การลดความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำในผู้หญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมชนิดใหม่ Estetrol/Drospirenone

(Minimizing Venous Thromboembolism Risk in Women Using the Novel Estetrol/Drospirenone Combined Oral Contraceptive)

ผศ.ดร.ภญ.สุคนธา หาสาสน์ศรี
หมวดวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติทั่วไป
วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต
ติดต่อผู้นิพนธ์: sukhontha.h@rsu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. อธิบายกลไกการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วย ethinyl estradiol ได้
2. อธิบายการลดความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วย estetrol ได้

บทคัดย่อ

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ ลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ โดยเป็นผลมาจาก ethinyl estradiol ซึ่งเป็นเอสโตรเจนสังเคราะห์ ปัจจุบันมีการพัฒนายาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วยเอสโตรเจนชนิดใหม่ ซึ่งเป็นเอสโตรเจนธรรมชาติที่ชื่อว่า estetrol ร่วมกับ drospirenone ซึ่งเป็น fourth-generation progestin ทำให้ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำได้ เนื่องจาก estetrol มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากเอสโตรเจนชนิดอื่น ๆ คือ มีการเลือกออกฤทธิ์จำเพาะกับเนื้อเยื่อ จึงเป็นเอสโตรเจนชนิดแรกที่เรียกว่า Natural Estrogen with Selective Action in Tissues (NEST)

คำสำคัญ: ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวม venous thromboembolism, estetrol, drospirenone

บทนำ

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวม (combined oral contraceptive pill, COC) เป็นวิธีหนึ่งที่นิยมในการคุมกำเนิดเนื่องจากมีวิธีใช้ที่ง่าย และเมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนเดี่ยวที่ประกอบด้วย lynestrenol ซึ่งเป็นโปรเจสติน (progestin) พบว่า COC ให้ประสิทธิผลมากกว่าและมีความยืดหยุ่นในด้านเวลาการรับประทานยามากกว่า[1] อีกทั้งการรับประทาน COC ยังทำให้มีช่วงปลอดฮอร์โมน (hormone-free interval) ดังนั้นเมื่อรับประทานต่อเนื่องจึงไม่ทำให้เกิดปัญหารอบประจำเดือนสั้น หรือปริมาณประจำเดือนลดลงจนถึงขั้นขาดประจำเดือน ซึ่งปัญหาดังกล่าวมักเกิดกับยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนเดี่ยวซึ่งมีตัวยาในทุกเม็ด[2] จึงทำให้ผู้หญิงส่วนใหญ่ไม่นิยมใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนเดี่ยว อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก COC ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนิยมใช้ ethinyl estradiol (EE) ซึ่งเป็นเอสโตรเจนสังเคราะห์เป็นส่วนประกอบ ซึ่งการใช้เอสโตรเจนเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE)[3] ได้

VTE แบ่งเป็น ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis, DVT) มักเกิดขึ้นบริเวณขา ทำให้ขาบวมและปวด และภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary embolism, PE) ทำให้หายใจหอบเหนื่อย เจ็บหน้าอก[4] ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด VTE นอกจากการใช้เอสโตรเจนแล้ว ยังมีปัจจัยอื่น ๆ อีก (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ[4]

ความเสี่ยงสูง	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงต่ำ
• กระดูกเชิงกรานหรือกระดูกสะโพกหัก • การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือสะโพกเทียม • การผ่าตัดใหญ่ • การบาดเจ็บรุนแรง • การบาดเจ็บของไขสันหลัง	• การผ่าตัดส่องกล้องข้อเข่า • ภาวะหัวใจล้มเหลว • การรักษาโดยใช้เอสโตรเจน • เนื้อร้าย • ตั้งครรภ์/หลังคลอด	• ผู้ป่วยติดเตียง • อายุ • โรคอ้วน

