

THE NEXT FRONTIER HOLISTIC MANAGEMENT of ENDOMETRIOSIS UPDATES AND INNOVATIONS

วันที่ 30 ตุลาคม 2568

ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ.ชลบุรี



ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย

รศ.นพ. กระเชียร ปัญญาคำเลิศ

ผู้ริเริ่มงานประสานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้บรรยาย

รศ.ดร.พญ. อารีย์พรรณ ไสกลนสฤกษ์กุล

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

The Next Frontier Holistic Management of Endometriosis Updates and Innovations

รศ.นพ. กระเชียร ปัญญาคำเลิศ

โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) เป็นภาวะที่มีเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrium-like tissue) ที่ประกอบด้วย endometrial glands และ/หรือ stromal อยู่นอกโพรงมดลูก ซึ่งพยาธิสภาพดังกล่าวจะมีการหลั่งสารก่อการอักเสบรวมถึงมีระดับของ prostaglandin ได้แก่ PGE_2 และฮอร์โมนเอสโตรเจนในรูปแบบ estradiol ที่เพิ่มสูงขึ้นใน ectopic endometriotic tissue เมื่อเปรียบเทียบกับ endometrium ในหญิงที่ไม่มีโรค โดยปกติแล้วเอนไซม์ 17β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 ใน endometrium จะทำหน้าที่เปลี่ยน estradiol ให้อยู่ในรูปแบบ estrone ซึ่งมีความแรงน้อยกว่าทำให้การเจริญเติบโตของ endometrial cells น้อยกว่า ectopic endometriotic tissue ดังนั้น endometriosis จึงน่าจะเป็น estrogen-dependent disease ที่ระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อพยาธิสภาพของโรค

หลักการรักษา endometriosis โดยไม่ใช้ยาสามารถทำได้โดยการยับยั้งการตกไข่ตามธรรมชาติ เช่น ในหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน สำหรับการรักษารักษาภาวะ endometriosis ด้วยการใช้ยา (pharmacologic therapy) ได้แก่ ยาในกลุ่มฮอร์โมนโปรเจสตอโรน ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (oral contraceptive pills; OCPs) หรือ gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist) สำหรับการรักษารักษาด้วยการผ่าตัดจะจัดเป็น back-up method เนื่องจากการรักษารักษาภาวะ endometriosis จะเน้นที่การรักษารักษาด้วยยาแบบ long-term treatment

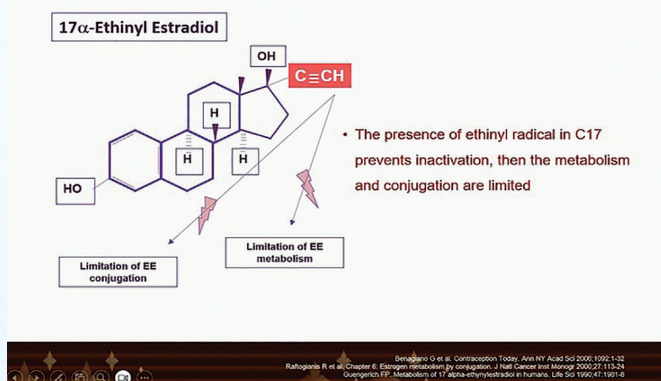
เนื่องด้วยสมมติฐานที่ว่า endometriosis เป็น estrogen-dependent disease การใช้เอสโตรเจนใน OCPs ซึ่งมีขนาดสูงกว่า physiologic dose ถึง 4-6 เท่า อาจกระตุ้นการดำเนินไปของโรค อย่างไรก็ตาม แนวทาง

