดที่มี low-dose EE ความเสี่ยงจะเพิ่มเป็น 8.9/10,000 women-years และกรณีเป็นหญิงตั้งครรภ์จะมีความเสี่ยง VTE เท่ากับ 29.1/10,000 women-years เนื่องจากร่างกายของมนุษย์มีสมดุลของกลไกการแข็งตัวของเลือดและการสลายตัวของลิ่มเลือด เมื่อ prothrombin ถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็น thrombin จะมีการกระตุ้นระบบ anti-thrombin ของร่างกายให้มีการสังเคราะห์ activated protein C (APC) ที่ทำงานร่วมกับ protein S และจะไปยับยั้งการแข็งตัวของเลือดผ่าน Factor V และ Factor VIII อย่างไรก็ตาม มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อสมดุลการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย ได้แก่ การมีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ภาวะอ้วน malignancy มีการผ่าตัดหรือเกิด trauma รวมถึงตั้งครรภ์ และการใช้ hormonal therapy เช่น COCs หรือ HRT (hormone replacement therapy) ส่วนโปรเจสโตโรนแต่ละชนิดส่งผลต่อความเสี่ยงในการเกิด VTE ได้แตกต่างกัน การใช้โปรเจสโตโรนร่วมกับเอสโตรเจนจะพบว่าโปรเจสโตโรนจะเสริมฤทธิ์เพิ่มการสังเคราะห์ clotting factor ที่ตับ

Drospirenone (DRSP) เป็น 17 α -spironolactone derivative ที่นิยมใช้ใน COCs เพื่อยับยั้งการตกไข่ในขนาด 3 mg และมีฤทธิ์ดังต่อไปนี้

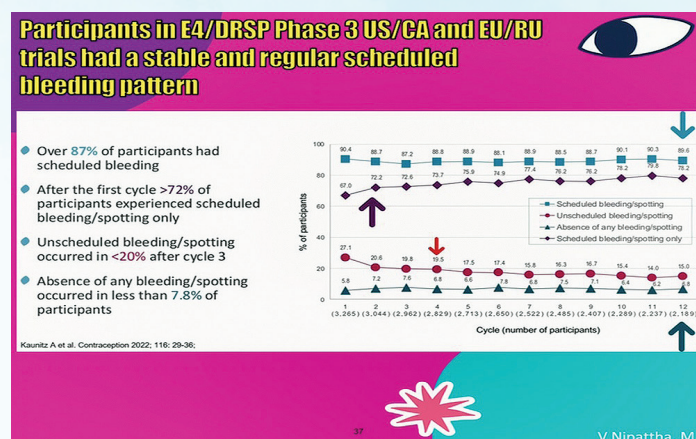
- Anti-mineralocorticoid โดยแย่งจับ mineralocorticoid receptor ได้มากกว่าโปรเจสโตโรนตามธรรมชาติถึงร้อยละ 500 ทำให้มีฤทธิ์ขับปัสสาวะไม่ทำให้บวม น้ำหนักตัวเพิ่ม ผู้ที่มีความดันโลหิตสูงจึงใช้ DRSP ได้อย่างปลอดภัย
- Anti-androgen โดยแย่งจับ androgen receptor ด้วยการจับแบบ low binding affinity ช่วยลดสิวและผิวมัน
- Anti-glucocorticoid โดยแย่งจับ glucocorticoid receptor ได้ดีกว่าโปรเจสโตโรนตามธรรมชาติประมาณ 10 เท่า ทำให้ไม่รบกวนเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตของร่างกาย
- Anti-estrogen มี low binding affinity กับ estrogen receptor จึงมีฤทธิ์อ่อนในการต้านเอสโตรเจนโดยไม่ทำให้เยื่อโพรงมดลูกบางเกินไปหรือเกิดเลือดออกผิดปกติ ช่องคลอดแห้ง และ loss of libido

DRSP จึงเป็นโปรเจสโตโรนที่เหมาะสมแก่การใช้ในยาคุมกำเนิด การประเมินความเสี่ยง VTE จากการใช้ COCs จำเป็นต้องพิจารณา total estrogenicity จาก 3 ปัจจัยคือ ชนิดและขนาดของเอสโตรเจน และชนิดของโปรเจสโตโรน

