

E4/DRSP ถึงเวลาเปลี่ยนสูตรยาคุมเอสโตรเจนธรรมชาติ ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจง ทำให้ปลอดภัยกว่า



วันที่ 25 พฤษภาคม 2568

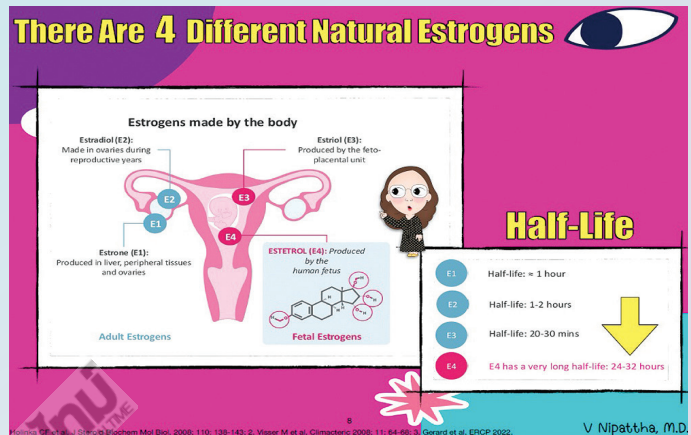


ณ ภิรัช ฮอลล์ โบกางนา

ผู้บรรยาย

ผศ.พญ. นิพัทธา วินะยานุวัติกุล

สาขาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



Choosing Safety Birth Control Pills in The Perspective of The Gynecologist

ผศ.พญ. นิพัทธา วินะยานุวัติกุล

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (Combined Oral Contraceptives; COCs) ประกอบด้วย โปรเจสเตอโรนและ เอสโตรเจน โดยโปรเจสเตอโรนเป็นฮอร์โมนหลักในการออกฤทธิ์คุมกำเนิดซึ่งจะมีกลไกในการยับยั้งการตกไข่ ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกบางลงและไม่เหมาะสมต่อการฝังตัวของตัวอ่อน และเพิ่มความข้นของมูกปากมดลูกเพื่อยับยั้ง ส่วนเอสโตรเจนช่วยเสริมฤทธิ์โปรเจสเตอโรนและควบคุมรอบเดือน ลดเลือดออกกะปริดกะปรอย การเลือกใช้ยาคุมกำเนิดต้องพิจารณาประสิทธิภาพความปลอดภัย การควบคุมรอบเดือน (cycle control) และประโยชน์อื่นๆ ที่จะได้รับ

เอสโตรเจนตามธรรมชาติมี 4 ชนิด: E1 (Estrone), E2 (Estradiol), E3 (Estriol) และ E4 (Estetrol) แต่ละชนิดมีแหล่งสร้างและค่าครึ่งชีวิตต่างกัน โดย E4 (Estetrol) เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่สร้างจากตับทารกในครรภ์ มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานที่สุด (24-32 ชั่วโมง) ซึ่งเป็นข้อดีในการนำมาใช้ในยาคุมกำเนิด

ลักษณะของเอสโตรเจนที่พึงประสงค์เมื่อนำมาใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิดคือ สามารถช่วยควบคุมการมีรอบเดือนได้ดี ไม่ทำให้มีเลือดออกกะปริดกะปรอย ไม่ทำให้เกิดสิว ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มหรืออารมณ์เปลี่ยนแปลง ไม่ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกแห้งหรือส่งผลต่อ sexual desire มีความสะดวกต่อการรับประทานโดยไม่เสี่ยงต่อการตั้งครรภ์หากลืมรับประทาน บางครั้ง รวมถึงไม่มีความเสี่ยงทำให้เกิด VTE (venous thromboembolism)

ในอดีต Ethinyl estradiol (EE) เป็นเอสโตรเจนสังเคราะห์ที่ใช้กันแพร่หลายในยาคุมกำเนิด แต่มีข้อจำกัดเรื่องสัมพันธ์กับความเสี่ยง VTE ที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีการลดขนาดยาลงเพื่อลดความเสี่ยง แต่ทำให้เกิดเลือดออกกะปริดกะปรอยได้