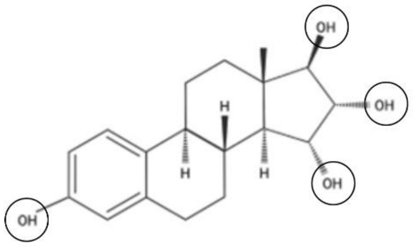
การใช้ COC เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด VTE เนื่องจากทำให้ fibrinogen factors II (prothrombin) VII VIII และ X เพิ่มขึ้น แต่ทำให้ antithrombin และ protein S ลดลง ส่งผลให้เกิด activated protein C resistance (APCr) และเพิ่มระดับ plasminogen activator (tPA) และลดระดับ plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดมากเกิน (hypercoagulability)[5] เนื่องจากเอสโตรเจนที่ใช้ใน COC ส่วนใหญ่คือ EE ซึ่งเป็นเอสโตรเจนสังเคราะห์ พบว่าความเสี่ยงการเกิด VTE จะเพิ่มขึ้นในคนที่ใช้ COC ที่มีปริมาณ EE สูงกว่า[6] อีกทั้งจากการศึกษาระบาดวิทยารูปแบบ cohort พบความ

เสี่ยงการเกิด PE ของคนที่ใช้ COC ที่มีปริมาณ EE 30-40 ไมโครกรัม มากกว่าของคนที่ใช้ COC ที่มีปริมาณ EE 20 ไมโครกรัม[7] อีกทั้งความเสี่ยงการเกิด VTE จะยิ่งเพิ่มขึ้นถ้ามีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น มีการผ่าตัดใหญ่และไม่ได้เคลื่อนไหวนาน[8] ปัจจุบันมีการพัฒนา COC โดยเปลี่ยนจากเอสโตรเจนสังเคราะห์เป็นเอสโตรเจนจากธรรมชาติที่มีประสิทธิผลน่าพึงพอใจร่วมกับเกิดผลข้างเคียงที่น้อยลง

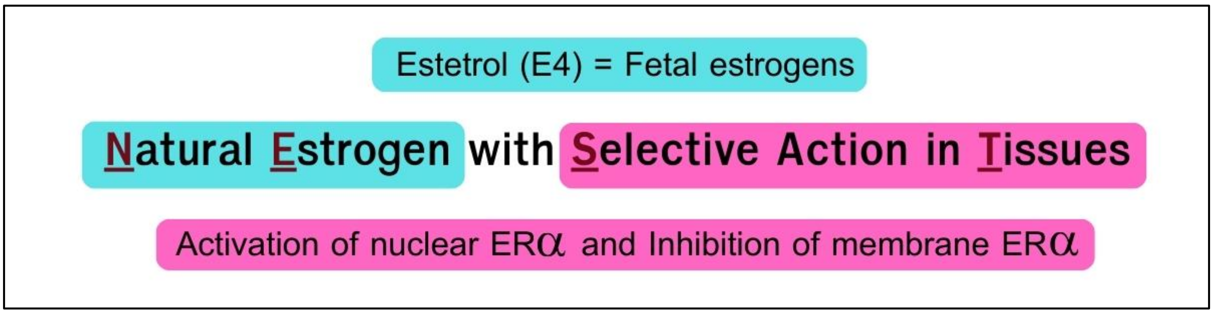
Estetrol (E4) เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติชนิดหนึ่งที่มีการนำมาพัฒนาเป็นส่วนประกอบของ COC ในบทความนี้จะมาทำความรู้จักกับ E4 และผลิตภัณฑ์ COC ชนิดแรก ที่ประกอบด้วย E4 ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย และการลดความเสี่ยงการเกิด VTE ในผู้หญิงที่ใช้ COC ที่ประกอบด้วย E4

มาทำความรู้จักกับ Estetrol (E4)