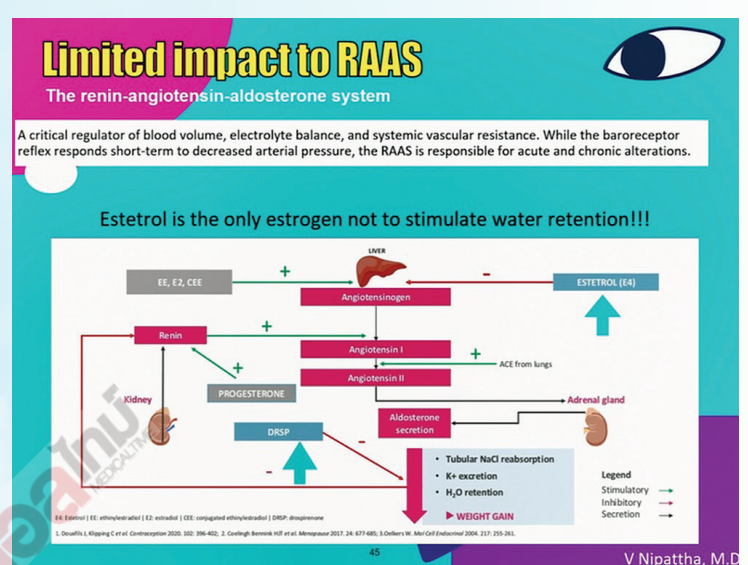
- เมื่อพิจารณา total estrogenicity ของ COCs คือ E4/DRSP จะมี total estrogenicity ต่ำที่สุด โดยต่ำกว่า COCs ที่มีส่วนประกอบของ E2 หรือ E2V และ EE แสดงถึงความเสี่ยงในการเกิด VTE ต่ำของ E4/DRSP



การศึกษา Freedom trial เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3^{6,7} ที่ศึกษาประสิทธิภาพของ E4/DRSP ในการคุมกำเนิด การศึกษานี้ทำในรูปแบบ open-label, single arm studies ในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปเป็นระยะเวลา 13 cycle ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่า E4/DRSP มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดได้ดีเท่ากับร้อยละ 99.6 (18-35 years-pearl index อยู่ที่ 0.47) โดยมีอัตราการตั้งครรภ์น้อยกว่าร้อยละ 1 แม้ว่าผู้เข้าร่วมการศึกษายืนยันว่ามีการสัมผัสประสาทยาน้ำ การศึกษาผลของการใช้ E4/DRSP ในการควบคุมรอบเดือน⁸ พบว่าการใช้ E4/DRSP ทำให้รอบเดือนมาตามปกติ (scheduled bleeding) ได้ร้อยละ 87 และเนื่องจากการที่ E4 เป็น weak estrogen จึงอาจทำให้เกิด spotting ได้ การศึกษานี้พบว่าการเกิด unscheduled bleeding/spotting จากการใช้ E4/DRSP หลังจาก cycle 1 อยู่ที่มากกว่าร้อยละ 72 ซึ่งอาการดังกล่าวจะลดลงจนน้อยกว่าร้อยละ 20 หลังจาก cycle ที่ 3 เป็นต้นไป