ต่อมามีการพัฒนาเอสโตรเจนที่ใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิดในรูปแบบ estradiol valerate (E2V) และนำมาสู่แนวคิดของการใช้ E4 ที่เป็น natural estrogen ซึ่งถูกสังเคราะห์จากตับของทารกในครรภ์ที่น่าจะปลอดภัยในการนำมาใช้ในการคุมกำเนิด โดยพบว่า E4 มีความจำเพาะเจาะจงต่อ estrogen receptor (ER) E4 มีความจำเพาะเจาะจงต่อตัวรับเอสโตรเจน (ER) น้อยกว่า EE ทำให้ผลข้างเคียงลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง E4 ออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ nuclear ER แต่เป็น antagonist ที่ membrane ER ซึ่งแตกต่างจาก EE ที่กระตุ้นทั้งสองแบบ

E4 ออกฤทธิ์เป็น Native estrogen with selective actions in tissues (NEST) คือ ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเนื้อเยื่อวัยต่างๆ ดังนี้

- Agonist ต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ช่วยให้การควบคุมรอบเดือนดีขึ้น ลดเลือดออกกะปริบกะปรอย
- Neutral effect ต่อเนื้อเยื่อตับ ทำให้มีผลน้อยต่อการสร้างไตรกลีเซอไรด์และ LDL และไม่รบกวนการสร้าง clotting factor
- Antagonist ที่เนื้อเยื่อเต้านม ยับยั้งการเจริญของเซลล์ผิดปกติที่เต้านม โดยลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมได้ในขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

การเปรียบเทียบลักษณะของเอสโตรเจนรูปแบบต่างๆ **ตารางที่ 1**

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

คุณสมบัติ	Estetrol (E4)	Estradiol (E2)	Ethinyl estradiol (EE)
ชนิด	Native estrogen	Native estrogen	Synthetic estrogen
ค่าครึ่งชีวิต	24-32 ชั่วโมง	3.6 ± 1.5 ชั่วโมง	13-27 ชั่วโมง
การดูดซึมทางปาก	~70%	~1%	~40%
การเมตาบอลิซึมที่ตับ	น้อย	สูง (first-pass)	สูง (first-pass)
CYP450 enzyme	น้อย	มี	มี
Active metabolite	ไม่มี	มี	มี

การรับประทาน E4 จะไม่ส่งผลเสียต่อระบบนิเวศ เนื่องจากถูกขับออกในรูป E4 เพียงร้อยละ 2.5 ของขนาดที่รับประทาน และพบว่าปริมาณของ E4 ที่ตกค้างเพียงเล็กน้อยในน้ำไม่ส่งผลกระทบต่อปลา สหรัย หรือสัตว์น้ำที่มีเปลือกแข็ง เช่น กุ้ง ปู รวมถึงไม่เกิดการสะสมในสิ่งมีชีวิต ในน้ำหรือในตะกอนดิน จึงอาจเรียกได้ว่า E4 เป็น **green pill** คือเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม

การประเมินความเสี่ยง VTE จากการใช้อยาคูมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมจำเป็นต้องพิจารณา total estrogenicity ของฮอร์โมนจาก 3 ปัจจัย คือ **ชนิดและขนาดของเอสโตรเจน และชนิดของโปรเจสเตอโรน**

ชนิดของเอสโตรเจนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง EE มีความเสี่ยงในการเกิด VTE ได้ ในสตรีทั่วไปที่ไม่ได้ใช้อยาคูมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่มีส่วนประกอบของ EE จะมีความเสี่ยงอยู่ที่ประมาณ 4.4/10,000 women-years กรณีใช้อยาคูมกำเนิดที่มี low-dose EE ความเสี่ยงจะเพิ่มเป็น 8.9/10,000 women-years และกรณีเป็นหญิงตั้งครรภ์จะมีความเสี่ยงของ VTE เท่ากับ 29.1/10,000 women-years