การรักษารักษาภาวะ endometriosis ได้แก่ แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่องการดูแลรักษาโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (RTCOG Clinical Practice Guideline Management of Endometriosis) ปี พ.ศ. 2564 ได้ให้คำแนะนำให้ใช้ OCPs หรือโปรเจสตอโรนเป็น first-line agents สำหรับ pain management ในภาวะ endometriosis เช่นเดียวกับ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guideline ปี ค.ศ. 2022 ส่วนคำแนะนำของ American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG) ปี ค.ศ. 2021 และ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ปี ค.ศ. 2024 ก็ได้แนะนำ hormonal therapy เช่น OCPs หรือโปรเจสตอโรนเป็นทางเลือกเริ่มต้นในการรักษาเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การใช้ OCPs ยังมีข้อพิงระวังในเรื่องของผลข้างเคียงจากเอสโตรเจน เช่น breast cancer หรือ venous thromboembolism (VTE)

	RTCOG (Thailand) 2021	ESHRE (Europe) 2022	ACOG (USA) 2021	NICE (UK) 2024
Rational	Treatment based on symptoms, severity, age, and future fertility desires; emphasis on hormonal therapy.	Focused on managing pain, infertility, highlighting the role of post-operative hormonal treatment and imaging.	Focused on symptom-based diagnosis and treatment considering the patient's desire for conception.	Proactive Diagnosis: Emphasizes symptom-based diagnosis to reduce diagnostic delay (patient trust).
Pain Management	Hormones as First-line: Recommends hormonal agents like Continuous OCPs and Progestogens (e.g., Dienogest) as first-line therapy.	Recommends hormonal agents (OCPs, Progestogens) as the primary first-line treatment.	Uses NSAIDs and hormonal therapy as the initial treatment choice.	Uses NSAIDs and hormonal agents (OCP/Progestogens) as the initial treatment choice.
Recurrence Prevention	Post-operative Hormone: Recommends continuous hormonal therapy (e.g., Dienogest or Continuous OCPs) after surgery to prevent recurrence.	Recommends continuous hormonal treatment for at least 18-24 months post-surgery if the patient does not desire immediate conception.	Use of post-operative hormonal therapy helps reduce the risk of recurrence.	Recommends hormonal therapy after surgery to reduce the likelihood of pain recurrence.
Infertility	Surgery + ART: Surgical removal of endometrioma (if > 3-4 cm) and consideration of ART/IVF (Assisted Reproductive Technology).	Surgery for endometrioma (if > 3-4 cm) or proceeding spontaneously pregnancy chances, but IVF is generally preferred for severe infertility.	Surgery may increase (if > 3-4 cm) or proceeding spontaneously pregnancy chances, but IVF is generally preferred for severe infertility.	Recommends referring patients to fertility clinics to primarily consider IVF.

ฮอร์โมนเอสโตรเจนตามธรรมชาติพบได้ถึง 4 รูปแบบ ได้แก่ E1 (Estrone), E2 (Estradiol), E3 (Estrinol) และ E4 (Estetrol) โดย E1 และ E3 จะมีฤทธิ์ (potency) น้อยกว่า E2 ส่วน synthetic estrogen ที่มีการนำมาใช้ในทางการแพทย์ ได้แก่ estradiol valerate, estril succinate และ 17 α -ethinyl estradiol (EE) ซึ่งการที่ estradiol valerate มี valeric acid ในโครงสร้างโมเลกุลจะทำให้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น และการที่ EE จะมีหมู่ ethinyl group ที่อะตอมของคาร์บอนตำแหน่งที่ C17 ทำให้มีฤทธิ์แรงขึ้น เนื่องจากการมี ethinyl group จะช่วยยับยั้งเมตาบอลิซึมของเอสโตรเจน ทำให้ EE มีฤทธิ์กระตุ้น endometrium ที่ดีและควบคุมการมีประจำเดือนได้ดี แต่ก็สามารถกระตุ้นตับและกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้สูง