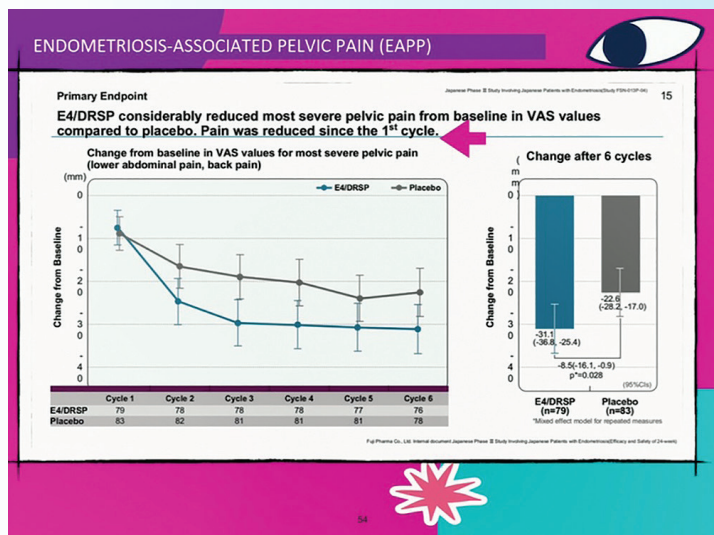
E4/DRSP มีผลต่อระบบ RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System) ของร่างกายค่อนข้างน้อยกว่า EE หรือ E2 โดย E4 มีผลกระตุ้นตําน้อยมาก รวมถึงการที่ DRSP มีผลยับยั้งการดูดกลืนโซเดียมและน้ำเข้าสู่ร่างกายผ่านทางไต การใช้ E4/DRSP จึงไม่ทำให้เกิดการบวมน้ำที่ทําให้น้ำหนักตัวเพิ่ม และไม่มียผลทําให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง จากผลการศึกษา FIESTA study^{9, 10} ที่ศึกษาผลของ COCs ต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว พบว่า E4 (15-20 mg)/DRSP ไม่มียผลเพิ่มน้ำหนักตัวหลังจากการใช้ไปเป็นระยะเวลา 6 cycle



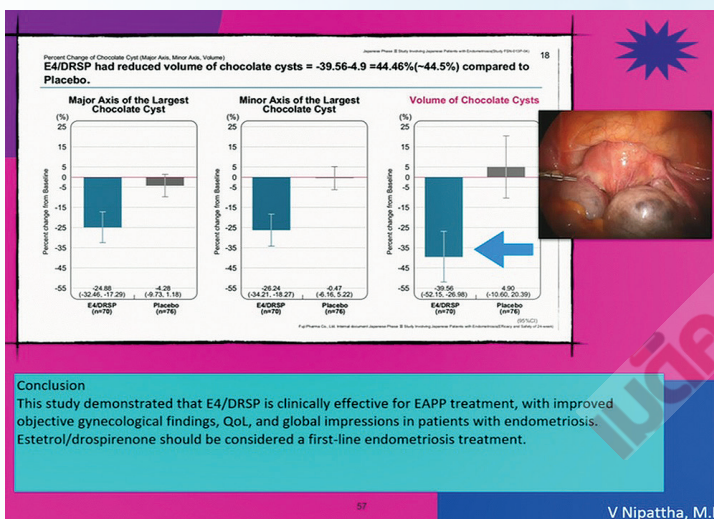
อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานจากการศึกษา Freedom trial^{6, 7} ได้แก่ bleeding complaints, breast pain/tenderness, acne, mood disturbance, headache, dysmenorrhea เป็นต้น ซึ่งระดับความรุนแรงของอาการส่วนใหญ่อยู่ในระดับ mild สำหรับอุบัติการณ์เกิดสิวจาก E4/DRSP พบได้ร้อยละ 3.3 โดยบางรายอาจพบสิบบริเวณกรอบหน้าได้เล็กน้อย เนื่องจาก E4 ไม่กระตุ้นการสังเคราะห์ SHBG ของร่างกายจึงอาจมีระดับ free testosterone สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ EE ดังนั้น การใช้ E4 จึงอาจทำให้มีสิวจน แต่มีข้อดีคือ ไม่มีผลลดความต้องการทางเพศ

E4/DRSP มีประโยชน์ที่นอกเหนือจากการคุมกำเนิด โดยจากการศึกษาการใช้ E4/DRSP เป็นระยะเวลา 6 cycle พบว่าไม่มีผลกระทบทางด้าน mood, sexual life หรือ premenstrual syndrome (PMS)^{9, 10} นอกจากนี้ E4/DRSP ยังมีประโยชน์ในการรักษาภาวะ endometriosis รวมถึงภาวะปวดประจำเดือน (Dysmenorrhea) จากแนวทางการรักษา endometriosis จาก Consensus from Asian Expert Group ปี ค.ศ. 2022 แนะนำ hormone treatment คือ progestins/dienogest และ COCs รวมถึง GnRH agonist ในการรักษาภาวะ endometriosis¹¹

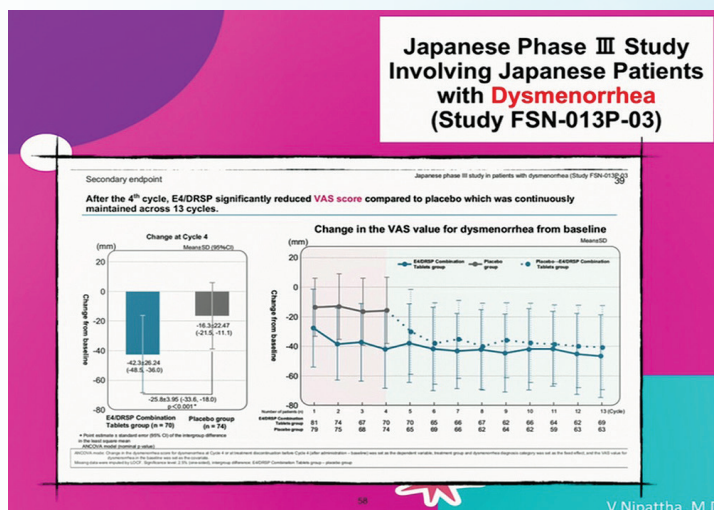
Harada และคณะ¹² ได้ทำการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในรูปแบบ RCT โดยศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ E4 15 mg/DRSP 3 mg เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษา endometriosis-associated pain โดยพิจารณาจากผลลัพธ์การศึกษาหลักคือ visual analog scale (VAS) ที่ใช้ในการประเมิน most severe pelvic pain ที่เปลี่ยนแปลงไปจาก baseline ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า E4/DRSP มีประสิทธิผลในการลดปวดได้ตั้งแต่ cycle แรก และเมื่อประเมินที่ cycle ที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ VAS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.028$) คือเท่ากับ -31.1 (-36.8 , -25.4) และ -22.6 (-28.2 , -17.0) ตามลำดับ โดยผลต่างมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ -8.5 (-16.1 , -0.9)



เมื่อศึกษาผลลัพธ์ในเรื่องของอาการที่เกี่ยวข้องกับ endometriosis ได้แก่ pouch of Douglas induration, limitation of uterine mobility และ pelvic tenderness ก็พบว่าดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP รวมถึงยังพบว่า E4/DRSP ช่วยลด volume ของ chocolate cyst ได้เท่ากับร้อยละ 39.56 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีขนาด chocolate cyst เพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 4.9 เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline



นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่ศึกษาประสิทธิผลของ E4/DRSP ในการรักษาภาวะ dysmenorrhea ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ VAS score จาก baseline มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญหลังจาก 4 cycle และเมื่อกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการเปลี่ยนให้ได้รับ E4/DRSP จนถึง cycle ที่ 13 ก็พบว่า VAS ลดลงใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มาตั้งแต่ต้น และเมื่อทำการวิเคราะห์ย่อยในกลุ่ม adenomyosis พบว่า dysmenorrhea score ในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP ลดลงได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ cycle ที่ 4 โดยมีการเปลี่ยนแปลงจาก baseline เท่ากับ -2.5 (-3.1,-1.8) และ -0.7 (-1.1, -0.3) ตามลำดับ



แนวทางเวชปฏิบัติของรามาธิบดีมหาวิทยาลัยสุตติรแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การวางแผนครอบครัวและคุมกำเนิดในสตรีที่มีโรคหรือภาวะทางการแพทย์ที่ซับซ้อน ฉบับปี พ.ศ. 2567¹⁴ ได้มีการกล่าวถึงการใช E4 ขนาด 15 mg ร่วมกับ progestin ชนิดต่างๆ เป็น COCs ที่สามารถเลือกใช้ได้ และเพื่อการคุมกำเนิดที่ปลอดภัยในผู้ที่มีภาวะ obesity หรือ overweight สามารถเลือกใช้ COCs ที่มีเอสโตรเจนขนาดต่ำเพื่อป้องกันความเสี่ยงในการเกิด VTE ส่วน International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome ปี ค.ศ.2023¹⁵ ได้แนะนำ COCs เป็นแนวทางการรักษาหลักในการรักษา PCOS และแนะนำการใช้เอสโตรเจนธรรมชาติซึ่งมีความปลอดภัยเมื่อใช้ในระยยาว