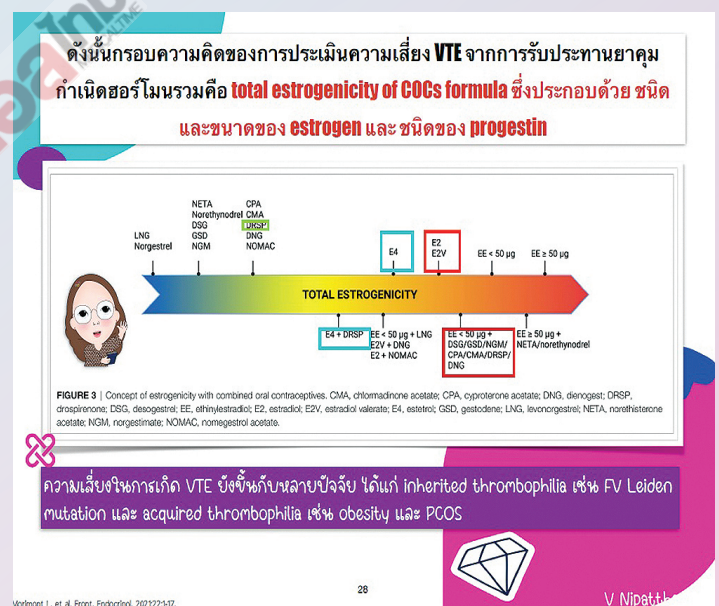
โปรเจสเตอโรนแต่ละชนิดส่งผลต่อความเสี่ยงในการเกิด VTE ได้แตกต่างกัน การใช้โปรเจสเตอโรนเพียงอย่างเดียว

(progestin-only pills; POPs) ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด VTE โดย drospirenone (DRSP) เป็น 17 α -spironolactone derivative ที่นิยมใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิดเพื่อยับยั้งการตกไข่ ในขนาด 3 mg และมีฤทธิ์อื่นๆ ดังต่อไปนี้

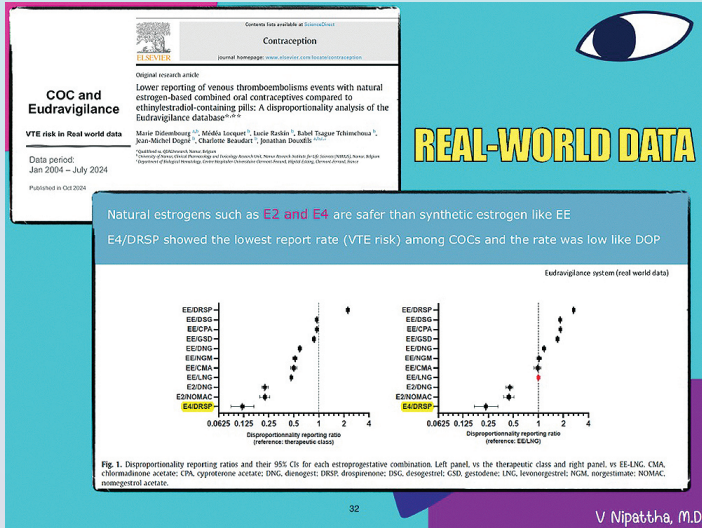
- Anti-glucocorticoid ไม่รบกวนเมตาบอลิซึมของร่างกาย
- Anti-mineralocorticoid มีฤทธิ์ขับปัสสาวะ ไม่ทำให้บวม น้ำ เหมาะสำหรับผู้ที่มีความดันโลหิตสูง
- Anti-androgen ช่วยลดสิวและผิวมัน
- Anti-estrogen มีฤทธิ์อ่อนในการต้านเอสโตรเจนโดยไม่ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกบางเกินไปหรือทำให้เกิดซีสต์

จากข้อดีของ DRSP ดังกล่าวทำให้เป็นโปรเจสเตอโรนที่เหมาะสมแก่การใช้ในยาคุมกำเนิด

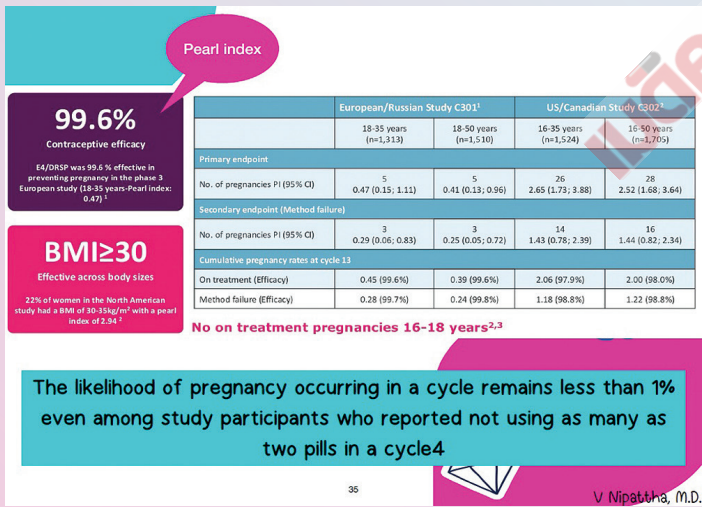
เมื่อพิจารณา total estrogenicity พบว่า ยาคุมกำเนิดชนิด E4/DRSP มีค่าต่ำกว่ายาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ EE หรือ E2/ E2V ตามลำดับ เมื่อพิจารณากรณียาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม E4/DRSP จะมี total estrogenicity ต่ำกว่ายาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบของ EE หรือ E2, E2V ทุกชนิด แสดงถึงความเสี่ยงในการเกิด VTE ที่น้อยกว่า



ผู้ที่มีปัจจัยอื่นที่ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ได้แก่ ผู้สูงอายุอ้วน (BMI ≥ 30 kg/m²) สูบบุหรี่ มีภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (PCOS) เป็นต้น จะเหมาะกับการใช้ **E4/DRSP** เนื่องจากส่งผลน้อยต่อความเสี่ยงในการเกิด VTE โดยมีการศึกษาพบว่า E4/DRSP มีความเสี่ยงในการเกิด VTE เพียง 3.66/10,000 women-years ซึ่งน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับประทานยาคุมกำเนิด และจากฐานข้อมูล Eudravigilance¹ ที่รวบรวมข้อมูล VTE จากการใช้อยาคูมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมพบว่า E4/DRSP มีสัดส่วนรายงาน VTE ต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับยาคุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจนธรรมชาติชนิดอื่น



Freedom trial เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ E4/DRSP ในการคุมกำเนิดทางคลินิกระยะที่ 3^{2,3} เป็นการศึกษาในรูปแบบ open-label, single arm studies ในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปเป็นระยะเวลา 13 cycles ผลลัพธ์ของการศึกษาพบว่า E4/DRSP มีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดได้ดีเท่ากับร้อยละ 99.6 โดยร้อยละ 22 ของผู้หญิงที่เข้าร่วมการศึกษามี BMI สูงคือ BMI ≥ 30 kg/m² แสดงว่ายาให้ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดได้ดีแม้ว่าจะมีภาวะอ้วน

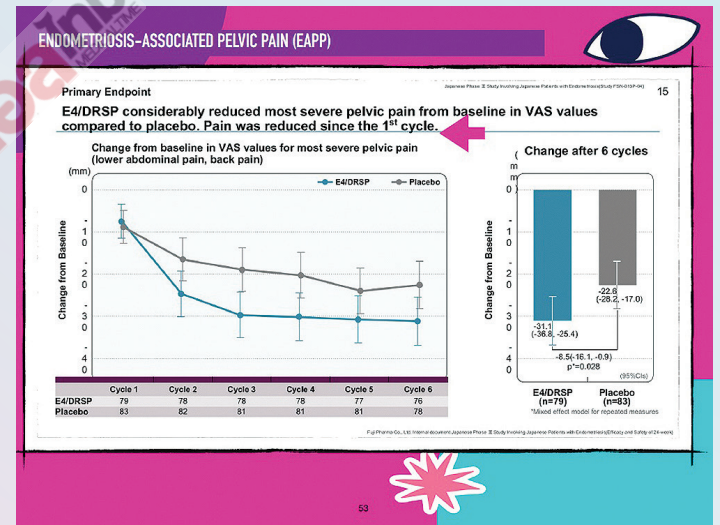


การศึกษามูลของการใช้ E4/DRSP ในการควบคุมรอบเดือน⁴ พบว่า การใช้ E4/DRSP เป็นระยะเวลา 13 cycle ทำให้รอบเดือนปกติ (scheduled bleeding) ได้ร้อยละ 87 สำหรับการเกิด unscheduled bleeding/spotting ที่ cycle 1 อยู่ที่ร้อยละ 27.1 ซึ่งจะค่อยๆ ลดลงจนน้อยกว่าร้อยละ 20 ตั้งแต่ cycle ที่ 3 เป็นต้นไป ดังนั้น เมื่อใช้ E4/DRSP ต่อเนื่องพบว่า การเกิด spotting มีแนวโน้มลดลง อย่างไรก็ตาม กลุ่มผู้ใช้ E4/DRSP ประจำเดือนขาดน้อยกว่าร้อยละ 7.8

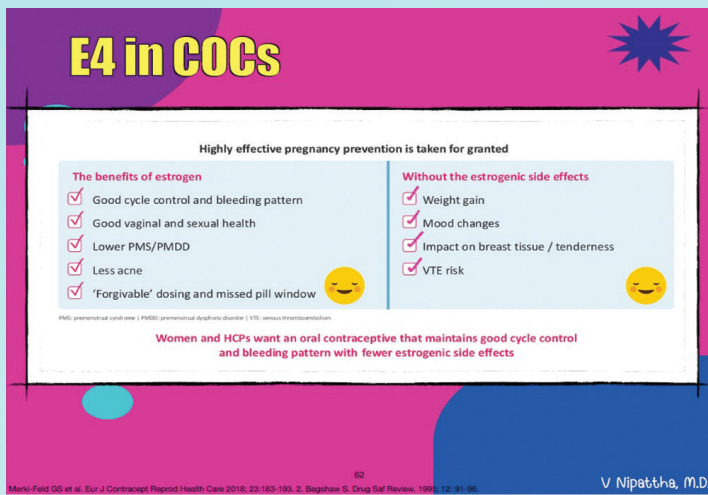
การเกิดอันตรายจากระหว่างยา E4 ไม่มีผลต่อ CYP2C9 หรือ CYP2C19 พบว่ายาไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด และมีผลลด LDL, เพิ่ม HDL และไตรกลีเซอไรด์เล็กน้อย

E4/DRSP มีผลกระทบต่อ RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System) น้อย รวมถึงการใช้ DRSP ยังยับยั้งการดูดกลับโซเดียมและน้ำเข้าสู่ร่างกาย การใช้ E4/DRSP จึงไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มจากการบวมน้ำ ไม่ทำให้ระดับโพแทสเซียมในร่างกายสูง พบอุบัติการณ์เกิดสิวจาก E4/DRSP ได้ ร้อยละ 3.3 โดยผู้ใช้บางรายอาจพบสิวที่บริเวณรอบหน้าได้เล็กน้อยเนื่องจาก E4 มีฤทธิ์อ่อนจึงอาจมีระดับ free testosterone ในร่างกายสูงขึ้น

E4/DRSP ยังมีประโยชน์ในเรื่องอื่นๆ ในส่วนของ mood, sexual life, อาการ PMS ส่งผลให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น นอกจากนี้ E4/DRSP ยังมีประโยชน์ในการรักษาโรคเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (Endometriosis) จากการศึกษาทางคลินิก (Harada et al., 2024) พบว่า E4/DRSP สามารถลดความปวดจาก endometriosis-associated pain ได้อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ Cycle แรก และลดขนาดของ chocolate cyst ได้ถึง 39.56% นอกจากนี้ E4/DRSP ยังได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา dysmenorrhea ในญี่ปุ่น โดยผลการศึกษาพบว่าลด dysmenorrhea score และ VAS score ได้อย่างมีนัยสำคัญ



แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การวางแผนครอบครัวและคุมกำเนิดในสตรีที่มีโรคหรือภาวะทางการแพทย์ที่ซับซ้อน (RTCOG Clinical Practice Guideline Contraception in women with complex medical conditions) ฉบับปี พ.ศ. 2567⁵ ได้บรรจุ estetrol ขนาด 15 mg ร่วมกับ progestin เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น โรคอ้วน obesity หรือ ภาวะน้ำหนักเกิน overweight รวมถึงแนะนำเอสโตรเจนธรรมชาติในการรักษา PCOS ซึ่งปลอดภัยเมื่อใช้ในระยยาวตามแนวทางการรักษา International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome ปี ค.ศ.2023⁶



E4/DRSP ในแผงมี 28 เม็ด ประกอบด้วย active pill สีชมพู (estetrol ขนาด 3 mg และ drospirenone ขนาด 15 mg) จำนวน 24 เม็ด และเม็ดแป้ง สีขาวอีก 4 เม็ด โดยแนะนำให้รับประทานยาตามลูกศรที่กำหนดในแผง ภายใน 5 วันแรกของการมีประจำเดือน ดังนี้

- กรณีไม่เคยรับประทานยากุมกำเนิดมาก่อน แนะนำให้ใช้ back-up method ร่วมด้วย คือการใช้ถุงยางอนามัยอย่างน้อย 7 วันก่อนที่จะออกฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ได้เต็มที่

- กรณีเปลี่ยนจากยากุมกำเนิดชนิดรับประทานรูปแบบ 21 เม็ดมาใช้ E4/DRSP ก็สามารถเริ่มรับประทานได้ตามที่แนะนำข้างต้นโดยไม่ต้องใช้ back-up method

- กรณีเปลี่ยนจากยากุมกำเนิดชนิดรับประทานรูปแบบ 28 เม็ดหรือใช้ห่วงคุมกำเนิด/แผ่นแปะผิวหนัง เมื่อยาหมดแผงเดิมหรือถอดห่วงคุมกำเนิดหรือลอกแผ่นแปะออก ก็ให้เริ่มรับประทาน E4/DRSP ก็ในวันถัดมาได้เลย

- กรณีรับประทานยากุมกำเนิด POPs หรือยาฝังคุมกำเนิด หรือ LNG-IUS (Levonorgestrel Intrauterine System) มาก่อนให้เริ่มรับประทาน E4/DRSP ก็วันถัดมาได้เลยร่วมกับ back-up method 7 วัน หรือกรณีเคยฉีดยากุมกำเนิด progestin injection ก็ให้รับประทานยาแทนการฉีดยาในเข็มถัดไปร่วมกับ back-up method 7 วัน โดยอาจพบเลือดออกกะปริบกะปรอยได้เมื่อเริ่มใช้ E4/DRSP ก็แต่เมื่อใช้ต่อเนื่องอาการดังกล่าวจะค่อยๆ ดีขึ้น



กรณีลืมรับประทาน E4/DRSP มีข้อแนะนำดังต่อไปนี้

- หากลืมรับประทานเม็ดยา active pill 1-2 เม็ด ในเม็ดยาแถวแรกหรือเริ่มยาเข้าไป 1-2 วัน ให้รับประทานยาทันทีที่นึกขึ้นได้เนื่องจากมีความเสี่ยงในการตั้งครรภ์น้อย

- หากลืมรับประทานเม็ดยา active pill ตั้งแต่ 3 เม็ดขึ้นไป ในเม็ดยาแถวที่ 1 หรือแถวที่ 2 หรือเริ่มรับประทานยาเข้าตั้งแต่ 3 วันขึ้นไป ให้รับประทานยาทันทีที่นึกขึ้นได้ร่วมกับ back-up method 7 วัน และหากมีเพศสัมพันธ์ในช่วง 5 วัน ควรรับประทานยาคุมฉุกเฉินร่วมด้วยเนื่องจากมีโอกาสตั้งครรภ์

- หากลืมรับประทานเม็ดยา active pill ตั้งแต่ 3 เม็ดขึ้นไป ในเม็ดยาแถวที่ 3 ให้รับประทานยาทันทีที่นึกขึ้นได้และเริ่มยาแผงใหม่ได้เลยร่วมกับ back-up method 7 วัน และหากมีเพศสัมพันธ์ในช่วง 5 วัน ควรรับประทานยาคุมฉุกเฉินร่วมด้วยเนื่องจากมีโอกาสตั้งครรภ์

- หากลืมรับประทานเม็ดยา inactive pill ให้ทิ้งเม็ดยาแล้วเริ่มยาแผงใหม่ได้เลย

กรณีรับประทาน และอาเจียนภายใน 2 ชั่วโมงแรก ให้รับประทานยาอีก 1 เม็ด และรับประทานยาที่เหลือตามปกติ ไม่ต้องใช้ back-up method กรณีอาเจียนหรือท้องเสียมากกว่า 2 วันขึ้นไป ให้รับประทานยาวิธีเดียวกับการลืมรับประทานเม็ดยาตั้งแต่ 3 เม็ดขึ้นไป คือให้รับประทานยาทันทีที่นึกขึ้นได้ร่วมกับ back-up method 7 วัน

โดยสรุป E4 หรือ Estetrol เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่จัดเป็น NEST คือออกฤทธิ์แบบจำเพาะเจาะจงกับเป้าหมายในร่างกาย โดยมีผลเป็น antagonist ที่เนื้อเยื่อเต้านม และ neutral effect ต่อตับ รวมถึงมีผลกระทบต่อการทำงานของเลือดน้อย ทำให้อุบัติการณ์การเกิด VTE ต่ำ E4/DRSP มีประสิทธิภาพที่ดีในการคุมกำเนิด ควบคุมรอบเดือนได้ดี ช่วยบรรเทาอาการปวดประจำเดือนได้ นอกจากนี้ ยังมีผลดีทางด้านเมตาบอลิก เช่น ไขมันในเลือด รวมถึงไม่ทำให้ความดันโลหิตสูง หรือน้ำหนักตัวเพิ่ม และการใช้ยาในระยะยาวมีความปลอดภัยในกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยงสูง เช่น obesity หรือ PCOS ปัจจุบัน E4/DRSP ได้ถูกรับรองให้ใช้เป็นยากุมกำเนิดในหลายประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Didembourg M, et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: A disproportionality analysis of the Eudravigilance database. Contraception. 2025;142:110727.
2. Gemzell-Danielsson K, 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.
3. Creinin MD, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception. 2021;104(3):222-228.
4. Kaunitz AM, et al. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. Contraception. 2022;116:29-36.
5. แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การวางแผนครอบครัวและคุมกำเนิดในสตรีที่มีโรคหรือภาวะทางการแพทย์ที่ซับซ้อน (RTCOG Clinical Practice Guideline Contraception in women with complex medical conditions) ฉบับปีพ.ศ. 2567. สืบค้นได้จาก https://www.rtcog.or.th/files/1705976603_d21c9936ef7185ec5b04.pdf
6. Teede HJ, et al. International PCOS Network, Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome, Human Reproduction, 2023;38(9):1655-1679.