17 β -E2 and EE have different metabolisms



EE สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดของร่างกายได้จากการกระตุ้น clotting factor ใน coagulation pathway โดยจะไปกระตุ้นให้ Factor VII ให้เปลี่ยนเป็น Factor VIIa และ fibrinogen ให้เปลี่ยนเป็น fibrin รวมถึงการที่ EE ยับยั้งสารที่เป็น natural anticoagulant ของร่างกาย ได้แก่ activated protein c (APC), antithrombin, tissue factor pathway inhibitor (TFPI) ด้วยเหตุนี้ EE จึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE ได้สูง ปัจจัยหนึ่งที่ใช้พิจารณาความเสี่ยงในการเกิด VTE จากการใช้ OCPs คือ estrogenicity ที่จะขึ้นกับขนาดและรูปแบบเอสโตรเจน โดยขนาดของ EE $\geq 50 \mu\text{g}$ จะมี estrogenicity ที่สูงกว่า EE $< 50 \mu\text{g}$, E2 หรือ E2V และ E4 ตามลำดับ จึงทำให้ E4 มีความเสี่ยงในการเกิด VTE น้อยกว่าเอสโตรเจนรูปแบบอื่น เมื่อพิจารณาที่ sex-hormone binding globulin หรือ SHBG ที่เป็น marker ของ estrogenicity จะพบว่าความแรงของ EE และ E1 ในการกระตุ้น SHBG ที่ตับเท่ากับ 500 เท่า และ 3 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ E2 นอกจากนี้ฤทธิ์ในการกระตุ้น angiotensinogen ที่ทำให้เกิด vasoconstriction ของ EE และ E1 ยังสูงกว่า E2 ถึง 350 เท่า และ 5 เท่า ตามลำดับ¹

E4 (Estetrol) ถูกสังเคราะห์ขึ้นในระดับของทารกในครรภ์และมีความแรงประมาณ 1/5 ถึง 1/10 เมื่อเปรียบเทียบกับ E2 อีกทั้งมีครึ่งชีวิตยาวนานถึง 20-28 ชั่วโมง โดย E4 จัดเป็น **Native Estrogen with Selective actions in Tissues** หรือ NEST โดยเลือกออกฤทธิ์อย่างจำเพาะเจาะจงกับเนื้อเยื่อของร่างกายจากการที่ E4 ออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ nuclear estrogen receptor- α (ER- α) ที่เนื้อเยื่อ endometrium หรือ bone แต่จะออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่ membrane ER- α โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เต้านม จึงทำให้ E4 ส่งผลต่อร่างกายดังนี้

- การมี estrogenic activity ที่ให้ฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่
- การมี neutral activity ต่อตับ โดยไม่มีหรือมีผลน้อยมากในการกระตุ้นการสังเคราะห์ coagulation factor และ SHBG จากตับ
- การมี anti-estrogenic activity ที่เนื้อเยื่อเต้านม จึงไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด breast cancer

นอกจากนี้ E4 ยังไม่มีผลกระตุ้น RAAS จึงไม่กระตุ้นการเกิด vasoconstriction และไม่ทำให้ weight gain และการที่ E4 ไม่ถูกแปรสภาพผ่าน Cytochrome P450 (CYP) enzymes จึงไม่เกิด active metabolite หรือกระตุ้นตับ

Drospirenone (DRSP) เป็น progestogen ที่เป็นอนุพันธ์ของ spironolactone ที่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะ จึงมีฤทธิ์ anti-mineralocorticoid ทำให้ไม่กระตุ้น RAAS ที่ทำให้เกิด vasoconstriction และไม่ทำให้เกิด sodium-water retention อีกทั้ง DRSP ยังมีฤทธิ์ anti-androgenic อีกด้วย

Progestogen สามารถจับตัวรับได้ทั้งหมด 5 ชนิด ได้แก่ progesterone receptor, estrogen receptor, androgen receptor, glucocorticoid receptor, mineralocorticoid receptor ซึ่ง progestogen ทุกชนิดมีฤทธิ์ antiestrogenic และตัวรับที่มีผลต่อ coagulation pathway มีดังต่อไปนี้

- การที่ progestogen จับและกระตุ้นที่ glucocorticoid receptor จะมีผลเพิ่ม thrombin และเพิ่ม procoagulation factors ดังเช่น MPA ที่มีฤทธิ์ glucocorticoid และกระตุ้น coagulation อย่างไรก็ตาม DRSP ไม่มีฤทธิ์กระตุ้น glucocorticoid activity

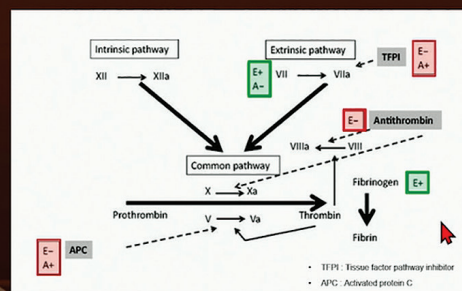
- การกระตุ้น androgen receptor จะต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่มีผลกระตุ้น Factor VII รวมถึงมีผลต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่ยับยั้ง APC และ TFPI ดังนั้น progestogen ที่มี androgenic effect สูง เช่น LNG, NETA จึงยับยั้ง coagulation ขณะเดียวกัน progestogen ที่มีฤทธิ์ anti-androgenic effect ได้แก่ CPA, dienogest, CMA, DRSP รวมถึง NOMAC จึงไม่สามารถยับยั้งผลของ EE ในการกระตุ้นการเกิด clot ได้

- การกระตุ้น mineralocorticoid receptor มีผลกระตุ้น RAAS และกระตุ้นการเกิด clot จากการกระตุ้น PAI (plasminogen activator inhibitor) ที่ยับยั้ง fibrinolysis และ platelet adhesion โดย DRSP มีฤทธิ์ anti-mineralocorticoid และมี binding affinity ต่อตัวรับมากกว่า aldosterone ถึง 5 เท่า จึงยับยั้ง RAAS ได้แรงและลดการเกิด clot

Progestogens: Receptor binding activity

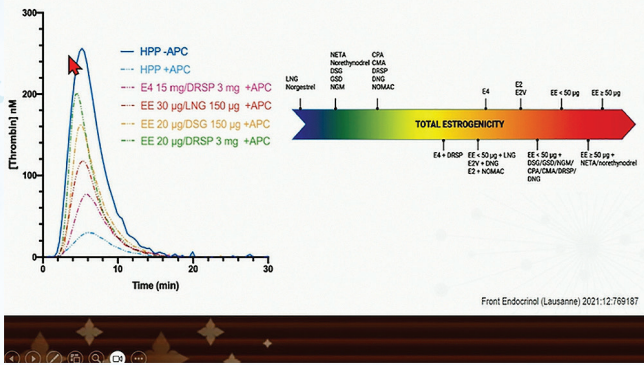
• Androgen receptor

- Counteracts estrogen-induced increase in factor VII
- Counteracts estrogen-induced reduction of TFPI and APC



การใช้ E4 ร่วมกับ DRSP มี total estrogenicity ที่ต่ำกว่า OCPs ชนิดอื่นที่ประกอบด้วย EE, E2 หรือ E2V ซึ่งยืนยันได้จากการศึกษาผลของ APC resistance ที่สัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดจากการใช้ OCPs จะพบว่า E4/DRSP ส่งผลต่อการเกิด clot น้อยกว่า OCPs ชนิดอื่นๆ ที่ประกอบด้วย EE² ดังนั้น การใช้ E4/DRSP ร่วมกันจึงมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ การไม่มีฤทธิ์ glucocorticoid activity แต่มีฤทธิ์ anti-androgenic ของ DRSP ที่ช่วยลดสิวและผิวมัน อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ anti-androgenic อาจส่งเสริมการเกิด clot ได้ แต่จะถูกหักล้างจากฤทธิ์ anti-mineralocorticoid จึงไม่กระตุ้น coagulation pathway รวมถึงไม่ทำให้เกิดการบวมหน้า หรือ vasoconstriction อีกด้วย

