

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่อง
หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด



นางสาวเก็จกนก แก่นบุญ

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

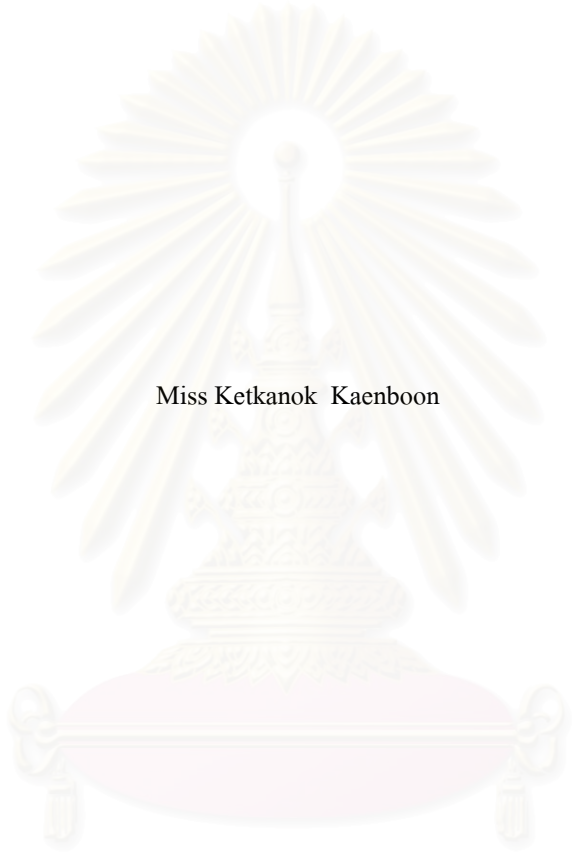
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ORAL TERBUTALINE FOR MAINTENANCE
THERAPY AFTER THREATENED PRETERM LABOR



Miss Ketkanok Kaenboon

สถาบันวิทยบริการ
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

เก็ถกนถ ก่นบญ : ประสิทธิผลและควมปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน
สำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด.

(EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ORAL TERBUTALINE FOR MAINTENANCE
THERAPY AFTER THREATENED PRETERM LABOR) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก :
รศ.เรวดี ธรรมอุปกรณ, 93 หน้า.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลินชนิด
รับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา รวมถึงศึกษาปัจจัย
ทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ทั้งนี้ศึกษาข้อมูลย้อนหลังร่วมกับ
การเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (Historical Cohort study) ณ โรงพยาบาลปัตตานี โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการ
รักษาในช่วงเดือน มกราคม 2550 ถึง กุมภาพันธ์ 2551 การวิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่องใช้ Student Unpaired t test การ
วิเคราะห์ข้อมูลจำแนกประเภทใช้ Chi-Square test หรือ Fisher's Exact test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ P
value < 0.05 จากการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 91 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเทอร์บูทาลิน
ชนิดรับประทาน (กลุ่มศึกษา) 46 ราย และเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน (กลุ่มควบคุม) 45
ราย เมื่อทำการศึกษาประสิทธิผล พบว่าผลการรักษาโดยรวมในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มศึกษามี
ผู้ป่วยคลอดครบกำหนด ร้อยละ 76.09 และกลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยคลอดครบกำหนด ร้อยละ 66.67 (P=0.320) พบ
ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในกลุ่มศึกษา ร้อยละ 26.09 และในกลุ่มควบคุม ร้อย
ละ 31.11 (P=0.596) กลุ่มศึกษามีอายุครรภ์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 31.33 ± 16.92 วัน และกลุ่มควบคุมมีอายุครรภ์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย
28.11 ± 14.96 วัน (P=0.340) นอกจากนี้ผลทางคลินิกของทารกที่คลอดจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ทั้งในส่วนของน้ำหนักแรกคลอด ผลการประเมินสภาวะทารกแรกคลอด (APGAR
score) การเกิดภาวะหายใจลำบาก และการเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด (P=0.651, 1.000, 1.000
และ 0.674 ตามลำดับ)

การวิเคราะห์การอยู่รอดใช้วิธีแคแพลน-ไมเออร์(Kaplan-Meier Method) วิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของ
ครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และใช้การทดสอบล็อกแลงก์(Log-rank test)เปรียบเทียบโอกาส
การอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผลการศึกษาพบว่า
โอกาสการอยู่รอดหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานและ
กลุ่มที่ไม่ได้รับยา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.340)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว
(ร้อยละ 2.17) ใจสั่น(ร้อยละ 4.35) และทารกในครรภ์มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว(ร้อยละ2.17) จากการวิเคราะห์หา
ปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยการทดสอบการถดถอยโล
จิสติกชนิดตัวแปรเดียว พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดเพียงปัจจัยเดียว คือการกลับเป็นซ้ำของภาวะ
เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Odds ratio = 378.00, ช่วงความเชื่อมั่น 95% : 50.37-2836.87)

ภาควิชา.....เภสัชกรรม..... ถายมือชื่อนิติศ. Ketkamok Kaenboon
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ถายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..... รศ. เรวดี ธรรมอุปกรณ.
ปีการศึกษา.....2550.....

4976556133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: TERBUTALINE / PRETERM LABOR / EFFECTIVENESS

KETKANOK KAENBOON : EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ORAL TERBUTALINE FOR MAINTENANCE THERAPY AFTER THREATENED PRETERM LABOR. THESIS PRINCIPAL ADVISOR : ASSOC. PROF. RAWADEE DHUMMA-UPAKORN, 93 pp.

The objectives of this study were to compare effectiveness and safety of oral terbutaline and no terbutaline for maintenance therapy after threatened preterm labor and to identify factors for predicting preterm delivery of patients after threatened preterm labor. The study was carried out retrospectively and prospectively (Historical Cohort study). Data were collected from Pattani Hospital during January 2007 to February 2008. Continuous data were analyzed by using student unpaired t test. Categorical data were analyzed by using Chi-Square test or Fisher's Exact test. A significant level was established at $\alpha \leq 0.05$

Ninety-one patients were included in this study. Forty-six patients received oral terbutaline for maintenance therapy after threatened preterm labor (study group) and 45 patients (control group) did not. No significant difference was found between groups with respect to term delivery (76.09% vs 66.67%, $P=0.320$), recurrent preterm labor (26.09% vs 31.11%, $P=0.596$), time gained (31.33 ± 16.92 vs 28.11 ± 14.96 days, $P=0.340$) and neonatal outcome such as birth weight, evaluation of newborn condition (APGAR score), respiratory distress syndromes, nursery admission ($P= 0.651, 1.000, 1.000$ and 0.674)

With regard to survival analysis, Kaplan-Meier Method was used to analyze survival probability and Log-rank test was used to compare survival between the terbutaline and no terbutaline groups. Result demonstrated that there was no statistically significant between patients in the terbutaline and no terbutaline groups ($P=0.340$)

Adverse effects during oral terbutaline treatment were tachycardia (2.17%), palpitation (4.35%) and fetal tachycardia (2.17%). Only recurrent preterm labor had a significant independent effect on preterm delivery from univariate logistic regression analysis (Odds ratio = 378.00, 95% confidence interval: 50.37-2836.87).

Department :Pharmacy..... Student's signature : Ketkanok Kaenboon

Field of study : ...Clinical Pharmacy.....Principal Advisor's signature : R. Dhumma-upakorn

Academic year :2007.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ดีด้วยความช่วยเหลือและความกรุณาเป็นอย่างยิ่ง จากรองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งกรุณาให้ข้อคิดเห็นและคำแนะนำต่างๆด้วยความเอาใจใส่ รวมถึงให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด และขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒนกิจ ที่กรุณาให้ความรู้และคำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับ หลักการทำวิจัยและความรู้ทางสถิติ ซึ่งเป็นศาสตร์ที่ไม่สามารถทำความเข้าใจโดยอ่านจากตำรา เพียงอย่างเดียวแต่ต้องลงมือปฏิบัติและอาศัยผู้เชี่ยวชาญให้คำชี้แนะ

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่กรุณาให้ข้อคิดเห็นและปรับปรุง วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณคณาจารย์สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมที่ให้โอกาสผู้วิจัยเข้ารับการศึกษารวมถึงประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้และให้คำแนะนำต่างๆตลอดระยะเวลาการศึกษา

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการและหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลปัตตานีที่ให้โอกาสแก่ผู้วิจัยในการลาศึกษาต่อครั้งนี้ ขอขอบคุณเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลปัตตานีทุกท่านที่ช่วยเหลือผู้วิจัยในการปฏิบัติงานมาโดยตลอดและรับงานต่อจากผู้วิจัยในช่วงที่ผู้วิจัยลาศึกษาต่อ

ขอขอบพระคุณทีมสูติแพทย์โรงพยาบาลปัตตานี ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาลปัตตานี และให้คำแนะนำปรึกษาในช่วงเก็บข้อมูล

ขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ห้องคลอด และเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลปัตตานี ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

ท้ายสุดนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวที่คอยดูแล ให้ความรัก ความเอาใจใส่ตลอดมา และขอขอบคุณเพื่อนนิสิตทุกท่าน ที่มีส่วนสนับสนุนเป็นกำลังใจและให้คำแนะนำช่วยเหลือผู้วิจัยเสมอมา

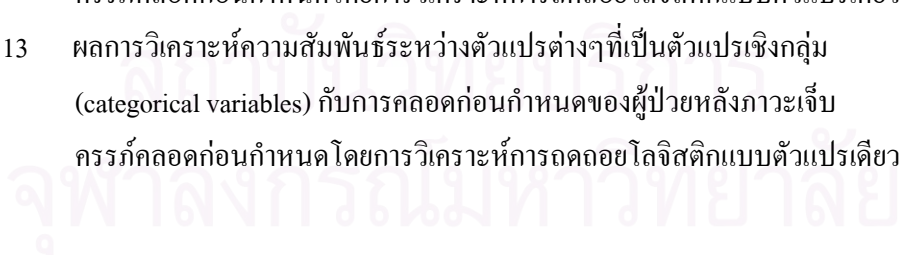
สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัย.....	6
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด.....	7
การรักษภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด.....	9
ประสิทธิผลของยาเทอรับูทาไลน์ชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่อง หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด.....	12
การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอด ก่อนกำหนด.....	16
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอรับูทาไลน์.....	17
ปัจจัยทำนายนการคลอดก่อนกำหนด.....	19
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	23
การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย.....	23
การดำเนินการวิจัย.....	26
การวิเคราะห์ข้อมูลและอภิปรายผล.....	29

บทที่ 4 ผลการวิจัย และอภิปรายผล.....	32
ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	32
ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยาเทอร์นุทาลินชนิดรับประทาน ต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา.....	37
ความปลอดภัยของการได้รับยาเทอร์นุทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลัง ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด.....	47
ปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อน กำหนด.....	49
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ.....	52
สรุปผลการวิจัย.....	52
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	54
ข้อเสนอแนะ.....	55
รายการอ้างอิง.....	56
ภาคผนวก.....	62
ภาคผนวก ก แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยและข้อมูลการคลอด.....	63
ภาคผนวก ข แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา.....	67
ภาคผนวก ค ข้อมูลสำหรับให้ความรู้แก่ผู้ป่วย และ ข้อมูลจำเป็นสำหรับเกษตรกรผู้ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย.....	68
ภาคผนวก ง ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครผู้เข้าร่วมการวิจัย.....	77
ภาคผนวก จ เกณฑ์การประเมินสภาวะทารกแรกคลอด(APGAR score).....	82
ภาคผนวก ฉ ผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด.....	83
ภาคผนวก ช ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด.....	87
ภาคผนวก ซ ข้อมูลสำหรับวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม.....	91
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	93

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	งานวิจัยประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่อง หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด..... 15
2	โอกาสเสี่ยงต่อการคลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ในครรภ์ถัดไป... 20
3	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจำแนกตามวิธีการเก็บข้อมูล..... 32
4	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม..... 33
5	ข้อมูลด้านการตั้งครรภ์ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม..... 35
6	ผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด..... 38
7	ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด..... 40
8	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเมื่อจำแนกตามการคลอดก่อนกำหนด หรือการคลอดครบกำหนด..... 41
9	การประมาณ โอกาสสะสมที่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ..... 43
10	การประมาณ โอกาสสะสมที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ..... 44
11	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน..... 48
12	ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บ ครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว..... 50
13	ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บ ครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว..... 50



สารบัญญภาพ

รูปที่		หน้า
1	โครงสร้างของยาเทอร์บูทาลินซัลเฟต.....	10
2	กลไกการออกฤทธิ์ของยาเทอร์บูทาลิน.....	10
3	เปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินกับ กลุ่มที่ไม่ได้ยา.....	16
4	เปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินกับ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก.....	17
5	ขั้นตอนการศึกษาไปข้างหน้า.....	30
6	ขั้นตอนการศึกษาย้อนหลัง.....	31
7	เปรียบเทียบ โอกาสที่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ.....	45

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (preterm labor) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากทารกที่คลอดจากภาวะดังกล่าว มักจะมีน้ำหนักตัวน้อยและประสบปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากการคลอดก่อนกำหนด เช่น ภาวะการหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome) ภาวะลำไส้อักเสบติดเชื้อ (necrotizing enterocolitis) ภาวะเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage) เป็นต้น (1) การเสียชีวิตของทารกที่คลอดก่อนกำหนดมีสาเหตุจากการคลอดก่อนกำหนดสูงถึงร้อยละ 75 และยังพบปัญหาเกี่ยวกับความผิดปกติของการเจริญของสมองในระยะยาวถึงร้อยละ 50 (2) นอกจากนี้การดูแลทารกคลอดก่อนกำหนดต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงซึ่งเป็นภาระต่อครอบครัวและระบบสาธารณสุข

อุบัติการณ์ของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดทั่วไปพบได้ร้อยละ 7-10 (3) แต่อุบัติการณ์ในประเทศไทยยังไม่ทราบแน่ชัดเนื่องจากมีความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยอายุครรภ์ เพราะผู้ป่วยมักจะจำวันที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งสุดท้ายไม่ได้ แนวทางการรักษาภาวะเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดที่สำคัญคือ การใช้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก (tocolytic drugs) ซึ่งในปัจจุบันมีใช้อยู่หลายกลุ่ม (3,4) ได้แก่ beta-adrenergic receptor agonist, magnesium sulfate, calcium channel blocker, prostaglandin synthetase inhibitor, oxytocin receptor antagonist เป็นต้น การจะเลือกใช้ยากลุ่มใดนั้น จากแนวทางปฏิบัติของ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ระบุว่าไม่มีข้อกำหนดที่แน่นอน การเลือกใช้ยาจะขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์แต่ละท่าน (5) ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ ยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist เช่น ริโทดริน และเทอร์บูทาลีน(6) ซึ่งในประเทศไทยมีการใช้เพียงยาเทอร์บูทาลีนเท่านั้น

เทอร์บูทาลีนออกฤทธิ์โดยกระตุ้นตัวรับชนิดบีต้า (beta-receptors) เป็นผลให้ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) เพิ่มขึ้น และเกิดการปลดปล่อยแคลเซียมออกจากเซลล์ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว เทอร์บูทาลีนออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับบีต้าชนิดที่ 2 ซึ่งพบมากที่กล้ามเนื้อมดลูก หลอดลมและเส้นเลือด จึงเป็นฤทธิ์ที่นำมาใช้ในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด(7) แม้ว่าการใช้ยาเทอร์บูทาลีนในข้อบ่งใช้ดังกล่าวยังไม่ผ่านการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา แต่ในทางปฏิบัติมีการใช้ยาเทอร์บูทาลีน ในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างกว้างขวางในหลายประเทศ (8,9) สำหรับประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้รับรองให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดฉีดมีข้อบ่งใช้ในการลดการเกร็งตัว

ของมดลูกเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด แต่ไม่รับรองยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทานในข้อบ่งใช้ดังกล่าว วิธีบริหารยาเทอรับูทาลินให้ได้ทั้งรับประทาน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจะได้รับการรักษาโดยการฉีดยาเทอรับูทาลินขนาด 0.25 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆภายใน 10 นาที ตามด้วยการหยดยาเทอรับูทาลินขนาด 2 มิลลิกรัมซึ่งเจือจางในสารละลาย 5% Dextrose in water 100 มิลลิลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนมดลูกหยุดการหดตัว จากนั้นจะได้รับการฉีดยาเทอรับูทาลินเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง (10) ซึ่งจากการศึกษาพบว่ายาเทอรับูทาลินชนิดฉีดสามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้ประมาณ 48 ชั่วโมงเท่านั้น (11) ยังไม่พบหลักฐานชัดเจนว่าการให้ยาเทอรับูทาลินรวมถึงยาขับยั้งการหดตัวของมดลูกกลุ่มอื่น ๆ มีผลลดอัตราการตาย หรืออัตราการเจ็บป่วยของทารกที่คลอดออกมาหรือไม่ ดังนั้นในการใช้ยาขับยั้งการหดตัวของมดลูกจึงต้องมีการพิจารณาอย่างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (12,13)

ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และได้รับยาขับยั้งการหดตัวของมดลูกจนอาการดังกล่าวหายไปแล้วนั้น ยังคงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (recurrent preterm labor) ดังนั้นแพทย์จึงมักให้ยาขับยั้งการหดตัวของมดลูกชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังจากที่มดลูกคลายตัวแล้วเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว ซึ่งยาที่นิยมใช้ได้แก่ยาเทอรับูทาลิน แต่จากการรวบรวมผลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดย Dodd และคณะ (14) พบว่าการให้ยาเทอรับูทาลิน รวมถึงยาขับยั้งการหดตัวของมดลูกชนิดอื่น ได้แก่ ริโทคริน และ อินโดเมทาซิน ต่อเนื่องไปหลังจากที่มดลูกคลายตัวแล้วนั้น ไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการเพิ่มอายุครรภ์ที่คลอดหรือน้ำหนักของทารกแรกคลอด (15) ในปี ค.ศ. 1996 Lewis และคณะ (16) ได้วิเคราะห์การอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยเปรียบเทียบอัตราการอยู่รอดที่ระยะเวลาต่างๆหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทาน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าอัตราการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (3)

ยาเทอรับูทาลินสามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งต่อผู้ป่วยและทารก อาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วยที่พบบ่อย ได้แก่ อาการใจเต้น อาการสั่นกระตุก (tremor) คลื่นไส้ ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอก (17,18) ระดับน้ำตาลในเลือดสูง โปแทสเซียมในเลือดต่ำ (4,19) เป็นต้น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์ ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจ

เกิดกับทารกหลังคลอด ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ มีภาวะตัวเหลือง และความดันโลหิตต่ำ เป็นต้น (1,9)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ากลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิผลของยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทาน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดด้วยยาแมกนีเซียมซัลเฟตชนิดฉีด หรือ ยาริโทดรินชนิดฉีด (14,15) ซึ่งเป็นยาที่นิยมใช้ในต่างประเทศ จากนั้นผู้ป่วยจึงได้รับยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดด้วยยาเทอรับูทาลินชนิดฉีด และได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วยยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทาน สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดยังไม่มีการกำหนดแน่ชัด ดังนั้นแพทย์บางท่านจึงยังคงให้เทอรับูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในขณะที่แพทย์บางท่านจะไม่ให้ยา

จากเหตุผลดังกล่าวผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้มาใช้เป็นแนวทางการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดอย่างเหมาะสมต่อไป รวมถึงศึกษาปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเพื่อที่จะสามารถเฝ้าระวังการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้อย่างทันทั่วถึง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา
2. เปรียบเทียบความปลอดภัยของการได้รับยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา
3. ศึกษาปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

สมมติฐานการวิจัย

การให้ยาเทอรับูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากการไม่ให้ยา

ขอบเขตของการวิจัย

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้เป็นข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานเพื่อใช้สำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ณ โรงพยาบาลปัตตานี จังหวัดปัตตานี ในช่วงเดือนมกราคม 2550 ถึงเดือน กุมภาพันธ์ 2551

ข้อตกลงเบื้องต้น

งานวิจัยนี้ผู้วิจัยเป็นผู้ติดตามผลการรักษาเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการตัดสินใจในการสั่งยาให้แก่ผู้ป่วย และสูติแพทย์แต่ละท่านสั่งยาตามแนวทางการรักษาของตนเอง (routine practice) โดยไม่ถูกแทรกแซงจากการวิจัยนี้

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมของการศึกษาวิจัยในมนุษย์ จากฝ่ายวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 21 ธันวาคม พ.ศ.2550

นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย

1. **ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด** หมายถึง การเจ็บครรภ์คลอดที่มีการหดตัวของมดลูกสม่ำเสมออย่างน้อย 4 ครั้งใน 20 นาที หรือ 8 ครั้งใน 60 นาที ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 28 สัปดาห์ไปจนก่อนครบ 37 สัปดาห์ (นับจากวันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย)
2. **ประสิทธิผล** หมายถึง ผลของการใช้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยจะประเมินประสิทธิผลในประเด็นต่างๆ ดังต่อไปนี้ (1) อายุครรภ์ที่คลอด (2) การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (3) อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น (4) การคลอดครบกำหนด (5) โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย และ (6) ผลทางคลินิกของทารกแรกเกิด
3. **ความปลอดภัย** หมายถึง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน รวมถึงภาวะแทรกซ้อนในระหว่างที่ทำการศึกษา ซึ่งครอบคลุมถึง ผลการตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เช่น ผลการตรวจเลือด ผลการตรวจปัสสาวะ นอกจากนี้รวมถึงความผิดปกติอื่นๆที่ได้จากการสอบถามผู้ป่วย ซึ่งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานั้น ทำการประเมินโดยใช้ Naranjo's algorithm

4. **ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับการรักษาโดยการฉีดยาเทอรับูทาลีนขนาด 0.25 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆภายใน 10 นาที ตามด้วยการหยดยาเทอรับูทาลีนขนาด 2 มิลลิกรัมซึ่งเจือจางในสารละลาย 5% Dextrose in water 100 มิลลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนหมดหลอดหยด การหดตัว จากนั้นได้รับการฉีดยาเทอรับูทาลีนเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง
5. **APGAR Score** หมายถึง เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินสภาวะทารกแรกคลอดที่เวลา 1 นาที และ 5 นาทีหลังคลอด โดยประเมินจากกำลังกล้ามเนื้อแขนและขา ชีพจร ปฏิกริยาตอบสนองต่อการกระตุ้น สีผิว และการหายใจ ในแต่ละอาการมีระดับคะแนน 0, 1 และ 2 โดยมีคะแนนเต็มเท่ากับ 10 และทารกที่มีคะแนนการประเมินมากกว่าหรือเท่ากับ 7 แสดงว่ามีสภาวะปกติ (20)
6. **Gravidity (G)** หมายถึง จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ทั้งหมด โดยไม่คำนึงว่าการตั้งครรภ์นั้นจะเป็นเช่นไร เช่น แท้ง หรือเด็กตายในครรภ์ โดยนับการตั้งครรภ์ครั้งปัจจุบันด้วย (21)
7. **Pariety (P)** หมายถึง การคลอดบุตรมีชีวิตเมื่ออายุครรภ์ 28 สัปดาห์ขึ้นไป (21)
8. **การแท้ง** หมายถึง การตั้งครรภ์ที่สิ้นสุดในระยะเวลา 28 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ (21)
9. **Breech presentation** หมายถึง ส่วนของร่างกายทารกซึ่งเป็นส่วนนำที่เข้าสู่ช่องทางคลอด ไม่ใช่ศีรษะ แต่เป็นก้น ขา หรือ เข่า (1)
10. **อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น** หมายถึง ระยะเวลาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเทอรับูทาลีนฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งสุดท้าย 4 ชั่วโมง จนกระทั่งผู้ป่วยคลอด
11. **การวิเคราะห์การอยู่รอด (survival analysis)** หมายถึง วิธีการทางสถิติที่ใช้วิเคราะห์การอยู่รอดหรือการดำรงอยู่ของบุคคล/สิ่งของ/เหตุการณ์ ที่นักวิจัยเฝ้าติดตามเหตุการณ์ หรือหลังจากมีการให้สิ่งแทรกแซงกับกลุ่มตัวอย่าง หรือ หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค จนเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ(22) สำหรับการวิจัยนี้เป็นการวิเคราะห์การอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย ซึ่งเป็นการประมาณค่าโอกาสหรือความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะไม่เกิดการคลอดก่อนกำหนด ในช่วงเวลาต่างๆ หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

12. ระยะเวลาการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้าร่วมการศึกษา จนคลอดก่อนกำหนด หรือจนถึงระยะเวลาสิ้นสุดขอบเขตการวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ (อายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์)

ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัย

1. ได้ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน ต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการวางแผนการรักษา และ เป็นข้อมูลประกอบการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วย
2. สามารถทำนายโอกาสการอยู่รอดของทารกในครรภ์ของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
3. ได้ข้อมูลปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลีน ชนิดรับประทานในสตรีมีครรภ์หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ดังนั้นเพื่อให้การวิจัยบรรลุตามวัตถุประสงค์จึงต้องทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องในหัวข้อต่อไปนี้

1. ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
2. การรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
3. ประสิทธิภาพของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
4. การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเมื่อได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน
5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน
6. ปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนด

1. ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (preterm labor)

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด หมายถึง การเจ็บครรภ์คลอดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 28 ไปจนก่อนครบสัปดาห์ที่ 37 (นับจากวันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย) (7)

1.1 อุบัติการณ์ของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยทั่วไปพบได้ร้อยละ 7-10 (3) แตกต่างไปตามแต่ละกลุ่มประชากรและนิยามของการคลอดก่อนกำหนด สำหรับอุบัติการณ์ของประเทศไทยยังไม่ทราบแน่ชัดเนื่องจากมีความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยอายุครรภ์สูงเพราะผู้ป่วยมักจะจำวันที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งสุดท้ายไม่ได้ ส่วนข้อมูลของโรงพยาบาลปัตตานีเท่าที่มีบันทึกไว้ในสมุดทะเบียนการคลอด ประจำปี พ.ศ. 2550 พบอุบัติการณ์ร้อยละ 4.59

1.2 การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายร่วมด้วย

1.2.1 การชักประวัติ (1,23)

อาการเจ็บครรภ์หรือปวดท้อง เป็นอาการนำที่พบได้บ่อยของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ผู้ป่วยบางรายอาจให้ประวัติของอาการปวดหลังส่วนล่าง ปวดหน่วงบริเวณหัวหน้า มีน้ำใสหรือมูกเลือดออกจากช่องคลอด เป็นต้น ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจงของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แพทย์ควรซักประวัติเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ลักษณะที่แน่นอนของอาการปวด ประวัติความเสี่ยงต่างๆ รวมทั้งทบทวนประวัติการฝากครรภ์เพื่อให้ได้ข้อมูลที่จะช่วยในการวินิจฉัย โดยต้องแยกจากอาการเจ็บครรภ์เดือนหรือเจ็บครรภ์หลอกจากการหดตัวของมดลูกที่ไม่สม่ำเสมอ (Braxton-Hicks Contraction) ซึ่งจะพบได้บ่อยในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์

1.2.2 การตรวจร่างกาย (11)

ในปี ค.ศ.1997 American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดไว้ดังนี้

- (1) มีการหดตัวของมดลูกอย่างน้อย 4 ครั้งในเวลา 20 นาที หรือ 8 ครั้งในเวลา 60 นาที ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก
- (2) ปากมดลูกเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร
- (3) ปากมดลูกบางตัวมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 80

1.3 สาเหตุของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยส่วนใหญ่แล้วจะไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด และอาจเกิดจากหลายสาเหตุรวมกันได้ ปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุมีดังต่อไปนี้

1.3.1 ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์

ในปี ค.ศ.1998 NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Networks (11,24) ได้สรุปสาเหตุการคลอดก่อนกำหนดไว้ดังนี้

- (1) ครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)
- (2) ทารกอยู่ในภาวะขาดออกซิเจน (fetal distress)
- (3) ทารกโตช้าในครรภ์ (fetal growth restriction)
- (4) รกลอกตัวก่อนกำหนด (placental abruption)
- (5) ทารกตายในครรภ์
- (6) รกเกาะต่ำ

- (7) ทารกพิการแต่กำเนิด
- (8) การติดเชื้อที่ปากมดลูก : แม้จะมีรายงานว่ามารดาที่มีการติดเชื้อ *Trichomonas vaginalis* ที่ปากมดลูกจะมีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดถึงร้อยละ 30 แต่อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ.2000 NICHD ได้สรุปว่ายังไม่มีความจำเป็นที่จะต้องทำการตรวจคัดกรองการติดเชื้อเนื่องจากแม้จะตรวจพบและให้การรักษาแต่โอกาสโอกาสคลอดก่อนกำหนดก็ไม่แตกต่างกัน (25)
- (9) ครรภ์แฝดและครรภ์แฝดน้ำ ทำให้มดลูกขยายตัวมาก
- (10) ตัวมดลูกผิดปกติ
- (11) การบาดเจ็บจากการคลอดหรือผ่าตัดที่บริเวณปากมดลูก
- (12) การตั้งครรภ์ที่ห้วงกุ่มกำเนิดอยู่ในโพรงมดลูก มีโอกาสก่อให้เกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดประมาณร้อยละ 72 และอาจพบร่วมกับถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์

1.3.2 การติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (Chorioamnionitis) (11)

พบการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำของสตรีที่คลอดก่อนกำหนดถึงร้อยละ 20 โดยที่อาจไม่พบว่ามีประวัติการแตกของถุงน้ำคร่ำ

2. การรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

2.1 การนอนพัก

การนอนพักมักจะเป็นคำแนะนำที่แพทย์ให้แก่ผู้ป่วย แต่จากการศึกษาพบว่า การนอนพักไม่มีประโยชน์ในการลดอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนด (11,26,27)

2.2 การให้สารน้ำและการให้ยานอนหลับ

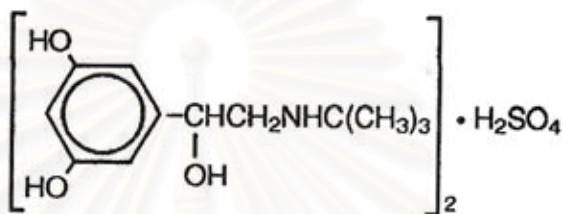
จากการศึกษาพบว่า การให้สารน้ำและการให้ยานอนหลับเมื่อเปรียบเทียบกับ การนอนพัก ผลลัพธ์ที่ได้ไม่แตกต่างกัน (11,28)

2.3 การให้ยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูก

ในปัจจุบันยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูกมีหลายกลุ่ม ซึ่งการจะเลือกใช้ยาในกลุ่มใดนั้น ไม่มีข้อกำหนดตายตัว ขึ้นกับมาตรฐานและชนิดของยาที่มีอยู่ในโรงพยาบาลแต่ละแห่ง รวมถึงการพิจารณาข้อบ่งชี้และข้อห้ามใช้โดยแพทย์แต่ละท่าน (11) ซึ่งยาในกลุ่มที่นิยมใช้มากที่สุดได้แก่ ยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists (6)

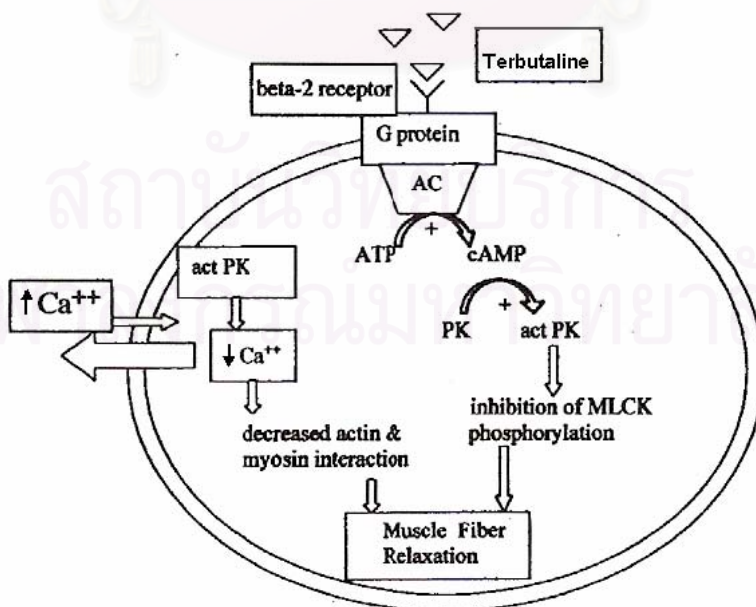
2.3.1 Beta-adrenergic receptor agonists

ยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists ที่นิยมใช้มากในปัจจุบันได้แก่ ริโทดรีน และ เทอร์บูทาไลน์ สำหรับประเทศไทยมีการใช้เพียงยาเทอร์บูทาไลน์เท่านั้น ยาเทอร์บูทาไลน์ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นตัวรับบีต้าชนิดที่ 2 (beta2-receptors) ที่กล้ามเนื้อหลอดลมทำให้หลอดลมคลายตัวซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับกลุ่ม alkyl บน ethylamine side chain และ hydroxyl group ตำแหน่งที่ 3 และ 5 ของ benzene ring ซึ่งโครงสร้างของยาเทอร์บูทาไลน์แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของยาเทอร์บูทาไลน์ซัลเฟต

เมื่อยาเทอร์บูทาไลน์กระตุ้นตัวรับบีต้าชนิดที่ 2 จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ adenylyate cyclase (AC) ทำให้ cAMP ภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและจะไปกระตุ้น protein kinase (PK) ทำให้ระดับของแคลเซียมภายในเซลล์ลดลงและเป็นการห้าม myosin light chain kinase (MLCK) ทำให้เกิดการขัดขวางการเกิดปฏิกิริยาของ actin และ myosin ซึ่งจำเป็นต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ (8,29) ดังนั้นการหดตัวของหลอดลมจึงลดลง กลไกการออกฤทธิ์ของยาเทอร์บูทาไลน์แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยาเทอร์บูทาไลน์

การบริหารยาเทอร์บูทาลีนสามารถให้รับประทาน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำได้ซึ่งยา 1 หลอด (ampule) มีตัวยา 0.5 มิลลิกรัมต่อ 1 มิลลิลิตร ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จะได้รับการบริหารยาโดยการฉีดยาเทอร์บูทาลีน ขนาด 0.25 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆภายใน 10 นาที ตามด้วยการหยดยาเทอร์บูทาลีนขนาด 2 มิลลิกรัมซึ่งเจือจางในสารละลาย 5% Dextrose in water 100 มิลลิลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนมดลูกหยุดการหดตัว จากนั้นได้รับการฉีดยาเทอร์บูทาลีนเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง จากการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าเทอร์บูทาลีนสามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้ถึงร้อยละ 80 (23) และสามารถยืดเวลาการคลอดออกไปได้นานประมาณ 48 ชั่วโมง(11) ซึ่งบางการศึกษาพบว่าสามารถยืดเวลาการคลอดออกไปได้นานประมาณ 7 วัน (17) แต่อย่างไรก็ตามยานี้ไม่สามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (23) รวมถึงไม่สามารถช่วยให้ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอดดีขึ้น(17)

2.3.2 Magnesium sulfate

กลไกการออกฤทธิ์ของแมกนีเซียมในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อมดลูก เป็นผลให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ลดลงทำให้สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูก แต่ยังไม่มีความสนับสนุนเพียงพอในการใช้ยานี้ในการป้องกันและรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (30)

2.3.3 Prostaglandin inhibitors

ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง prostaglandins และขัดขวางฤทธิ์ของ prostaglandins ต่ออวัยวะเป้าหมาย ยาที่นิยมใช้มากที่สุดในกลุ่มนี้ คือ indomethacin โดยให้รับประทานหรือเหน็บทางทวารหนัก การศึกษาส่วนใหญ่มักจะให้ยานี้ไม่เกิน 24-48 ชั่วโมงและให้เมื่ออายุครรภ์ไม่เกิน 32 สัปดาห์เท่านั้น เพราะอาจเกิดผลต่อทารกในครรภ์ เนื่องจากยาดังกล่าวกระตุ้นให้เส้นเลือด ductus arteriosus ปิดก่อนเวลา (premature constriction) (31) และอาจเกิดภาวะน้ำคร่ำน้อยเกินไป (oligohydramnios) (1) จากการศึกษาพบว่ามีหลักฐานทางแพทย์ไม่มากพอสำหรับยานี้ในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (32,33)

2.3.4 Calcium channel blockers

ยาในกลุ่มนี้จะขัดขวางแคลเซียมเข้าเชื่อมหุ้มเซลล์ทำให้กล้ามเนื้อมดลูกคลายตัวได้ ยาที่นิยมใช้มากที่สุดได้แก่ nifedipine จากการศึกษาทบทวนผลการศึกษา (Cochrane systemic review) โดย King

และคณะ ในปี ค.ศ.2003 ซึ่งรวบรวมการศึกษา 12 การศึกษา รวมจำนวนผู้ป่วย 1,029 ราย พบว่ายาในกลุ่ม calcium channel blockers มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกดีกว่ายาในกลุ่มอื่น และยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น (34) แต่อย่างไรก็ตามขนาดยาที่เหมาะสมของ nifedipine ยังไม่เป็นที่ตกลงกันแน่ชัด

2.3.5 Nitric oxide donors

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาคลายกล้ามเนื้อเรียบที่เส้นเลือด ถ้าใส่และมดลูกที่มีฤทธิ์แรง(11) ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นเอนไซม์ guanylate cyclase ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cAMP ส่งผลให้แคลเซียมภายในเซลล์ลดลง (29) จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายา nitroglycerine มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกไม่แตกต่างจากยาในกลุ่มอื่น และพบว่ามดลูกข้างเคียงจากการใช้ยาโดยเฉพาะภาวะความดันโลหิตต่ำมากเกินไป (11,35)

2.3.6 Oxytocin receptor antagonist

ยาที่ใช้คือ Atosiban ซึ่งเป็น nonpeptide oxytocin analogue ที่แย่งจับที่ oxytocin receptors ทำให้การหดตัวของมดลูกลดลง (35) จากการศึกษาทบทวนผลการรักษา (Cochrane systemic review) โดย Papatsonis และคณะ ซึ่งรวบรวมการศึกษา 6 การศึกษา รวมจำนวนผู้ป่วย 1,695 ราย สรุปว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกไม่แตกต่างจากยาหลอก (36) นอกจากนี้จากผลการรักษาของ Romero และคณะ ในปี ค.ศ.2000 พบว่าอัตราการตายของทารกในครรภ์และทารกแรกคลอดในกลุ่มที่ได้รับ atosiban สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ beta-adrenergic receptor agonists อย่างมีนัยสำคัญ (37) ดังนั้นการจะนำ atosiban มาใช้ในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกจึงยังต้องรอการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

3. ประสิทธิภาพของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าวหายไปแล้วนั้น ยังคงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (recurrent preterm labor) ดังนั้นแพทย์จึงมักให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังจากที่มดลูกคลายตัวแล้วเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว แต่จากการศึกษาวิจัยในช่วงที่ผ่านมาพบว่าการได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานรวมถึงยายับยั้งการหดตัวของมดลูกกลุ่มอื่นต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการไม่ได้รับยาหรือการได้รับยา

หลอก ซึ่งงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

ในปีค.ศ. 1981 Brown และคณะ (38) ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานกับยาหลอกในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในผู้ป่วย 46 ราย ซึ่งมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 24-36 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอายุครรภ์ครบ 38 สัปดาห์ สามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้นานกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นอกจากนี้ น้ำหนักทารกแรกคลอดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานยังสูงกว่าน้ำหนักทารกของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) แต่จากการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยพบว่าปากมดลูกของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานมีการบางตัวและขยายตัวมากกว่าปากมดลูกของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

ต่อมาในปี ค.ศ. 1993 Parilla และคณะ (39) ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด กับการไม่ได้รับยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตจำนวน 55 ราย ซึ่งมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 28-35 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยกลุ่มศึกษาได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานขนาด 5-7.5 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง ต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์ โดยปรับขนาดยาตามอัตราการเต้นของหัวใจเพื่อรักษาระดับอัตราการเต้นของหัวใจให้มากกว่า 100 ครั้งต่อนาที ทั้งนี้เนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจจะสัมพันธ์กับระดับยาในกระแสเลือด หากผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 80 ครั้งต่อนาทีอาจแสดงถึงความไม่ร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ทั้งในแง่ของอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น ($P = 0.412$) การคลอดครบกำหนด ($P = 0.291$) การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ($P = 0.104$) รวมถึงน้ำหนักทารกแรกคลอด ($P = 0.785$)

ในปี ค.ศ. 1995 How และ คณะ (40) ได้ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้น โดยใช้ผู้ป่วยจำนวน 184 ราย ซึ่งมีอายุครรภ์ในช่วง 24-35 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจะได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานขนาด 5-10 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง จนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ โดยปรับขนาดยาตามอัตราการเต้นของหัวใจเพื่อรักษาระดับอัตราการเต้นของหัวใจให้อยู่ในช่วง 90-120 ครั้งต่อนาที ซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงดังกล่าวเป็นดัชนีชี้วัดถึงระดับยาในเลือดที่เหมาะสมสำหรับการ

รักษาโดยไม่ต้องเจาะวัดระดับยาในเลือดโดยตรง ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทั้งในแง่ของอายุครรภ์ที่คลอด อัตราการคลอดก่อนกำหนด และผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด

ในปี ค.ศ. 1996 Rust และคณะ (41) ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง แมกนีเซียมคลอไรด์ชนิดรับประทานขนาด 128 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง และ ยาหลอก ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในผู้ป่วยจำนวน 205 ราย ซึ่งมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 24-34 สัปดาห์ โดยให้ยาต่อเนื่องจนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ในปี ค.ศ. 2006 Dodd และคณะ (14) ได้รวบรวมงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูกชนิดรับประทานในกลุ่ม beta-adrenergic receptors agonists ได้แก่ ริโทดรีน และเทอร์บูทาลีนจำนวน 11 งานวิจัย พบว่าการให้ยา ริโทดรีน หรือยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน รวมถึงยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูกกลุ่มอื่น เช่น อินโดมิทาซิน และแมกนีเซียมคลอไรด์ต่อเนื่องไปหลังจากที่มดลูกคลายตัวแล้วนั้น ไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการเพิ่มอายุครรภ์ที่คลอด การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด หรือการช่วยให้ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอดดีขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 งานวิจัยประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

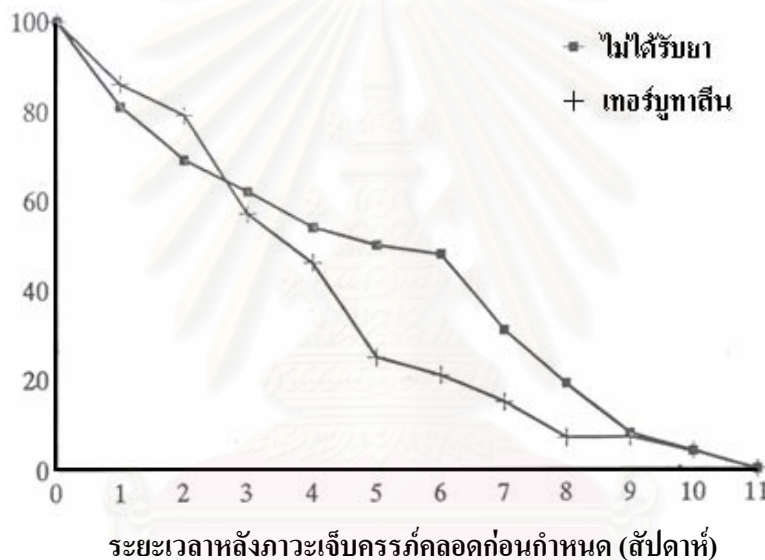
ผู้วิจัย / ปีที่พิมพ์	จำนวนตัวอย่าง	ขนาดยา vs กลุ่มเปรียบเทียบ	ผลทางคลินิกของผู้ป่วย					ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด		
			การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด	การกลับเป็นซ้ำของการหดตัวของมดลูก	คลอดครบกำหนด	อายุครรภ์คลอด	อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น	น้ำหนักทารกแรกคลอด	การเกิดภาวะหายใจลำบาก	เข้ารับรักษาในหออภิบาลทารก
Brown / 1981	46	5 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง vs ยาหลอก	-	-	-	-	P<0.05*	P<0.01*	P<0.05*	-
Parilla / 1993	55	5-7.5 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง vs ไม่ได้รับยา	P=0.104	P=0.527	P=0.291	P=0.562	P=0.412	P=0.785	-	-
How / 1995	184	5-10 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง vs ไม่ได้รับยา	-	-	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	-
Rust / 1996	205	5 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง vs ยาหลอก	-	-	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	-	P>0.05
Lewis / 1996	203	5 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง vs ยาหลอก	-	-	-	-	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

* หมายถึง แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4. การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของมะเร็งผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ในปี ค.ศ. 1993 Parilla และคณะ (39) ได้วิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของมะเร็งผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานขนาด 5-7.5 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง ต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยใช้ชีวิตตารางชีพ (life table) ทำการศึกษาในผู้ป่วย 55 รายซึ่งมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 28-35 สัปดาห์ และแสดงการเปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของมะเร็งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ระยะเวลาต่างๆดังแสดงในรูปที่ 3 โดยมีได้เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติ

ร้อยละของผู้ป่วยที่ยังไม่คลอด

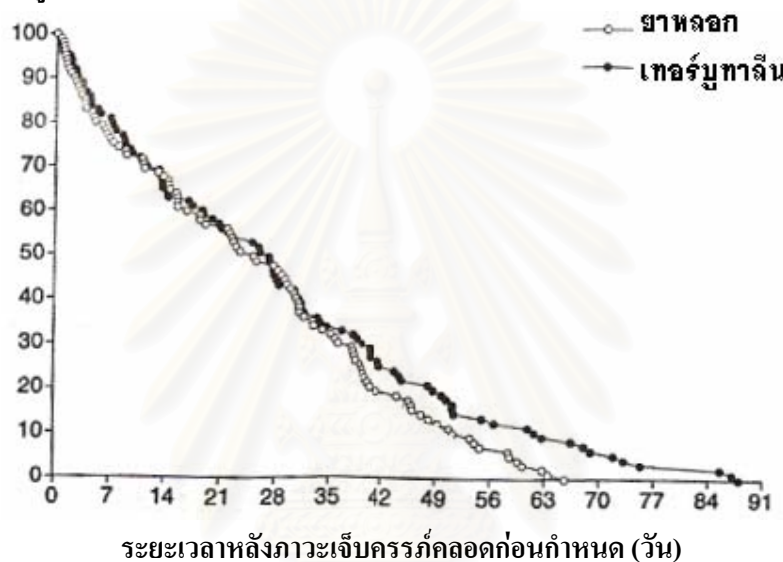


รูปที่ 3 เปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของมะเร็งผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา

ต่อมาในปี ค.ศ. 1996 Lewis และ คณะ (16) ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง กับยาหลอกสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในผู้ป่วย 203 ราย ซึ่งมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 24-36 สัปดาห์ 6 วัน โดยใช้ Mantel log-rank test ในการเปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของมะเร็งผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดทั้งสองกลุ่ม ซึ่งผลการศึกษาพบว่าโอกาสการอยู่รอดของมะเร็งผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) แสดงผลดังรูปที่ 4 แต่เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ (จำนวน 96 ราย) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานมีโอกาสการอยู่รอดของมะเร็งเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) และ

เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์ (จำนวน 41 ราย) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานมีอัตราการรอดของครรภ์เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.003$) เช่นกัน ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่ายาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานมีประสิทธิผลช่วยเพิ่มโอกาสการรอดของครรภ์ในผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์ไม่มากนัก

ร้อยละของผู้ป่วยที่ยังไม่คลอด



รูปที่ 4 เปรียบเทียบโอกาสการรอดของครรภ์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์บูทาลิน

5.1 อาการไม่พึงประสงค์ต่อสตรีมีครรภ์

5.1.1 ผลต่อระบบหัวใจและปอด

ยาเทอร์บูทาลินจะมีผลข้างเคียงจากการออกฤทธิ์ของยาในตำแหน่ง beta2-receptors ที่อยู่ในส่วนของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และ ตำแหน่ง beta1-receptors ที่อยู่ในส่วนของหัวใจ (42) ฤทธิ์ของยาจะกระตุ้นให้หัวใจทำงานเร็วขึ้น ชีพจรเต้นเร็วขึ้น หรือเต้นไม่เป็นจังหวะ นอกจากนี้อาจมีผลกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสตรีมีครรภ์ที่มีปัญหาเรื่องโรคหัวใจร่วมด้วย ถ้าสตรีมีครรภ์มีภาวะซีดอย่างมากจะเป็นตัวเสริมให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ง่ายขึ้นจากการที่ความหนืดของเลือดลดลงทำให้หัวใจต้องทำงานเพิ่มมากขึ้น (1,4)

นอกจากนี้ยาเทอรับูทาลินอาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหรือน้ำคั่งในปอด ภาวะที่เป็นปัจจัยเสริมทำให้เกิดภาวะน้ำคั่งในปอดระหว่างบริหารยาเทอรับูทาลินได้แก่ การตั้งครรภ์แฝด ภาวะโลหิตจาง ความดันโลหิตสูง และการได้รับสารน้ำเข้าสู่กระแสเลือดมากเกินไป (42,43)

5.1.2 ผลต่อระบบเมตาบอลิก (I)

5.1.2.1 ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) : ภาวะดังกล่าวเกิดจากฤทธิ์ของยาที่กระตุ้นตับอ่อนของสตรีมีครรภ์ให้หลั่งสารกลูคาγονออกมาเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดกระบวนการสร้างคาร์โบไฮเดรตจากสารประกอบที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต เช่น ไขมัน หรือ โปรตีน (glycogenolysis) และการสังเคราะห์กลูโคสโดยตับและไตจากสารที่ไม่ใช่คาร์โบไฮเดรต (gluconeogenesis) เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นสตรีมีครรภ์ที่มีภาวะเบาหวานแทรกซ้อนจำเป็นต้องเฝ้าระวังระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะๆ ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ควรใช้ยาในกลุ่มแมกนีเซียมซัลเฟตแทน

5.1.2.2 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) : ภาวะดังกล่าวเกิดจากการที่โพแทสเซียมในเลือดเคลื่อนเข้าไปอยู่ในเซลล์มากขึ้น โดยทั่วไประดับโพแทสเซียมในเลือดจะลดลงไม่มาก คือประมาณ 0.5-1.0 มิลลิอิกิววาเลนซ์ต่อลิตร ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มบริหารยา ในกรณีที่ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 2.5 มิลลิอิกิววาเลนซ์ต่อลิตรจึงจะพิจารณาให้โพแทสเซียมชดเชย

5.1.3 ผลต่อระบบอื่นๆ (I9)

ระบบประสาทส่วนกลาง : รู้สึกตื้นตระหนก (>10%)

: มึนงง ง่วงซึม ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ เวียนศีรษะ (1-10%)

ระบบกล้ามเนื้อ : อาการสั่น (>10%)

: ตะคริว กล้ามเนื้ออ่อนแรง (1-10%)

ระบบทางเดินอาหาร : ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน (1-10%)

5.2 อาการไม่พึงประสงค์ต่อการกในครรภ์ (I,7,8)

มีรายงานว่ายาเทอรับูทาลินมีผลให้อัตราการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์เพิ่มขึ้น 1-9 ครั้งต่อนาที นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดภาวะตัวเหลืองหลังคลอด ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำหลังคลอด ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหลังคลอด และความดันโลหิตต่ำหลังคลอด

6. ปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนด(11,23,29)

6.1 ปัจจัยจากมารดา

6.1.1 อายุ

อายุของมารดาขณะตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด จากการศึกษาพบว่า มารดาตั้งครรภ์แรกที่มีอายุ 20-24 ปี มีโอกาสเกิดการคลอดก่อนกำหนดต่ำที่สุด (44) และมารดาอายุน้อยกว่า 20 ปีหรืออายุมากกว่า 30 ปี จะมีโอกาสเกิดการคลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น (1,45)

6.1.2 การใช้สารเสพติด การสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์

มีรายงานว่า การใช้สารเสพติด และการสูบบุหรี่มีโอกาสทำให้เกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ (11,29) โดยพบว่าการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดได้ถึงร้อยละ 8 และเป็นสาเหตุให้ทารกแรกคลอดเสียชีวิตถึงร้อยละ 5 นอกจากนี้การสูบบุหริ่งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดถึง 1.2-2 เท่า (11) สำหรับการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดหรือไม่ (29) แต่บางการศึกษาพบว่า การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ไม่เพียงแต่จะก่อให้เกิดการคลอดก่อนกำหนด แต่ยังมีผลต่อความผิดปกติในสมองของทารกที่คลอดก่อนกำหนดด้วย (7)

6.1.3 ปัจจัยทางสังคม

ปัจจัยทางสังคมที่พบเป็นความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด คือ อาชีพ โดยเฉพาะอาชีพที่ต้องเดินหรือยืนนานๆ (11) รายได้ และระดับการศึกษาของมารดา (23) ความสัมพันธ์นี้เชื่อมโยงกับภาวะทุพโภชนาการของมารดา การสูบบุหรี่ การใช้สารเสพติด การไม่ฝากครรภ์หรือการฝากครรภ์ที่ไม่มีคุณภาพ การติดเชื้อในระบบอวัยวะสืบพันธุ์ การทำงานหนัก รวมถึงปัญหาทางด้านจิตใจ เช่น ความเครียด เป็นต้น (7,11,46)

6.1.4 ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม

จากการศึกษาพบประวัติการคลอดก่อนกำหนดบ่อยในบางครอบครัวและบางเชื้อชาติซึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับสารพันธุกรรม เช่น ยีนของ decidal relaxin, fetal mitochondrial trifunctional protein defects, polymorphism interleukin-1 gene complex, beta 2 adrenergic receptor และ tumor necrosis factor alpha (TNF- α) เป็นต้น(11) มีการศึกษาพบว่า ประชากรผิวดำ (black race) สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดโดยไม่เกี่ยวข้องกับการศึกษาหรือเศรษฐกิจฐานะของสตรีมีครรภ์ (47)

6.2 ประวัติการตั้งครรภ์และการคลอด

6.2.1 ประวัติการคลอดก่อนกำหนด

มารดาที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดจะมีความเสี่ยงต่อภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครรภ์ต่อมาสูงขึ้น (48) และความเสี่ยงจะเพิ่มสูงขึ้นถ้ามีประวัติการคลอดก่อนกำหนดหลายครั้ง (1) หรือมีประวัติการคลอดก่อนกำหนดขณะอายุครรภ์น้อยๆ (49) จากการศึกษาของ Bloom และคณะ (50) สามารถสรุปโอกาสเสี่ยงต่อการคลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ในครรภ์ถัดไปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 โอกาสเสี่ยงต่อการคลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ในครรภ์ถัดไป

อายุครรภ์ที่คลอด	โอกาสคลอดที่อายุครรภ์ \leq 34 สัปดาห์ ในครรภ์ถัดไป (ร้อยละ)
ครรภ์แรก \geq 35 สัปดาห์	5
ครรภ์แรก \leq 34 สัปดาห์	16
ครรภ์แรกและครรภ์ที่สอง \leq 34 สัปดาห์	41

6.2.2 ประวัติการแท้ง (11,51,52)

ในกรณีที่มีประวัติการแท้งเกิดขึ้น โดยเฉพาะในไตรมาสที่ 2 พบว่าโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครรภ์ถัดไปจะเพิ่มขึ้น

6.2.3 ประวัติเลือดออกทางช่องคลอดระหว่างการตั้งครรภ์ครั้งก่อน (11)

สตรีที่มีประวัติเลือดออกทางช่องคลอดระหว่างการตั้งครรภ์ครั้งก่อนจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดซ้ำและเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครรภ์ถัดไป

6.3 การตั้งครรภ์ปัจจุบัน

6.3.1 ครรภ์แฝด

พบว่าร้อยละ 50 ของสตรีที่ตั้งครรภ์แฝด จะคลอดก่อนกำหนด และประมาณร้อยละ 12-27 ของการคลอดก่อนกำหนดเกิดจากการตั้งครรภ์แฝด (53) ซึ่งสาเหตุเกิดได้ทั้งจากการตั้งครรภ์แฝดเอง และจากภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ต้องสิ้นสุดการตั้งครรภ์ เช่น ความดันโลหิตสูงในมารดา หรือทารกโตช้าในครรภ์ อายุครรภ์เฉลี่ยของแฝดสอง คือ 36 สัปดาห์ แฝดสาม คือ 33 สัปดาห์ และแฝดสี่ คือ 31 สัปดาห์ (54) สาเหตุการคลอดก่อนกำหนดอันเนื่องมาจากครรภ์แฝดนี้เพิ่มมากขึ้นในปัจจุบันเนื่องจากการใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์เพิ่มขึ้น

6.3.2 การเจ็บป่วยของมารดา

การเจ็บป่วยของมารดาที่รุนแรง โดยเฉพาะ โรคติดเชื้อมีโอกาสทำให้เกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น

6.3.3 ภาวะเลือดออกทางช่องคลอดในระหว่างตั้งครรภ์ (55)

จากการศึกษาพบว่าหากมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดในระหว่างตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยเฉพาะที่เกิดขึ้นในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์

6.3.4 ทารกในครรภ์พิการ

การตั้งครรภ์ที่พบว่าทารกในครรภ์พิการ โดยเฉพาะความพิการที่ไต หรือผนังหน้าท้องผิดปกติ พบว่ามีโอกาสเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น

6.4 การติดเชื้อของระบบสืบพันธุ์

การติดเชื้อที่ทำให้เกิดการคลอดก่อนกำหนด เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน ภาวะนี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อภายในโพรงมดลูกด้วย (23) จากการเจาะตรวจน้ำคร่ำและส่งเพาะเชื้อในมารดาที่มีอาการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดที่ถุงน้ำคร่ำไม่แตกพบการเพาะเชื้อให้ผลบวกถึงร้อยละ 12-20 (23) เชื้อที่เป็นสาเหตุได้บ่อย คือ *Mycoplasma hominis* และ *Ureaplasma urealyticum* เชื้ออื่นๆ ที่พบรองลงไป คือ *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococci* และกลุ่ม *Bacteroides* (56)

ในช่องคลอดปกติจะพบเชื้อ hydrogen peroxide-producing lactobacillus ซึ่งเป็น normal flora ในกรณีที่ถูกแทนที่ด้วยเชื้อแบคทีเรียชนิด anaerobe เช่น *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* และ *Mobiluncus species* เรียกภาวะนี้ว่า bacterial vaginosis (11) ภาวะนี้มักพบร่วมกับการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด และภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนครรถ์กำหนด bacterial vaginosis ที่พบในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ จะเพิ่มความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดเป็น 2 เท่า และทำให้เกิดการแท้งได้ (57)

6.5 การติดเชื้อหรือโรคภายในช่องปาก (Periodontal disease) (11)

พบว่าเชื้อแบคทีเรียภายในช่องปาก เช่น *Fusobacterium nucleatum* และ *Capnocytophaga species* มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในระบบอวัยวะสืบพันธุ์ส่วนบนของมารดา (11,58,59) มีการศึกษาที่พบว่ามารดาที่มีการอักเสบภายในช่องปาก มีโอกาสเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น (11,60,61) Jeffcoat และคณะ (11,62) พบว่าการรักษามารดาที่มีช่องปากอักเสบด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ช่วยลดอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดได้

นอกจากปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้นแล้วพบว่าร้อยละ 50 ของสตรีมีครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้นไม่สามารถตรวจพบปัจจัยเสี่ยงได้ (1) ในอดีตมีการใช้ข้อมูลต่างๆทางคลินิกหลายข้อมาคิดเป็นคะแนนเพื่อทำนายโอกาสเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแต่ไม่เป็นที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน เนื่องจากความแม่นยำในการทำนายต่ำ (63)

ในปี ค.ศ. 1993 Parilla และคณะ (41) ได้ศึกษาปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งปัจจัยที่นำมาศึกษาได้แก่ อายุ เชื้อชาติ อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ ความกว้างของปากมดลูกเมื่อแรกรับ ความยาวของปากมดลูกเมื่อแรกรับ การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และการได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน ผลการศึกษาพบว่ามีเพียงปัจจัยด้านการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเท่านั้นที่สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด ($P=0.036$) ซึ่ง relative risk ของการคลอดก่อนกำหนดหลังการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เท่ากับ 5.7 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% : 1.12-28.9)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื้องอกหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด มีวิธีการดำเนินการวิจัย 3 ขั้นตอน คือ (1) การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย (2) การดำเนินการวิจัย และ(3) การวิเคราะห์ข้อมูลและอภิปรายผล

1. การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย มีขั้นตอนการดำเนินงานดังนี้

1.1 ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆในการกำหนดขั้นตอน และวิธีการดำเนินการวิจัยที่เหมาะสมรัดกุม รวมทั้งเตรียมความรู้ของผู้วิจัยในด้านการใช้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานในการป้องกันภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางการดำเนินงาน

1.2.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบศึกษาทั้งไปข้างหน้าและย้อนหลัง (Historical-Cohort Study) เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานในผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปัตตานี โดยกลุ่มตัวอย่างได้จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์การวิจัย ในช่วงเดือนมกราคม 2550 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2551

1.2.2 กำหนดประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

ประชากร ได้แก่ ผู้ป่วยในที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดทุกคนที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปัตตานี

กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยในที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปัตตานีทุกคนที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดซึ่งกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

- กลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอรับูทาตินชนิดรับประทานขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์
- กลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเทอรับูทาตินชนิดรับประทานหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ผู้ป่วยถูกแบ่งกลุ่มตามแนวทางการรักษาของแพทย์แต่ละท่าน โดยไม่ถูกแทรกแซงจากการวิจัยนี้ และผู้วิจัยเป็นผู้ติดตามผลการรักษาเท่านั้น โดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการตัดสินใจในการสั่งใช้ยาของแพทย์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง : คำนวณโดยใช้สูตรข้างล่างและใช้ข้อมูลจากการศึกษานำร่อง (64)

$$\text{ใช้สูตร } n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

- n = ขนาดตัวอย่างต่อกลุ่ม
- Z_{α} = 1.96 (two-sided) ; $\alpha = 0.05$
- Z_{β} = 0.84 (one-sided) ; $\beta = 0.2$
- d = 1.5 สัปดาห์ (ผลต่างค่าเฉลี่ยของอายุครรภ์ที่คลอด)
- σ^2 = ความแปรปรวนของประชากร

เนื่องจากไม่ทราบค่า σ^2 จึงใช้ S_p^2 (pooled variance) แทนโดยคำนวณค่า S_p^2 จากสูตร

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

ซึ่ง SD_1 = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอายุครรภ์ที่คลอดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา = 2.59

SD_2 = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอายุครรภ์ที่คลอดของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยา = 2.21

n_1 = จำนวนตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา = 65

n_2 = จำนวนตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยา = 56

เมื่อแทนค่าในสูตรได้ค่า $S_p^2 = 5.86$

ดังนั้นเมื่อแทนค่าในสูตรหาขนาดตัวอย่างจะได้ค่า $n = 41$ คน

และเมื่อประมาณการว่ามีผู้ป่วย 10 % จำเป็นต้องออกจากการศึกษาในระหว่างการวิจัย

(drop out = 10 %) ดังนั้นต้องใช้ตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 46 คน

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

- (1) ผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยการฉีดยาเทอรับูทาลีนขนาด 0.25 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆภายใน 10 นาที ตามด้วยการหยดยาเทอรับูทาลีนขนาด 2 มิลลิกรัมซึ่งเจือจางในสารละลาย 5% Dextrose in water 100 มิลลิลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนหมดทุกหยดการหดตัว จากนั้นได้รับการฉีดยาเทอรับูทาลีนเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้งในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา
- (2) มีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 28 – 35 สัปดาห์
- (3) มีอายุไม่ต่ำกว่า 18 ปี
- (4) ผู้ป่วยกลุ่มที่เก็บข้อมูลไปข้างหน้ายินยอมเข้าร่วมการวิจัยและลงนามในเอกสารแสดงความยินยอม
- (5) ข้อมูลของผู้ป่วยที่เก็บย้อนหลังจากเวชระเบียนได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลปัตตานีในการเข้าถึงข้อมูลและนำมาใช้ในการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

- (1) มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเข้าร่วมการวิจัย
- (2) ปากมดลูกเปิดมากกว่า 4 เซนติเมตรก่อนเข้าร่วมการวิจัย
- (3) ทารกในครรภ์มีมากกว่า 2 คน
- (4) ผู้ป่วยต้องใช้ยาเทอรับูทาลีนชนิดรับประทานเพื่อรักษาภาวะอื่นร่วมด้วย
- (5) ผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาเทอรับูทาลีน

1.2.3 กำหนดเกณฑ์การประเมินด้านประสิทธิผล

- (1) ผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
 - อายุครรภ์ที่คลอด (ผลลัพธ์หลัก)
 - อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นหลังการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
 - การคลอดครบกำหนด (อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์)
 - การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
 - การกลับเป็นซ้ำของการหดตัวของมดลูก
 - โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย

- (2) ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด(Neonatal outcome)
 - น้ำหนักทารกแรกคลอด
 - ผลการประเมินสภาวะทารกแรกคลอด (APGAR score)
 - การเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด
 - การเกิดภาวะหายใจลำบาก

1.2.4 กำหนดเกณฑ์การประเมินด้านความปลอดภัย

- (1) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประเมินโดยใช้ Naranjo's algorithm
- (2) ภาวะหัวใจเต้นเร็วของผู้ป่วย หมายถึง อัตราการเต้นของหัวใจผู้ป่วย มากกว่า 100 ครั้งต่อนาที
- (3) ภาวะหัวใจเต้นเร็วของทารกในครรภ์ หมายถึง อัตราการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์มากกว่า 160 ครั้งต่อนาที
- (4) ภาวะแทรกซ้อนในระหว่างทำการศึกษาซึ่งครอบคลุมถึงผลการตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ได้แก่ ผลการตรวจเลือด และ ผลการตรวจปัสสาวะ
- (5) ความผิดปกติอื่นๆที่ได้จากการสอบถามผู้ป่วย

1.2.5 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- (1) ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน ขนาด 2.5 มิลลิกรัม (บริษัท T.O. chemicals)
- (2) แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยและข้อมูลการคลอด (ภาคผนวก ก.)
- (3) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตาม Naranjo's algorithm (ภาคผนวก ข.)
- (4) ข้อมูลสำหรับให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและข้อมูลจำเป็นสำหรับเภสัชกรผู้ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย (ภาคผนวก ค.)
- (5) ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครผู้เข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ง.)

2. การดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบศึกษาทั้งไปข้างหน้าและย้อนหลัง(Historical-Cohort Study) การดำเนินการวิจัยจึงแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ

2.1 การศึกษาไปข้างหน้า (รูปที่ 5)

- (1) คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย
- (2) ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยแก่ผู้ป่วยและให้ผู้ป่วยเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- (3) บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยในแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยและข้อมูลการคลอด (ภาคผนวก ก.)
- (4) ติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมซึ่งผู้ป่วยกลุ่มศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทอรับูทาลีนชนิดรับประทาน 2.5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเทอรับูทาลีนชนิดรับประทาน
- (5) ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจะได้รับยาเทอรับูทาลีนชนิดรับประทานมื้อแรกหลังฉีดยาเทอรับูทาลีนเข้าได้ผิวหนังครั้งสุดท้าย 4 ชั่วโมง
- (6) เกสซักรจ่ายยาให้ผู้ป่วย และ ให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยทุกรายก่อนกลับบ้าน โดยเน้นย้ำให้ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทราบถึงความสำคัญของการรับประทานอย่างต่อเนื่อง
- (7) ประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา รวมถึงติดตามความร่วมมือในการใช้ยา และทบทวนความรู้ให้ผู้ป่วยทุก 1 สัปดาห์ ในวันที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด หรือ เกสซักรติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ในกรณีที่ผู้ป่วยฝากครรภ์ที่คลินิก หรือ แพทย์นัดผู้ป่วยนานกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์
- (8) การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาจะประเมินทั้งในแง่ปริมาณยาที่ได้รับประทานและเวลาที่รับประทาน โดยประเมินจากการสอบถามผู้ป่วยและการนับเม็ดยา หากผู้ป่วยรับประทานยาอย่างสม่ำเสมออย่างน้อยร้อยละ 80 ถือว่าผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา
- (9) ประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาเมื่อผู้ป่วยกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลและเมื่อผู้ป่วยคลอด
- (10) ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แพทย์จะรักษาผู้ป่วยโดยการฉีดยาเทอรับูทาลีนขนาด 0.25 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำตามด้วยการหยดยาเทอรับูทาลีนขนาด 2 มิลลิกรัมซึ่งเจือจางในสารละลาย 5%Dextrose in water ปริมาณ 100 มิลลิลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนมดลูกหยุดการหดตัว จากนั้นจะฉีดยาเทอรับูทาลีนเข้าได้ผิวหนังครั้งละ

0.25 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง และ เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาการ กลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าวหายไป แล้วให้ผู้ป่วยกลับเข้าเป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุมตามเดิม โดยจะ ใช้ข้อมูลจากการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครั้งแรกเป็นหลัก