E4/DRSP (NEXTSTELLIS[®]) เป็นยาคุมกำเนิดแบบ 24/4 regimen ในแผงยาเม็ดคุมกำเนิดประกอบด้วย active pill สีชมพูคือ estetrol ขนาด 15 mg และ drospirenone ขนาด 3 mg จำนวน 24 เม็ด และเม็ดแบ่งหรือ inactive pill ซึ่งเป็นเม็ดสีขาวอีก 4 เม็ด โดยหลักการรับประทานยาเช่นเดียวกับยาคุมกำเนิดโดยทั่วไป ซึ่งจะแนะนำให้รับประทานยาตามลูกศรที่กำหนดในแผงภายใน 5 วันแรกของการมีประจำเดือน กรณีไม่เคยรับประทานยาคุมกำเนิดมาก่อนแนะนำให้ใช้ back-up method คือการใช้ถุงยางอนามัยร่วมด้วยอย่างน้อย 7 วันก่อนที่ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ได้เต็มที่

โดยสรุป E4 หรือ Estetrol เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่จัดเป็น NEST คือออกฤทธิ์แบบจำเพาะเจาะจงกับเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย ทำให้ผลข้างเคียงลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ EE หรือ E2 โดย E4 โดยไม่มีผลเพิ่มน้ำหนักตัว หรือทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ มีผลต่อเนื้อเยื่อเต้านมน้อยใน therapeutic dose และมีผลกระตุ้นต่ำน้อย จึงมีผลต่อระดับไขมันและพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดต่ำ ส่งผลให้การใช้ E4 มีความเสี่ยงในการเกิด VTE ต่ำ E4/DRSP (NEXTSTELLIS[®]) จึงมีบทบาทในหลายข้อบ่งใช้ทางการแพทย์ ได้แก่ การคุมกำเนิด รวมไปถึงการเตรียมเยื่อบุโพรงมดลูกก่อนการทำ IVF และสามารถใช้ในการรักษาโรคทางสูติรีเวช ได้แก่ endometriosis, dysmenorrhea และ PCOS อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ E4/DRSP ส่วนใหญ่อยู่ในระดับไม่รุนแรง ผู้ใช้ยาทนต่ออาการข้างเคียงได้ดี และการใช้ E4/DRSP ในระยะยาวมีความปลอดภัยในกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยงสูง เช่น มีภาวะ obesity หรือ PCOS ร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Konkel L. Why are these male fish growing eggs? National Geographic. February 3, 2016. Available from: <https://www.nationalgeographic.com/animals/article/160203-feminized-fish-endocrine-disruption-hormones-wild-life-refuges>
- Gariani K, et al. Thromb Res. 2020;185:102-108.
- NEXTSTELLIS. Food and Drug Administration. FDA Label Database. Available from: <https://nctr-crs.fda.gov/fda/label/services/spl/set-ids/c5270073-d083-4109-ae4b-156986175e0a/spl-doc?hl=nextstellis>.
- Chen MJ, et al. Contraception. 2022;116:44-50.
- Didembourg M, et al. Contraception. 2025;142:110727.
- Gemzell-Danielsson K, et al. BJOG. 2022;129(1):63-71.
- Creinin MD, et al. Contraception. 2021;104(3):222-228.
- Kaunitz AM, et al. Contraception. 2022;116:29-36.
- Apter D, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2017;22(4):260-267.
- Apter D, et al. Contraception. 2016;94(4):366-373.
- Kim MR, et al. Healthcare (Basel). 2022;10(12):2515.
- Harada T, et al. Fertil Steril. 2024;122(5):894-901.
- Osuga Y, et al. Fertil Steril. 2025;123(4):700-708.
- แนวทางเวชปฏิบัติของรามาธิบดีมหาวิทยาลัยสุตติรแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การวางแผนครอบครัวและคุมกำเนิดในสตรีที่มีโรคหรือภาวะทางการแพทย์ที่ซับซ้อน ฉบับปี พ.ศ. 2567. สืบค้นได้จาก https://www.rtcog.or.th/files/1705976603_d21c9936ef7185ec5b04.pdf
- Teede HJ, et al. Human Reproduction. 2023;38(9):1655-1679.