



บทนำ

ยาเม็ดคุมกำเนิด (oral contraceptive pill: OCP) เป็นทางเลือกที่ได้รับความนิยมสูงที่สุดในการคุมกำเนิด เนื่องจาก มีประสิทธิภาพดี หาซื้อได้สะดวก บริหารยาได้ด้วยตนเอง เมื่อหยุดใช้ สามารถกลับมามีโอกาสตั้งครรภ์ได้ตามปกติในรอบเดือนถัดไป และราคาถูกเมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกอื่น ๆ แม้ว่าจะมีการใช้ OCP ในเวชปฏิบัติมาแล้วกว่า 60 ปี แต่กลับพบว่าฮอร์โมนที่เป็นองค์ประกอบโดยเฉพาะ เอสโตรเจนนั้นกลับมีทางเลือกจำกัด ส่วนใหญ่ใช้ ethinyl estradiol (EE) ที่เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงในการคุมกำเนิด แต่มีข้อควรระวังหลายประการด้านความปลอดภัย ในปี ค.ศ. 2021 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้รับรองทะเบียนยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมสูตรใหม่ที่มี estetrol (E4) ร่วมกับ drospirenone โดย E4 มีความปลอดภัยในการใช้ระยะยาวมากกว่า EE เนื่องจาก E4 เป็นเอสโตรเจนที่พบได้ในร่างกายของสตรีขณะตั้งครรภ์ อีกทั้งยังมีข้อดีด้านเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ที่เหนือกว่า EE อีกหลายประการ บทความนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนข้อมูลวิชาการที่เกี่ยวข้องกับเอสโตรเจน ที่ใช้ในการคุมกำเนิด ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน รวมไปถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ E4 ที่จะมามีบทบาทมากขึ้นในฐานะฮอร์โมนคุมกำเนิดที่ใช้เป็นหลักในอนาคต

● ความสำคัญของเอสโตรเจนใน OCP

ยาเม็ดคุมกำเนิด (oral contraceptive pill: OCP) เริ่มมีใช้ในเวชปฏิบัติช่วงปี ค.ศ. 1960 โดยเป็นการต่อยอดจากข้อสังเกตในอดีตที่พบว่า การได้รับฮอร์โมนเพศ คือ เอสโตรเจนและโปรเจสตินจากภายนอกร่างกาย สามารถยับยั้งกระบวนการหลังฮอร์โมนภายในร่างกายได้ในลักษณะของการป้อนสัญญาณย้อนกลับ (negative feedback) กลไกการออกฤทธิ์ของ OCP ในการคุมกำเนิดจึงเป็นผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของฮอร์โมนที่เป็นองค์ประกอบ

โดย โปรเจสตินกดการหลั่งฮอร์โมน จากสมองส่วน hypothalamus และต่อมใต้สมอง pituitary ที่ไปกระตุ้นพัฒนาการของไข่และกระบวนการตกไข่ ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีระของระบบสืบพันธุ์ให้ไม่เหมาะสมสำหรับการอยู่รอดของอสุจิ การปฏิสนธิและการฝังตัวของตัวอ่อน ในขณะที่เอสโตรเจน ช่วยเสริมฤทธิ์คุมกำเนิดของโปรเจสตินให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นและช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ คือภาวะเลือดออกกะปริดกะปรอยจากการหลุดลอกของเยื่อบุมดลูกที่ผิดปกติ (irregular endometrium shedding) ที่ก่อให้เกิดปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาได้¹

OCP ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายแบ่งตามองค์ประกอบของสูตรตำรับได้เป็น 2 กลุ่ม คือ OCP ชนิดฮอร์โมนรวม (combined OCP) และชนิดฮอร์โมนเดี่ยว (progestin-only OCP)

- **OCP ชนิดฮอร์โมนรวม** แต่ละเม็ดประกอบไปด้วยฮอร์โมนสองชนิดคือเอสโตรเจนและโปรเจสติน ฮอร์โมนทั้งสองชนิดส่งเสริมการออกฤทธิ์ของกันและกันทำให้มีประสิทธิภาพดีในการคุมกำเนิดและควบคุมรอบระดู (cycle control) นอกจากนี้ยังพบประโยชน์อื่น ๆ ที่นอกเหนือจากการคุมกำเนิด (non-contraceptive benefits) เช่น ลดการเกิดสิว และบรรเทาความรุนแรงของกลุ่มอาการถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndrome: PCOS) ซึ่งประโยชน์เหล่านี้ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ²
- **OCP ชนิดฮอร์โมนเดี่ยว** มีเพียงโปรเจสตินเป็นตัวยาสำคัญประการเดียว เหมาะสำหรับผู้ที่มิชอบใช้ของเอสโตรเจน ผู้ที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร ทั้งนี้ OCP ชนิดฮอร์โมนเดี่ยว บางตำรับมีแนวโน้มประสิทธิภาพต่ำกว่า OCP ชนิดฮอร์โมนรวม โดยเฉพาะเมื่อลืมรับประทาน หรือรับประทานยาไม่ตรงเวลา

E4

ESTETROL : NOVEL ESTROGEN WITH 'NEST' PROPERTY

นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์จาก OCP ชนิดฮอร์โมนเดี่ยว เช่น ระบุกะปริดกะปรอย (spotting) ระดูมาไม่ปกติ (irregular/unscheduled bleeding) และระดูขาดช่วงหรือไม่มีเลือดระดู (amenorrhea) ได้บ่อยกว่า OCP ชนิดฮอร์โมนรวม³