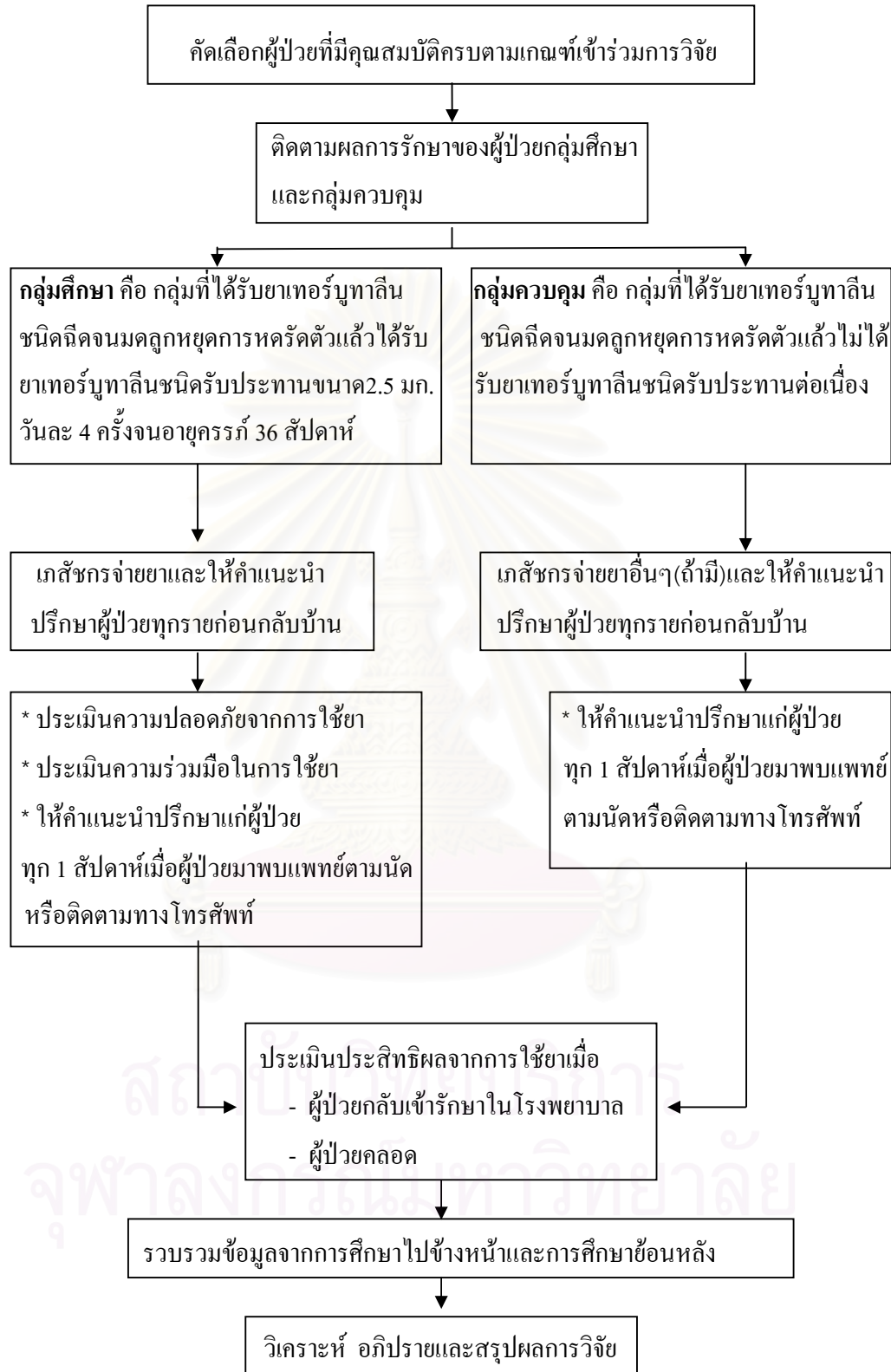
2.2 การศึกษาย้อนหลัง (รูปที่ 6)

- (1) ขออนุญาตผู้อำนวยการ โรงพยาบาลปัตตานีเพื่อเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วย จากเวชระเบียน
- (2) คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย
- (3) บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจากเวชระเบียน ลงในแบบบันทึกประวัติผู้ป่วย และข้อมูลการคลอด (ภาคผนวก ก.)
- (4) แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ตามแนวทางการรักษาต่อเนื่องหลัง ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ผู้ป่วยได้รับโดยผู้ป่วยกลุ่มศึกษา คือผู้ป่วย ที่ได้รับยาเทอร์บูทาไลน์ชนิดรับประทาน 2.5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ต่อเนื่อง ต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม คือผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเทอร์บูทาไลน์ชนิดรับประทาน
- (5) ประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา จากข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน ผู้ป่วย
- (6) ประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยา เมื่อผู้ป่วยกลับเข้ารับรักษาใน โรงพยาบาลและ เมื่อผู้ป่วยคลอด จากข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วย
- (7) ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แพทย์จะรักษาผู้ป่วยโดยการฉีดยาเทอร์บูทาไลน์ขนาด 0.25 มิลลิกรัมเข้าทาง หลอดเลือดดำตามด้วยการหยดยาเทอร์บูทาไลน์ขนาด 2 มิลลิกรัม ซึ่งเจือจาง ในสารละลาย 5% Dextrose in water ปริมาณ 100 มิลลิลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนหมดทุกหยดการหดตัวจากนั้นจะฉีดยาเทอร์บูทาไลน์เข้าใต้ผิวหนัง ครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมงจำนวน 6 ครั้ง และเมื่อผู้ป่วยได้รับการ รักษาการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าว หายไปแล้วให้ผู้ป่วยกลับเข้าเป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุมตามเดิม โดยจะใช้ข้อมูลจากการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครั้งแรกเป็น หลัก

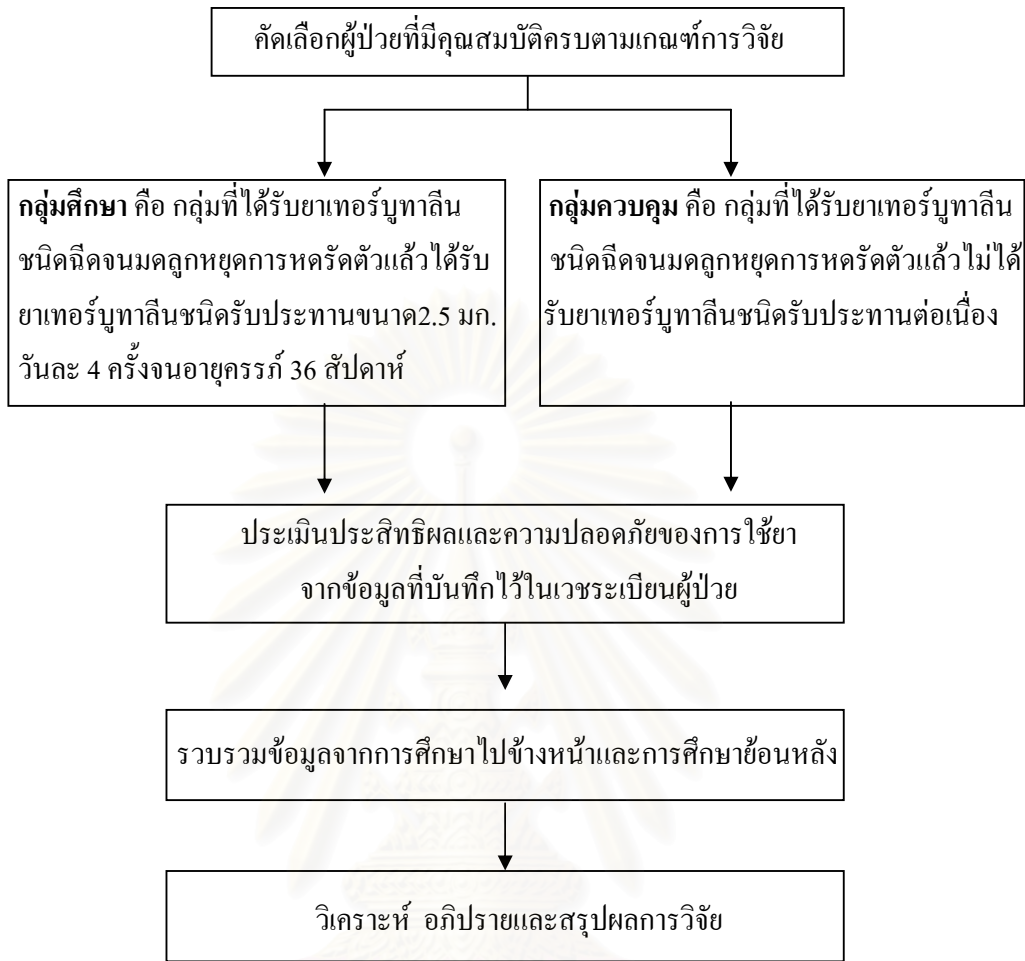
3. การวิเคราะห์ข้อมูลและอภิปรายผล

การทดสอบสมมติฐานจะกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (two-sided) โดยใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15.0 การวิเคราะห์ข้อมูลมีรายละเอียดดังนี้

- 3.1 ใช้ Kolmogorov Smirnov test (K.S. test) ตรวจสอบว่าข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติหรือไม่
- 3.2 ใช้สถิติเชิงพรรณนา เช่น ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม
- 3.3 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย โดยใช้ Chi-Square test สำหรับข้อมูลจำแนกประเภท (categorical data) และใช้ Student Unpaired t test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data)
- 3.4 เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานกับการไม่ได้รับยาในผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยใช้สถิติดังต่อไปนี้
 - 3.4.1 ใช้ Student Unpaired t test วิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่อง ได้แก่ อายุครรภ์ที่คลอด อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น และน้ำหนักทารกแรกคลอด
 - 3.4.2 ใช้ Chi-Square test หรือ Fisher's Exact test วิเคราะห์ข้อมูลจำแนกประเภท เช่น การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด การคลอดก่อนกำหนด การเข้ารับการรักษาตัวในหออภิบาลเด็กแรกเกิด การเกิดภาวะหายใจลำบาก และการที่ทารกมีค่า APGAR score น้อยกว่า 7
 - 3.4.3 ใช้วิธีแคแพลัน-ไมเออร์ (Kaplan-Meier Method) วิเคราะห์โอกาสการอยู่รอด (survival analysis) ของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
 - 3.4.4 ใช้การทดสอบล็อกแลงก์ หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า การทดสอบแมนเทล ล็อกแลงก์ (Log-rank test หรือ Mantel log-rank test) เปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
- 3.5 ใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียว (univariate logistic regression) เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เช่น อายุผู้ป่วย อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ ครรภ์แฝด การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และการไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด



รูปที่ 5 ขั้นตอนการศึกษาไปข้างหน้า



รูปที่ 6 ขั้นตอนการศึกษาย้อนหลัง

บทที่ 4

ผลการวิจัย และอภิปรายผล

ผลการวิจัยข้อมูลแบ่งเป็น 4 หัวข้อ ได้แก่

1. ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
2. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยาเทอร์นูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา
 - 2.1 การเปรียบเทียบผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
 - 2.2 การเปรียบเทียบผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด
 - 2.3 การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
3. ความปลอดภัยของการได้รับยาเทอร์นูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
4. ปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

1. ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การวิจัยนี้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การวิจัยทั้งหมดจำนวน 91 ราย โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษาซึ่งได้รับยาเทอร์นูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จำนวน 46 ราย และกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้รับยาเทอร์นูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จำนวน 45 ราย การวิจัยนี้ดำเนินการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าร่วมกับการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Historical Cohort study) จำนวนผู้ป่วยในแต่ละวิธีการเก็บข้อมูลแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจำแนกตามวิธีการเก็บข้อมูล

วิธีการเก็บข้อมูล	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ)
เก็บข้อมูลไปข้างหน้า	19 (41.30)	18 (40.00)
เก็บข้อมูลย้อนหลัง	27 (58.70)	27 (60.00)
รวม	46	45

1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 4)

ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 26.17 ± 6.17 ปี และ 27.20 ± 5.48 ปี ตามลำดับ โดยลักษณะการกระจายของข้อมูลอายุเป็นการกระจายแบบปกติ เมื่อทดสอบทางสถิติโดยใช้ Student Unpaired t test พบว่าอายุของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.404$) เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามช่วงอายุดังแสดงในตารางที่ 3 และทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในแต่ละช่วงอายุไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.531$) ทั้งนี้จากการทบทวนเอกสารและงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี หรือมากกว่า 30 ปีเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด (1,45)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประกอบอาชีพแม่บ้าน สำเร็จการศึกษาระดับประถมศึกษา และนับถือศาสนาอิสลาม เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่า สัดส่วนของอาชีพ ระดับการศึกษา และการนับถือศาสนาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.589, 0.949, 0.607$ ตามลำดับ) ผู้ป่วยทุกรายไม่มีโรคประจำตัว และปฏิเสธการสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า หรือการใช้สารเสพติด

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ) (N=46)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ) (N=45)	P value
อายุ (ปี) (mean \pm SD)	26.17 \pm 6.17	27.20 \pm 5.48	0.404 ^a
< 20	6 (13.04)	5 (11.11)	0.531 ^b
20-24	17 (36.96)	11 (24.44)	
25-29	10 (21.74)	11 (24.44)	
30-34	8 (17.39)	14 (31.11)	
≥ 35	5 (10.87)	4 (8.89)	
อาชีพ			
แม่บ้าน	22 (47.83)	25 (55.56)	0.589 ^b
รับราชการ	3 (6.52)	3 (6.67)	
ค้าขาย	6 (13.04)	6 (13.33)	
รับจ้าง	14 (30.43)	8 (17.78)	
ทำสวน	1 (2.17)	3 (6.67)	

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ) (N=46)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ) (N=45)	P value
ระดับการศึกษา			
ประถมศึกษา	15 (36.61)	16 (35.56)	0.949 ^b
มัธยมศึกษาตอนต้น	13 (28.26)	11 (24.44)	
มัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช.	11 (23.91)	9 (20.00)	
อนุปริญญา/ปวส.	2 (4.35)	2 (4.44)	
ปริญญาตรี	5 (10.87)	7 (15.56)	
ศาสนา			
พุทธ	16 (34.78)	18 (40.00)	0.607 ^b
อิสลาม	30 (65.22)	27 (60.00)	

^a = Student Unpaired t test

^b = Chi-Square test

1.2 ข้อมูลด้านการตั้งครรภ์ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 5)

ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีอายุครรภ์เมื่อเริ่มเข้ารับการรักษาเฉลี่ย 32.91 ± 1.71 สัปดาห์ และ 32.80 ± 1.66 สัปดาห์ ตามลำดับโดยลักษณะการกระจายของข้อมูลอายุครรภ์เป็นการกระจายแบบปกติ เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Student Unpaired t test พบว่าอายุครรภ์ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.750$) เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในแต่ละช่วงอายุครรภ์ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยใช้ Chi-Square test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.590$)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เคยผ่านการตั้งครรภ์มาแล้ว (Gavidity > 1 ครั้ง) และเมื่อเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเมื่อจำแนกตามจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.633$) เมื่อพิจารณาในแง่ของการคลอดบุตรพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เคยคลอดบุตรมีชีวิต (parity = 0 ครั้ง) เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเมื่อจำแนกตามจำนวนครั้งของการคลอดบุตรมีชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.287$) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เคยมีประวัติการแท้งและเมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติการแท้ง เคยมีประวัติการแท้ง 1 ครั้ง และเคยมีประวัติการแท้ง 2 ครั้งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.802$)

ผู้ป่วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดส่วนใหญ่มีการหดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 4 ครั้ง ใน 20 นาที หรือ 8 ครั้งใน 60 นาที โดยไม่มีการขยายตัวของปากมดลูกร่วมด้วย แสดงว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาครั้งนี้มีความรุนแรงของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดไม่มากนัก ทั้งนี้เนื่องจากโดยปกติปากมดลูกมีความแข็งแรงมากสามารถรับน้ำหนักของทารกและน้ำคร่ำได้ โดยไม่ถูกถ่างให้เปิดออกทำให้ผู้ป่วยสามารถประคับประคองการตั้งครรภ์ไปจนครบกำหนดคลอดที่อายุครรภ์ประมาณ 37 สัปดาห์ แต่หากปากมดลูกมีการขยายตัวเปิดออกก่อนที่อายุครรภ์จะครบกำหนด ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงสูงต่อการคลอดก่อนกำหนด เนื่องจากปากมดลูกมีโอกาสเปิดขยายเพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยคลอด เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเมื่อจำแนกตามขนาดการขยายตัวของปากมดลูก ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.710$)

ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ที่พบได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การตั้งครรภ์แฝดสอง และทารกในครรภ์อยู่ในท่าซึ่งส่วนของร่างกายที่เข้าสู่ช่องทางคลอดไม่ใช่ศีรษะแต่เป็นก้น ขาหรือเข้า (breech presentation) ซึ่งภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสคลอดก่อนกำหนดมากขึ้น แต่ทั้งนี้จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมีไม่มากนักและเมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.856$)

ตารางที่ 5 ข้อมูลด้านการตั้งครรภ์ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ข้อมูลด้านการตั้งครรภ์	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ) (N=46)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ) (N=45)	P value
อายุครรภ์ (สัปดาห์) (mean±SD)	32.91 ± 1.71	32.80 ± 1.66	0.750 ^a
28 สัปดาห์	2 (4.35)	0 (0.00)	0.590 ^b
29 สัปดาห์	0 (0.00)	2 (4.44)	
30 สัปดาห์	1 (2.17)	3 (6.67)	
31 สัปดาห์	5 (10.87)	5 (11.11)	
32 สัปดาห์	8 (17.39)	6 (13.33)	
33 สัปดาห์	12 (26.09)	12 (26.67)	
34 สัปดาห์	9 (19.56)	10 (22.22)	
35 สัปดาห์	9 (19.56)	7 (15.56)	

ตารางที่ 5 ข้อมูลด้านการตั้งครรภ์ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (ต่อ)

ข้อมูลด้านการตั้งครรภ์	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ) (N=46)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ) (N=45)	P value
จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ (Gavidity)			
1 ครั้ง	18 (39.13)	15 (33.33)	0.633 ^b
2 ครั้ง	14 (30.43)	12 (26.67)	
มากกว่า 2 ครั้ง	14 (30.43)	18 (40.00)	
จำนวนครั้งที่คลอดบุตรมีชีวิต (Parity)			
0 ครั้ง	29 (63.04)	21 (46.67)	0.287 ^b
1 ครั้ง	9 (19.56)	12 (26.67)	
มากกว่า 1 ครั้ง	8 (17.39)	12 (26.67)	
ประวัติการแท้ง			
ไม่มีประวัติการแท้ง	29 (63.04)	31 (68.89)	0.802 ^b
มีประวัติการแท้ง 1 ครั้ง	10 (21.74)	9 (20.00)	
มีประวัติการแท้ง 2 ครั้ง	7 (15.22)	5 (11.11)	
การขยายตัวของปากมดลูก			
ไม่เกิดการขยายตัว	29 (63.04)	32 (71.11)	0.710 ^b
ขยาย 1.0 เซนติเมตร	9 (19.56)	6 (13.33)	
ขยาย 1.5 เซนติเมตร	5 (10.87)	3 (6.67)	
ขยาย 2.0 เซนติเมตร	3 (6.52)	4 (8.89)	
ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์			
ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	2 (4.35)	3 (6.67)	0.856 ^b
ตั้งครรภ์แฝดสอง	3 (6.52)	2 (4.44)	
ทารกอยู่ในท่า breech presentation [†]	1 (2.17)	2 (4.44)	

^a = Student Unpaired t test ^b = Chi-Square test

[†] breech presentation หมายถึง ส่วนของร่างกายทารกซึ่งเป็นส่วนนำที่เข้าสู่ช่องคลอดไม่ใช่ศีรษะแต่เป็นก้น ขาหรือเข่า

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไป หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา

2.1 การเปรียบเทียบผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Maternal outcome)

ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม คลอดที่อายุครรภ์เฉลี่ย 37.41 ± 1.75 สัปดาห์ และ 36.91 ± 1.98 สัปดาห์ ตามลำดับ โดยลักษณะการกระจายของข้อมูลอายุครรภ์คลอดเป็นการกระจายแบบปกติ เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Student Unpaired t test พบว่าอายุครรภ์คลอดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.202$) ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีอายุครรภ์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 31.33 ± 16.92 วัน และ 28.11 ± 14.96 วัน ตามลำดับ นับจากวันที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งลักษณะการกระจายของข้อมูลอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นเป็นการกระจายแบบปกติ เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Student Unpaired t test พบว่าอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.340$) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Rust และคณะ (41) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานมีอายุครรภ์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 34.2 ± 26.5 วัน และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอายุครรภ์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 30.1 ± 24.5 วัน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) เช่นกัน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่คลอดครบกำหนด คือคลอดที่อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยคลอดครบกำหนดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.320$) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ How และคณะ (40) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานคลอดครบกำหนด ร้อยละ 61 และผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาคลอดครบกำหนด ร้อยละ 75 ซึ่งผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้

จากการติดตามการรักษาของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนกระทั่งผู้ป่วยคลอด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด หรือการหดตัวของมดลูกที่เพิ่มขึ้น เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test หรือ Fisher's Exact test พบว่าข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.596$ และ $P = 1.000$ ตามลำดับ)

จากการศึกษาครั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Parilla และคณะ (39) พบว่าการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และการ

กลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีการหดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา เทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.104$ และ $P=0.527$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้ ผลทางคลินิกของผู้ป่วย หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแสดงดังตารางที่ 6 และภาคผนวก ฉ.