Difference APC resistance among COCs

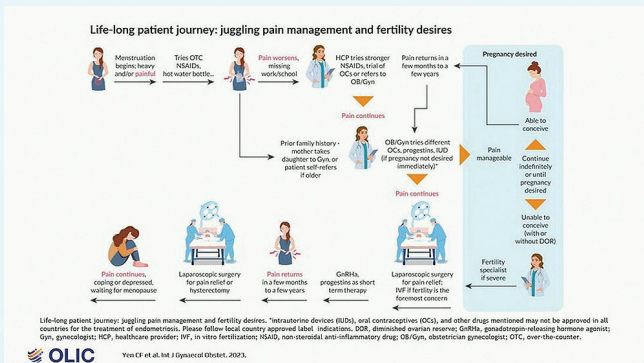


ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ E4/DRSP ในการรักษาภาวะ endometriosis โดยพบว่า E4/DRSP มีประสิทธิภาพในการลด endometriosis-associated pain และมีความปลอดภัยต่อดัชนีและไต รวมถึง E4/DRSP ยังมีผลข้างเคียงต่อ metabolic profile น้อย และมีความเสี่ยงต่ำในการเกิด VTE

Review Data of E4/DRSP and Dienogest in Endometriosis Treatment

รศ.ดร.พญ. อารีย์พรรณ โสภณสฤษดิ์สุข

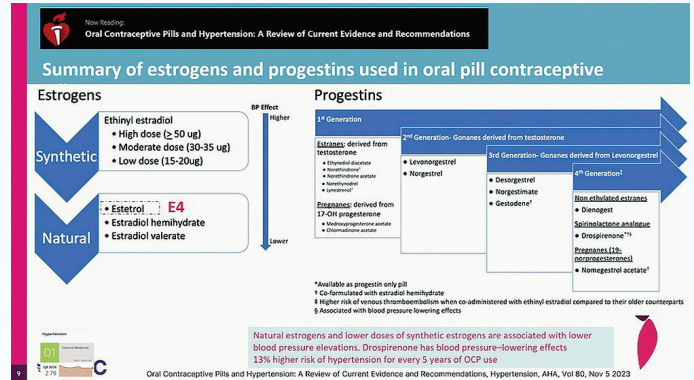
โรคเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) เป็นภาวะที่มีการอักเสบอย่างเรื้อรังในหญิงวัยเจริญพันธุ์ สาเหตุของโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีทฤษฎีเชื่อว่าเกิดจากการที่เลือดประจำเดือนไหลย้อนกลับเข้าไปในอุ้งเชิงกรานผ่านทางท่อนำไข่ (retrograde menstruation) โดยในหญิงที่มีความผิดปกติในการกำจัดเซลล์เยื่อโพรงมดลูกจะทำให้เซลล์ที่หลุดออกมาสามารถฝังตัวและเจริญเติบโตนอกโพรงมดลูกได้ ซึ่งผู้ป่วยมักมี chronic pelvic pain symptoms ได้แก่ dysmenorrhea, intermenstrual lower abdominal and back pain, defecation pain และ dyspareunia เนื่องจากภาวะ endometriosis จัดเป็นโรคเรื้อรังที่ต้องอาศัย life-long management plan ในการดูแลรักษาผู้ป่วย จึงมีเป้าหมายในการรักษาด้วยยาเป็นหลักและหลีกเลี่ยงการผ่าตัด



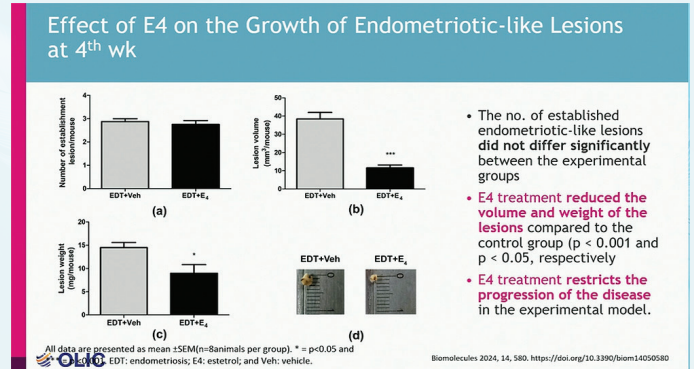
แนวทางการรักษา endometriosis ได้แก่ ESHRE 2022, TIGE consensus, ASIAN consensus หรือแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่องการดูแลรักษาโรคเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ปี พ.ศ. 2564 ต่างก็ให้ความสำคัญในการจัดการกับความปวดจากภาวะ endometriosis ไปในแนวทางเดียวกัน โดยส่วนใหญ่แนะนำ NSAIDs/analgesics หรือ hormone treatment และการผ่าตัดตามลำดับ ขณะที่ TIGE consensus จะให้ความสำคัญกับการเริ่มใช้ hormone treatment ให้เร็วที่สุด กลุ่มยาที่ใช้เป็น first-line agents

สำหรับการรักษา endometriosis-associated pain ได้แก่ progestins และ COCs ส่วน second-line agents ได้แก่ GnRH agonists และ levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)

แม้ปัจจุบันเอสโตรเจนที่ใช้กันทั่วไปใน COCs จะอยู่ในรูป EE โดยมีการลดขนาดมาใช้ low dose คือ 15-20 µg ในปัจจุบัน รวมถึงมีการพัฒนา COCs ที่มี natural estrogen ได้แก่ estradiol hemihydrate, estradiol valerate และ E4 ซึ่ง E4 มีข้อดีคือ มีความจำเพาะเจาะจงกับเนื้อเยื่อที่ไปออกฤทธิ์จากการที่ E4 มีฤทธิ์เป็น agonist ที่ nuclear ER-α และออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่ membrane ER-α จึงมีความปลอดภัยมากขึ้น

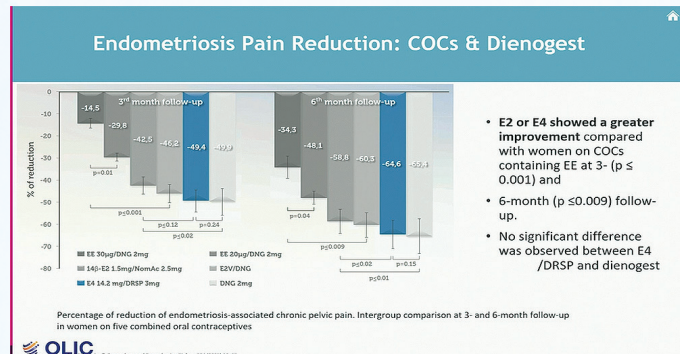


การศึกษาประสิทธิภาพของ E4 ในการรักษา endometriosis ใน pre-clinical study³ เป็นการศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วย endometriotic-like lesion และจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ E4 และกลุ่มที่ได้รับ vehicle เป็นกลุ่มควบคุม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นจึงทำการการณยฆาตและเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อของหนูทดลองเพื่อนำมาวิเคราะห์ ผลการศึกษาพบว่า จำนวน endometriotic-like lesion ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ E4 หรือ vehicle อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้รับ E4 มีปริมาณและน้ำหนักของ lesion น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ) การศึกษาพบว่า E4 ไม่มีฤทธิ์กระตุ้น cell proliferation ของ endometriotic tissue โดยไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ E4 และกลุ่มควบคุม ส่วนผลจาก TUNEL assay ที่ใช้ทดสอบการเกิด apoptosis ของเซลล์พบว่า กลุ่มหนูทดลองที่ได้รับ E4 เกิด cell death ของ endometriotic-like lesion มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ vehicle อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งยืนยันได้จากการศึกษาที่ E4 มีผลกระตุ้นภาวะ lipid peroxidation ใน endometriotic tissue มากขึ้น นอกจากนี้ ยังพบว่าหนูทดลองกลุ่มที่ได้รับ E4 มีการแสดงออกของ ERβ ลดลง และมีการแสดงออกของ ERα และ PR (progesterone receptor) เพิ่มขึ้น จึงมีผลต่อภาวะ progesterone resistance ที่เกิดขึ้นได้ในพยาธิสภาพของโรค endometriosis