● ความเสี่ยงจาก ethinyl estradiol (EE) ใน OCP

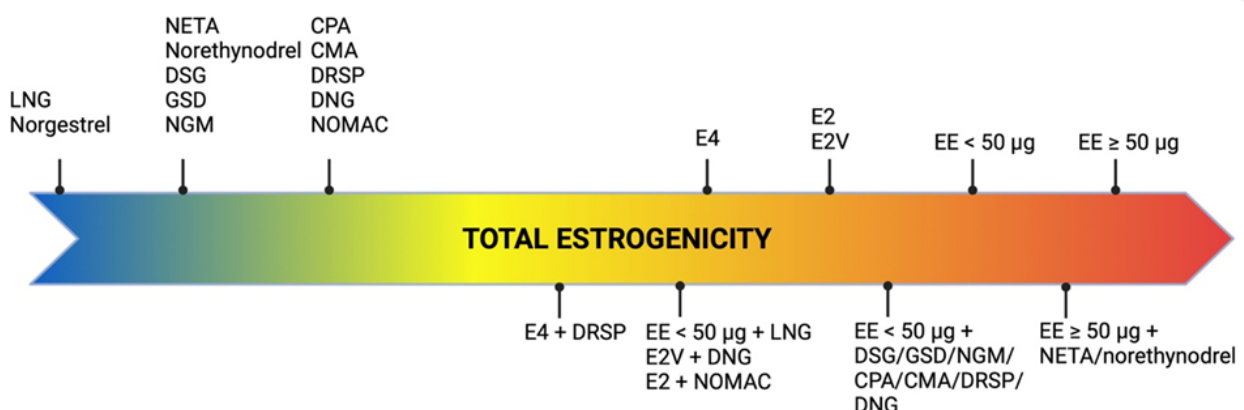
ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ได้รับความนิยมใช้อย่างแพร่หลายใน OCP ตั้งแต่อดีตต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน คือ ethinyl estradiol (EE) ซึ่งเป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพดีในการคุมกำเนิด อย่างไรก็ตามการใช้ EE มีข้อจำกัดหลายประการโดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่าง ๆ ความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (venous thromboembolism: VTE) และมะเร็งบางชนิดโดยอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงเหล่านี้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นแปรผันตามขนาดใช้และระยะเวลาในการใช้ EE⁴

การพัฒนาตำรับ OCP จึงมีแนวโน้มที่จะลดขนาดใช้ EE ลงจากระดับเริ่มต้นที่ขนาดสูง (high dose) วันละ 50 ไมโครกรัม มาเป็นขนาดต่ำ (low dose) หรือขนาดต่ำมาก (ultralow dose) คือวันละ 30-35 ไมโครกรัม หรือ 15-20 ไมโครกรัม ตามลำดับ อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถกำจัดความเสี่ยงที่เกิดจาก EE ให้เทียบเท่ากับผู้ใช้ OCP ชนิดฮอร์โมนเดี่ยวหรือผู้ที่ไม่มีประวัติใช้ OCP ได้ การเกิด VTE ในผู้ใช้ OCP ที่มี EE เป็นส่วนประกอบมีความเสี่ยงสูงกว่าผู้ใช้ OCP ชนิดฮอร์โมนเดี่ยว ประมาณ 3-6 เท่า (OCP ที่มี EE เป็นส่วนประกอบ 6-12/10,000 คน; OCP ชนิดฮอร์โมนเดี่ยว 2-3/10,000 คน) โดยเฉพาะในระยะ 3-6 เดือนแรกของการเริ่มใช้ OCP⁵

● กลไกการเสียสมดุลของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ถูกรบกวนโดย EE

ในสภาวะปกติ activated protein C (APC) โดยมี protein S เป็น cofactor ใช้กระบวนการ proteolysis สลายลิ่มเลือดที่ถูกกระตุ้นจาก activated coagulation factor V และ VIII (factor Va และ VIIIa) ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนส์ที่ควบคุมการสร้าง factor V (factor V Leiden) ทำให้ factor Va มีความไวต่อ APC ลดลง หรือผู้ที่มีระดับของ procoagulant proteins เพิ่มขึ้น หรือผู้ที่มีระดับ protein S ลดลง จะเกิดภาวะตอบสนองต่อ APC ลดลง (APC resistance) ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิด VTE เพิ่มขึ้น⁶ EE เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ด้วยกลไกที่ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดแต่คาดว่าเป็นผลจากการเสียสมดุลของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดร่วมกับกลไกอื่น ๆ ที่โน้มเอียงไปในทางส่งเสริมการเกิดลิ่มเลือด (prothrombotic state) ได้แก่⁶