ตารางที่ 6 ผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Maternal outcome)

ผลทางคลินิกของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ) (N=46)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ) (N=45)	P value
อายุครรภ์คลอด (สัปดาห์) (mean± SD)	37.41 ± 1.75	36.91 ± 1.98	0.202 ^a
อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นหลังภาวะเจ็บครรภ์ คลอดก่อนกำหนด(วัน) (mean± SD)	31.33 ± 16.92	28.11 ± 14.96	0.340 ^a
คลอดครบกำหนด (≥ 37 สัปดาห์)	35 (76.09)	30 (66.67)	0.320 ^b
กลับเข้ารับรักษาใน ร.พ. เนื่องจากการ กลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอด ก่อนกำหนด	12 (26.09)	14 (31.11)	0.596 ^b
กลับเข้ารับรักษาใน ร.พ. เนื่องจากการ หดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้น (< 4 ครั้ง ใน 20 นาทีหรือ 8 ครั้ง ใน 60 นาที)	3 (6.52)	3 (6.67)	1.000 ^c

^a = Student Unpaired t test

^b = Chi-Square test

^c = Fisher's Exact test

ขนาดยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื้อหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้นสามารถให้ในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง (19) ดังนั้นสาเหตุที่ผลทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในการศึกษาครั้งนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอาจเนื่องมาจากขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นขนาดต่ำ คือขนาด 2.5 มิลลิกรัม ให้รับประทานวันละ 4 ครั้ง โดยไม่มีการปรับขนาดยาเพื่อให้อัตราการเต้นของหัวใจอยู่ในช่วง 90-120 ครั้งต่อนาที ซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงดังกล่าวเป็นดัชนีชี้วัดถึงระดับยาในเลือดที่เหมาะสมสำหรับการรักษา (40) นอกจากนี้เมื่อผู้ป่วยได้รับยาในขนาดต่ำทำให้ยาออกฤทธิ์กระตุ้น beta2-receptor ได้ไม่เต็มที่จึงไม่สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของการหดตัวของมดลูก หรือการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ แต่เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษานี้กับการศึกษาของ How และคณะ (40) ซึ่งให้ยาเทอร์บูทาลินขนาด 5-10 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมงโดยปรับขนาดยาเพื่อรักษาอัตราการเต้นของหัวใจให้อยู่ในช่วง 90-120 ครั้งต่อนาที พบว่าผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกัน คือ

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

อีกสาเหตุหนึ่งที่น่าจะทำให้ผลทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในการศึกษาครั้งนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาซึ่งจากการติดตามผู้ป่วยแบบไปข้างหน้าพบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทุกรายให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเทอร์บูทาลีนอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยร้อยละ 80 ของจำนวนครั้งที่ต้องรับประทานยา แต่ทั้งนี้ข้อมูลของผู้ป่วยบางรายได้จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

2.2 การเปรียบเทียบผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด (Neonatal outcome)

การวิจัยนี้ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การวิจัยทั้งหมดจำนวน 91 ราย โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษาซึ่งได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จำนวน 46 ราย และกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จำนวน 45 ราย และเนื่องจากผู้ป่วยบางรายตั้งครรภ์แฝด ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยคลอดแล้วพบว่ามีการคลอดจากผู้ป่วยกลุ่มศึกษา จำนวน 49 ราย และมีทารกที่คลอดจากผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจำนวน 47 ราย ซึ่งทารกในแต่ละกลุ่มมีน้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย 2770.20 ± 512.81 กรัม และ 2723.62 ± 492.30 กรัม ตามลำดับ ลักษณะการกระจายของข้อมูลน้ำหนักทารกเป็นการกระจายแบบปกติ เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Student Unpaired t test พบว่าน้ำหนักของทารกทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.651$) ทารกส่วนใหญ่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือมากกว่าหรือเท่ากับ 2,500 กรัม เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Chi-Square test พบว่าสัดส่วนของทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัมของทารกทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P = 0.607$)

เมื่อประเมินกำลังกล้ามเนื้อแขนและขา ซีพจร ปฏิกริยาตอบสนองต่อการกระตุ้น สีผิว และการหายใจของทารกแรกคลอดที่เวลา 1 นาทีและ 5 นาทีหลังคลอด โดยให้คะแนนตามเกณฑ์ของ APGAR Score (ภาคผนวก จ.) พบว่าทารกส่วนใหญ่มีค่า APGAR Score มากกว่าหรือเท่ากับ 7 ซึ่งถือว่าปกติ มีทารกเพียง 1 รายในกลุ่มศึกษาเท่านั้นที่ประเมินค่า APGAR Score ที่เวลา 1 นาทีหลังคลอดได้ค่าเท่ากับ 5 แต่เมื่อประเมินซ้ำอีกครั้งที่เวลา 5 นาทีหลังคลอดพบว่าทารกขายนี้อาจมีค่า APGAR Score เท่ากับ 7 ซึ่งถือว่าปกติ ทารกส่วนใหญ่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก และไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด (nursery) เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Fisher's Exact test พบว่าสัดส่วนของทารกที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก และไม่จำเป็นต้องเข้า

รับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอดทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P=0.674$ และ 1.000 ตามลำดับ)

สาเหตุที่ผลทางคลินิกของทารกกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องมาจากทารกทั้งสองกลุ่มคลอดที่อายุครรภ์เฉลี่ยใกล้เคียงกันและไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($P=0.202$) ดังแสดงในตารางที่ 6 และสาเหตุที่ทารกส่วนใหญ่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีสภาวะแรกคลอดเป็นปกติ และสุขภาพแข็งแรงไม่มีความผิดปกติใดๆ เนื่องมาจากทารกส่วนใหญ่คลอดครบกำหนดและคลอดที่อายุครรภ์เฉลี่ยมากกว่า 34 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงที่ทารกในครรภ์เจริญเติบโตเกือบสมบูรณ์ในทุกด้าน นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องคลอดก่อนกำหนดแพทย์จะให้ยากลับสเตียรอยด์ไปกระตุ้นการทำงานของปอดของทารกในครรภ์ก่อนที่ทารกจะคลอดออกมา ทำให้ทารกที่คลอดก่อนกำหนดไม่เกิดภาวะการหายใจลำบาก(*I*)

จากการศึกษาครั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Lewis และคณะ (*16*) พบว่าผลการศึกษาที่ได้มีความสอดคล้องกัน คือไม่พบความแตกต่างของน้ำหนักทารกแรกคลอด การเกิดภาวะหายใจลำบาก และการเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอดของทารกที่คลอดจากผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาไลน์ชนิดรับประทาน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก($P>0.05$) ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอดแสดงดังตารางที่ 7 และภาคผนวก ข.

ตารางที่ 7 ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด (Neonatal outcome)

ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ) (N=49)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ) (N=47)	P value
น้ำหนักทารกเฉลี่ย(กรัม) (mean± SD)	2770.20±512.81	2723.62±492.30	0.651 ^a
น้ำหนัก < 2,500 กรัม	17 (34.69)	14 (29.79)	0.607 ^b
APGAR score < 7	1 (2.04)	0 (0.00)	1.000 ^c
ต้องเข้ารับการรักษาใน nursery [†]	2 (4.08)	3 (6.38)	0.674 ^c
มีภาวะหายใจลำบาก	2 (4.08)	2 (4.26)	1.000 ^c

^a = Student Unpaired t test ^b = Chi-Square test ^c = Fisher's Exact test

[†] nursery หมายถึง หออภิบาลทารกแรกคลอด

2.3 การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Survival analysis) (*65,66*)

การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด สำหรับการศึกษาเป็นการหาโอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่เกิดการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งหมายถึง โอกาสที่

ผู้ป่วยจะไม่คลอดก่อนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ ทั้งนี้การที่ประเทศไทยกำหนดอายุครรภ์ครบกำหนดที่ 37 สัปดาห์นั้น อ้างอิงจากเกณฑ์ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก และ เกณฑ์ของ International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) (1)

2.3.1 การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยในการศึกษาคั้งนี้ เหตุการณ์ที่เฝ้าสังเกต คือ การที่ผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนดหรือคลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ซึ่งเรียกว่า uncensored data ส่วนเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยคลอดที่อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ถือว่าเป็นไม่เกิดเหตุการณ์ที่เฝ้าสังเกต เรียกว่า censored data จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเมื่อจำแนกตามการคลอดก่อนกำหนด หรือการคลอดครบกำหนด แสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเมื่อจำแนกตามการคลอดก่อนกำหนด หรือการคลอดครบกำหนด

การคลอด	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ราย (ร้อยละ) (N=46)	จำนวนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ) (N=45)
คลอดก่อนกำหนด(<37 สัปดาห์) (uncensored data)	11 (23.91)	15 (33.33)
คลอดครบกำหนด(\geq 37 สัปดาห์) (censored data)	35 (76.09)	30 (66.67)

การวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ใช้วิธีแคแพลัน-ไมเออร์ (Kaplan-Meier method) ซึ่งเป็นการหาโอกาสสะสมที่ผู้ป่วยจะไม่คลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ ณ ช่วงเวลาต่างๆ(S)หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ข้อมูลสำหรับวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม แสดงดังภาพผนวก ๗ ซึ่งประกอบด้วย ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้าร่วมการศึกษาจนคลอดก่อนกำหนด หรือจนถึงระยะเวลาสิ้นสุดขอบเขตการวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ (อายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์) และสถานะของผู้ป่วยเมื่อจำแนกตามการคลอดก่อนกำหนด หรือการคลอดครบกำหนด ช่วงเวลาที่นำมาวิเคราะห์หาโอกาสการอยู่รอด ได้แก่ วันที่มีผู้ป่วยคลอด ดังนั้นขั้นตอนแรกในการวิเคราะห์ คือ เรียงลำดับวันที่พบว่ามีผู้ป่วยคลอด ดังแสดงในสดมภ์ “วันที่มีผู้ป่วยคลอด” ในตารางที่ 9 และตารางที่ 10

ขั้นตอนการประมาณโอกาสสะสมที่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจะไม่คลอดก่อนกำหนดแสดงดังตารางที่ 9 และตารางที่ 10 ซึ่งสามารถอธิบายได้ดังนี้ จากข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจำนวน 46 รายพบว่าในวันที่ 2 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีผู้ป่วย 2 รายคลอดก่อนกำหนด ดังนั้น “จำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่คลอดก่อนกำหนดที่จุดเริ่มต้นของวัน” ในวันที่ 2 คือ 46 ราย และ “จำนวนผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนด” ในวันที่ 2 คือ 2 ราย ต่อมาในวันที่ 4 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีผู้ป่วยอีก 1 รายคลอดก่อนกำหนด ดังนั้น “จำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่คลอดก่อนกำหนดที่จุดเริ่มต้นของวัน” ในวันที่ 4 คือ 44 ราย (46-2 ราย) และ “จำนวนผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนด” ในวันที่ 4 คือ 1 ราย ในวันที่ 15 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมี “จำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่คลอดก่อนกำหนดที่จุดเริ่มต้นของวัน” 40 ราย และไม่มีผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนดแต่มีผู้ป่วยคลอดครบกำหนด 2 รายดังข้อมูลในภาคผนวก ซ ดังนั้นในวันที่ 16 “จำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่คลอดก่อนกำหนดที่จุดเริ่มต้นของวัน” คือ 38 ราย (40-2 ราย)

จากข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาในตารางที่ 9 พบว่าวันสุดท้ายที่พบผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนดคือ วันที่ 30 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด หลังจากนั้นผู้ป่วยทุกรายคลอดครบกำหนด โดยผู้ป่วยรายสุดท้ายคลอดในวันที่ 62 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ส่วนข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมในตารางที่ 10 พบว่าวันสุดท้ายที่พบผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนดคือ วันที่ 36 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด หลังจากนั้นผู้ป่วยทุกรายคลอดครบกำหนด โดยผู้ป่วยรายสุดท้ายคลอดในวันที่ 58 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

เมื่อเรียงลำดับวันที่มีผู้ป่วยคลอด หาจำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่คลอดก่อนกำหนดที่จุดเริ่มต้นของแต่ละวัน และหาจำนวนผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนดในแต่ละวันได้แล้ว ก็สามารถคำนวณหาโอกาสสะสมที่ผู้ป่วยจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ (S_i) หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ดังแสดงในตารางที่ 9 และตารางที่ 10

การประมาณช่วงเชื่อมั่นของ S_i ในแต่ละวันสามารถคำนวณได้จากสูตรดังต่อไปนี้ $S_i = S_i \pm Z_{\alpha/2} SE(S_i)$ ยกตัวอย่างเช่น จากข้อมูลในตารางที่ 8 ในวันที่ 11 หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ค่า $S_i = 0.870$, $SE = 0.05$ และค่า $Z_{\alpha/2} = 1.96$ แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเทอรับูทาลีนชนิดรับประทานมีโอกาสที่จะไม่คลอดก่อนกำหนดในช่วง 11 วันหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเท่ากับ $0.870 \pm 1.96(0.05)$ ซึ่งเท่ากับ 0.772 ถึง 0.968 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ตารางที่ 9 การประมาณโอกาสสะสมที่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ

(S_i) (N=46)

วันที่มี ผู้ป่วย คลอด	จำนวนผู้ป่วยที่ยัง ไม่คลอดก่อน กำหนดที่จุดเริ่มต้น ของแต่ละวัน (n _i)	จำนวนผู้ป่วย คลอดก่อน กำหนด (d _i)	โอกาสคลอด ก่อนกำหนด (q _i) (q _i =d _i / n _i)	โอกาสไม่ คลอดก่อน กำหนด (p _i) (p _i =1-q _i)	โอกาสสะสมที่ ผู้ป่วยจะไม่ คลอดก่อน กำหนด (S _i) (S _i = P _i P _{i-1} ...P ₁)	SE
2	46	2 (0)	0.043	0.957	0.957	0.030
4	44	1 (0)	0.023	0.977	0.935	0.036
6	43	1 (0)	0.023	0.977	0.913	0.042
10	42	1 (0)	0.024	0.976	0.891	0.046
11	41	1 (0)	0.024	0.976	0.870	0.050
15	40	0 (2)	-	-	-	-
16	38	0 (3)	-	-	-	-
18	35	1 (1)	0.028	0.972	0.845	0.054
19	33	1 (2)	0.029	0.971	0.819	0.058
20	30	0 (2)	-	-	-	-
21	28	0 (1)	-	-	-	-
22	27	0 (1)	-	-	-	-
23	26	0 (2)	-	-	-	-
25	24	1 (1)	0.04	0.960	0.785	0.065
26	22	1 (1)	0.043	0.957	0.749	0.071
27	20	0 (2)	-	-	-	-
29	18	0 (2)	-	-	-	-
30	16	1 (2)	0.059	0.941	0.702	0.081
33	13	0 (4)	-	-	-	-
34	9	0 (3)	-	-	-	-
39	6	0 (1)	-	-	-	-
41	5	0 (1)	-	-	-	-
42	4	0 (1)	-	-	-	-
51	3	0 (1)	-	-	-	-
60	2	0 (1)	-	-	-	-
62	1	0 (1)	-	-	-	-
รวม	-	11 (35)	-	-	-	-

หมายเหตุ : สดมภ์ที่ 3 ตัวเลขในวงเล็บ หมายถึง จำนวนผู้ป่วยที่คลอดครบกำหนดในวันต่างๆ

ตารางที่ 10 การประมาณโอกาสสะสมที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ

(S_i) (N=45)

วันที่มีผู้ป่วยคลอด	จำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่คลอดก่อนกำหนดที่จุดเริ่มต้นของแต่ละวัน (n _i)	จำนวนผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนด (d _i)	โอกาสคลอดก่อนกำหนด (q _i) (q _i =d _i / n _i)	โอกาสไม่คลอดก่อนกำหนด (p _i) (p _i =1-q _i)	โอกาสสะสมที่ผู้ป่วยจะไม่คลอดก่อนกำหนด (S _i) (S _i = P _i P _{i-1} ...P ₁)	SE
1	45	1 (0)	0.022	0.978	0.978	0.022
2	44	1 (0)	0.023	0.977	0.956	0.031
4	43	1 (0)	0.023	0.977	0.933	0.037
5	42	1 (0)	0.024	0.976	0.911	0.042
9	41	1 (0)	0.024	0.976	0.889	0.047
10	40	1 (0)	0.025	0.975	0.867	0.051
13	39	1 (2)	0.026	0.974	0.844	0.054
14	36	0 (1)	-	-	-	-
15	35	1 (1)	0.028	0.972	0.820	0.058
16	33	1 (3)	0.030	0.970	0.795	0.061
17	29	0 (1)	-	-	-	-
18	28	1 (3)	0.036	0.964	0.767	0.065
25	24	0 (1)	-	-	-	-
26	23	0 (2)	-	-	-	-
27	21	1 (1)	0.048	0.952	0.731	0.072
28	19	1 (2)	0.053	0.947	0.692	0.077
29	16	1 (2)	0.062	0.938	0.649	0.084
31	13	1 (2)	0.077	0.923	0.599	0.091
32	10	0 (1)	-	-	-	-
33	9	0 (2)	-	-	-	-
35	7	0 (1)	-	-	-	-
36	6	1 (0)	0.167	0.833	0.499	0.119
38	5	0 (1)	-	-	-	-
39	4	0 (1)	-	-	-	-
40	3	0 (1)	-	-	-	-
49	2	0 (1)	-	-	-	-
58	1	0 (1)	-	-	-	-
รวม	-	15 (30)	-	-	-	-

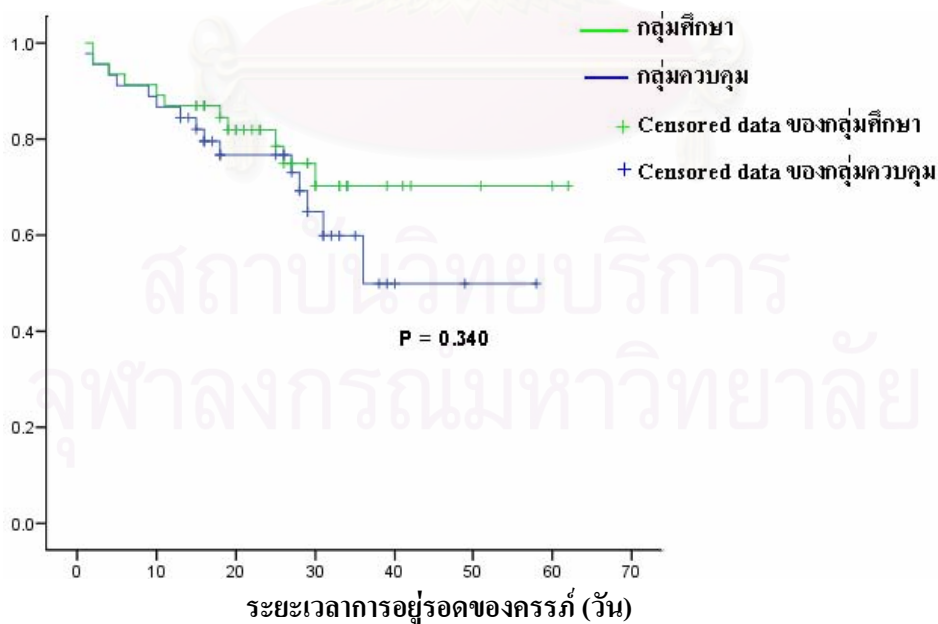
หมายเหตุ : สดมภ์ที่ 3 ตัวเลขในวงเล็บ หมายถึง จำนวนผู้ป่วยที่คลอดครบกำหนดในวันต่างๆ

2.3.2 การเปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

จากการเปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยการทดสอบล็อกแลงก์ หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า การทดสอบแมนเทล ล็อกแลงก์ (Log-rank test หรือ Mantel log-rank test) ซึ่งเป็นการนำอัตราการรอดรวมของทั้งสองกลุ่มในแต่ละหน่วยเวลามา คำนวณค่าคาดหวังของการรอดตามหน่วยเวลาที่ศึกษาของทั้งสองกลุ่ม แล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่าที่สังเกต ด้วยวิธีสถิติ Chi-Square test พบว่า $\chi^2 = 0.909$, $df = 1$ ($P=0.340$) ดังนั้นโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอรับูทาลิน ชนิดรับประทาน กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P=0.340$) ทั้งนี้ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้มีเพียง 91 รายซึ่งอาจไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย เป็นผลให้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

การเปรียบเทียบโอกาสที่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ (S_i) แสดงดังรูปที่ 7 ซึ่งช่วงเวลาที่นำมาวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้ คือ ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้าร่วมการศึกษาจนคลอดก่อนกำหนด หรือจนถึงระยะเวลาสิ้นสุดขอบเขตการวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ที่อายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ (ระยะเวลาการอยู่รอดของครรภ์)

โอกาสสะสมที่จะไม่คลอดก่อนกำหนด (S_i)



รูปที่ 7 เปรียบเทียบโอกาสที่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆ

จากผลการศึกษาที่ได้เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Lewis และ คณะ (16) ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง กับยาหลอกสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในผู้ป่วย 203 ราย ซึ่งมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 24-36 สัปดาห์ 6 วัน โดยใช้ Mantel log-rank test ในการเปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดทั้งสองกลุ่ม ผลการศึกษาพบว่าโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) เช่นกันซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาครั้งนี้

นอกจากนี้ Lewis และ คณะ (16) ได้แยกวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุครรภ์ ผลการศึกษาพบว่าเมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ (จำนวน 96 ราย) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานมีโอกาสการอยู่รอดของครรภ์เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.01$) และเมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์ (จำนวน 41 ราย) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานมีโอกาสการอยู่รอดของครรภ์เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.003$) เช่นกัน ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยมีอายุครรภ์เพิ่มมากขึ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงทั้งในส่วนของตัวมดลูกและปากมดลูกเพื่อให้พร้อมสำหรับการคลอด รวมถึงมีการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลหลายประการภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้อเยื่อต่างๆ ภายในมดลูก ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อฮอร์โมนการหดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้น แม้ว่าการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เหล่านี้จะเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์แต่พบว่าในช่วงอายุครรภ์ที่มากขึ้นการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้เมื่อผู้ป่วยมีอายุครรภ์เพิ่มขึ้นผู้ป่วยจะมีตัวรับ (receptor) ของฮอร์โมน oxytocin ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่กระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้น ทำให้ในผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์มาก ยาเทอร์บูทาลินซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ตัวรับชนิดบีต้าเพียงอย่างเดียวไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้ดีเท่าผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อย(1)

สำหรับการศึกษาในครั้งนี้พบผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ในกลุ่มศึกษาเพียง 8 ราย (อายุครรภ์เฉลี่ย 30.13 ± 1.36 สัปดาห์) และในกลุ่มควบคุมเพียง 10 ราย (อายุครรภ์เฉลี่ย 30.30 ± 0.82 สัปดาห์) เมื่อเปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่า $\chi^2 = 2.132$, $df = 1$ ($P=0.144$) ดังนั้นโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ ($P=0.144$) ซึ่งผลที่ได้แตกต่างจากการศึกษาของ Lewis และ คณะ (16) แต่ทั้งนี้จำนวนผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ในการศึกษานี้มีจำนวนน้อยซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ

3. ความปลอดภัยของการใช้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

จากการประเมินความปลอดภัยของการใช้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจำนวน 46 ราย พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 3 ราย (6.52%) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งผู้ป่วย 1 รายใน 3 รายนี้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 2 อาการ คือมีภาวะหัวใจเต้นเร็วและผู้ป่วยรู้สึกใจสั่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาครั้งนี้เป็นอาการที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น และทารกในครรภ์มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่ได้จนต้องลดขนาดยาหรือหยุดยา ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษาครั้งนี้ได้จากการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าและการเก็บข้อมูลย้อนหลังดังแสดงในตารางที่ 11

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาครั้งนี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับระบบหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาเทอร์บูทาลินซึ่งออกฤทธิ์ที่ตำแหน่ง beta2-receptors ที่อยู่ในส่วนของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และ ตำแหน่ง beta1-receptors ที่อยู่ในส่วนของหัวใจ (42) ฤทธิ์ของยาจึงมีผลกระตุ้นให้หัวใจทำงานเร็วขึ้น ชีพจรเต้นเร็วขึ้น และทำให้ผู้ป่วยรู้สึกถึงอาการใจสั่น

การประเมินภาวะหัวใจเต้นเร็วขึ้นนั้นประเมินจากอัตราการเต้นของหัวใจ หากผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 100 ครั้งต่อนาที ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นเร็ว และหากทารกในครรภ์มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 160 ครั้งต่อนาที ถือว่าทารกในครรภ์มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว ส่วนการประเมินอาการใจสั่นนั้นจะประเมินจากการสอบถามผู้ป่วย(subjective symptom) เมื่อประเมินความปลอดภัยของการใช้ยาจากผลการตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลการตรวจเลือด และ ผลการตรวจปัสสาวะ ในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมารับบริการฝากครรภ์ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่มีความผิดปกติของผลการตรวจ ทั้งนี้ข้อมูลของผู้ป่วยบางรายได้จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย แต่ในส่วนของติดตามผู้ป่วยแบบไปข้างหน้าพบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทุกรายให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเทอร์บูทาลินอย่างต่อเนื่องอย่างน้อยร้อยละ 80 ของจำนวนครั้งที่ต้องรับประทานยา

จากผลการศึกษาครั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ Rust และคณะ (41) ซึ่งให้ยาเทอร์บูทาลินขนาด 5 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 48.6 เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อย 1 อาการ และผู้ป่วยร้อยละ 16.6 มีอาการใจสั่น นอกจากนี้ยังพบอาการคลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น และจากการศึกษาโดย Brown และคณะ (38) ซึ่งให้ยาเทอร์บูทาลิน

ขนาด 5 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 65.22 มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว และผู้ป่วยร้อยละ 13.04 มีอาการใจสั่น นอกจากนี้ยังพบอาการคลื่นไส้ ความดันโลหิตสูงหรือต่ำกว่าปกติ เป็นต้น

สาเหตุที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เนื่องจากขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นขนาดที่ต่ำ คือขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง โดยไม่มีการปรับเพิ่มขนาดยา ซึ่งโดยทั่วไปขนาดยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้นสามารถให้ในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง(19) ซึ่งหากพบว่าผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามารถปรับลดขนาดยาได้และหากผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้โดยควรควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้อยู่ในช่วง 90-120 ครั้งต่อนาทีซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงดังกล่าวเป็นดัชนีชี้วัดถึงระดับยาในเลือดที่เหมาะสมสำหรับการรักษา (40) แต่ทั้งนี้การพิจารณาเพิ่มขนาดยาควรคำนึงถึงความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยเนื่องจากยาเทอร์บูทาลีน ออกฤทธิ์กระตุ้นทั้ง beta2- receptors และ beta1- receptors จึงส่งผลกระทบต่อระบบการทำงานของร่างกายหลายส่วนทั้งระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ ระบบเมตาบอลิก เป็นต้น