E4 เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติซึ่งตรวจพบในปัสสาวะของสตรีมีครรภ์ ในปี ค.ศ.1965 โดย E4 ถูกสร้างที่ตับของทารกในระหว่างอยู่ในครรภ์มารดา[9,10] มีโครงสร้างทางเคมี คือ 15 alpha-hydroxyestriol หรือ estra-1,3,5(10)-triene-3,15alpha-16alpha,17beta-tetrol (รูปที่ 1)[10] E4 มี bioavailability สูง ประมาณ 70-90% และมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 28-32 ชั่วโมง ซึ่งนานกว่า estradiol (E2) ที่เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติเช่นเดียวกันถึง 2 เท่า[9,10] และ E4 มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากเอสโตรเจนชนิดอื่น โดย E4 จับกับ estrogen receptor (ER) α ได้สูงกว่า ERβ ถึง 5 เท่า และ E4 มีการเลือกออกฤทธิ์จำเพาะกับเนื้อเยื่อ (selective action in tissues) โดย ERα พบได้ทั้งที่นิวเคลียส (nuclear ERα) และเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane ERα) ซึ่ง E4 จะมีฤทธิ์กระตุ้นที่ nuclear ERα แต่มีฤทธิ์ยับยั้งที่ membrane ERα จึงเป็นเอสโตรเจนชนิดแรกที่เรียกว่า Natural Estrogen with Selective Action in Tissues (NEST) (รูปที่ 2)[9,10]



รูปที่ 1 Estetrol[10]



รูปที่ 2 Natural Estrogen with Selective Action in Tissues (NEST)

ผลิตภัณฑ์ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วย E4 ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองทะเบียนยาของ COC ที่ประกอบด้วย drospirenone (DRSP) 3 มิลลิกรัม และ E4 15 มิลลิกรัม แบบแผง 24/4 เมื่อวันที่ 15 เมษายน พ.ศ. 2564[11] และยานี้ได้ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยในชื่อ Nextstellis™ เมื่อวันที่ 8 กันยายน พ.ศ.2565 เลขทะเบียน 2C 15134/65(NC)[12] โดย 1 แผง มีทั้งหมด 28 เม็ด เป็นเม็ดที่มีฮอร์โมน 24 เม็ดและเม็ดแป้ง 4 เม็ด เมื่อรับประทานยาจนหมดแผงแล้วไม่ต้องหยุดยา ให้เริ่มรับประทานยาเม็ดแรกของแผงใหม่ในวันรุ่งขึ้นตามเวลาปกติต่อไปได้เลย โดยไม่ต้องสนใจว่าจะยังมีประจำเดือนอยู่หรือไม่ ลักษณะของแผงยา Nextstellis™ ด้านหน้าจะมีตัวอักษร START อยู่ข้างเม็ดยาที่ต้องรับประทานเป็นวันแรก และมีลูกศรช่วยให้การรับประทานยาเรียงตามลำดับในแผง ส่วนด้านหลังของแผงจะมีตัวเลขกำกับตั้งแต่เลข 1 ถึง 28 พร้อมทั้งมีสติ๊กเกอร์ช่วยจำที่สามารถนำไปติดที่แผงยาได้

การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด

ถ้าลืมรับประทาน 1 เม็ดแต่ไม่ถึง 48 ชั่วโมง ให้รับประทานเม็ดที่ลืมทันทีที่นึกขึ้นได้ และรับประทานเม็ดต่อไปตามเวลาปกติ ซึ่งอาจต้องรับประทานรวม 2 เม็ดในวันเดียวกัน โดยไม่จำเป็นต้องคุมกำเนิดโดยวิธีอื่นร่วมด้วย แต่ถ้าลืมรับประทานเม็ดที่ 1-7 หรือ เม็ดที่ 18-24 ของแผง แล้วมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ป้องกันควรใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินร่วมด้วย

ถ้าลืมรับประทานตั้งแต่ 2 เม็ดขึ้นไป ให้รับประทานเม็ดล่าสุดที่ลืม และทิ้งเม็ดก่อนหน้าไป จากนั้นรับประทานเม็ดต่อไปตามเวลาปกติ ซึ่งอาจต้องรับประทานรวม 2 เม็ดในวันเดียวกัน และต้องคุมกำเนิดโดยวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น สวมถุงยางอนามัยหรืองดมีเพศสัมพันธ์จนกว่าจะรับประทานเม็ดที่มีฮอร์โมนต่อเนื่องจนครบ 7 วัน ถ้าลืมรับประทานเม็ดที่ 18-24 ของแผง ให้รับประทานเม็ดที่มีฮอร์โมนต่อเนื่องจนหมด และทิ้งเม็ดแป้ง 4 เม็ดไป หลังจากนั้นให้เริ่มยาเม็ดแรกของแผงใหม่ในวันถัดไปตามเวลาปกติได้เลย ถ้าไม่สามารถเริ่มแผงใหม่ในวันถัดไปได้ ให้คุมกำเนิดโดยวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น สวมถุงยางอนามัยหรืองดมีเพศสัมพันธ์จนกว่าจะรับประทานเม็ดที่มีฮอร์โมนต่อเนื่องจนครบ 7 วัน ถ้าลืมเม็ดที่ 1-7 ของแผง แล้วมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้ป้องกันในช่วง 5 วันก่อนหน้า ควรใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฉุกเฉินร่วมด้วย[8]

จากการศึกษาทางคลินิกระยะ 3 รูปแบบ multicenter, open-label ในอาสาสมัครหญิงอายุ 18-50 ปี ที่มีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) ≤35 กิโลกรัม/ตารางเมตร จำนวน 1,553 คน พบว่า Nextstellis™ มีประสิทธิผลในการยับยั้งการตกไข่ได้ดี โดยพบค่า Method-failure Pearl Index เท่ากับ 0.29 pregnancies/100 women-years[13] และเนื่องจาก DRSP เป็น fourth-generation progestin มีคุณสมบัติ anti-androgen[14] ดังนั้น COC ที่ประกอบด้วย E4 และ DRSP จึงเหมาะสำหรับผู้หญิงที่รับประทาน COC แล้วพบปัญหาการเกิดสิว ผิวมัน และขนดกอีกด้วย และเนื่องจากยามี 28 เม็ดต่อแผง จึงสามารถกินยาแผงใหม่ต่อเนื่องได้เลย และการที่มีจำนวนเม็ดยาฮอร์โมน 24 เม็ด ทำให้มีช่วงปลอดฮอร์โมนเพียง 4 วัน ซึ่ง COC

โดยทั่วไปจะมีฮอร์โมน 21 เม็ด ทำให้มีช่วงปลอดฮอร์โมนยาวถึง 7 วัน ซึ่งในช่วงปลอดฮอร์โมนจะทำให้ระดับฮอร์โมนในร่างกายเกิดความแปรปรวน เกิดกลุ่มอาการก่อนมีประจำเดือน (premenstrual syndrome: PMS) หรือ กลุ่มอาการผิดปกติทางอารมณ์และจิตใจอย่างรุนแรงก่อนมีประจำเดือน (premenstrual dysphoric disorder: PMDD) ได้ ดังนั้น COC ที่ประกอบด้วย E4 นี้ มีช่วงปลอดฮอร์โมนเพียง 4 วัน จึงมีประโยชน์สำหรับผู้หญิงที่มีอาการ PMS หรือ PMDD[15] และการที่ E4 เป็นเอสโตรเจนธรรมชาติ ที่จัดเป็น NEST ชนิดแรก ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นที่ nuclear ERα จึงมีผลดีต่อกระดูก ช่องคลอด และเยื่อบุโพรงมดลูก แต่มีฤทธิ์ยับยั้งที่ membrane ERα จึงไม่ส่งผลเสียต่อตับและการเจริญของเซลล์เต้านม[9] อีกทั้งข้อดีของ COC ที่ประกอบด้วย E4 ยังช่วยลดความเสี่ยงการเกิดVTE

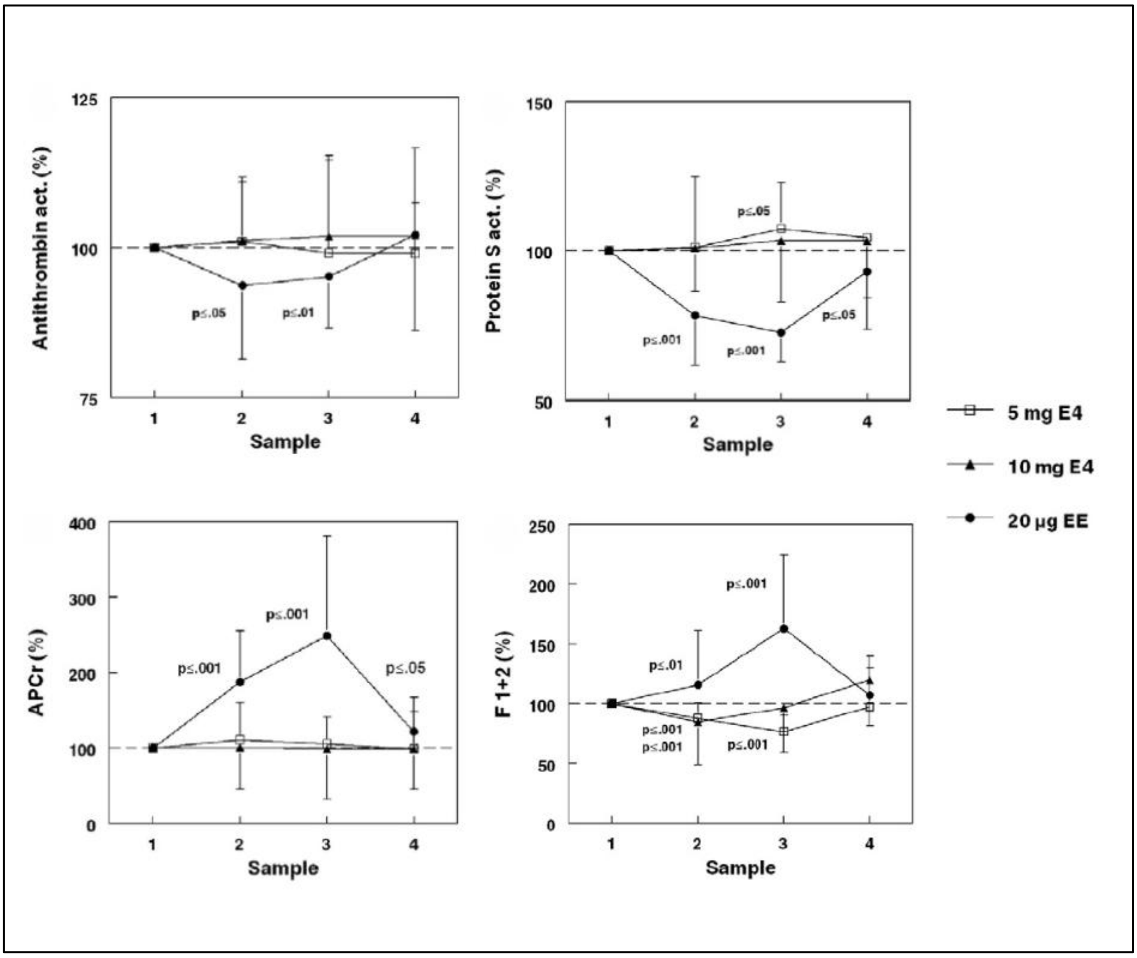
การลดความเสี่ยงการเกิด VTE ในผู้หญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วย E4

การรับประทาน COC เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด VTE เนื่องจากทำให้ fibrinogen factors II (prothrombin) VII VIII และ X เพิ่มขึ้น แต่ทำให้ antithrombin และ protein S ลดลง ส่งผลให้เกิด activated protein C resistance (APCr) และเพิ่มระดับ plasminogen activator (tPA) และลดระดับ plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดมากเกิน (hypercoagulability)[5]

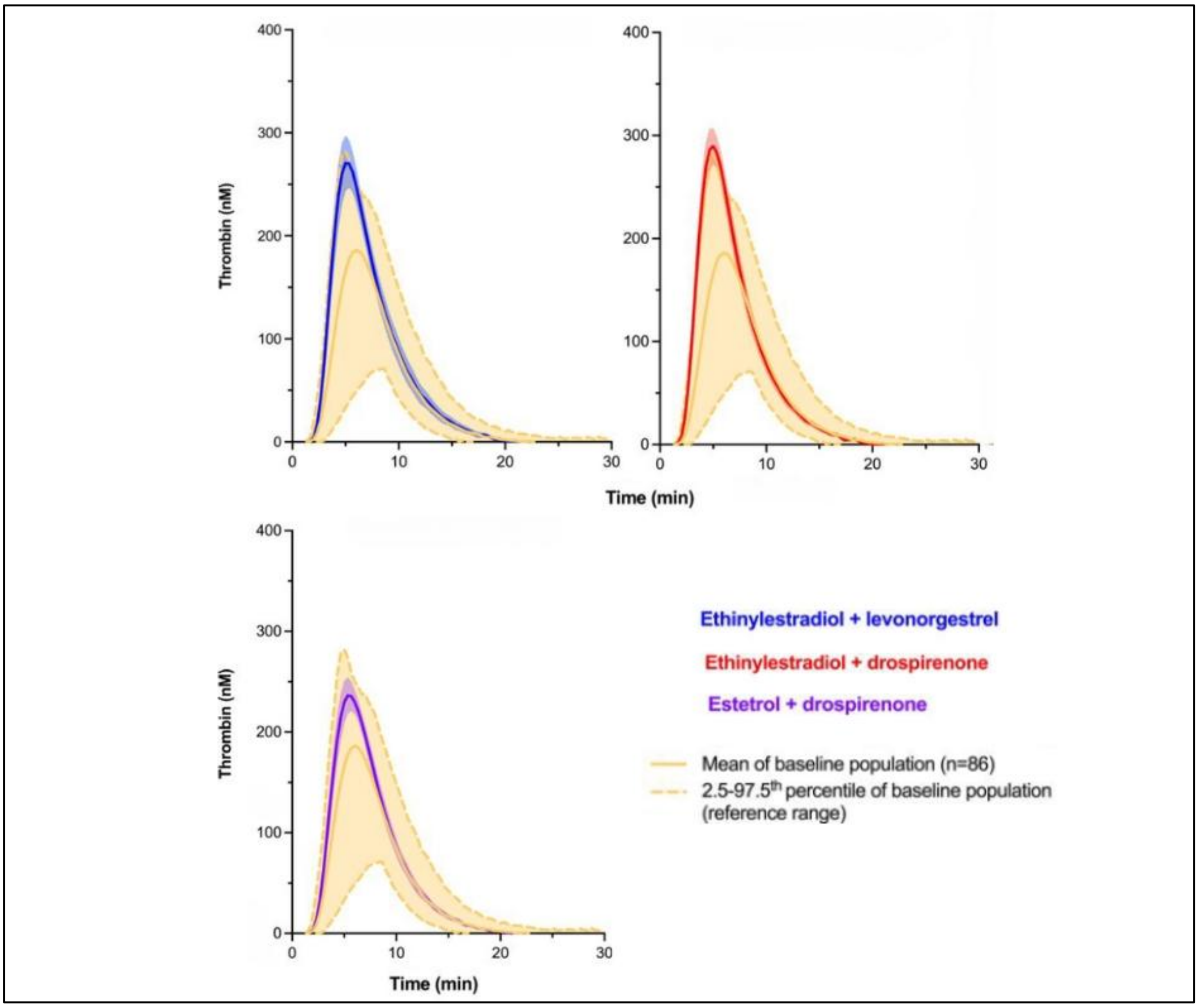
จากการศึกษาทางคลินิกแบบ single center, open-label, parallel study จำนวน 3 การศึกษา โดยของ Douxfils และคณะ[16] ในอาสาสมัครหญิงสุขภาพดี อายุ 18-50 ปี มีค่าดัชนีมวลกาย 18-30 กิโลกรัม/ตารางเมตร โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม (ตารางที่ 2) โดยในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP 6 รอบเดือนพบการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis parameter น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ ethinyl estradiol/levonorgestrel (EE/LNG) และพบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนในกลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP จึงสรุปได้ว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP พบการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis parameter น้อยกว่ากลุ่มอื่น สำหรับการศึกษาที่สองของ Kluft และคณะ[17] ในอาสาสมัครหญิงสุขภาพดี อายุ 18-35 ปี มีค่าดัชนีมวลกาย 18-30 กิโลกรัม/ตารางเมตร โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม (ตารางที่ 2) โดยในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP ทั้งกลุ่ม E4 5 และ 10 มิลลิกรัม 3 รอบเดือน พบว่าไม่มีผลต่อค่า hemostasis parameter ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน (รูปที่ 3) สรุปได้ว่าชนิดของเอสโตรเจนมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ hemostasis parameter สำหรับการศึกษาที่สามของ Morimont และคณะ[18] ในอาสาสมัครหญิงสุขภาพดี อายุ 18-50 ปี มีค่าดัชนีมวลกาย 18-30 กิโลกรัม/ตารางเมตร โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม (ตารางที่ 2) จากการทดสอบการสร้าง thrombin ในเครื่องทดสอบอัตโนมัติ Calibrated Automated Thrombogram ได้กราฟแสดงปริมาณ thrombin ที่เกิดขึ้นหลังถูกกระตุ้นเทียบกับเวลา (รูปที่ 4) แสดงให้เห็นว่าหลังจากได้รับ E4/DRSP ค่าเฉลี่ย thrombogram อยู่ในช่วงอ้างอิง ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ EE/LNG และ EE/DRSP ค่าเฉลี่ย thrombogram อยู่นอก upper limit ของช่วงอ้างอิง สรุปได้ว่า E4/DRSP ไม่มีผลต่อการสร้าง thrombin

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกในผู้หญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วย E4			
	กลุ่มที่มี E4	**กลุ่มเปรียบเทียบ**	**ผลการศึกษา**
Douxfils และคณะ[16]	DRSP 3 มิลลิกรัม และ E4 15 มิลลิกรัม (24/4) (n=39)	LNG 150 ไมโครกรัม และ EE 30 ไมโครกรัม (21/7) (n=30) DRSP 3 มิลลิกรัม และ EE 20 ไมโครกรัม (24/4) (n=32)	หลังจากได้รับ E4/DRSP พบการเปลี่ยนแปลงของ APCr +30% ส่วนกลุ่มที่ได้รับ EE/LNG พบการเปลี่ยนแปลงของ APCr +165% ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP พบการเปลี่ยนแปลงของ APCr +219% สำหรับผลการเปลี่ยนแปลง prothrombin fragment 1+2 ในกลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP, EE/LNG หรือ EE/DRSP พบ +23% +71% และ +64% ตามลำดับ
Kluft และคณะ[17]	DRSP 3 มิลลิกรัม และ E4 5 มิลลิกรัม (24/4) (n=15) DRSP 3 มิลลิกรัม และ E4 10 มิลลิกรัม (24/4) (n=15)	DRSP 3 มิลลิกรัม และ EE 20 ไมโครกรัม (24/4) (n=17)	หลังจากได้รับ E4/DRSP ไม่มีผลต่อค่า antithrombin, protein S และ APCr ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP พบการลดลงของค่า antithrombin และ protein S และการเพิ่มขึ้นของค่า APCr ส่วนค่า prothrombin fragment 1+2 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ E4/DRSP มีค่าลดลง ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ EE/DRSP มีค่าเพิ่มขึ้น
Morimont และคณะ[18]	DRSP 3 มิลลิกรัม และ E4 15 มิลลิกรัม (24/4) (n=34)	LNG 150 ไมโครกรัม และ EE 30 ไมโครกรัม (21/7) (n=24) DRSP 3 มิลลิกรัม และ EE 20 ไมโครกรัม (24/4) (n=28)	หลังจากได้รับ E4/DRSP 6 รอบเดือน พบว่าค่าเฉลี่ย thrombogram อยู่ในช่วงอ้างอิง (2.5-97.5th percentile ของค่า baseline population) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ EE/LNG และ EE/DRSP ค่าเฉลี่ย thrombogram อยู่นอก upper limit ของช่วงอ้างอิง

DRSP, Drospirenone; E4, Estetrol; LNG, Levonorgestrel; Ethinyl estradiol, EE.



รูปที่ 3 ผลของ E4/DRSP และ EE/DRSP ต่อค่า antithrombin activity, protein S activity, activated protein C resistance (APCr) และ prothrombin fragment 1+2 (F 1+2)[17]



รูปที่ 4 ค่าเฉลี่ย thrombogram[18]

จากทั้งสามผลการศึกษาทางคลินิก (ตารางที่ 2) จะเห็นว่ากลุ่มที่ได้ E4/DRSP มีความเสี่ยงการเกิด VTE น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ EE/LNG และกลุ่ม EE/DRSP ซึ่งอาจเป็นเพราะ E4 มีการออกฤทธิ์ที่ส่งผลต่อตับได้ต่างจากเอสโตรเจนชนิดอื่น[18]

สรุป

จากการศึกษาพบว่าการใช้ COC ที่ประกอบด้วย DRSP 3 มิลลิกรัม และ E4 15 มิลลิกรัม แบบ 24/4 ไม่มีผลต่อ hemostasis parameter จึงลดความเสี่ยงการเกิด VTE ได้ ในขณะที่การใช้ COC ที่ประกอบด้วย EE เพิ่มความเสี่ยงการเกิด VTE ดังนั้นการเลือกใช้ E4 ซึ่งเป็น NEST ชนิดแรกมาเป็นส่วนประกอบของ COC จึงมีข้อดีมากกว่าการใช้เอสโตรเจนสังเคราะห์ EE ในด้านการลดความเสี่ยงการเกิด VTE

เอกสารอ้างอิง

1. Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: A literature review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2008 Oct;34(4):237–46.
2. de Melo NR. Estrogen-Free Oral Hormonal Contraception: Benefits of the Progestin-Only Pill. Womens Health (Lond). 2010 Sep 1;6(5):721–35.
3. 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 Dec 9;12:1–17.
4. Phillippe M H. Overview of Venous Thromboembolism. Am J Manag Care. 2017 Sep 1;23:S376–82.
5. Skeith L, Le Gal G, Rodger MA. Oral contraceptives and hormone replacement therapy: How strong a risk factor for venous thromboembolism? Thromb Res. 2021 Jun 1;202:134–8.
6. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: Venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;2014(3):1–50.
7. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: Cohort study. BMJ. 2016 May 10;353:1–10.
8. CDC - U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/rr/rr7303a1.htm#B2_down
9. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douxfils J, Foidart JM, Kubba A, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2022;27(5):373–83.

10. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Guevara MMM, Simoncini T. Estetrol: A new choice for contraception. J Clin Med. 2021 Dec 1;10(23):1–12.

11. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Internet]. [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=214154#39916

12. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ [Internet]. [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR2C1012651513411C

13. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG. 2022 Jan 1;129(1):63–71.

14. Regidor PA. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014;74(11):995–1002.

15. Bachmann G, Kopacz S. Drospirenone/ethinyl estradiol 3 mg/20 μg (24/4 day regimen): hormonal contraceptive choices – use of a fourth-generation progestin. Patient Prefer Adherence. 2009 Aug 16;3:259–64.

16. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception. 2020 Dec 1;102(6):396–402.

17. Kluft C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. Contraception. 2017 Feb 1;95(2):140–7.

18. Morimont L, Jost M, Gaspard U, Foidart JM, Dogne JM, Douxfils J. Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jan 1;108(1):135–43.