- ระดับของ procoagulant ได้แก่ fibrinogen, prothrombin, factor VII, factor VIII, factor X, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) เพิ่มสูงขึ้น ระดับ factor V ลดลงเล็กน้อย ในขณะที่ anticoagulant คือ antithrombin, tissue factor inhibitor (TFPI), protein S ลดลงค่อนข้างชัดเจน⁶
- การตอบสนองต่อ APC ลดลง (acquired APC resistance) เมื่อประเมินจากฤทธิ์ของ APC ต่อ activated partial thromboplastin time (aPTT) และการสร้าง thrombin โดยพบว่าผู้ใช้ OCP เกิด acquired APC resistance มากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ OCP และมีความแตกต่างจากชนิดของโปรเจสทินใน OCP เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย การตอบสนองต่อ APC ที่ลดลงในผู้ใช้ OCP อาจเป็นผลจากการลดลงของ TFPI, protein S หรือมีกลไกอื่นร่วมด้วยยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁶



รูปที่ 1 คุณสมบัติ total estrogenicity ของฮอร์โมนที่ใช้ใน OCP (ด้านบน) และสูตรตำรับ OCP (ด้านล่าง)⁷

E4

ESTETROL : NOVEL ESTROGEN WITH 'NEST' PROPERTY

การตอบสนองต่อ APC ที่ลดลงในผู้ที่ใช้ OCP มีความสัมพันธ์เชิงเส้นแปรผันตามกับการเพิ่มขึ้นของระดับ sex-hormone binding globulin (SHBG) บ่งชี้ว่า **สูตรตำรับ OCP ที่มี “total estrogenicity” สูงจะมีโอกาสกระตุ้นให้เกิด VTE ได้มากกว่า**⁶ เมื่อพิจารณาจากค่า total estrogenicity ของตำรับ OCP ดังรูปที่ 1 จะพบว่าสูตรที่มี EE ขนาดสูงจะมีความเสี่ยงต่อ VTE สูงที่สุด ในขณะที่ **สูตรตำรับที่ใช้ estetrol (E4) เป็นตัวยาสำคัญร่วมกับ drospirenone (DRSP) มีความเสี่ยงต่อ VTE ต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับ OCP สูตรผสมอื่น ๆ**⁷

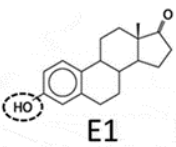
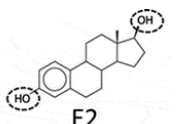
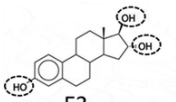
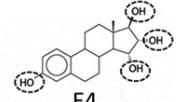
◆ ทางเลือกของเอสโตรเจนสำหรับใช้ใน OCP

ความเสี่ยงต่อระบบไหลเวียนโลหิตของ EE ที่เป็นเอสโตรเจนสังเคราะห์เป็นอุปสรรคสำคัญในการใช้ OCP อย่างปลอดภัย นำไปสู่ความพยายามในการพัฒนาสูตรตำรับ OCP ที่ใช้เอสโตรเจนที่พบตามธรรมชาติในร่างกายของมนุษย์ทดแทน EE ที่เคยใช้อยู่เดิม

เอสโตรเจนธรรมชาติที่พบในร่างกายของมนุษย์ได้แก่ estrone (E1), estradiol (E2), estriol (E3) และ estetrol (E4) ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีที่ใกล้เคียงกัน แตกต่างกันเพียงหมู่ -OH ที่มีจำนวนเท่ากับเลขที่ระบุเป็นชื่อย่อของฮอร์โมนแต่ละชนิด แต่ **เอสโตรเจนธรรมชาติทั้งสี่ชนิดมีความแรงทางชีวภาพ (biological potency) และค่าครึ่งชีวิต (half-life) แตกต่างกันอย่างชัดเจน** ดังตารางที่ 1⁸

E2 (17-β) เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่มีความแรงมากที่สุดและสามารถเปลี่ยนรูปกลับไปกลับมาเป็น E1 ได้ E3 มีความแรงต่ำที่สุดและเป็น end product จากกระบวนการเมแทบอลิซึมของ E1 และ E2 จึงไม่สามารถเปลี่ยนรูปกลับไปเป็น E1 หรือ E2 ได้อีก ในขณะที่ **E4 เป็นเอสโตรเจนที่พบได้เฉพาะในสตรีขณะตั้งครรภ์เนื่องจากกระบวนการสังเคราะห์ต้องอาศัยกระบวนการ 15α- และ 16α-hydroxylation ที่พบในตับของการกในครรภ์มารดา** โดยเริ่มตรวจพบในปัสสาวะได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 9 ของการตั้งครรภ์และมีความเข้มข้นในเลือดของการกในครรภ์มากกว่าในเลือดของมารดา⁸⁻¹⁰

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของเอสโตรเจนธรรมชาติที่พบในร่างกายมนุษย์⁸⁻¹⁰

	โครงสร้างทางเคมี	การพบตามธรรมชาติ	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา
Estrone (E1)	 E1	สังเคราะห์ที่รังไข่และต่อมหมวกไต เปลี่ยนรูปจาก androstenedione โดย aromatase (CYP19A1) และเปลี่ยนรูปกลับไปมากับ E2 โดย 17β-HSD	ความแรง: 0.1 เท่าของ E2 ค่าครึ่งชีวิต: 10-70 นาที
Estradiol (E2)	 E2	สังเคราะห์ที่รังไข่และต่อมหมวกไต เปลี่ยนรูปกลับไปมากับ E1 โดย 17β-HSD	ความแรง: สูงที่สุด ค่าครึ่งชีวิต: 1-2 ชั่วโมง (ที่พบในร่างกาย); 10-12 ชั่วโมง (ที่ได้รับจากการรับประทานในรูปแบบ micronized)
Estriol (E3)	 E3	End product จากเมแทบอลิซึมของ E1 และ E2	ความแรง: 0.01 เท่าของ E2 ค่าครึ่งชีวิต: 10-20 นาที
Estetrol (E4)	 E4	พบเฉพาะในสตรีขณะตั้งครรภ์ เนื่องจากสังเคราะห์จากตับของการกในครรภ์มารดาเท่านั้น	ความแรง: 0.1-0.2 เท่าของ E2 ค่าครึ่งชีวิต: 20-32 ชั่วโมง

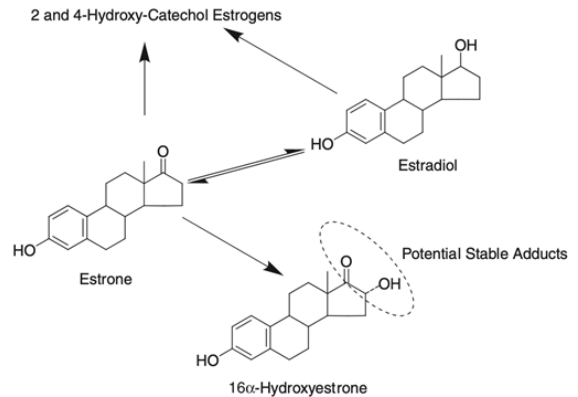
E4

ESTETROL : NOVEL ESTROGEN WITH 'NEST' PROPERTY

Estradiol (E2)

E2 และ E2 ในรูปเกลือvalerate (estradiol valerate; E2V) เป็นเอสโตรเจนที่มีการใช้เพื่อการคุมกำเนิดและใช้ในฮอร์โมนทดแทน เนื่องจากฤทธิ์ทางชีวภาพที่แรงที่สุดเมื่อเทียบกับเอสโตรเจนธรรมชาติอื่น ๆ แต่ **E2 มีค่าชีวประสิทธิผลในการรับประทาน (oral bioavailability) ต่ำมาก (ต่ำกว่าร้อยละ 5) และจับกับโปรตีนในเลือดด้วยสัดส่วนค่อนข้างสูง (ร้อยละ 98) จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาและความไม่สม่ำเสมอในการออกฤทธิ์** ซึ่งเป็นข้อด้อยเมื่อเทียบกับ EE ที่มีใช้อยู่เดิม (ตารางที่ 2) ^{4,7-9,11}

E2 และ E1 มีการเปลี่ยนรูปกลับไปมาและทั้งสองชนิดมีโอกาสดังกล่าวเมทาบอลิท์ที่เป็น carcinogen ได้แก่ 2- หรือ 4-hydroxy-catechol estrogens และ 16 α -hydroxyestrone ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ไม่เสถียร สามารถเข้าจับและกระตุ้นการทำลายสารพันธุกรรม เหล่านี้ทำให้เกิดการกลายพันธุ์เป็นเซลล์มะเร็งได้ (รูปที่ 2) ¹¹ นอกจากนี้ **E2 มีการออกฤทธิ์ที่ไม่จำเพาะ** คือสามารถจับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor: ER) ได้ทั้งชนิดแอลฟา (ER- α) และบีตา (ER- β) ทำให้มีการออกฤทธิ์ต่อเนื่องเยื่อที่ไม่ใช่เป้าหมายของการคุมกำเนิดและเพิ่มโอกาสเกิดโรคร้ายแรง เช่น มะเร็งเต้านม หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด **E2 จึงยังคงมีข้อจำกัดด้านความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว** ¹¹



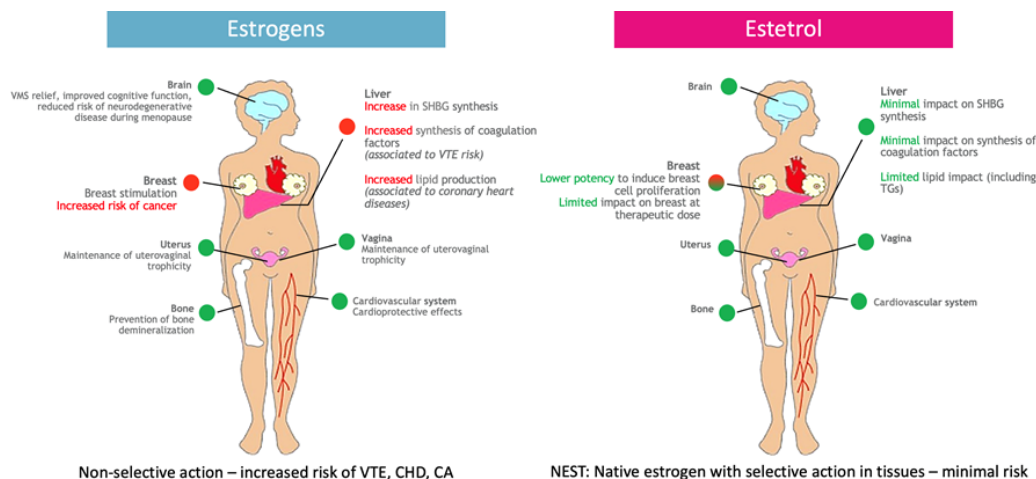
รูปที่ 2 เมทาบอลิท์ที่เกิดจาก E2 และ E1 ซึ่งมีคุณสมบัติกระตุ้นการเกิดเซลล์มะเร็ง ¹¹

NEST เป็นคุณสมบัติเฉพาะตัวของ E4 ที่ส่งเสริมให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว ซึ่งเกิดจากการที่ E4 มีความจำเพาะกับ ER- α มากกว่า ER- β ประมาณ 4-5 เท่า (Ki value 4.9 $\pm$ 0.567 nmol/L และ 19 $\pm$ 1 nmol/L สำหรับ ER- α และ ER- β ตามลำดับ) และจับกับตัวรับอื่น ๆ เช่น glucocorticoid receptors, progesterone receptors และ testosterone receptors ได้น้อยมาก ⁹

ER- α พบได้ทั้งที่นิวเคลียส (nuclear ER- α) และที่เยื่อหุ้มเซลล์ (membrane ER- α) โดยการกระตุ้น ER- α ที่นิวเคลียส (nuclear-initiated steroid signaling: NISS) ทำให้เกิดผลที่ต้องการในการคุมกำเนิดและทดแทนฮอร์โมน ในขณะที่การกระตุ้น ER- α ที่เยื่อหุ้มเซลล์จะเหนี่ยวนำ membrane-initiated steroid signaling (MISS) ทำให้เกิดโรคร้ายแรงเช่นมะเร็งเต้านมได้ พบว่า **E4 แสดงฤทธิ์เป็น agonist เฉพาะ ER- α ที่นิวเคลียส (NISS activation) แต่เป็น antagonist ของ ER- α ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (MISS blockage)** (รูปที่ 4) จึงทำให้ E4 เป็นฮอร์โมนที่มีความปลอดภัยสูงแม้จะมีการใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน 10

Estetrol (E4)

E4 เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่มีการเลือกออกฤทธิ์จำเพาะกับเนื้อเยื่อ (NEST: native estrogen with selective actions in tissues) โดยมีผลยับยั้งการตั้งครรภ์ คงความแข็งแรงของกระดูก รักษาอาการวูบวาบ (hot flash) และรักษาสภาพเยื่อบุมดลูกซึ่งเป็นฤทธิ์ที่ต้องการสำหรับ OCP และการทดแทนฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู แต่ **ไม่กระตุ้นการเจริญของเต้านม ไม่รบกวนสมดุลของการแข็งตัวของเลือดและไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด** (รูปที่ 3) ^{7,8,10}



รูปที่ 3 คุณสมบัติ NEST ของ E4 ^{8,10}

E4

ESTETROL : NOVEL ESTROGEN WITH 'NEST' PROPERTY

ตารางที่ 2 คุณสมบัติด้านเภสัชวิทยาของ EE, E2 และ E4⁷⁻¹⁴

คุณสมบัติ	EE (ethinyl estradiol)	E2 (estradiol)	E4 (estetrol)
ความจำเพาะในการจับกับตัวรับเอสโตรเจน (selectivity for ERs)	จับกับ ER- α > ER- β	จับกับ ER- α และ ER- β ได้ดีเท่ากัน	จับกับ ER- α >> ER- β และมีคุณสมบัติเลือกออกฤทธิ์จำเพาะกับเนื้อเยื่อ (NEST)
ค่าชีวประสิทธิภาพ	20-65% (~45%)	<5%	~90%
การจับกับโปรตีนในเลือด	~98%	~98%	~50%
การเปลี่ยนแปลงยา	ถูกเปลี่ยนอย่างมาก โดย CYP3A4 และระบบเอนไซม์อื่น ๆ ที่หลากหลาย	ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างมากโดย 17 β -HSD และระบบเอนไซม์อื่น ๆ ที่หลากหลาย	เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย
การขจัดยา	ขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ	ขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ	ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก
Enterohepatic circulation	มี	มี	อาจมี
ผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนที่ตับ	เพิ่มอย่างชัดเจน มีนัยสำคัญทางคลินิก และเป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงของ VTE	เพิ่มค่อนข้างชัดเจน มีนัยสำคัญทางคลินิก และเป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงของ VTE	เล็กน้อย ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก
ผลต่อเมตาบอลิซึม*	เพิ่ม LDL-C, TC, TG ลด HDL-C	เพิ่ม TG เล็กน้อย ลด PG, TC	เพิ่ม HDL-C ลด LDL-C, TC
อันตรกิริยากับยาอื่นผ่าน CYP	ยับยั้ง CYP3A4, 2C19	ยับยั้ง CYP2C19 เหนี่ยวนำ CYP3A4	ไม่พบผลต่อ CYP ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

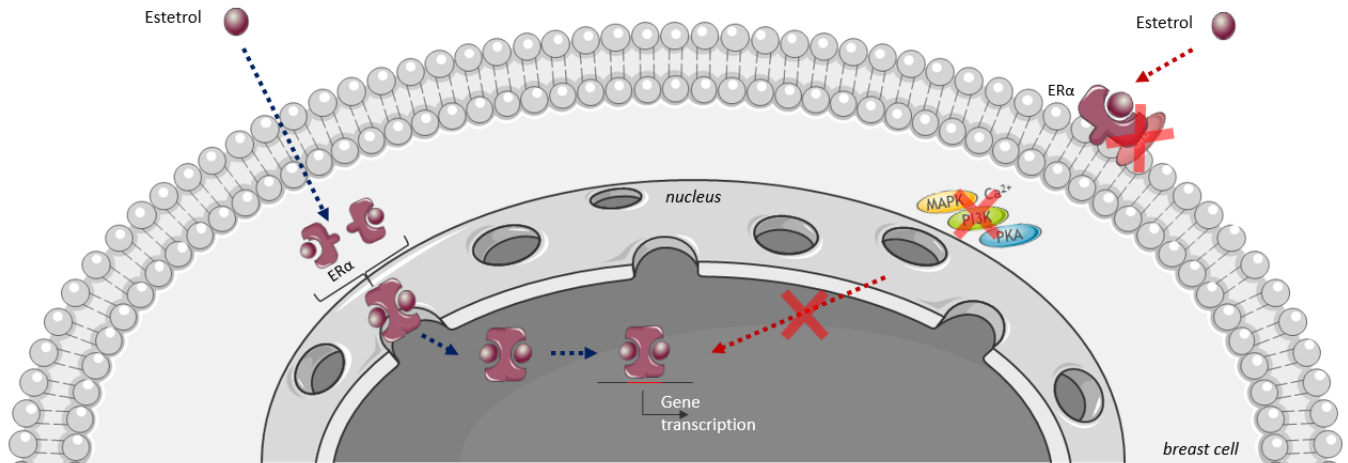
*HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; TG: triglyceride, PG: plasma glucose

E4

ESTETROL : NOVEL ESTROGEN WITH 'NEST' PROPERTY

- Activation of nuclear-initiated steroid signaling (NISS):

- Blockade of membrane-initiated steroid signaling (MISS):



Abot et al. EMBO Mol Med 2014 | Giretti et al. Frontiers in Endocrinol 2014 | Gérard et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2022

รูปที่ 4 E4 เป็น agonist ของ ER-α ที่นิวเคลียส แต่เป็น antagonist ของ ER-α ที่เยื่อหุ้มเซลล์¹⁰

E4 มีการดูดซึมที่ดี ค่าครึ่งชีวิตยาว และไม่ต้องผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงก่อนกำจัตยา (ตารางที่ 1 และ 2) จึงมีการออกฤทธิ์ที่สม่ำเสมอคงที่ บริหารวันละครั้งได้โดยสะดวก และมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้น้อย ซึ่งเมื่อพิจารณาร่วมกับคุณสมบัติ NEST แล้ว E4 จึงเป็นเอสโตรเจนที่มีข้อดีเหนือกว่า EE และ E2 ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ E4 ใน OCP

● ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด

ความสามารถในการยับยั้งการตกไข่ของ E4 แปรผันตามขนาดที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในอาสาสมัครเพศหญิงอายุระหว่าง 18-35 ปี พบว่า E4 ขนาด 5-20 mg ที่ใช้ร่วมกับ drospirenone (DRSP) 3 mg วันละครั้งเป็นเวลา 24 วันและเว้น 4 วัน (24/4 regimen) ยับยั้งการตกไข่ได้อย่างมีประสิทธิภาพตั้งแต่รอบเดือนแรกของการศึกษา แต่ขนาดที่เหมาะสมในการใช้เพื่อคุมกำเนิดคือ **E4 15 mg ร่วมกับ DRSP 3 mg** เนื่องจากเป็นสูตรยาที่คุมรอบประจำเดือนได้ดี พบภาวะเลือดออกผิดปกติเช่น **เลือดออกกะปริดกะปรอย หรือ breakthrough bleeding น้อย**¹⁶

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (E4FREEDOM) เก็บข้อมูลในยุโรปและรัสเซียรวม 9 ประเทศในอาสาสมัครเพศหญิงอายุระหว่าง 18-35 ปี (1,313 คน) ที่ได้รับ 15 mg E4/

3 mg DRSP (24/4 regimen) เป็นเวลาประมาณ 13 รอบเดือนพบว่าค่า Pearl index (อัตราการตั้งครรภ์/ 100 woman-year) เท่ากับ 0.47 (95%CI: 0.06-0.83) โดยหากพิจารณาเฉพาะผู้ที่มีความร่วมมือในการใช้ยาระดับสูง ใช้น้ำยาถูกต้องสม่ำเสมอเพื่อประเมิน method-failure Pearl index พบว่ามีค่าเท่ากับ 0.29 ซึ่งใกล้เคียงกับ OCP สูตรอื่น ๆ บ่งชี้ว่า 15 mg E4/ 3 mg DRSP เป็นวิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพดี¹⁷

ในประเทศไทย ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย 15 mg E4/ 3 mg DRSP (24/4 regimen) ได้รับการอนุมัติทะเบียนยาในวันที่ 8 กันยายน พ.ศ. 2565 ภายใต้ชื่อการค้าว่า **NEXTSTELLIS™**

● อาการข้างเคียงที่พบได้เป็นปกติ

ข้อมูลจากการศึกษา E4FREEDOM ที่รวมอาสาสมัครอายุไม่เกิน 50 ปี พบว่า **E4/DRSP เป็น OCP ที่ผู้ใช้ทนยาได้ดี ร้อยละ 91.9-94.4 มีเลือดตกเป็นปกติตรงตามรอบเดือน (scheduled bleeding)** โดยเฉลี่ยมีเลือดออกประมาณ 4-5 วันต่อรอบเดือน อาการข้างเคียงที่พบบ่อยส่วนใหญ่เป็นอาการไม่รุนแรง ได้แก่ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 7.7) เลือดออกกะปริดกะปรอย/ไม่ตรงเวลาเป็นระยะ (ร้อยละ 4.8-5.5) และสิว (ร้อยละ 4.2)¹⁷ อุบัติการณ์ของความผิดปกติของระบบย่อย ๆ ลดลงในเดือนที่ 4-6 หลังการใช้ยา¹⁰

E4

ESTETROL :NOVEL ESTROGEN WITH 'NEST' PROPERTY

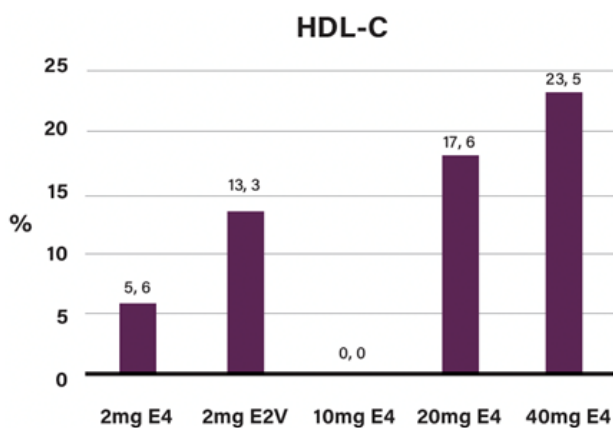
ตารางที่ 3 ผลต่อการแข็งตัวของเลือดในอาสาสมัครที่ได้รับ E4/DRSP เปรียบเทียบกับ OCP ที่ประกอบด้วย EE¹⁸

ตัวชี้วัด	การเปลี่ยนแปลง ณ เดือนที่หกเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น (ร้อยละ [95%CI])		
	E4/DRSP	EE/LNG	EE/DRSP
Functional coagulant tests			
APC resistance	+30 [-53,+233]	+165 [+30,+424]*	+219 [+99,+763]*
Markers for ongoing coagulations			
Prothrombin fragment 1+2	+23 [-34,+108]	+71 [-27,+357]*	+64 [+1, +127]*
Total estrogenicity			
SHBG	+55 [-22,+171]	+74 [-17,+261]	+251 [+122,+637]*

* แตกต่างจาก E4/DRSP อย่างมีนัยสำคัญ

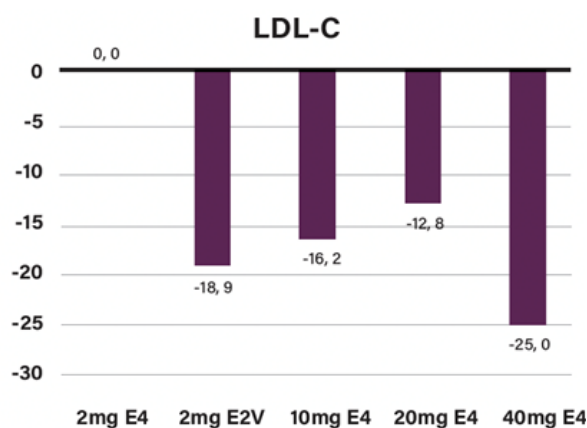
ผลต่อการแข็งตัวของเลือด

E4/DRSP เป็นสูตรยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีผลรบกวนการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่า OCP ที่ใช้ EE เป็นส่วนประกอบ การศึกษาโดย Douxflis J และคณะ สุ่มให้อาสาสมัครอายุระหว่าง 18-50 ปี ได้รับ OCP สูตร E4/DRSP, EE/levonorgestrel (LNG) 21/7 regimen หรือ EE/DRSP 24/4 regimen เป็นเวลา 6 รอบเดือน พบว่า OCP ที่มี EE ทั้งสองสูตรมีการตอบสนองต่อ APC ลดลง (APC resistance) มากกว่า E4/DRSP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงของ prothrombin fragment 1+2 และ SHBG ที่พบว่ากลุ่มผู้ใช้ EE/DRSP และ EE/LNG มีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่า E4/DRSP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลต่อตัวชี้วัดการแข็งตัวของเลือดดังแสดงในตารางที่ 3¹⁸



ผลต่อเมตาบอลิซึม

การศึกษาในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับ E4 ในขนาดวันละ 2 mg, 10 mg, 20 mg หรือ 40 mg เป็นเวลา 28 วัน พบว่ามีระดับ LDL-C ลดลง และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น โดยแปรผันตามขนาดใช้ของ E4 (รูปที่ 5) การเปลี่ยนแปลงของค่า triglycerides พบเฉพาะในผู้ที่ได้รับ E4 ขนาดตั้งแต่ 20 mg ขึ้นไปโดยเป็นการเพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 7 จากค่าตั้งต้นเท่านั้น ทั้งนี้การใช้ E4 ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood glucose)¹⁴



รูปที่ 5 ผลของ E4 ต่อระดับ HDL-C และ LDL-C¹⁴

E4

ESTETROL : NOVEL ESTROGEN WITH 'NEST' PROPERTY

● การยอมรับและความพึงพอใจของผู้ใช้ E4/DRSP เพื่อคุมกำเนิด

จากความแตกต่างด้านเภสัชวิทยาของ E4 และข้อได้เปรียบหลายประการเมื่อใช้ร่วมกับ DRSP ในยาเม็ดคุมกำเนิด ทำให้ **E4/DRSP เป็นทางเลือกในการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และมีอาการข้างเคียงน้อย**¹⁰

การศึกษาในสตรีชาวฟินแลนด์ด้วยเจริญพันธุ์จำนวน 396 ราย ซึ่งถูกสุ่มให้ได้รับ OCP สูตร E4/DRSP, E4/LNG หรือ estradiol valerate (E2V)/dienogest (DNG) เป็นเวลา 6 รอบเดือน เมื่อพิจารณาจากสัดส่วนของผู้ที่มีความร่วมมือที่ดีในการรับประทาน พบว่า **15 mg E4/DRSP มีผู้ใช้ที่มีความร่วมมือที่ดีสูงถึงร้อยละ 91.1 ซึ่งมากกว่า OCP สูตรเปรียบเทียบกับอื่น** ในด้านความพึงพอใจต่อ OCP เมื่อประเมินในวันที่ 15 ของการใช้ยาพบว่า 15 mg E4/DRSP มีสัดส่วน **ผู้ให้คะแนนระดับพึงพอใจ-พึงพอใจมาก ร้อยละ 73.1** ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 50-54 และร้อยละ 66 ที่พึงพอใจต่อการใช้อ E4/LNG และ E2V/DNG ตามลำดับ¹⁹ การประเมินคุณภาพชีวิตพบว่า **well-being scores กลุ่มที่ได้รับ 15 mg E4/DRSP มีค่าสูงกว่า E4/LNG อย่างมีนัยสำคัญ** โดยมีค่า OR เท่ากับ 2.00 (95%CI: 1.13, 3.53) **ร้อยละ 30.7 และ 36.7 ของผู้ที่ได้รับ 15 mg E4/DRSP มีน้ำหนักลดลงอย่างน้อย 2 kg ในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6** ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ส่งผลให้ผู้ใช้อ E4/DRSP มีความพึงพอใจและความร่วมมือที่ดีในการใช้ยา¹⁹

สรุป

Estetrol (E4) เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่มีการเลือกออกฤทธิ์จำเพาะกับเนื้อเยื่อ (NEST: native estrogen with selective actions in tissues) โดยมีผลยับยั้งการตั้งครรภ์ คงความแข็งแรงของกระดูก รักษาอาการวูบวาบ (hot flash) และรักษาสภาพเยื่อเมือกช่องคลอด แต่ไม่กระตุ้นการเจริญของเต้านม ไม่มีสารเมตาบอไลต์ที่กระตุ้นการเกิดเซลล์มะเร็ง และไม่รบกวนสมดุลการแข็งตัวของเลือดซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ E4 ยังมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี เนื่องจากการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้มากกว่าร้อยละ 90 จับกับโปรตีนในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 50 ค่าครึ่งชีวิตยาว และไม่ต้องถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP ก่อนขับออกจากร่างกาย ทำให้ E4 เป็นทางเลือกใหม่ที่ปลอดภัยในการใช้เพื่อคุมกำเนิดหรือทดแทนฮอร์โมนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายาเม็ดคุมกำเนิด 15 mg E4/ 3 mg drospirenone (24/4 regimen) มีประสิทธิภาพดีในการคุมกำเนิดและคุมรอบระดู ผู้ใช้ส่วนใหญ่พึงพอใจ อาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และมีผลรบกวนสมดุลการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่ายาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้ ethinyl estradiol เป็นส่วนประกอบ

อาจารย์ ภก. ดร.กิตติยศ ยศสมบัติ
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Kitiyot.Y@pharm.chula.ac.th

เอกสารอ้างอิง

- Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1):1263-9. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70120-1.
- Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update* 2015;21(5):640-51. DOI: 10.1093/humupd/dmv023.
- Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):443-450. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.12.008.
- De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update* 2016;22(5):634-46. DOI: 10.1093/humupd/dmw016.
- Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24(2):217-225. DOI: 10.1177/1076029616683802.
- Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010;126(1):5-11. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.045.
- Morimont L, Haguet H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:769187. DOI: 10.3389/fendo.2021.769187.
- Grandi G, Del Savio MC, Lopes da Silva-Filho A, Facchinetti F. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13(4):327-330. DOI: 10.1080/17512433.2020.1750365.
- Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric* 2008;11 Suppl 1:47-58. DOI: 10.1080/13697130802073425.
- Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med* 2021;10(23). DOI: 10.3390/jcm10235625.
- Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013;87(6):706-27. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.12.011.
- Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008;11 Suppl 1:2-14. DOI: 10.1080/13697130701798692.
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021;103(4):213-221. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
- Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause* 2017;24(6):677-685. DOI: 10.1097/gme.0000000000000823.
- Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20(6):476-89. DOI: 10.3109/13625187.2015.1074675.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception* 2016;94(4):366-73. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.015.
- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2022;129(1):63-71. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16840>.
- Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* 2020;102(6):396-402. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22(4):260-267. DOI: 10.1080/13625187.2017.1336532.