นอกจากนี้ข้อมูลบางส่วนจากการศึกษานี้ได้จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย ซึ่งอาจมีการบันทึกข้อมูลด้านความปลอดภัยไว้ไม่ครบถ้วน ทำให้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง

ตารางที่ 11 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน

อาการไม่พึงประสงค์	เก็บข้อมูลไป	เก็บข้อมูล	จำนวนผู้ป่วยรวม (ร้อยละ)
	ข้างหน้า(ราย) N=19	ย้อนหลัง(ราย) N=27	
พบอาการไม่พึงประสงค์ ≥ 1 อาการ	2	1	3 (6.52)
ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นเร็ว	1	0	1 (2.17)
ใจสั่น	2	0	2 (4.35)
ทารกในครรภ์มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว	0	1	1 (2.17)

4. ปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

เมื่อนำข้อมูลอายุ อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ (Gavidity) จำนวนครั้งที่คลอดบุตรมีชีวิต (Parity) ประวัติการแท้ง การขยายตัวของปากมดลูก การตั้งครรภ์แฝด การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และการไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม จำนวน 91 ราย มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) ผลการวิเคราะห์พบตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดเพียง 1 ตัวแปร (ตารางที่ 12 และตารางที่ 13) ได้แก่ การกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ($P < 0.001$) Odds ratio ของการคลอดก่อนกำหนดหลังการกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เท่ากับ 378.00 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% : 50.37-2836.87) ดังนั้นหากพบว่าผู้ป่วยรายใดกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแพทย์และพยาบาลควรเฝ้าระวังการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้มีเพียง 91 ราย ซึ่งเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ด้านประสิทธิผลของยา แต่น้อยเกินไปสำหรับการวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งมีตัวแปรที่นำมาวิเคราะห์ มากถึง 11 ตัวแปร เป็นผลให้ช่วงความเชื่อมั่นของสัดส่วนโอกาสการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับกลุ่มที่ไม่เกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นช่วงที่กว้างมาก

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Parilla และคณะ (39) ซึ่งศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบขจัดไปข้างหน้า (forward stepwise logistic regression) ซึ่งปัจจัยที่นำมาศึกษาได้แก่ อายุผู้ป่วย เชื้อชาติ อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่คลอดบุตรมีชีวิต (parity) ความกว้างของปากมดลูก การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และการไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน ซึ่งผลการศึกษาพบว่ามีเพียงปัจจัยการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเท่านั้นที่สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด ($P=0.036$) ซึ่ง relative risk ของ การคลอดก่อนกำหนดหลังการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เท่ากับ 5.7 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 1.12-28.9)

ตารางที่ 12 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง
(continuous variables) กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์
คลอดก่อนกำหนดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (N=91)

ตัวแปร	ค่าเฉลี่ยของตัวแปร		Odds ratio	95%CI	P value
	คลอดครบ กำหนด	คลอดก่อน กำหนด			
อายุ (ปี)	26.32±5.29	27.58±7.03	0.963	0.89-1.05	0.348
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	32.94±1.70	32.65±1.62	1.110	0.88-1.60	0.455

ตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม
(categorical variables) กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์
คลอดก่อนกำหนดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (N=91)

ตัวแปร	จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วย		Odds ratio	95%CI	P value
	คลอดครบ กำหนด	คลอดก่อน กำหนด			
อายุ (ปี)					
< 20	7 (10.8)	4 (15.4)	1.900	0.70-5.14	0.206
≥ 30	20 (30.8)	11 (42.3)	0.963	0.23-4.03	0.958
20-29	38 (58.5)	11 (42.3)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ (Gavidity)					
มากกว่า 2 ครั้ง	24 (36.9)	8 (30.8)	1.022	0.34-3.12	0.969
2 ครั้ง	18 (27.7)	8 (30.8)	1.333	0.42-4.23	0.625
1 ครั้ง	23 (35.4)	10 (38.5)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
จำนวนครั้งที่คลอดบุตรมีชีวิต (Parity)					
มากกว่า 1 ครั้ง	14 (21.5)	6 (23.1)	2.659	0.89-7.93	0.079
1 ครั้ง	12 (18.5)	9 (34.6)	1.750	0.48-6.35	0.395
0 ครั้ง	39 (60.0)	11 (42.3)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
ประวัติการแท้ง					
มีประวัติการแท้ง 2 ครั้ง	10 (15.38)	2 (7.69)	1.067	0.15-7.54	0.948
มีประวัติการแท้ง 1 ครั้ง	16 (24.62)	3 (11.54)	0.371	0.07-1.86	0.227
ไม่มีประวัติการแท้ง	39 (60.00)	21 (32.31)	กลุ่มเปรียบเทียบ		

ตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) กับการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (n=91) (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วย		Odds ratio	95%CI	P value
	คลอดครบกำหนด	คลอดก่อนกำหนด			
การขยายตัวของปากมดลูก					
ขยาย 2.0 เซนติเมตร	4 (6.15)	3 (11.5)	1.250	0.16-9.92	0.833
ขยาย 1.5 เซนติเมตร	5 (7.69)	3 (11.5)	4.875	0.59-40.26	0.141
ขยาย 1.0 เซนติเมตร	13 (20.00)	2 (7.7)	1.792	0.36-8.83	0.474
ไม่เกิดการขยายตัว	43 (66.15)	18 (69.2)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
จำนวนทารกในครรภ์					
2 คน (ครรภ์แฝด)	3 (4.62)	2 (7.69)	1.722	0.27-10.96	0.565
1 คน	62 ()	24 (92.31)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ					
ติดเชื้อ	3 (4.62)	2 (7.69)	1.722	0.27-10.96	0.565
ไม่ติดเชื้อ	62 (94.92)	24 (92.31)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด					
กลับเป็นซ้ำ	2 (3.08)	24 (92.3)	378.00	50.37-2836.87	<0.001*
ไม่กลับเป็นซ้ำ	63 (96.92)	2 (7.7)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
การได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน					
ไม่ได้รับ	30 (46.15)	15 (57.69)	0.629	0.25-1.57	0.322
ได้รับ	35 (53.85)	11 (42.31)	กลุ่มเปรียบเทียบ		

* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าวหายไปแล้วนั้น ยังคงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นแพทย์จึงมักให้ยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูก ชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว แต่จากการศึกษาวิจัยในช่วงที่ผ่านมาพบว่า การให้ยาเทอร์บูทาลีนรวมถึงยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูกชนิดอื่นต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการเพิ่มอายุครรภ์ที่คลอด หรือการช่วยให้ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอดดีขึ้น นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลานานยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แต่ทั้งนี้ในทางปฏิบัติยังมีการให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ดังนั้นการศึกษาวิจัยนี้จึงมุ่งที่จะศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ณ โรงพยาบาลปัตตานี ในช่วงเดือนมกราคม 2550 ถึง กุมภาพันธ์ 2551 ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์จำนวน 91 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจำนวน 46 ราย และเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจำนวน 45 ราย

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานกับการไม่ได้รับยาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบว่าอายุครรภ์ที่คลอด อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด รวมถึง อุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนด ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.202, 0.340, 0.596$ และ 0.320 ตามลำดับ) จากการวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย ซึ่งเปรียบเทียบโอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่คลอดก่อนกำหนด ณ ช่วงเวลาต่างๆหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยใช้การทดสอบล็อกแลงก์ (Log-rank test) สรุปได้ว่าโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.340$) เช่นกัน นอกจากนี้ผลทางคลินิกของทารกที่คลอดจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของน้ำหนักแรก

คลอด การประเมินสภาวะทารกแรกคลอด (APGAR score) การเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด และการเกิดภาวะหายใจลำบาก ($P=0.651, 1.000, 0.674$ และ 1.000 ตามลำดับ)

ผลการประเมินความปลอดภัยของการใช้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 93.48 ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากนั้นเป็นอาการที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น และ ทารกในครรภ์มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว นอกจากนี้ไม่พบผู้ป่วยที่ทนอาการไม่พึงประสงค์ไม่ได้จนต้องลดขนาดยาหรือหยุดยา

เมื่อนำข้อมูลอายุ อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ตั้งครรภ์ (Gavidity) จำนวนครั้งที่คลอดบุตรมีชีวิต (Parity) ประวัติการแท้ง การขยายตัวของปากมดลูก การตั้งครรภ์แฝด การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และการไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม มาวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) พบว่าการกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) Odds ratio ของการคลอดก่อนกำหนดหลังการกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เท่ากับ 378.00 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 50.37-2836.87) ดังนั้นหากพบว่าผู้ป่วยรายใดกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แพทย์และพยาบาลควรเฝ้าระวังการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ผลการวิจัยครั้งนี้สรุปได้ว่าการให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้งต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากการไม่ให้ยา ทั้งในแง่ของอายุครรภ์ที่คลอด อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น การกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด อุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนด โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วย รวมถึงผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด นอกจากนี้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานยังก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น และทารกในครรภ์มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว แต่ทั้งนี้อาการดังกล่าวพบในผู้ป่วยเพียง 3 ราย (ร้อยละ 6.52) และเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดส่วนใหญ่มักจะคลอดเมื่อเกิดภาวะนี้ ทำให้กลุ่มตัวอย่างในการวิจัย ซึ่งต้องการผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าวหายไปมีไม่มากนัก ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกรูปแบบการวิจัยเป็นแบบศึกษาทั้งไปข้างหน้าและย้อนหลัง (Historical Cohort Study) เพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างมากพอสำหรับการศึกษา ซึ่งการเก็บข้อมูลย้อนหลังในส่วนของข้อมูลด้านประสิทธิผลมีการบันทึกไว้ครบถ้วน แต่ข้อมูลด้านความปลอดภัยบางส่วนไม่ได้บันทึกไว้ เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยบางราย ดังนั้นข้อมูลด้านความปลอดภัยที่พบในการศึกษานี้ครั้งนี้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง
2. ขนาดยาเทอรับูทาลีนที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 4 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้ในประเทศไทย แต่ขนาดยาดังกล่าวต่ำกว่าที่ใช้ในการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งใช้ขนาด 5-10 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง ดังนั้นข้อมูลการวิจัยนี้จึงสามารถใช้อ้างอิงในกรณีที่ย้ำยาเทอรับูทาลีนขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เท่านั้น
3. ขนาดยาเทอรับูทาลีนที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 4 ครั้ง โดยไม่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับการรักษา
4. ผู้ป่วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในการวิจัยนี้ วินิจฉัยจากจำนวนครั้งของการหดตัวของมดลูกอย่างน้อย 4 ครั้งใน 20 นาที หรือ 8 ครั้งใน 60 นาที โดยที่ผู้ป่วยอาจไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกหรือไม่มีการขยายตัวของปากมดลูกร่วมด้วย ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของแต่ละโรงพยาบาลอาจมีความแตกต่างกัน ดังนั้นข้อมูลการวิจัยนี้จึงสามารถใช้อ้างอิงในกรณีที่ผู้ป่วยมีการหดตัวของมดลูกอย่างน้อย 4 ครั้งใน 20 นาที หรือ 8 ครั้งใน 60 นาที โดยที่ผู้ป่วยอาจไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกหรือไม่มีการขยายตัวของปากมดลูกร่วมด้วย เท่านั้น
5. จากจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 91 รายซึ่งมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 28-35 สัปดาห์ พบผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ในกลุ่มศึกษาเพียง 8 รายและในกลุ่มควบคุมเพียง 10 ราย ดังนั้นการเปรียบเทียบโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ จึงมีจำนวนตัวอย่างไม่มากนัก

6. จากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์เพียง 3 ราย ซึ่งเป็นอาการที่ไม่รุนแรงและผู้ป่วยไม่ได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยดังนั้นจึงผู้วิจัยจึงมิได้ขอให้มีการประเมินซ้ำจากบุคลากรทางการแพทย์ท่านอื่น

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังร่วมกับการเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ดังนั้นข้อมูลด้านความปลอดภัยที่รวบรวมได้ เช่น ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จึงอาจต่ำกว่าความเป็นจริง ดังนั้นหากต้องการข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ถูกต้องตรงตามความจริงมากขึ้นควรทำการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าต่อไป
2. ในแต่ละโรงพยาบาลควรทำการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของการให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับแพทย์ในการวางแผนการรักษา เนื่องจากแนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดของแต่ละโรงพยาบาลมีความแตกต่างกัน
3. การศึกษาประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดครั้งต่อไปควรมีการปรับขนาดยาเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจให้อยู่ในช่วง 90-120 ครั้งต่อนาที ซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงดังกล่าวเป็นดัชนีชี้วัดระดับยาในเลือดที่เหมาะสมสำหรับการรักษา (40)
4. การศึกษาประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดครั้งต่อไป ควรทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์หรือน้อยกว่า 30 สัปดาห์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์ไม่มากนัก ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาของ Lewis และ คณะ (16) พบว่ายาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานสามารถเพิ่มโอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ และอายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์
5. การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาควรมีการประเมินซ้ำโดยบุคลากรทางการแพทย์ท่านอื่น (second opinion)

รายการอ้างอิง

- [1] อนุวัฒน์ สุตันทวิบูลย์. การเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด. ใน มานี ปิยะอนันต์, ชาญชัย วันทนาศิริ และประเสริฐ ศันสนีย์วิทย์กุล (บรรณาธิการ), ตำราสูติศาสตร์, หน้า 247-255. กรุงเทพมหานคร: พี.เอ.ลีฟวิ่ง, 2548.
- [2] ชีระพงศ์ เจริญวิทย์. การเจ็บครรภ์และการคลอดก่อนกำหนด. ใน สมชัย นิรุตติศาสตร์ และคนอื่นๆ (บรรณาธิการ), แนวทางเวชปฏิบัติทางสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, หน้า 39-48. กรุงเทพมหานคร: คอนเซ็ปท์ เมดิคัล, 2549.
- [3] Norwitz, E., and Schorge, J. Obstetrics & gynaecology at a glance. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006.
- [4] ประเสริฐ ศันสนีย์วิทย์กุล. การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด. ใน วิทยา ถิฐาพันธ์ และ วิบูล พรรณฉวีตะดิลก (บรรณาธิการ), เวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์, หน้า 249-256. กรุงเทพมหานคร: ยูเนี่ยน ครีเอชั่น, 2544.
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin : Management of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet 82 (July 2003): 127-135.
- [6] Morrison, J., and Ravikumar, N. Prevention of preterm labor. In N. Jane and G. Ian (eds.), Preterm labor managing risk in clinical practice, pp. 161-163. New York: Cambridge University Press, 2005.
- [7] วิรัช วิศวสุขมงคล. ภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์. ใน ชีระพงศ์ เจริญวิทย์ และคนอื่นๆ (บรรณาธิการ), สูติศาสตร์, หน้า 318-327. กรุงเทพมหานคร: โอ.เอส.พรินติ้ง เฮาส์, 2549.
- [8] Caughey, A. B., and Parer, J. T. Tocolysis with beta-adrenergic receptor agonists. Seminars in perinatology 25 (August 2001): 248-255.
- [9] Lam, F., and Gill, P. B-agonist tocolytic therapy. Obstet Gynecol Clin N Am 32 (September 2005): 457-484.
- [10] สาธารณสุข, กระทรวง. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดปัตตานี. คู่มือการดูแลผู้ป่วยทางสูติกรรม จังหวัดปัตตานี. ปัตตานี: สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดปัตตานี, 2547. (เอกสารไม่ตีพิมพ์)
- [11] Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Gilstrap, L. C., and Wenstrom, K. D. (eds.). Williams obstetrics. 22nd ed. New York: Mc Graw-Hill, 2005.
- [12] Goldenberg, R.L. The management of preterm labor. Obstet Gynecol 100 (November 2002): 1020-1037.

- [13] Hannah, M. E. Search for best tocolytic for preterm labour. Lancet 356 (September 2000): 699-700.
- [14] Dodd, J. M., Crowther, C. A., Dare, M. R., and Middleton, P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labor [online]. The Cochrane collaboration, 2006. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/csysrev/articles/CD003924/frame.html>[2007, March 1]
- [15] Sanchez-Ramos, L., Kaunitz, A. M., Gaudier, F. L., and Delke, I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 181 (August 1999): 484-490.
- [16] Lewis, R., Mercer, B. M., Salama, M., Walsh, M. A., and Sibai, B. M. Oral terbutaline after parenteral tocolysis : A randomized double blind placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 175 (October 1996): 834-837.
- [17] Gyetvai, K., Hannah, M., Hodnett, E., and Ohlsson, A. Tocolytics for preterm labor: a systemic review. Obstet Gynecol 94 (November 1999): 869-877.
- [18] Hernandez- Hernandez, D. M., et al. Drug therapy and adverse drug reaction to terbutaline in obstetric patients: a prospective cohort study in hospitalized women [online]. BMC pregnancy childbirth, 2002. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=107840>[2007, March 1]
- [19] Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Drug Information Handbook. 14th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2006-2007.
- [20] Oxorn, H. Human & birth. 5th ed. New York: The McGraw-Hill, 2000.
- [21] ชนพร ศรีบุตร. การพยาบาลมารดาและทารกในครรภ์. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์ดวงกมล, 2543.
- [22] ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ. พจนานุกรมศัพท์การวิจัยและสถิติ. กรุงเทพมหานคร: ด้านสุทธาการพิมพ์, 2550.
- [23] อุ๋นใจ กอนันตกุล, บรรณาธิการ. การตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง. สงขลา: ชานเมืองการพิมพ์, 2549.
- [24] Meis, P. J., et al. The preterm prediction study : Risk factors for indicated preterm births. Am J Obstet Gynecol 178 (March 1998): 562-567.
- [25] Carey, J. C., Klebanoff, M. Metronidazole treatment increased the risk of preterm birth in asymptomatic women with trichomonas. Am J Obstet Gynecol 182 (January 2000): S13.

- [26] Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Bronstein, J., Cutter, G. R., Andrews, W. W., and Menemeyer, S. T. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 84 (July 1994): 131-136.
- [27] Crowther, C. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy [online]. The Cochrane collaboration, 2001. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000110/frame.html>[2007, March 1]
- [28] Stan, C. B. M., Hirsbrunner-Amagbaly, P., and Pfister, R. Hydration for treatment of preterm labour [online]. The Cochrane collaboration, 2002. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003096/frame.html>[2007, March 1]
- [29] พัญญู พันธุ์บุรณะ. การเจ็บครรภ์และการคลอดก่อนกำหนด. ใน ชาญชัย วันทนาศิริ, วิทยา ถิฐาพันธ์, ปราโมทย์ ไพรสวรรณา และ สุนทร อ้อเผ่าพันธุ์ (บรรณาธิการ), เวชศาสตร์ปริกำเนิด, หน้า 57-77. กรุงเทพมหานคร: ยูนิเวนศรีเอชเอ็น, 2550.
- [30] Crowther, C. A., Hiller, J. E., and Doyle, L. W. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour [online]. The Cochrane collaboration, 1998. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000940/frame.html>[2007, March 1]
- [31] Moise, K. J. Jr., Huhta J. C., et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 319 (August 1988): 327-331.
- [32] King, J., Flenady, V., Cole, S., and Thornton, S. Cyclo-oxygenase(COX) inhibitors for treating preterm labour [online]. The Cochrane collaboration, 2005. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001992/frame.html>[2007, March 1]
- [33] Fowlie, P. W., and Davis, P. J. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants [online]. The Cochrane collaboration, 2002. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000174/frame.html>[2007, March 1]
- [34] King, J., Flenady, V., Papatsonis, D. N. M., Dekker, G. A., and Carbonne, B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour [online]. The Cochrane collaboration, 2003. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002255/frame.html>[2007, March 1]

- [35] Hearne, A. E., and Nagey, D. A. Therapeutic agents in preterm labor : tocolytic agents. Clin Obstet Gynecol 43 (December 2000): 787-801.
- [36] Papatsonis, D., Flenady, V., Cloe, S., and Liley, S. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. Obstet Gynecol 110 (July 2007): 180-181.
- [37] Romero, R., et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol 182 (May 2000): 1173-1183.
- [38] Brown, S. M. and Tejani, N. A. Terbutaline sulfate in the prevention of recurrence of premature labor. Obstet Gynecol 57(January 1981): 22-25.
- [39] Parilla, B. V., Dooley, S. L., Minoque, J. P., and Socol, M. L. The efficacy of oral terbutaline after intravenous tocolysis. Am J Obstet Gynecol 169 (October 1993): 965-969.
- [40] How, H. Y., Hughes, S. A., Vogel, R. L., Gall, S. A., and Spinnato, J. A. Oral terbutaline in the outpatient management of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 173 (November 1995): 1518-1522.
- [41] Rust, O. A., Bofill, J. A., Arriola, R. M., and Morrison, J. C. The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. Am J Obstet Gynecol 175 (October 1996): 838-842.
- [42] Caritis, S. Adverse effects of tocolytic therapy. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112 (March 2005): 74-78.
- [43] Benedetti, T. J. Maternal complications of parenteral sympatomimetic therapy for premature labor. Am J Obstet Gynecol 145 (January 1983): 1-6.
- [44] Ananth, C. V., Misra, D. P., Demissie, K., and Smulian, J. C. Rates of preterm delivery among Black women and White women in the United States over two decades : an age-period-cohort analysis. Am J Epidemiol 154 (October 2001): 657-665.
- [45] Smith, G. C., and Pell, J. P. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. British Medical Journal 323 (September 2001): 476-480.
- [46] Mercer, B. M., Ahokas, R. A., and Beazley, D. Cortisol, ACTG and psychosocial stress in women at high risk for preterm birth. Am J Obstet Gynecol 187 (February 2002): S72.

- [47] Goldenberg, R. L., et al. Medical, psychosocial and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. Am J Obstet Gynecol 175 (November 1996): 1317-1324.
- [48] Kristensen, J., Langhoff-Roos, J., and Kristensen, F. B. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. Obstet Gynecol 86 (November 1995): 800-804.
- [49] Adams, M. M., Elam-Evans, L. D., Wilson, H. G., and Gilbertz, D. A. Rates and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA 283 (March 2000): 1591-1596.
- [50] Bloom, S. L., et al. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol 98 (September 2001): 379-385.
- [51] Goldenberg, R. L., Mayberry, S. K., Copper, R. L., Dubard, M. B., and Hauth, J. C. Pregnancy outcome following a second-trimester loss. Obstet Gynecol 81 (March 1993): 444-446.
- [52] Zhou, W., Sorensen, H. T., and Olsen, J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. Obstet Gynecol 94 (December 1999): 948-953.
- [53] Gardner, M. O., Goldenberg, R. L., Cliver, S. P., Tucker, J. M., Nelson, K. G., and Copper, R. L. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. Obstet Gynecol 85 (April 1995): 553-557.
- [54] Joseph, K. S., Allen, A. C., Dodds, L., Vincer, M. J., and Armson, B. A. Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. Obstet Gynecol 98 (July 2001): 57-64.
- [55] Meis, P. J., et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: II. Indicated and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 173 (August 1995): 597-602.
- [56] Romero, R., and Mercer, M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 31 (September 1988): 553-584.
- [57] Leitich, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., Kaider, A., Egarter, C., and Husslein, P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 189 (July 2003): 139-147.
- [58] Ernest, J. M., and Wasilauskas, B. Capnocytophaga in the amniotic fluid of a women in preterm labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol 153 (November 1985): 648-649.

