Mahidol University
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital

OLIC
A member of Fuji Pharma

การประชุมวิชาการประจำปี 2568 ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
ร่วมกับ บริษัท โอลิค (ประเทศไทย) จำกัด

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

NON-CONTRACEPTIVE HORIZONS WITH E4/DRSP

A New ERA in Women's Health

วันที่ 17 พฤศจิกายน 2568 ณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี กรุงเทพมหานคร

ผู้บรรยาย
รศ.นพ. กระเษียร ปัญญาคำเลิศ
ผู้รั้งตำแหน่งประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

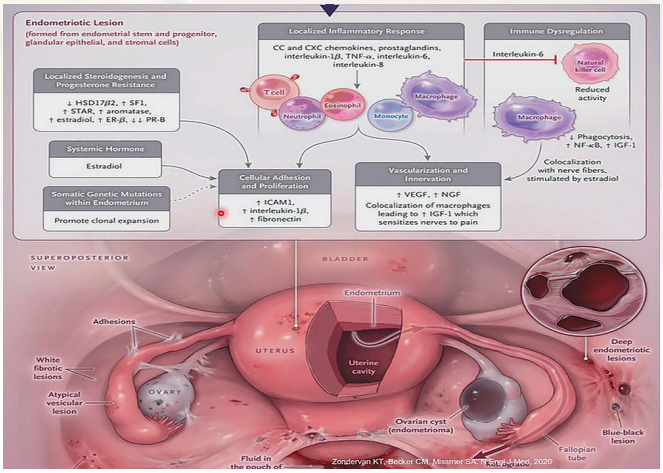
ผู้ดำเนินการบรรยายและร่วมบรรยาย
รศ.พญ. อาบอรุณ เลิศขจรสุข
สาขาวิชามะเร็งวิทยานรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Non-contraceptive Horizons with E4/DRSP

รศ.นพ. กระเษียร ปัญญาคำเลิศ

โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) เป็นภาวะที่มีเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrium-like tissue) ที่ประกอบด้วย endometrial glands และ/หรือ stromal อยู่นอกโพรงมดลูก ซึ่งพยาธิสภาพของโรค endometriosis จะมีการอักเสบอย่างเรื้อรัง โดยจัดเป็น estrogen-dependent, chronic, recurrent disease ที่ต้องอาศัยการรักษาแบบ long-term management รอยโรคมักพบใน pelvis แต่ก็อาจพบในส่วนอื่นๆ ของร่างกาย โดยประวัติในเรื่องของการเกิดเลือดออกจากส่วนต่างๆ ของร่างกายที่สัมพันธ์กับการมีประจำเดือนของผู้ป่วยจะช่วยในการวินิจฉัย endometriosis ได้

โดยปกติแล้วเอนไซม์ 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 ใน endometrium จะทำหน้าที่เปลี่ยน estradiol ให้อยู่ในรูป estrone ซึ่งมีความแรงน้อยกว่า ส่วนภายใน endometriotic lesion ที่มีการตอบสนองต่อเอสโตรเจนจะเกิด localized inflammation ทำให้มีการหลั่งสารจำพวก cytokines ออกมาปริมาณมาก ร่วมกับการมี cellular adhesion และ vascularization ซึ่งในรอยโรคจะมีระดับของ PGE2 และ estradiol ที่เพิ่มสูงขึ้น ผู้ป่วยจึงมีอาการปวด ซึ่งโรคนี้มีอุบัติการณ์อยู่ที่ 1 ใน 10 ของหญิงวัยเจริญพันธุ์ และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมี pelvic pain และมีบุตรยาก ทำให้ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้



ผู้ป่วย endometriosis มักมาด้วยอาการปวดเป็นอาการนำ ได้แก่ dysmenorrhea, premenstrual pain, chronic pelvic pain และ dyspareunia โดยช่วงอายุส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย endometriosis จะอยู่ในช่วงอายุ 26 ถึง 35 ปี ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 52 และส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยล่าช้า โดยระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงแรกวินิจฉัยจะอยู่ที่ 4 ถึง 11 ปี อีกทั้งโรคนี้ยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำภายใน 2 และ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 21.5 และร้อยละ 40-50 ตามลำดับ การวางแผน

การรักษาในระยะยาวโดยการใช้ยาฮอร์โมนจึงมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งการผ่าตัดจะกระทำกรณีมีข้อบ่งชี้ที่จำเป็นเท่านั้น และผู้ป่วยก็ยังจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยยาฮอร์โมนอย่างต่อเนื่องหลังการผ่าตัด

หลักการรักษา endometriosis มีด้วยกัน 3 ประการ ได้แก่

1. Non-medical therapy โดยการยับยั้งการตกไข่ตามธรรมชาติ ได้แก่ การตั้งครรภ์หรือการเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน

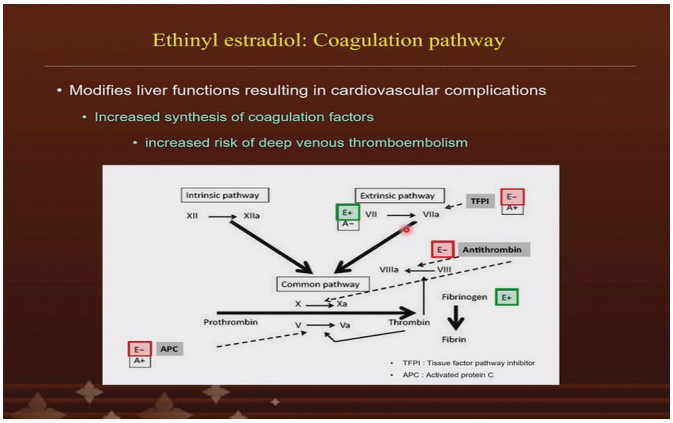
2. Pharmacologic therapy การรักษาด้วยการใช้ยาฮอร์โมน ได้แก่ โปรเจสเตอโรน ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (oral contraceptive pills; OCPs) หรือ gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist)

3. Surgical therapy การรักษาด้วยการผ่าตัดจะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น

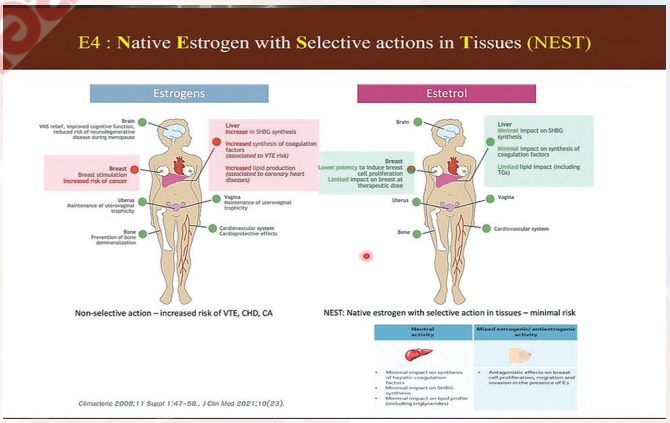
จากแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การดูแลรักษาโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (RTCOG Clinical Practice Guideline Management of Endometriosis) ปี พ.ศ. 2564 ได้แนะนำ OCPs หรือ progestogen (เช่น dienogest) เป็น first-line agents สำหรับ pain management ในภาวะ endometriosis เช่นเดียวกับ European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guideline ส่วน American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG) ปี ค.ศ. 2021 และ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ปี ค.ศ. 2024 แนะนำ NSAIDs หรือ hormonal therapy เป็นทางเลือกเริ่มต้นในการรักษา อย่างไรก็ตาม การใช้ OCPs จำเป็นต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงจากเอสโตรเจน เช่น breast cancer หรือ venous thrombosis ซึ่งการใช้ progestogen จะมีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิด VTE และมีข้อมูลที่ระบุว่าการใช้ progestin-only pills (POPs) อาจเป็น first-line agent ที่ดีกว่า OCPs ในการรักษา endometriosis เนื่องจากขนาดของ ethinyl estradiol (EE) ที่ใช้ใน OCPs ทั่วไปจะสูงกว่า physiologic dose ถึง 4-6 เท่า จึงอาจจะทำให้กระตุ้นตัวโรคเนื่องจากภาวะ endometriosis นี้เป็น estrogen-dependent disease[1]

ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่พบได้ตามธรรมชาติมีด้วยกัน 4 รูปแบบ ได้แก่ E1 (Estrone), E2 (Estradiol), E3 (Estriol) และ E4 (Estetrol) ส่วน synthetic estrogen ที่มีการนำมาใช้ในทางการแพทย์ ได้แก่ estradiol valerate และ 17α-ethinyl estradiol (EE) ซึ่งการที่ estradiol valerate มี valeric acid ในโครงสร้างโมเลกุลจะทำให้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น และการที่ EE มี ethinyl group ที่อะตอมของคาร์บอนตำแหน่งที่ C17 จะทำให้มีฤทธิ์แรงขึ้น โดยการมี ethinyl group จะช่วยยับยั้งเมตาบอลิซึมของเอสโตรเจนที่ตับ ทำให้ EE มีฤทธิ์กระตุ้น endometrium และควบคุมการมีประจำเดือน (cycle control) ที่ดี

อย่างไรก็ตาม EE สามารถกระตุ้น clotting factor ใน coagulation pathway โดยจะไปกระตุ้นให้ Factor VII เปลี่ยนเป็น Factor VIIa และ fibrinogen ให้เปลี่ยนเป็น fibrin และ EE ยังมีผลยับยั้ง 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 โดย EE≥50 μg จะมี estrogenicity ที่สูงกว่า EE<50 μg, E2 หรือ E2V และ E4 ตามลำดับ จึงทำให้ E4 มีความเสี่ยงในการเกิด VTE น้อยกว่าเอสโตรเจนรูปแบบอื่น เมื่อพิจารณาที่ sex-hormone binding globulin (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 ตามลำดับ[2]



E4 (Estetrol) เป็นเอสโตรเจนในรูปที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจาก fetal liver และมีความแรงน้อยกว่า E2 แต่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานถึง 20-28 ชั่วโมง E4 ไม่ถูกแปรสภาพผ่าน cytochrome P450 (CYP) enzymes จึงไม่เกิด active metabolite หรือกระตุ้นตับ E4 มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จัดเป็น Native Estrogen with Selective actions in Tissues (NEST) จากการที่ E4 เลือกออกฤทธิ์อย่างจำเพาะกับเนื้อเยื่อของร่างกาย โดยเป็น agonist ที่ nuclear estrogen receptor-α (ER-α) ที่เนื้อเยื่อช่องคลอด เยื่อบุโพรงมดลูก กระดูกและหลอดเลือด แต่จะออกฤทธิ์เป็น antagonist ที่ membrane ER-α ที่เต้านมและตับ ดังนั้น เมื่อเปรียบเทียบกับเอสโตรเจนที่ออกฤทธิ์เป็น ER agonist ต่อเนื้อเยื่อทุกตำแหน่ง E4 จึงส่งผลน้อยต่อการสังเคราะห์ SHBG, clotting factor และไขมันจากตับ รวมถึงกระตุ้น cell proliferation ของเซลล์เต้านมน้อยกว่าจากผลการศึกษาแบบนอกกาย อีกทั้งเอสโตรเจนมักกระตุ้น RAAS ที่ทำให้เกิด vasoconstriction และ sodium-water retention ขณะที่ E4 จะไม่มีผลกระตุ้น RAAS จึงไม่เกิดผลข้างเคียงดังกล่าว

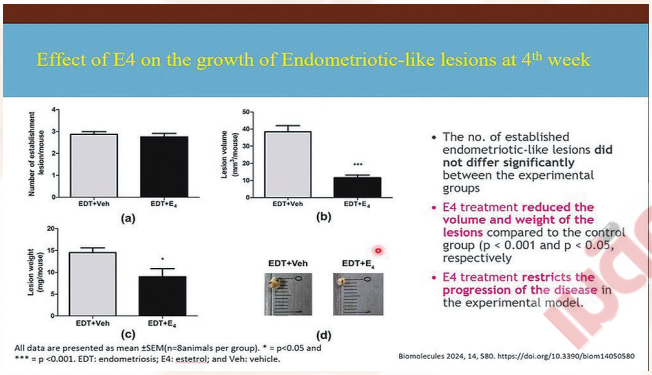


Progestogen เป็นฮอร์โมนที่สามารถจับตัวรับ 5 ชนิด ได้แก่ progesterone receptor, estrogen receptor, androgen receptor, glucocorticoid receptor, mineralocorticoid receptor ซึ่ง progestogen แต่ละชนิดออกฤทธิ์ไม่เหมือนกันถึงแม้ว่า progestogen ทุกชนิดจะมีฤทธิ์ antiestrogenic ก็ตาม Drospirenone (DRSP) เป็นอนุพันธ์ของ spironolactone ที่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะจากการมีฤทธิ์ anti-mineralocorticoid อีกทั้งยังมีฤทธิ์ anti-androgenic และไม่มี glucocorticoid activity

ผลของการจับของ progestogen กับตัวรับเกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด โดยที่ progestogen ที่มี androgenic effect สูง เช่น LNG, NETA จะกระตุ้น androgen receptor ทำให้ต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่มีผลกระตุ้น Factor VII รวมถึงมีผลต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่ยับยั้ง APC และ TFPI ผลคือ เกิดการยับยั้ง coagulation ขณะเดียวกัน progestogen ที่มีฤทธิ์ anti-androgenic effect ได้แก่ CPA, dienogest, CMA, DRSP รวมถึง NOMAC จะไม่สามารถยับยั้งผลของ EE ในการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตาม การกระตุ้น mineralocorticoid receptor

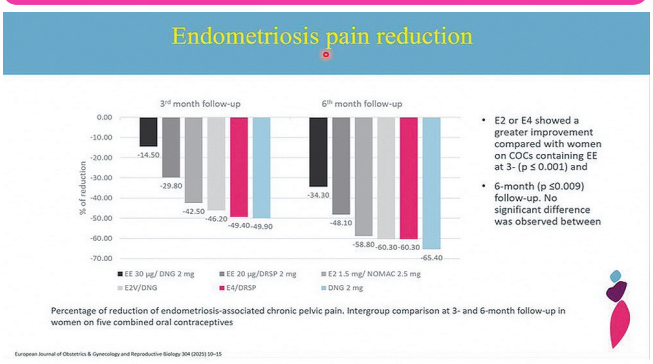
มีผลกระตุ้น RAAS และการเกิด clot จากการกระตุ้น PAI (plasminogen activator inhibitor) ที่ยับยั้ง fibrinolysis และ platelet adhesion ซึ่ง DRSP ที่มีฤทธิ์ anti-mineralocorticoid จึงยับยั้ง RAAS และลดการเกิด clot ในหลอดเลือด ดังนั้น การใช้ E4 ร่วมกับ DRSP จึงพบว่ามี total estrogenicity ที่ต่ำกว่า OCPs ที่มี EE, E2 หรือ E2V และมีความเสี่ยงในการเกิด VTE น้อยที่สุด

ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ E4/DRSP ในการรักษาภาวะ endometriosis ทั้งในขั้นพรีคลินิกและการวิจัยทางคลินิก ได้มีการศึกษาประสิทธิผลของ E4 ในหนูทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วย endometriotic-like lesion[3] ซึ่งจะถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ E4 หรือ vehicle (กลุ่มควบคุม) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นจึงทำการการุณยฆาตและเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อของหนูทดลองเพื่อนำมาวิเคราะห์ ผลการศึกษาพบว่า จำนวน endometriotic-like lesion ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ E4 หรือ vehicle อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้รับ E4 มีปริมาตรและน้ำหนักของ lesion น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$ และ $p<0.05$ ตามลำดับ) อีกทั้งกลุ่มที่ได้รับ E4 เกิด cell death ของ endometriotic-like lesion มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ vehicle จาก TUNEL assay และกลุ่มที่ได้รับ E4 ยังมีการแสดงออกของ ERβ ลดลง ซึ่งสัมพันธ์กับการอักเสบที่ลดลงในขณะที่ ERα และ PR (progesterone receptor) เพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีผลให้ progesterone response ดีขึ้น เนื่องจากในพยาธิสภาพของโรค endometriosis มักจะพบภาวะ progesterone resistance



ข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลของ E4/DRSP ในการรักษา endometriosis ในมนุษย์ โดย Caruso และคณะ (2025)[4] ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของ COCs 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 DNG 2 mg ในการรักษา endometriosis-associated chronic pelvic pain ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า COCs ที่มี E2 หรือ E4 และ DNG สามารถลดความปวดได้มากกว่า COCs ที่มี EE อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) หลังจากทำการติดตามไปที่ 3 เดือน และพบว่า E4/DRSP และ DNG สามารถลดปวดได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อทำการติดตามไปที่ 6 เดือน

ซึ่งจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ได้แสดงประโยชน์ของ E4/DRSP ที่นอกเหนือจากการคุมกำเนิดนี้เอง E4/DRSP ยังได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ใหม่สำหรับการรักษาภาวะ dysmenorrhea โดยสำนักคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย



โดยสรุป การใช้ E4/DRSP ร่วมกันจึงมีข้อดีหลายประการ จากการที่ยาไม่มี glucocorticoid activity แต่มีฤทธิ์ anti-androgenic ของ DRSP ที่ช่วยลดสิวและผิวมัน อย่างไรก็ตาม การที่ DRSP มีฤทธิ์ anti-androgenic ซึ่งอาจส่งเสริมการเกิด clot แต่จะถูกหักล้างจากฤทธิ์ anti-mineralocorticoid จึงไม่กระตุ้นการเกิด clot ในหลอดเลือด รวมถึงไม่ทำให้เกิดการบวมน้ำและ vasoconstriction อีกด้วย

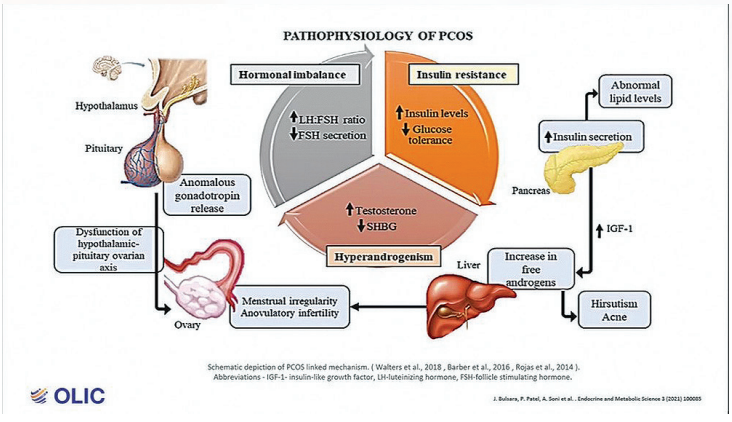
PCOS: Endometrial cancer risk & guideline for management

รศ.พญ. อาบอรุณ เลิศขจรสุข

Noncontraceptive benefits จากการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดมีด้วยกันหลายประการ ได้แก่ ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุมดลูก มะเร็งรังไข่ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกในหญิงสูงวัย ใช้เพื่อทำให้เกิดภาวะขาดประจำเดือน (amenorrhea) หรือใช้เพื่อปรับรอบเดือน ใช้ในการป้องกันไมเกรนก่อนมีประจำเดือน รวมถึงข้อบ่งใช้ในการรักษาสิว ภาวะเลือดออกจาก leiomyoma ภาวะประจำเดือนมามากผิดปกติ (menorrhagia) ภาวะปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) ภาวะขนดก (hirsutism) ภาวะ pelvic pain จาก endometriosis รวมถึงกลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือน (premenstrual syndrome)[5]

ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (combined oral contraceptives; COCs) ลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุมดลูกได้ร้อยละ 50 โดยยิ่งใช้ยาคุมกำเนิดเป็นเวลานานก็จะยิ่งลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งได้สูงและมีผลนานสูงสุดถึง 20 ปี นอกจากนี้ COCs ยังช่วยลดความเสี่ยงของมะเร็งรังไข่ แต่อาจจะมีผลเพิ่มความเสี่ยงมะเร็งปากมดลูกและมะเร็งเต้านมได้บ้าง จึงมีข้อควรพิจารณาบางประการในการเลือกใช้ COCs และมีการตรวจคัดกรองมะเร็งดังกล่าวเป็นระยะ

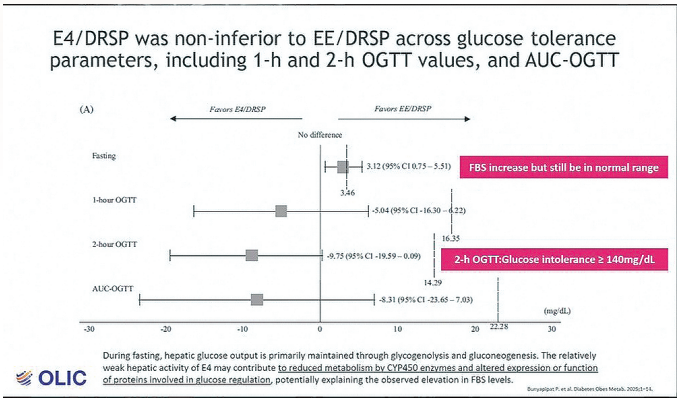
กลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ หรือ Polycystic ovary syndrome (PCOS) เป็นความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์ พยาธิกำเนิดของโรคนี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัด โดยมี multifactorial factor ทั้งทางพันธุกรรม เชื้อชาติและสิ่งแวดล้อมมาเกี่ยวข้อง รวมถึง epigenetic factor เช่น excess androgen, maternal hypertension, diabetes during fetal development, smoking, stress, obesity เป็นต้น โดยพยาธิสภาพของ PCOS จะประกอบด้วย hormonal imbalance, insulin resistance และ hyperandrogenism ซึ่งผู้ป่วยจะมีภาวะฮอร์โมนแอนโดรเจนสูง ทำให้เกิดขนดก มีบุตรยาก ผิวหน้ามัน มีสิวมาก ร่วมกับภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรังจะทำให้ระยะระหว่างรอบระดูห่างมากขึ้น ร่วมกับมีการตรวจพบถุงน้ำขนาดเล็กจำนวนมากที่รังไข่ ภาวะ hyperandrogenism ยังมีผลยับยั้ง growth และ differentiation ของ endometrial cells, ส่งผลต่อ corpus luteum และกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระและการอักเสบ ส่งผลให้กระตุ้นการเกิด endometrial cancer ได้ในที่สุด ผู้ป่วยภาวะ PCOS จึงควรได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันไม่ให้มีการพัฒนาของโรคไปสู่ endometrial cancer



แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การดูแลรักษากลุ่มอาการที่รังไข่มีถุงน้ำหลายใบ (RTCOG Clinical Practice Guideline Management of Polycystic Ovary Syndrome) ปี พ.ศ. 2567 แนะนำการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต ได้แก่ การออกกำลังกาย การควบคุมอาหาร การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เพื่อช่วยควบคุมภาวะอ้วน และลดไขมันในเลือด ซึ่งรวมถึงการใช้ anti-obesity medication กรณีจำเป็น การรักษา PCOS ด้วยการใช้ยานั้นหากผู้ป่วยต้องการมีบุตรจะพิจารณาการชักนำให้ไข่ตก และกรณีที่ใช้ยาเพื่อป้องกัน endometrial hyperplasia และ endometrial cancer จะพิจารณา COCs เป็นทางเลือกแรกที่จะช่วยทำให้ประจำเดือนมาปกติ ช่วยลดคะแนน Ferriman Gallwey (FG) และทำให้สิวดีขึ้น อาจพิจารณาใช้ progestin ที่รูปแบบการให้มี 2 วิธี คือ cyclic progestin และ long-acting progestogens ได้แก่ levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS), ยาฝังคุมกำเนิด หรือยาฉีดคุมกำเนิด DMPA

ตามแนวทางการรักษา PCOS ตาม International evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023 ได้ระบุข้อห้ามใช้ COCs กรณีผู้ป่วยมี absolute contraindication เช่น มีประวัติ migraine with aura, DVT, breast cancer, neuropathy, severe cirrhosis และ malignant live tumors เป็นต้น และไม่ควรพิจารณาใช้ COCs ที่มี EE 35 μg และ cyproterone acetate เป็น first-line drug เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิด venous thrombosis และแนะนำการใช้ natural estrogen เช่น E4 ซึ่งมีข้อมูลความปลอดภัยและ metabolic risk profile ที่ดีกว่า EE

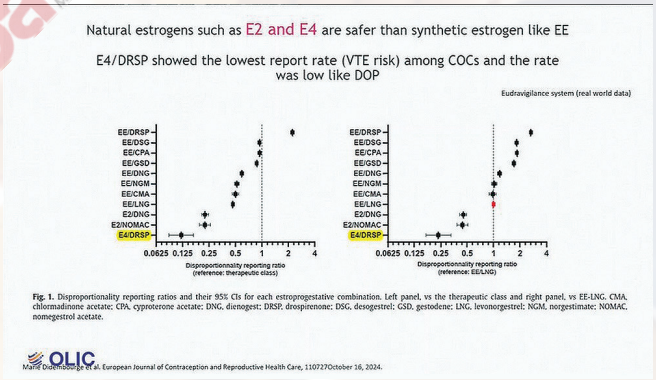
ได้มีการศึกษาผลของ E4/DRSP เปรียบเทียบกับ EE/DRSP ต่อ glucose tolerance ในหญิงที่มีภาวะ PCOS[6] โดยการศึกษานี้ทำในรูปแบบ single-center, open-label, randomized crossover ที่กลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับ E4/DRSP หรือ EE/DRSP เป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นจึงเข้าสู่ washout period เป็นเวลา 2 เดือน แล้วทำการสลับให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับยาอีกชนิดหนึ่งเป็นเวลาอีก 3 เดือน โดยผลลัพธ์ของการศึกษานี้จะพิจารณา glucose tolerance parameter ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP มีค่า fasting blood glucose เพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ยังคงอยู่ใน normal range เมื่อเปรียบเทียบกับ E4/DRSP อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาผลต่อ 1-h OGTT, 2-h OGTT รวมถึง AUC-OGTT พบว่า E4/DRSP ไม่แตกต่างกับ EE/DRSP โดย E4/DRSP มีแนวโน้มที่มีผลดีต่อ glucose tolerance มากกว่า แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึง homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) ก็ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มเช่นกัน เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของ lipid profile พบว่า EE/DRSP ทำให้ triglyceride และ HDL-C เพิ่มขึ้น และมีผลลด LDL-C ขณะที่ E4/DRSP ไม่มีผลเปลี่ยนแปลง lipid profile อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผลต่อตับพบว่า EE/DRSP มีผลเปลี่ยนแปลงระดับของเอนไซม์ ALT, ALP และระดับของ albumin ขณะที่ E4/DRSP ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับ



Klipping และคณะ (2021)[7] ได้ศึกษาถึง endocrine effect และ metabolic effect ของ E4/DRSP ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ก็พบว่า E4 15 mg/DRSP 3 mg มีผลต่อ glucose metabolism ไม่แตกต่างจาก EE 20 μg/DRSP 3 mg หรือ EE 30 μg/LNG 150 μg ที่ cycle ที่ 6 ขณะที่ E4/DRSP จะมีผลเพิ่มระดับ triglyceride น้อยกว่า EE/DRSP หรือ EE/LNG อย่างมีนัยสำคัญที่ cycle ที่ 3 และ 6 ส่วนการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ที่ศึกษาความปลอดภัยของ E4/DRSP ต่อ glucose metabolism[8] ก็พบว่า E4/DRSP ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ glucose และ glycated hemoglobin ที่ cycle ที่ 7 และ 13 เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline อย่างมีนัยสำคัญ และ E4/DRSP ก็ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ cholesterol, HDL-C, LDL-C และ triglyceride อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

เนื่องจากการใช้ COCs ในการรักษา PCOS ระยะยาวอาจจะมีความเสี่ยงในการเกิด VTE ขึ้น การพิจารณา COCs ที่มีความปลอดภัยจึงมีความสำคัญ ข้อมูลจาก Eudravigilance database[9] ที่ได้รวบรวมอุบัติการณ์ของ VTE จากการใช้ COCs เป็นเวลาประมาณ 20 ปี โดยเปรียบเทียบระหว่าง COCs ที่มี natural estrogen และ EE ผลการศึกษาพบว่า ยาคุมกำเนิดที่มี natural estrogen ได้แก่ E4/DRSP มีความเสี่ยงในการเกิด VTE ต่ำที่สุด และ E4/DRSP, E2/DNG, E2/NOMAC มีความเสี่ยงในเกิด thrombosis ต่ำกว่า COCs ที่มี EE ได้แก่ EE/LNG รวมถึง EE/DNG, EE/DRSP เป็นต้น อีกทั้งยังพบว่า DRSP มีความปลอดภัยต่อการเกิด VTE เช่นเดียวกับ E4/DRSP ซึ่งมี reporting ratio (number of thrombotic event reported : number of adverse events reported) เท่ากันคือ 0.07 ดังนั้น COCs ที่มี E4 จึงมีความปลอดภัยมากกว่า EE ในเรื่องความเสี่ยงของการเกิด thrombosis

ดังนั้น การรักษาภาวะ PCOS ในระยะยาวจึงควรพิจารณายาคุมกำเนิดที่มีประสิทธิผลในการรักษาที่ดี มีฤทธิ์ androgenic น้อย รวมถึงมีความปลอดภัยสูง โดยมี metabolic risk profile ต่ำ และความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ต่ำ การพิจารณาใช้ยาคุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจนธรรมชาติ เช่น Estetrol หรือ E4 จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการรักษา PCOS เนื่องด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะต่อเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของร่างกาย จึงทำให้มีความปลอดภัยมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ EE



เอกสารอ้างอิง

1. Casper RF. Fertil Steril. 2017;107(3):533-536.
2. Kuhl H. Climacteric. 2005;8 Suppl 1:3-63.
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. ACOG Practice Bulletin No. 110. Obstet Gynecol. 2010;115(1):206-218.
6. Bunyapipat P, et al. Diabetes Obes Metab. 2025;27(12):7244-7257.
7. Klipping C, et al. Contraception. 2021;103(4):213-221.
8. Chen MJ, et al. Contraception. 2022;116:44-50.
9. Didembourg M, et al. Contraception. 2025;142:110727.