Caruso และคณะ (2025)⁴ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ COCs 5 ชนิด ได้แก่ EE 30 µg/dienogest (DNG) 2 mg, EE 20 µg/DRSP 3 mg, 17β-E2 1.5 mg/NOMAC 2.5 mg, E4 15 mg/DRSP 3 mg, E2V/DNG และ progestin คือ DNG 2 mg ในการรักษา endometriosis-

associated chronic pelvic pain หลังจากทำการติดตามไปทั้ง 3 เดือนพบว่า natural estrogen และ DNG สามารถลดความปวดจาก baseline ได้มากกว่า COCs ที่มี EE อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และเมื่อทำการติดตามไปจนถึง 6 เดือนพบว่า COCs ที่มี E4 และ DNG สามารถลดปวดได้มากกว่า E2 จึงสามารถสรุปได้ว่า E4/DRSP มีประสิทธิภาพในการลดปวดจากภาวะ endometriosis ได้ใกล้เคียงกับ DNG



ได้มีการศึกษาทางคลินิกที่ทดสอบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ E4/DRSP ในการรักษาทั้ง endometriosis และ dysmenorrhea ในประเทศญี่ปุ่น การศึกษาแรกเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในรูปแบบ RCT ที่ศึกษาประสิทธิผลของ E4/DRSP ในการรักษา endometriosis-associated pain⁵ โดยแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาก่อเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP 24 วัน และยาหลอก 4 วันต่อ cycle เป็นระยะเวลาทั้งหมด 13 cycle อีกกลุ่มได้รับยาหลอก 28 วันต่อ cycle เป็นระยะเวลา 6 cycle หลังจากนั้นจะได้รับ E4/DRSP 24 วัน และยาหลอกอีก 4 วันต่อ cycle เป็นระยะเวลาอีก 7 cycle ผลลัพธ์ของการศึกษาหลักได้จากการประเมิน most severe pelvic pain โดยใช้ visual analog scale (VAS) ที่ 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ baseline

ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีอาการปวดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกตั้งแต่ cycle ที่ 1 โดยที่ cycle ที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงของ VAS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญคือ เท่ากับ -31.1 (-36.8, -25.4) และ -22.6 (-28.2, -17.0) ตามลำดับ ($p=0.028$) และเมื่อพิจารณาอาการอื่น ได้แก่ induration of pouch of Douglas, limitation of uterine mobility และ pelvic tenderness พบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นกัน เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงขนาดของ chocolate cyst ของผู้เข้าร่วมการศึกษา พบว่า chocolate cyst volume ในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีการลดลงร้อยละ -39.56 (-52.15, -26.98) ขณะที่ chocolate cyst volume ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมากขึ้นเท่ากับ 4.90 (-10.60, 20.39) คิดเป็นผลต่างเท่ากับร้อยละ 44.5

Kobayashi และคณะ (2024)⁶ ได้ศึกษาประสิทธิภาพและผลต่อพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดจากการใช้ E4/DRSP เปรียบเทียบกับ EE/DRSP ในการรักษา endometriosis การศึกษานี้แบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ E4 15 mg/DRSP 3 mg แบบ cyclic regimen โดยให้ active drug 24 วัน ตามด้วยยาหลอก 4 วันต่อ cycle เป็นจำนวน 3 cycle เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ EE 20 µg/DRSP 3 mg ในรูปแบบ flexible regimen ผลการศึกษาพบว่า most severe pelvic pain ลดลงทั้งกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP และ EE/DRSP โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อพิจารณา coagulation parameter ได้แก่ D-dimer, APC sensitivity ratio และ SHBG จะพบว่าเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP ดังนั้น EE จึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE ได้มากกว่า E4

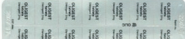
นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิผลของ E4/DRSP ในการรักษาภาวะ dysmenorrhea⁷ โดยการศึกษาทางคลินิกในรูปแบบ RCT นี้แบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีภาวะ dysmenorrhea ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นจำนวน 4 cycle ตามด้วย E4/DRSP อีก 9 cycle ผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของ dysmenorrhea score ที่ cycle ที่ 4 โดยพิจารณาจากความรุนแรงของ dysmenorrhea และการใช้ยาแก้ปวด (analgesics) ผลการศึกษาพบว่า dysmenorrhea score ที่ cycle ที่ 4 ในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP ลดลงจาก baseline มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญคือ เท่ากับ -2.3 (-2.6, -1.9) และ -0.9 (-1.1, -0.6) ตามลำดับ โดยผลต่างมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ -1.4 (-1.8, -1.0) ($p < 0.001$) เมื่อมีการเปลี่ยนมาใช้ E4/DRSP ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหลังจาก cycle ที่ 4 พบว่า dysmenorrhea score ลดลงได้ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ใช้ E4/DRSP ตั้งแต่แรก และเมื่อทำการวิเคราะห์ย่อยในผู้ที่ มี adenomyosis ที่ cycle ที่ 4 พบว่า E4/DRSP สามารถลด dysmenorrhea score ลงได้ -2.5 (-3.1, -1.8) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกลดลงเพียง -0.7 (-1.1, -0.3)

Dienogest เป็น progestogen ที่มีบทบาทการใช้ในการรักษา endometriosis โดย dienogest ขนาด 2 mg มีในรูปแบบยาสามัญ (generic drugs) ให้เลือกใช้ในปัจจุบัน หลักการพิจารณาเลือกใช้ยาในรูปแบบยาสามัญคือ มีข้อมูลการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence study) โดยมีอัตราและปริมาณการดูดซึมยา (rate and extent of absorption) ที่เท่าเทียมกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (innovator drugs) จึงจะถือว่ามีความเท่าเทียมกันของผลการรักษา (therapeutic equivalence) รวมถึงขั้นตอนการผลิตยาสามัญต้องเป็นไปตามมาตรฐานหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice; GMP) เพื่อประกันคุณภาพของยา โดย dienogest ขนาด 2 mg ในรูปแบบยาสามัญมีการศึกษาชีวสมมูล และพบว่ามีค่าความเท่าเทียมกันของชีวประสิทธิผลระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสัญญากับผลิตภัณฑ์ยี่ห้ออื่น ๆ รวมถึงมีอายุการเก็บรักษา (shelf-life) ของยาที่เท่ากันคือ 3 ปี จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา endometriosis ที่จะช่วยลดต้นทุนค่ารักษาพยาบาลได้

Packaging comparison

Oligest packaging is truly similar to Vixxxxx

OLIGEST	Vixxxxxx	Endxxxxxxxxx
		



โดยสรุป endometriosis-associated pain เป็นภาวะที่เรื้อรังในหญิงวัยเจริญพันธุ์จึงต้องมีการจัดการแบบ life-long management การรักษาจะเน้นที่การใช้ยาฮอร์โมนเป็นหลัก ซึ่งควรพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย E4 (estro1) จัดเป็น Native Estrogen with Selective actions in Tissues หรือ NEST จึงออกฤทธิ์ได้อย่างจำเพาะต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย ซึ่ง E4/DRSP มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพในการรักษา endometriosis และมีผลข้างเคียงน้อยต่อเต้านมและตับ รวมถึงมีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิด VTE เมื่อเปรียบเทียบกับยาคุมกำเนิดชนิดที่มี EE

เอกสารอ้างอิง

1. Kuhl H. Climacteric. 2005;8 Suppl 1:3-63.
2. Morimont L, et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:769187.
3. Zabala AS, et al. Biomolecules. 2024;14(5):580.
4. Caruso S, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2025;304:10-15.
5. Harada T, et al. Fertil Steril. 2024;122(5):894-901.
6. Kobayashi T, et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2024;30:10760296241286514.
7. Osuga Y, et al. Fertil Steril. 2025;123(4):700-708.
8. Pei Li Pharmaceutical Industrial Co., Ltd. [study report]. Rosetta Pharmamate Co., Ltd.; 2019 Jan 17. Report No: O029G37E11.