- [59] Wallace, R. J. Capnocytophaga on the fetal surface of the placenta of a patient with ruptured membranes at 39 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 155 (July 1986): 228-229.
- [60] Offenbacher, S., et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontal 67 (October 1996): 1103-1113.
- [61] Goepfert, A. R., et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 104 (October 2004): 777-783.
- [62] Jeffcoat, M. K., et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. J Periodontal 74 (August 2003): 1214-1218.
- [63] Mercer, B. M., et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. Am J Obstet Gynecol 174 (June 1996): 1885-1893.
- [64] เก็จกนก แก่นบุญ และเรวดี ธรรมอุปกรณ์. การใช้ยาเทอร์บูทาลีนเพื่อยับยั้งการหดตัวของมดลูกในผู้ป่วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 21 (ธันวาคม 2550): 269-274.
- [65] อรุณ จิรวัดน์กุล. ชีวนิติสำหรับงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ. 2nd ed. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา, 2548.
- [66] Dawson, B., and Trapp, R. Basic&clinical biostatistics. 3rd ed. Newyork: The McGraw-Hill, 2001.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกประวัติผู้ป่วยและข้อมูลการคลอด เลขที่

Admission Date Discharge Date อายุปี อายุครรภ์สัปดาห์
 ครรภ์ที่ ศาสนา น้ำหนัก กก. ส่วนสูง ซม. โทรศัพท์

อาชีพ แม่บ้าน รับราชการ ค้าขาย รับจ้าง
 ทำสวน อื่นๆ

การศึกษา ไม่ได้เรียน ประถมศึกษา มัธยมศึกษาตอนต้น
 มัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช. อนุปริญญา/ปวส.
 ปริญญาตรี อื่นๆ

ประวัติการเจ็บป่วย ประวัติการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
 ประวัติการคลอดก่อนกำหนด
 ประวัติการผ่าตัดคลอด
 โรคประจำตัว.....
 อื่นๆ

ภาวะแทรกซ้อน

Medication Data

1. กลุ่มศึกษา : วันที่ได้รับ Terbutaline tab dose แรก เวลา
 กลุ่มควบคุม : วันที่ได้รับ Terbutaline SC dose สุดท้าย เวลา
 [เมื่อบวกเวลา 4 ชม. เท่ากับ วันที่ เวลา]
2. ยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย

.....

ข้อมูลด้านประสิทธิผล

ก่อนคลอด

- กลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการหดรัดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้น
วัน..... เวลา
- กลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของ
ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
วัน..... เวลา

การคลอด

1. วันที่คลอด เวลา
2. สาเหตุการคลอด
3. ภาวะแทรกซ้อน
4. อายุครรภ์ที่คลอด สัปดาห์
5. อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดวัน
6. ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด
 - น้ำหนักทารกแรกคลอด..... กรัม
 - APGAR Score ที่เวลา 1 และ 5 นาที หลังคลอด
 - มีภาวะหายใจลำบาก
 - มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่
 - ทารกเข้ารับการรักษาในหออภิบาลเด็กก่อน
(สาเหตุ.....)
 - ทารกเสียชีวิต

ภาคผนวก ข

แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่าสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonists) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด(หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อนในการได้รับยาก่อนๆหรือไม่	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
รวม				

ระดับคะแนน: คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9

ใช่แน่นอน (Definite)

คะแนนเท่ากับ 5-8

น่าจะใช่ (Probable)

คะแนนเท่ากับ 1-4

อาจจะใช่ (Possible)

คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0

ไม่น่าจะใช่ (Doubtful)

ลงชื่อ ผู้ประเมิน

วันที่

ภาคผนวก ค

ข้อมูลสำหรับให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

1. ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
2. อาการเจ็บครรภ์จริงและเจ็บครรภ์เตือน
3. สาเหตุการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
4. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
5. การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
6. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน
7. ข้อควรปฏิบัติเพื่อลดความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด
8. อาการผิดปกติที่สตรีมีครรภ์ต้องมาตรวจก่อนกำหนดนัดหมาย

หมายเหตุ : ข้อมูลที่ 1-8 ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน (Discharge counseling)

ข้อมูลที่ 6-8 ทบทวนความรู้ให้ผู้ป่วยทุก 1 สัปดาห์ (Follow up)

ข้อมูลจำเป็นสำหรับเภสัชกรผู้ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย

1. การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
2. สาเหตุการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
3. การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
4. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์บูทาลีน
5. หลักเกณฑ์ในการพิจารณาให้ยาขับยั้งการหดตัวของมดลูก
6. ข้อห้ามใช้ของยาเทอร์บูทาลีน
7. อาหารสำหรับสตรีมีครรภ์
8. ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในระหว่างตั้งครรภ์ : คลื่นไส้ อาเจียน, กรวยไตอักเสบ, ท้องอืด อาหารไม่ย่อย แสบร้อนในอก, เวียนศีรษะ และเป็นลม, หลอดโลหิตดำพองขอด, อาการคันผิวหนัง, ตะคริว, อาการบวม, ตกขาว และ ริดสีดวงทวาร

ข้อมูลสำหรับให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด หมายถึง การเจ็บครรภ์คลอดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 28 ไปจนก่อนครบสัปดาห์ที่ 37 (นับจากวันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย)

อาการเจ็บครรภ์จริงและเจ็บครรภ์เตือน (7)

อาการ	เจ็บครรภ์จริง	เจ็บครรภ์เตือน
การหดตัวของมดลูก	สม่ำเสมอ ระยะห่างสั้นลงเรื่อยๆ ความรุนแรงเพิ่มขึ้น	ไม่สม่ำเสมอ ระยะห่างยาวนานและไม่สั้นลง ความรุนแรงเท่าเดิม หรือลดลง
บริเวณที่เจ็บ	หลังหรือหน้าท้อง	ท้องน้อยเป็นส่วนใหญ่
ปากมดลูก	มีการเปิดขยายมากขึ้น	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

สาเหตุ : ส่วนมากแล้วจะไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดและมีโอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไป นอกจากนี้อาจเกิดจากหลายๆสาเหตุร่วมกันได้ ซึ่งปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนต่างๆขณะตั้งครรภ์ การติดเชื้อ สุขภาพของมารดา เป็นต้น (7)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด (1)

1. มีประวัติการคลอดก่อนกำหนด
2. มีประวัติการใช้สารเสพติด การสูบบุหรี่ และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
3. มีประวัติเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดในช่วงที่ตั้งครรภ์
4. การตั้งครรภ์แฝด

การดูแลรักษา

1. การนอนพัก
2. การให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก เช่น ยาเทอร์บูทาลีน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น อาการคันกระตุก เจ็บหน้าอก คลื่นไส้ ปวดศีรษะ เป็นต้น หากเกิดอาการดังกล่าวให้ผู้ป่วยงดยามื้อถัดไปแล้วสังเกตว่าอาการดังกล่าวหายไปหรือไม่ หากอาการไม่หายไปให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ แต่ถ้าอาการหายไปให้ผู้ป่วยรับประทานยามื้อถัดไปตามปกติ

ข้อควรปฏิบัติเพื่อลดความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด (21)

1. เข้ารับบริการฝากครรภ์อย่างสม่ำเสมอตามที่แพทย์นัด
2. งดการสูบบุหรี่และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
3. การพักผ่อนให้เพียงพอ : การพักผ่อนทั้งทางร่างกายและจิตใจมีความสำคัญมากสตรีมีครรภ์ทุกรายควรได้นอนพักผ่อนในตอนกลางวันทุกวันร่วมกับการยกขาสูง โดยเอาหมอนหนุนรองปลายเท้าไว้ สิ่งแวดล้อมในการพักผ่อนควรจัดให้ปลอดโปร่ง อากาศถ่ายเทได้สะดวก
4. การออกกำลังกาย : การออกกำลังกายที่ดีที่สุด คือ การเดินเล่นในที่ที่อากาศบริสุทธิ์แต่ทั้งนี้ก็มีข้อยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดการแท้ง หรือการคลอดก่อนกำหนด ควรจำกัดการออกกำลังกายอยู่เพียงการทำงานบ้านเท่านั้นและไม่ควรยกหรือถือของหนัก
5. การร่วมประเวณี : ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดควรงดการร่วมประเวณี
6. ดื่มน้ำให้เพียงพอ วันละ 8-10 แก้วรวมทั้งรับประทานอาหารที่มีกากใย เช่น ผักและผลไม้ เพื่อป้องกันท้องผูก

อาการผิดปกติที่สตรีมีครรภ์ต้องมาตรวจก่อนกำหนดนัดหมาย (21)

1. น้ำคร่ำเดินก่อนกำหนด
2. เลือดออกทางช่องคลอดหรือตกขาวมากผิดปกติ
3. เจ็บครรภ์หรือมดลูกหดตัวแข็งถี่ผิดปกติ
4. คลื่นไส้ อาเจียนมากผิดปกติ
5. ปวดศีรษะมากหรือปวดต่อเนื่อง ตามัว หรือจุกเสียดยอดอก
6. ปัสสาวะน้อยกว่าปกติมาก อาการแสบขณะถ่ายปัสสาวะหรือปวดเมื่อถ่ายปัสสาวะสุด
7. บวม หรือพบว่ามีน้ำหนักเพิ่มมากกว่าครึ่งกิโลกรัมต่อสัปดาห์เมื่อชั่งน้ำหนักเองที่บ้าน
8. ทารกในครรภ์คืบน้อยลงหรือไม่คืบ
9. มีไข้หรือมีความผิดปกติทางระบบอื่นๆ

ข้อมูลจำเป็นสำหรับเภสัชกรผู้ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด คือ มีการหดตัวของมดลูกอย่างน้อย 4 ครั้ง ใน 20 นาที หรือ 8 ครั้งใน 60 นาที

สาเหตุ (Etiology) (7)

ส่วนมากแล้วจะไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดและมีโอกาสเกิดซ้ำในครรภ์ถัดไป นอกจากนี้อาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกันได้ ปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีดังต่อไปนี้

1. ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์

ในปี พ.ศ. 2541 NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network ได้สรุปจากการศึกษาสาเหตุการคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ไว้ถึงภาวะต่างๆดังนี้

- 1.1 ครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)
- 1.2 ทารกอยู่ในภาวะขาดออกซิเจน (fetal distress)
- 1.3 ทารกโตช้าในครรภ์ (fetal growth restriction)
- 1.4 รกลอกตัวก่อนกำหนด (placental abruption)
- 1.5 ทารกตายในครรภ์
- 1.6 รกเกาะต่ำ
- 1.7 ทารกพิการแต่กำเนิด
- 1.8 การติดเชื้อที่ปากมดลูก : แม้จะมีรายงานพบว่า มารดาที่มีการติดเชื้อทริโคโมแนส (trichomonas) ที่ปากมดลูกจะมีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดถึง ร้อยละ 30 แต่อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2000 NICHD ได้สรุปว่ายังไม่มีความจำเป็นที่จะต้องทำการตรวจหาเชื้อทริโคโมแนส และแคนดิดา(candida) เนื่องจากแม้ว่าจะตรวจพบและให้การรักษาแต่โอกาสคลอดก่อนกำหนดก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
- 1.9 ครรภ์แฝดและครรภ์แฝดน้ำ ทำให้มดลูกขยายตัวมาก
- 1.10 ตัวมดลูกผิดปกติ
- 1.11 การบาดเจ็บจากการคลอดหรือผ่าตัดที่บริเวณปากมดลูก
- 1.12 การตั้งครรภ์ที่ห้วงคุมกำเนิดอยู่ในโพรงมดลูก พบว่าประมาณร้อยละ 72 จะเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และอาจพบร่วมกับถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ได้

2. การใช้ชีวิตส่วนตัวของสตรีมีครรภ์ เช่น ความไม่สบายมีบุตร การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ การขาดการฝากครรภ์ ไม่เพียงแต่จะก่อให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดแต่ยังมีผลต่อความผิดปกติในสมองของทารกด้วย การสูบบุหรี่ มารดาอายุน้อย ตัวเตี้ย รวมทั้งอาชีพของสตรีมีครรภ์ เหล่านี้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดได้ มีรายงานว่าความเครียด ความวิตกกังวลมีผลทำให้สตรีมีครรภ์คลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น
3. เศรษฐฐานะที่ยากจน มีผลให้สุขภาพของสตรีมีครรภ์ไม่ดี อาจจะมีภาวะทุพโภชนาการ รวมทั้งมีการพักผ่อนที่ไม่เพียงพอ
4. พันธุกรรม พบว่าหากมีพันธุกรรมในครอบครัวอาจมีผลต่อการคลอดก่อนกำหนดได้
5. การติดเชื้อในน้ำคร่ำ พบว่ามีการติดเชื้อในน้ำคร่ำในสตรีมีครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดโดยที่อาจไม่พบว่ามีประวัติการแตกของถุงน้ำคร่ำ

การดูแลรักษา (Treatment)

1. การนอนพัก
2. การให้ยาระงับการหดตัวของมดลูก (tocolytic agents)

Acute Therapy : เทอร์บูทาลีน 0.25 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 10 นาที ตามด้วย เทอร์บูทาลีน 2 มิลลิกรัมเจือจางใน 5%D/W 100 มิลลิลิตรหยดเข้าหลอดเลือดดำในอัตรา 10-30 ไมโครดรอป/นาที จากนั้นจะให้เทอร์บูทาลีน 0.25 มิลลิกรัมฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง

Maintenance Therapy : ให้เทอร์บูทาลีนขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร เข้า-เที่ยง-เย็น-ก่อนนอน หรือไม่ให้ยา

หลักเกณฑ์ในการพิจารณาให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก มีดังต่อไปนี้ (1)

1. ไม่มีข้อห้ามต่อการให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก
2. ไม่มีภาวะที่จำเป็นต้องยุติการตั้งครรภ์
3. สุขภาพของทารกในครรภ์อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่มีภาวะขาดออกซิเจนหรือมีการเจริญเติบโตช้าของทารกในครรภ์ และไม่มีความพิการแต่กำเนิด หรือมีความผิดปกติของโครโมโซมในทารก
4. ปากมดลูกเปิดน้อยกว่า 3-4 เซนติเมตร
5. อายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์
6. ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด

ข้อห้ามใช้ (contraindication) (1)

1. ผู้ป่วยที่มีการเต้นของหัวใจผิดปกติ (cardiac arrhythmia)
2. ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตรอยด์เป็นพิษที่ยังควบคุมอาการไม่ได้
4. ผู้ป่วยภาวะโลหิตจางที่มีอาการรุนแรง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่อสตรีมีครรภ์ (1)

1. cardiopulmonary effect

ยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists จะมีผลข้างเคียงจากการออกฤทธิ์ของยาในตำแหน่ง beta1-receptor ที่อยู่ในส่วนของหัวใจ ฤทธิ์ของยาจะกระตุ้นให้หัวใจทำงานเร็วขึ้น ซึ่พจรเต้นเร็วขึ้น หรือเต้นไม่เป็นจังหวะ นอกจากนี้ อาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหรือน้ำคั่งในปอด (pulmonary edema)

2. metabolic effect

2.1 ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)

ภาวะดังกล่าวเกิดจากการออกฤทธิ์ของยาที่กระตุ้นตับอ่อนของสตรีมีครรภ์ให้หลั่งสารกลูคาگونออกมาเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดกระบวนการแตกตัวของไกลโคเจนในตับเป็นกลูโคส (glycogenolysis) และการสังเคราะห์กลูโคสโดยตับและไต (gluconeogenesis) เพิ่มมากขึ้น ดังนั้น สตรีมีครรภ์ที่มีภาวะเบาหวานแทรกซ้อนจำเป็นต้องได้รับการเฝ้าระวังระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะๆ

2.2 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia)

ภาวะดังกล่าวเกิดจากการที่โพแทสเซียมในเลือดเคลื่อนเข้าไปอยู่ภายในเซลล์มากขึ้นในกรณีที่ระดับความเข้มข้นต่ำกว่า 2.5 มิลลิอิกวิวาเลนซ์ต่อลิตรจึงจะพิจารณาให้โพแทสเซียมทดแทน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่อทารกในครรภ์ (1)

มีรายงานว่ายาเทอร์บูทาลีนมีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจของทารกเพิ่มมากขึ้นตั้งแต่ 1-9 ครั้งต่อนาที นอกจากนี้ อาจทำให้เกิดภาวะตัวเหลืองและความดันโลหิตต่ำหลังคลอด

อาหารสำหรับสตรีมีครรภ์ (21)

1. โปรตีน ต้องการเพิ่มขึ้นประมาณ 1.5 เท่า ของความต้องการของคนปกติคือประมาณวันละ 1.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทั้งนี้เพราะร่างกายจะนำโปรตีนไปสร้างรกและทารกในครรภ์ ต้องการโปรตีนเพื่อสร้างอวัยวะต่างๆ

2. ผักและผลไม้ มีประโยชน์มากช่วยให้การขับถ่ายอุจจาระดีขึ้น

3. แร่ธาตุต่างๆที่จำเป็นได้แก่

3.1 แคลเซียมและฟอสฟอรัส ควรได้รับประมาณ 1-1.5 กรัมต่อวันเพื่อให้เพียงพอแก่ทารกในการนำไปสร้างเสริมโครงร่างของร่างกาย ถ้ามารดาได้รับแคลเซียมและฟอสฟอรัส น้อย จะมีผลให้มารดา ฟันผุ ฟันโยก ฟันหลุด หรือเป็นตะคริว อาหารที่มีแคลเซียมและฟอสฟอรัส ได้แก่ นม

3.2 ธาตุเหล็ก ในระยะปลายของการตั้งครรภ์ สตรีมีครรภ์มักจะขาดธาตุเหล็กเนื่องจากทารกต้องนำไปสร้างเม็ดโลหิตและกล้ามเนื้อ นอกจากนั้นทารกต้องการสะสมธาตุเหล็กไว้ในร่างกายก่อนคลอด เพื่อสร้างเม็ดโลหิตในระยะ 2-3 เดือนหลังคลอด ถ้ามารดาได้รับธาตุเหล็กไม่เพียงพอจะเกิดภาวะโลหิตจาง อาหารที่มีธาตุเหล็ก ได้แก่ เนื้อสัตว์ เครื่องในสัตว์ และอาหารทะเล

3.3 ไอโอดีน ร่างกายต้องการนำไปช่วยในการเผาผลาญอาหาร เพราะในระยะตั้งครรภ์ อัตราการเผาผลาญอาหารจะเพิ่มขึ้นจะเห็นได้จากบางรายต่อมไทรอยด์จะโตขึ้นเล็กน้อย อาหารที่มีไอโอดีน ได้แก่ อาหารทะเล

3.4 วิตามินทุกชนิด อาหารที่มีวิตามิน ได้แก่ ผัก และผลไม้โดยควรรับประทานให้หลากหลายชนิด

4. น้ำ อย่างน้อย 8-10 แก้วต่อวัน ไม่น้อยกว่า 6 แก้ว ยกเว้นในรายที่ต้องจำกัดน้ำ

หมายเหตุ : อาหารที่ควรงดเว้น คือ ยาสูบ เหล้า น้ำชา กาแฟ อาหารที่ไม่มีประโยชน์ เช่น ขนมหงอก

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในระหว่างตั้งครรภ์ (21)

1. คลื่นไส้ อาเจียน มักเกิดในระยะแรกของการตั้งครรภ์ (สัปดาห์ที่ 4-6) เป็นอาการหนึ่งของกลุ่มอาการแพ้ท้อง แต่หากเกิดใน สัปดาห์ที่ 12 – 16 ขึ้นไป ควรนึกถึงภาวะอื่น เช่น อาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร หรือการอักเสบของทางเดินปัสสาวะ

ข้อควรปฏิบัติ : สำหรับสตรีมีครรภ์ที่มีอาการแพ้ท้องธรรมดา

- ดื่มเครื่องดื่มอุ่นๆ ประมาณครึ่งถ้วย ดื่มน้ำชา ทานที่หลังตื่นนอน เช่น โยเกิร์ต หรือนม แล้วนอนต่อไปประมาณ 15 นาที ก่อนลุกขึ้นปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน
- รับประทานอาหารที่ย่อยง่าย เช่น ขนมปังต่างๆ งาคั่วทอด อาหารที่มีไขมันมาก ไม่ควรดื่มน้ำระหว่างรับประทานอาหาร
- ควรรับประทานอาหารมีไขมันน้อยๆ แต่ควรเพิ่มมื้ออาหารอาจจะเป็นวันละ 6-8 มื้อ
- ป้องกันมิให้ท้องผูก
- หากอาการไม่ดีขึ้นอาจปรึกษาแพทย์เพื่อให้ยาลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน

2. กรวยไตอักเสบ

อาการ ไข้ หนาวสั่น ชีพจรเต้นเร็ว คลื่นไส้ อาเจียน กดเจ็บบริเวณชายโครงและกระดูกสันหลัง ถ่ายปัสสาวะบ่อย หากพบสตรีมีครรภ์ที่มีอาการดังกล่าวต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล

3. ท้องอืด อาหารไม่ย่อย แสบร้อนในอก

อาการ เรอเปรี้ยว แสบร้อนในคอ และร้อนในอก

- ข้อควรปฏิบัติ
- รับประทานอาหารที่ย่อยง่าย งคอาหารรสจัด
 - เมื่อมีอาหารร้อนในอกควรดื่มน้ำอุ่น
 - ปรึกษาแพทย์เพื่อรับการรักษา

4. เวียนศีรษะ และเป็นลม

ข้อควรปฏิบัติ - ควรนอนพัก หรือนั่งและก้มศีรษะต่ำลง ถ้าอาการเป็นลมเกิดขึ้นบ่อยๆ ควรให้แพทย์ตรวจโลหิต เพื่อวินิจฉัยโรคโลหิตจาง

5. หลอดโลหิตดำพองขาด

- ข้อควรปฏิบัติ
- ไม่ควรยืนหรือเดินเป็นเวลานาน
 - นอนยกเท้าสูงวันละหลายๆ ครั้ง โดยเฉพาะเวลาบ่ายหรือเย็นประมาณ 5-10 นาที
 - ใ้ Elastic bandage

6. อาการบวม

อาการ บวมบริเวณขา จะพบในระยะปลายของการตั้งครรภ์ อาการบวมที่เกิดจากการนั่งหรือยืนในท่าเดียวเป็นเวลานาน หากได้พักและยกปลายเท้าขึ้นสูง อาการบวมจะหายไปตัวเอง แต่ถ้าอาการบวมนั้นปรากฏอยู่นานหรือบวมทั่วร่างกาย ควรปรึกษาแพทย์

7. อาการคันผิวหนัง

- ข้อควรปฏิบัติ
- ดูแลความสะอาดของผิวหนัง
 - ใส่เสื้อผ้าที่ไม่ระคายเคือง
 - ไม่ควรเกา และควรตัดเล็บมือให้สั้น
 - ใช้ครีมทาผิวหนัง เพื่อให้เกิดความชุ่มชื้น
 - ควรซักประวัติเพื่อแยกภาวะเบาหวาน

8. ตะคริว

สาเหตุ ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากร่างกายได้รับฟอสฟอรัสมากและขาดแคลเซียม

- ข้อควรปฏิบัติ
- ให้เกลือแคลเซียมซึ่งปราศจากฟอสฟอรัส

9. ตกขาว

- ข้อควรปฏิบัติ
- รักษาความสะอาดบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์
 - สังเกตสี กลิ่น ว่าผิดปกติหรือไม่ ซึ่งอาจเป็นอาการแสดงของการติดเชื้อ

10. รีดสีดวงทวาร

- ข้อควรปฏิบัติ
- ให้แนะนำเรื่องอาหาร และระมัดระวังไม่ให้ท้องผูก ฝึกการขับถ่ายให้เป็นเวลา
 - ทำท่านอนตะแคงข้างและฝึกขมิบก้นบ่อยๆ อาจช่วยลดการคั่งของเลือดได้
 - ไม่ควรซื้อยาระบายมารับประทานเองหรือทำการสวนอุจจาระเอง ควรมาพบแพทย์

ภาคผนวก ง

ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครผู้เข้าร่วมการวิจัย
(Patient or Participant Information Sheet)

ชื่อโครงการศึกษาวิจัยเรื่อง	ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
ผู้รับผิดชอบการวิจัย	นางสาวเก็จกนก แก่นบุญ นิสิตปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมี รองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์ เป็นอาจารย์ที่ปรึกษา
หน่วยงานที่ทำการศึกษาวิจัย	โครงการวิจัยนี้เป็นวิทยานิพนธ์ระดับมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ (สามารถติดต่อได้ 24 ชั่วโมง)	089-6881398

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย เรื่อง ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานสำหรับการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยนี้ ท่านจำเป็นต้องเข้าใจความเสี่ยงและประโยชน์ต่างๆรวมทั้งสิ่งที่คาดหวังจากท่านในฐานะที่เป็นผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย ขั้นตอนนี้เป็น “กระบวนการให้คำยินยอม” ผู้วิจัยขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ กรุณาอ่านข้อมูลต่อไปด้วยความรอบคอบ และสอบถามถึงข้อสงสัยต่างๆ โดยไม่ลังเล

1. บทนำ

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแล้ว อาจเกิดการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดได้อีก ดังนั้นแพทย์จึงมักให้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานไปกินต่อบ้านเพื่อป้องกันการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด แต่จากการศึกษาพบว่า การให้ยาเทอร์บูทาลินไปกินต่อบ้านให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการไม่ให้ยา ซึ่งแนวทางการรักษาผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดยังไม่มีการกำหนดแน่ชัด ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีแนวทางการรักษา 2 แนวทาง คือ การให้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานไปกินต่อบ้านกับการไม่ให้ยา จากเหตุผลดังกล่าวผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานในผู้ป่วย

หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ให้น้ำ เพื่อนำผลการรักษาที่ได้มาใช้เป็นแนวทางวางแผนการรักษาในผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดอย่างเหมาะสมต่อไป

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา
2. เปรียบเทียบความปลอดภัยของการได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดกับการไม่ได้รับยา
3. ศึกษาปัจจัยทำนายการคลอดก่อนกำหนดของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

3. วิธีการศึกษา

3.1 การศึกษาไปข้างหน้า

- (1) คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย
- (2) ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยแก่ผู้ป่วยและให้ผู้ป่วยเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- (3) บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยในรูปแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยและข้อมูลการคลอด
- (4) ติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมซึ่งผู้ป่วยกลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน 2.5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้งต่อเนื่อง หลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทาน
- (5) ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจะได้รับยาเทอร์บูทาลินชนิดรับประทานเมื่อแรกหลังการฉีดยาเทอร์บูทาลินเข้าใต้ผิวหนังครั้งสุดท้าย 4 ชั่วโมง
- (6) เกสซกรจ่ายยาให้ผู้ป่วยและให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยทุกรายก่อนกลับบ้าน โดยเน้นย้ำให้ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทราบถึงความสำคัญของการรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง
- (7) ประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา รวมถึงติดตามความร่วมมือในการใช้ยาและทบทวนความรู้ให้ผู้ป่วย ทุก 1 สัปดาห์ในวันที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด หรือเกสซกรติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ในกรณีที่ผู้ป่วยฝากครรภ์ที่คลินิก หรือแพทย์นัดผู้ป่วยนานกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์
- (8) การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาจะประเมินทั้งในแง่ปริมาณยาที่รับประทานและเวลาที่รับประทาน โดยจะประเมินจากการสอบถามผู้ป่วยและการนับเม็ดยา

หากผู้ป่วยรับประทานยาอย่างสม่ำเสมออย่างน้อยร้อยละ 80 ถือว่าผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยา

- (9) ประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาเมื่อผู้ป่วยกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล และเมื่อผู้ป่วยคลอด
- (10) ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แพทย์จะรักษาผู้ป่วยโดยการฉีดยาเทออร์บูทาลีนขนาด 0.25 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำตามด้วยการหยดยาเทออร์บูทาลีนขนาด 2 มิลลิกรัมซึ่งเจือจางในสารละลาย 5% Dextrose in water ปริมาณ 100 มิลลิลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนหมดทุกหยด การหดตัว จากนั้นจะฉีดยาเทออร์บูทาลีนเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 0.25 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง และ เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าวหายไปแล้วให้ผู้ป่วยกลับเข้าเป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุมตามเดิม โดยจะใช้ข้อมูลจากการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครั้งแรกเป็นหลัก

3.2 การศึกษาย้อนหลัง

- (1) ขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลปัตตานีเพื่อเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยจากเวชระเบียน
- (2) คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย
- (3) บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วย ในแบบบันทึกประวัติผู้ป่วย และข้อมูลการคลอด
- (4) แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ตามแนวทางการรักษาต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ผู้ป่วยได้รับ โดยผู้ป่วยกลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทออร์บูทาลีนชนิดรับประทาน 2.5 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้ง ต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุมคือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเทออร์บูทาลีนชนิดรับประทาน
- (5) ประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา จากข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วย
- (6) ประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาเมื่อผู้ป่วยกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลและเมื่อผู้ป่วยคลอด จากข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วย
- (7) ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แพทย์จะรักษาผู้ป่วยโดยการฉีดยาเทออร์บูทาลีนขนาด 0.25 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำตามด้วยการหยดยาเทออร์บูทาลีนขนาด 2 มิลลิกรัมซึ่งเจือจางในสารละลาย 5%Dextrose in

water ปริมาณ 100 มิลลิลิตรเข้าทางหลอดเลือดดำจนมดลูกหยุดการหดตัว จากนั้นจะฉีดยาเทอร์บูทาลีนเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 0.25 มิลลิกรัมทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 ครั้ง และ เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าวหายไปแล้วให้ผู้ป่วยกลับเข้าเป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุมตามเดิม โดยจะใช้ข้อมูลจากการเกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครั้งแรกเป็นหลัก

4. ความเสี่ยง ความไม่สบายและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานไปรับประทานต่อบ้านอาจเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น อาการใจเต้น เจ็บหน้าอก หรือ คลื่นไส้อาเจียน แต่ทั้งนี้อาการดังกล่าวเป็นอาการที่ไม่รุนแรงและมีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อยเนื่องจากขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นขนาดต่ำ

5. ผลประโยชน์ที่อาจจะได้รับ

ท่านจะได้รับคำแนะนำปรึกษาและได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่างที่อาจเกิดขึ้นโดยเภสัชกรผู้รับผิดชอบการวิจัย และสามารถโทรมาสอบถามข้อสงสัยต่างๆจากเภสัชกรได้ตลอด 24 ชั่วโมง

6. ทางเลือกอื่นในการรักษา

-

7. ค่าใช้จ่ายและค่าชดเชย

-

8. เงินชดเชยสำหรับการบาดเจ็บหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น (ที่เกิดจากการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย)

-

9. สิทธิในการถอนตัวออกจากการศึกษาวิจัย

ท่านสามารถปฏิเสธหรือถอนตัวออกจากการวิจัยได้ทุกเวลา และการที่ท่านตัดสินใจที่จะปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาของท่านแต่อย่างใด

10. การรักษาความลับของบันทึกทางการแพทย์ และข้อมูลการศึกษาวิจัย

ผู้วิจัยขอรับรองว่าข้อมูลที่ได้รับจะเก็บเป็นความลับเพื่อประโยชน์ในการวิจัยเท่านั้น

11. การเปิดเผยข้อมูลการศึกษาวิจัย

ข้อมูลการศึกษาวิจัยจากผู้ป่วยทุกรายจะถูกนำมาประมวลผล และจัดทำเป็นวิทยานิพนธ์ระดับมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัยรวมถึงจะนำลงตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการเพื่อเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่สนใจ โดยไม่มีการเปิดเผยรายชื่อหรือข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยแต่ละราย

12. การสอบถามข้อสงสัย

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ สามารถสอบถามได้จากผู้รับผิดชอบการวิจัย คือ เกศักรหญิง เกื้อกนก แก่นบุญ หมายเลขโทรศัพท์ 089-6881398 โดยสามารถโทรมาสอบถามได้ตลอด 24 ชั่วโมง

13. การลงนามให้คำยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยนี้ข้าพเจ้า
ได้อ่านเอกสารฉบับนี้แล้ว ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายข้อซักถามและข้อสงสัยต่างๆ โดยไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนเป็นที่เข้าใจดีแล้วและข้าพเจ้าลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความสมัครใจ

ลงนาม (ผู้ให้คำยินยอม)

(.....)

ลงนาม (พยาน)

(.....)

ลงนาม (ผู้วิจัย)

(.....)

วันที่..... เดือน พ.ศ.....

หมายเหตุ 1. ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษามี้อาจไม่สามารถอ่านออกเขียนได้ จะให้ใช้วิธีพิมพ์ลายนิ้วมือ โดยมีพยานลงนาม 2 คน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ.

เกณฑ์การประเมินสภาวะทารกแรกคลอด (APGAR score)

เกณฑ์การประเมินสภาวะทารกแรกคลอดจะประเมินจาก กำลังกล้ามเนื้อแขนและขา (Activity) ชีพจร (Pulse) ปฏิกริยาตอบสนองต่อการกระตุ้น (Grimace) สีผิว (Appearance) และการหายใจ (Respiration)

อาการ	0 คะแนน	1 คะแนน	2 คะแนน
กำลังกล้ามเนื้อแขนขา	ไม่มีแรง	ขยับอแขนขาได้	เคลื่อนไหวได้ดี
ชีพจร	ไม่มี	ต่ำกว่า 100 ครั้ง/นาที	สูงกว่า 100 ครั้ง/นาที
ปฏิกริยาตอบสนองต่อการกระตุ้น	ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น	ตอบสนองต่อการกระตุ้น	ไอ หรือจาม
สีผิว	เขียว หรือซีด	ลำตัวสีชมพู แต่แขนขาเขียวหรือซีด	สีชมพูทั้งตัว
การหายใจ	ไม่มี	ช้า หรือ ไม่สม่ำเสมอ	สม่ำเสมอหรือร้องไห้

ระดับคะแนน : คะแนน 7 - 10

คะแนน 3 - 6

คะแนน 0 - 2

ทารกมีสภาวะปกติ

ทารกอาจจำเป็นต้องได้รับการช่วยชีวิต

ทารกจำเป็นต้องได้รับการช่วยชีวิตทันที

ภาคผนวก ฉ.

ผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Maternal outcome)

เลขที่	กลุ่ม*	อายุครรภ์ (สัปดาห์)	อายุครรภ์คลอด (สัปดาห์)	อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น (วัน)	การกลับเข้ารับรักษา ใน ร.พ.**	ภาวะแทรกซ้อน***
1	1	35	37	16	0	0
2	1	33	37	27	1	0
3	1	31	38	46	2	0
4	1	31	34	25	2	0
5	1	35	37	16	0	0
6	1	33	39	36	0	1
7	1	31	34	26	2	0
8	1	34	37	19	0	0
9	1	34	39	37	0	0
10	1	35	38	23	0	0
11	1	35	36	2	2	2
12	1	31	38	48	0	0
13	1	33	37	33	0	0
14	1	34	36	11	2	0
15	1	32	37	34	0	0
16	1	33	38	32	0	0
17	1	34	37	20	0	0
18	1	33	42	64	0	0
19	1	35	39	29	0	0
20	1	32	41	57	0	0
21	1	35	37	18	0	0
22	1	33	35	10	2	0
23	1	35	36	2	2	0
24	1	32	38	41	0	0
25	1	33	35	18	2	0
26	1	34	37	21	0	0
27	1	32	38	34	0	3
28	1	33	39	47	0	0

เลขที่	กลุ่ม*	อายุ ครรภ์ (สัปดาห์)	อายุครรภ์ คลอด (สัปดาห์)	อายุครรภ์ที่ เพิ่มขึ้น (วัน)	การกลับเข้ารักษา ใน ร.พ.**	ภาวะแทรกซ้อน***
29	1	33	37	30	0	1
30	1	33	38	37	0	0
31	1	33	33	4	2	0
32	1	35	37	15	0	0
33	1	33	37	33	0	0
34	1	35	36	6	2	0
35	1	34	39	37	1	0
36	1	32	38	41	0	0
37	1	31	39	56	0	0
38	1	30	37	51	0	1
39	1	32	38	40	0	0
40	1	32	36	19	2	3
41	1	34	38	26	0	0
42	1	34	39	34	1	0
43	1	32	36	30	2	0
44	1	28	38	69	0	0
45	1	34	41	54	0	0
46	1	28	38	67	0	0
47	2	35	38	20	0	0
48	2	34	40	52	0	0
49	2	30	38	25	0	0
50	2	29	32	28	2	2
51	2	31	31	5	1	2
52	2	34	36	13	2	0
53	2	33	37	29	0	0
54	2	35	37	16	0	0
55	2	33	38	34	0	0
56	2	31	35	29	2	0
57	2	31	37	40	0	0
58	2	33	36	10	2	0
59	2	32	37	38	2	0

เลขที่	กลุ่ม*	อายุ ครรภ์ (สัปดาห์)	อายุครรภ์ คลอด (สัปดาห์)	อายุครรภ์ที่ เพิ่มขึ้น (วัน)	การกลับเข้ารักษา ใน ร.พ.**	ภาวะแทรกซ้อน***
60	2	32	38	39	0	0
61	2	34	39	31	0	0
62	2	33	39	40	0	3
63	2	32	37	33	0	3
64	2	31	32	4	2	3
65	2	34	35	1	2	0
66	2	34	37	26	0	0
67	2	35	37	13	0	0
68	2	32	38	40	0	0
69	2	34	35	2	2	1
70	2	34	36	9	2	0
71	2	33	38	32	0	0
72	2	31	36	36	2	0
73	2	29	37	58	0	0
74	2	32	38	46	0	0
75	2	33	38	38	1	0
76	2	34	37	18	0	0
77	2	30	39	63	0	0
78	2	32	40	56	1	0
79	2	33	35	15	2	0
80	2	35	38	25	0	0
81	2	34	36	16	2	0
82	2	35	37	14	0	0
83	2	30	34	31	2	0
84	2	33	39	42	0	0
85	2	35	39	30	0	0
86	2	35	38	22	0	0
87	2	33	36	18	2	0
88	2	33	36	27	0	1
89	2	33	38	35	0	0
90	2	33	39	43	0	0

เลขที่	กลุ่ม*	อายุ ครรภ์ (สัปดาห์)	อายุครรภ์ คลอด (สัปดาห์)	อายุครรภ์ที่ เพิ่มขึ้น (วัน)	การกลับเข้ารับ ใน ร.พ.**	ภาวะแทรกซ้อน***
91	2	34	38	23	0	0

* กลุ่ม : 1 หมายถึง กลุ่มศึกษา 2 หมายถึง กลุ่มควบคุม

** การกลับเข้ารับในโรงพยาบาล :

- 0 หมายถึง ผู้ป่วยไม่กลับเข้ารับในโรงพยาบาลอีกจนกระทั่งคลอด
- 1 หมายถึง ผู้ป่วยกลับเข้ารับในโรงพยาบาลเนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
- 2 หมายถึง ผู้ป่วยกลับเข้ารับในโรงพยาบาลเนื่องจากการหดตัวของมดลูกเพิ่มขึ้น

*** ภาวะแทรกซ้อน :

- 0 หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์
- 1 หมายถึง ผู้ป่วยตั้งครรภ์แฝด
- 2 หมายถึง ทารกในครรภ์อยู่ในท่าที่ส่วนหน้าเข้าสู่ช่องทางคลอดไม่ใช่ศีรษะแต่เป็น ก้น ขา หรือเข้า
- 3 หมายถึง ผู้ป่วยมีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข.

ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด (Neonatal outcome)

เลขที่	กลุ่ม*	น้ำหนัก (กรัม)	APGAR score ที่เวลา 1 นาที หลังคลอด	APGAR score ที่ เวลา 5 นาที หลัง คลอด	การเข้ารับรักษาใน nursery**	มีภาวะหายใจ ลำบาก***
1	1	2880	9	10	0	0
2	1	2960	9	9	0	0
3	1	2450	9	10	0	0
4	1	2880	9	10	0	0
5	1	3300	9	9	0	0
6	1	2560	8	9	0	0
7	1	2080	9	9	0	0
8	1	2430	5	7	1	1
9	1	3240	9	9	0	0
10	1	3560	9	10	0	0
11	1	3410	9	10	0	0
12	1	2420	8	9	0	0
13	1	3030	9	9	0	0
14	1	3620	9	9	0	0
15	1	1990	9	10	0	0
16	1	2790	9	10	0	0
17	1	3010	7	9	0	0
18	1	3050	9	9	0	0
19	1	3080	9	10	0	0
20	1	2780	9	10	0	0
21	1	2970	9	9	0	0
22	1	2590	9	10	0	0
23	1	2160	9	9	0	0
24	1	2060	9	10	0	0
25	1	2920	9	10	0	0
26	1	2390	9	10	0	0
27	1	2800	9	10	0	0
28	1	3510	9	10	0	0

เลขที่	กลุ่ม*	น้ำหนัก (กรัม)	APGAR score ที่เวลา 1 นาที หลังคลอด	APGAR score ที่ เวลา 5 นาที หลัง คลอด	การเข้ารักษาใน nursery**	มีภาวะหายใจ ลำบาก***
29	1	3000	9	10	0	0
30	1	2350	9	10	0	0
31	1	2060	9	10	0	0
32	1	2950	8	10	0	0
33	1	1800	7	9	0	0
34	1	2530	9	10	0	0
35	1	2100	9	10	0	0
36	1	2220	9	10	0	0
37	1	3010	9	10	0	0
38	1	3660	9	10	0	0
39	1	3220	9	10	0	0
40	1	2300	9	9	0	0
41	1	1750	7	8	1	1
42	1	2490	9	10	0	0
43	1	2550	9	10	0	0
44	1	3460	9	9	0	0
45	1	2930	9	10	0	0
46	1	2290	9	10	0	0
47	1	3200	9	10	0	0
48	1	3520	9	9	0	0
49	1	3430	9	10	0	0
50	2	3320	9	10	0	0
51	2	3340	9	10	0	0
52	2	2960	9	10	0	0
53	2	2610	9	10	0	0
54	2	2810	9	10	0	0
55	2	3030	9	10	0	0
56	2	3010	9	9	0	0
57	2	2490	9	9	0	0
58	2	3420	9	10	0	0
59	2	2420	7	8	0	0

เลขที่	กลุ่ม*	น้ำหนัก (กรัม)	APGAR score ที่เวลา 1 นาที หลังคลอด	APGAR score ที่ เวลา 5 นาที หลัง คลอด	การเข้ารักษาใน nursery**	มีภาวะหายใจ ลำบาก***
60	2	2790	8	9	0	0
61	2	2390	9	9	0	0
62	2	2790	9	9	0	0
63	2	3560	9	10	0	0
64	2	2410	8	9	0	0
65	2	3240	9	10	0	0
66	2	2770	9	9	0	0
67	2	1570	9	9	1	0
68	2	1750	8	9	0	0
69	2	2400	9	9	0	0
70	2	3090	9	10	0	0
71	2	2560	9	9	0	0
72	2	2340	9	10	0	0
73	2	2520	9	10	0	0
74	2	3590	7	9	0	0
75	2	2990	9	9	0	0
76	2	3650	9	10	0	0
77	2	2930	8	9	0	0
78	2	1990	9	9	0	0
79	2	2950	9	10	0	0
80	2	1880	9	10	0	0
81	2	2640	7	8	1	1
82	2	2080	9	9	0	0
83	2	2050	9	10	0	0
84	2	2860	8	9	0	0
85	2	2550	8	10	0	0
86	2	3100	9	10	0	0
87	2	2460	7	8	1	1
88	2	2150	9	9	0	0
89	2	2500	7	9	0	0
90	2	2680	7	8	0	0

เลขที่	กลุ่ม*	น้ำหนัก (กรัม)	APGAR score ที่เวลา 1 นาที หลังคลอด	APGAR score ที่ เวลา 5 นาที หลัง คลอด	การเข้ารักษาใน nursery**	มีภาวะหายใจ ลำบาก***
91	2	2860	9	10	0	0
92	2	2530	8	9	0	0
93	2	2510	9	9	0	0
94	2	3170	9	9	0	0
95	2	3600	9	9	0	0
96	2	2700	9	9	0	0

* กลุ่ม : 1 หมายถึง กลุ่มศึกษา 2 หมายถึง กลุ่มควบคุม

** การเข้ารักษาใน nursery : 1 หมายถึง ทารกต้องเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด
0 หมายถึง ทารกไม่ต้องเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด

***มีภาวะหายใจลำบาก : 1 หมายถึง ทารกมีภาวะหายใจลำบาก
0 หมายถึง ทารกไม่มีภาวะหายใจลำบาก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ข้อมูลสำหรับวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

เลขที่	กลุ่มศึกษา (N=46)		เลขที่	กลุ่มควบคุม (N=45)	
	ระยะเวลาการอยู่รอด ของครรภ์(วัน)*	สถานะ**		ระยะเวลาการอยู่รอด ของครรภ์(วัน)*	สถานะ**
1	16	0	1	13	0
2	27	0	2	31	0
3	39	0	3	18	0
4	25	1	4	28	1
5	16	0	5	5	1
6	22	0	6	13	1
7	26	1	7	29	0
8	19	0	8	16	0
9	23	0	9	27	0
10	16	0	10	29	1
11	2	1	11	40	0
12	41	0	12	10	1
13	33	0	13	38	0
14	11	1	14	32	0
15	34	0	15	17	0
16	25	0	16	26	0
17	20	0	17	33	0
18	29	0	18	4	1
19	15	0	19	1	1
20	29	0	20	26	0
21	18	0	21	13	0
22	10	1	22	33	0
23	2	1	23	2	1
24	34	0	24	9	1
25	18	1	25	25	0
26	21	0	26	36	1
27	27	0	27	58	0

เลขที่	กลุ่มศึกษา (N=46)		เลขที่	กลุ่มควบคุม (N=45)	
	ระยะเวลาการอยู่รอด ของครรภ์(วัน)*	สถานะ**		ระยะเวลาการอยู่รอด ของครรภ์(วัน)*	สถานะ**
28	33	0	28	39	0
29	30	0	29	31	0
30	30	0	30	18	0
31	4	1	31	49	0
32	15	0	32	35	0
33	33	0	33	15	1
34	6	1	34	18	0
35	23	0	35	16	1
36	34	0	36	14	0
37	42	0	37	31	1
38	51	0	38	28	0
39	33	0	39	16	0
40	19	1	40	15	0
41	19	0	41	18	1
42	20	0	42	27	1
43	30	1	43	28	0
44	62	0	44	29	0
45	26	0	45	16	0
46	60	0			

* หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้าร่วมการศึกษาจนคลอดก่อนกำหนด หรือจนถึงระยะเวลาสิ้นสุด
ขอบเขตการวิเคราะห์โอกาสการอยู่รอดของครรภ์ (อายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์)

** สถานะ : 1 หมายถึง ผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์)
หรือ uncensored data

0 หมายถึง ผู้ป่วยคลอดที่ครบกำหนด (อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์)
หรือ censored data

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวเก็จกนก แก่นบุญ เกิดเมื่อวันที่ 22 เมษายน พ.ศ. 2521 ที่จังหวัดปัตตานี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษศาสตร์บัณฑิต จากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในปีการศึกษา 2544 และบรรจุเข้ารับราชการสังกัดกระทรวงสาธารณสุขในปีเดียวกัน ณ โรงพยาบาลท่าคูม จังหวัดสุรินทร์ ปัจจุบันรับราชการที่โรงพยาบาลปัตตานี จังหวัดปัตตานี โดยดำรงตำแหน่งเภสัชกร 5 และลาศึกษาต่อหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2549



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย