การใช้ยาเทอร์บูทาลีนเพื่อยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกในผู้ป่วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

เก็จกนก แก่นบุญ[1] เรวดี ธรรมอุปกรณ์[1,*]

[1]โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

บทคัดย่อ: ศึกษาผลจากการนำยาเทอร์บูทาลีนมาใช้ในการยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยศึกษาเชิงพรรณนาแบบรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากแบบบันทึกการคลอดและเวชระเบียนของผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและได้รับยาเทอร์บูทาลีนเพื่อยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2549 ถึงวันที่ 30 เมษายน 2550 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 209 ราย อายุเฉลี่ย 25.9 ± 6.4 ปี อายุครรภ์เฉลี่ย 32.5 ± 2 .1 สัปดาห์ ยาเทอร์บูทาลีนสามารถยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกได้ในผู้ป่วยร้อยละ 69.9 และผู้ป่วยร้อยละ 63.2 สามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้มากกว่า 48 ชั่วโมง ทารกที่คลอดจากภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดร้อยละ 75 มีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2,500 กรัม จากผู้ป่วยที่สามารถยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกได้จำนวน 146 รายพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 58.2 ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังจากที่มดลูกคลายตัวแล้ว ส่วนผู้ป่วยร้อยละ 41.8 ไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน ผลการศึกษาพบว่าอายุครรภ์ที่คลอดและน้ำหนักทารกแรกคลอดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.377 และ 0.519 ตามลำดับ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ อาการใจสั่น และ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว นอกจากนี้ยังพบภาวะหัวใจเต้นเร็วของทารกในครรภ์ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการบริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ

คำสำคัญ : เทอร์บูทาลีน ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด อาการไม่พึงประสงค์

บทนำ: ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญเนื่องจากทารกที่คลอดจากภาวะดังกล่าวมักจะประสบปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากการคลอดก่อนกำหนด เช่น ภาวะการหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome) ภาวะลำไส้อักเสบติดเชื้อ (necrotizing enterocolitis) ภาวะเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage) เป็นต้น[1] นอกจากนี้ทารกที่คลอดก่อนกำหนดและเสียชีวิตมีสาเหตุการเสียชีวิตจากการคลอดก่อนกำหนดถึงร้อยละ 75 และพบว่าทารกที่คลอดก่อนกำหนดมีปัญหาเกี่ยวกับความผิดปกติของการเจริญของสมองในระยะยาวถึงร้อยละ 50[2] อุบัติการณ์ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยทั่วไปพบได้ร้อยละ 7 – 10[3] สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทยยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากการวินิจฉัยอายุครรภ์มักคลาดเคลื่อนเพราะผู้ป่วยไม่ทราบวันที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย ซึ่งจากข้อมูลที่ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยมีอยู่ พบว่ามีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 8-12[4] ส่วนข้อมูลของโรงพยาบาลปัตตานีในปี พ.ศ 2549 พบอุบัติการณ์ร้อยละ 4.59 แนวทางการดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดที่สำคัญ คือการใช้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูก (tocolytic drugs) ซึ่งจุดมุ่งหมายในการใช้ยาคือเพื่อช่วยยืดอายุครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีความจำเป็นทางสูติกรรมต้องคลอดก่อนกำหนดจำเป็นต้องยับยั้งการคลอดในช่วงเวลาสั้นๆอย่างน้อย 24 - 48 ชั่วโมง เพื่อรอเวลาให้ยากลุ่มคอร์ติโคเตียรอยด์ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปอดของทารกในครรภ์ให้มีสมรรถภาพสมบูรณ์เพียงพอ ทารกที่คลอดออกมาจะได้ไม่เกิดภาวะหายใจลำบาก ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกที่ใช้ในปัจจุบันมีอยู่หลายกลุ่ม[3,5] ได้แก่ beta - adrenergic receptor agonist, magnesium sulfate, calcium channel blocker, prostaglandin synthetase inhibitor, oxytocin receptor antagonist เป็นต้น ซึ่งการจะเลือกใช้ยากลุ่มใดนั้น American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ระบุว่าไม่มีข้อกำหนดที่แน่นอน โดยการเลือกใช้ยาจะขึ้นกับการพิจารณาโดยแพทย์แต่ละท่าน[6] ซึ่งในประเทศไทยยังไม่มีการกำหนดชนิดของยาที่จะเลือกเป็นอันดับแรกในการดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเช่นกัน สำหรับโรงพยาบาลปัตตานีได้เลือกใช้ยาเทอร์บูทาลีนเพียงชนิดเดียวในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เทอร์บูทาลีนเป็นยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นตัวรับชนิดบีต้า เป็นผลให้มีการเพิ่มของ cyclic adenosine monophosphate และมีการปลดปล่อยแคลเซียมออกจากเซลล์ ทำให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อ

[*]ติดต่อได้ที่ rawadee.d@chula.ac.th โทรศัพท์ 0 2218 8406

เทอร์บูทาลีนออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับชนิดบีต้า 2 (beta2-recepters) ซึ่งพบมากที่กล้ามเนื้อมดลูก หลอดลม และเส้นเลือด จึงเป็นฤทธิ์ที่นำมาใช้ในการยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูก[7]

Gyetvai และคณะ[8] รวบรวมงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการได้รับเทอร์บูทาลีน กับการไม่ได้รับยาหรือได้รับยาหลอก พบว่าเทอร์บูทาลีน สามารถลดจำนวนการคลอดที่จะเกิดขึ้นในระยะ 7 วัน หลังจากเริ่มให้ยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังไม่พบหลักฐานชัดเจนว่าการใช้เทอร์บูทาลีนรวมถึงยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกกลุ่มอื่นๆจะมีผลลดอัตราการตายหรืออัตราการเจ็บป่วยของทารกที่คลอดออกมา ดังนั้นการเลือกใช้ยาดังกล่าวจึงต้องมีการพิจารณาอย่างเหมาะสม[8-10]

ผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกทางหลอดเลือดดำจนอาการดังกล่าวหายไปแล้วนั้นยังคงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (recurrent preterm labor) ดังนั้นแพทย์จึงมักให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังจากที่มดลูกคลายตัวแล้วเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว แต่จากการรวบรวมผลการศึกษาโดย Dodd และคณะ[11] พบว่าการให้ยาเทอร์บูทาลีน รวมถึงการให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกชนิดอื่นต่อเนื่องไปหลังจากที่มดลูกคลายตัวแล้วนั้น ไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการเพิ่มอายุครรภ์ที่คลอดหรือน้ำหนักของทารกแรกคลอด[3,12,13] นอกจากนี้การให้ยาเป็นระยะเวลานานยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์[11] เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของเทอร์บูทาลีนกับยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกกลุ่มอื่นพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน[14] แต่พบว่าเทอร์บูทาลีนก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ายากลุ่มอื่น[14,15] และพบผู้ป่วยหยุดยาจากอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มอื่น[8,14] อาการไม่พึงประสงค์ต่อมารดาที่พบบ่อย ได้แก่ อาการใจสั่น อาการสั่นกระตุก (tremor) คลื่นไส้ ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอก[8,16] ระดับน้ำตาลในเลือดสูง โพแทสเซียมในเลือดต่ำ[5,17] เป็นต้น นอกจากนี้ยังอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ ภาวะน้ำคั่งในปอด (pulmonary edema)[8,18]

Gyetvai และคณะ[8] พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาเทอร์บูทาลีนหยุดยาเนื่องจากทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มอื่น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถเกิดกับทารกในครรภ์ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว มีระดับน้ำตาลต่ำหลังคลอด มีภาวะตัวเหลืองหลังคลอด ความดันโลหิตต่ำหลังคลอด เป็นต้น[1,19]

ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะศึกษาผลและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจริงจากการนำยาเทอร์บูทาลีนมาใช้ในการยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูก ในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (practice - based research) เพื่อเป็นแนวทางการวางแผนการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดอย่างเหมาะสมต่อไป

นิยามศัพท์

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด การเจ็บครรภ์และการคลอดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 28 ไปจน ก่อนครบสัปดาห์ที่ 37 (นับจากวันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้าย) โดยมีการหดรัดตัวของมดลูกอย่างน้อย 4 ครั้ง ใน 20 นาที หรือ 8 ครั้ง ใน 60 นาที ร่วมกับมีปากมดลูกบางตัว อย่างน้อยร้อยละ 80 และปากมดลูกเปิดมากกว่า 1 เซนติเมตร

Apgar Score เกณฑ์ที่ใช้ประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดโดยประเมินจากกำลังกล้ามเนื้อแขนและขา ปฏิกิริยาตอบสนองต่อการกระตุ้น ชีพจร สีผิว และการหายใจ ซึ่งทารกที่ได้คะแนน 7–10 ถือว่าปกติ ส่วนทารกที่ได้คะแนนน้อยกว่า 7 อาจต้องได้รับการช่วยชีวิต

วัสดุ อุปกรณ์ และวิธีการ:

ศึกษาเชิงพรรณนาแบบรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) จากแบบบันทึกการคลอดและเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปัตตานี ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2549 ถึงวันที่ 30 เมษายน 2550 โดยรวบรวมข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติการใช้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่อง เพื่อยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกของผู้ป่วยในที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เปรียบเทียบผลการใช้ยาและไม่ใช้ยาเทอร์บูทาลีนหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยา (adverse events)

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายข้อมูลทั่วไป ผลการใช้ยาเทอร์บูทาลีน และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยา และใช้สถิติเชิงอนุมาน เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลผลการใช้ยาและไม่ใช้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยใช้ Student unpaired t test วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ และใช้Chi-square test วิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ

ผล:

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และได้รับยาเทอร์บูทาลีนเพื่อยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกในช่วงที่ศึกษา มีจำนวน

209 ราย อายุเฉลี่ย 25.9 ± 6.4 ปี อายุครรภ์เฉลี่ย 32.5 ± 2.1 สัปดาห์ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n=209)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ประวัติโรคประจำตัว	
ไม่มี	198 (94.7)
มี	11 (5.3)
ประวัติการผ่าท้องคลอด	
ไม่มี	194 (92.8)
มี	15 (7.2)
ภาวะแทรกซ้อน	
ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์	21 (10.0)
มีเลือดออกจากช่องคลอด	4 (1.9)
ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	14 (6.7)
ตั้งครรภ์แฝดสอง	9 (4.3)
ทารกอยู่ในท่า breech presentation*	5 (2.4)
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงขณะตั้งครรภ์	4 (1.9)
ภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์	4 (1.9)

*ส่วนของร่างกายทารกซึ่งเป็นส่วนนำที่เข้าสู่ช่องทางคลอด ไม่ใช่ศีรษะ แต่อาจเป็นก้น ขาหรือเข่า

ผลการใช้ยาเทอร์บูทาลีนในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจะได้รับยาเทอร์บูทาลีน 0.25 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ภายใน 10 นาที ตามด้วยยาเทอร์บูทาลีน 2 มิลลิกรัม เจือจางในสารละลาย Dextrose 5 % in water ปริมาณ 100 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำในอัตรา 10 – 30 ไมโครดรอปต่อนาที จนมดลูกหยุดการหดรัดตัว จากนั้นจะได้รับยาเทอร์บูทาลีน 0.25 มิลลิกรัมฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 ชั่วโมงจำนวน 6 ครั้ง ผลการรักษาแสดงในตารางที่ 2 และมีทารกที่คลอดจากภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจำนวน 64 ราย ซึ่งแสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

เปรียบเทียบผลการใช้ยาและไม่ใช้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จากผู้ป่วยที่สามารถยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกได้จำนวน 146 ราย พบว่าผู้ป่วย 85 ราย (ร้อยละ 58.2) ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานต่อเนื่องไปอย่างน้อย 1 สัปดาห์ โดยรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง ส่วนผู้ป่วย 61 ราย (ร้อยละ 41.8) ไม่ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทาน ซึ่งสาเหตุที่ผู้ป่วยบางรายได้รับยา และผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับยาเนื่องมาจากยังไม่มีการกำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ดังนั้นแพทย์บางท่านจึงให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ในขณะที่แพทย์บางท่านจะไม่ให้ยา เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่าการให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากการไม่ให้ยา นอกจากนี้การให้ยาต่อเนื่องไปยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผลการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 4 และตารางที่ 5

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยา (adverse events) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเทอร์บูทาลีนชนิดฉีด ทั้งการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การหยดเข้าหลอดเลือดดำ และการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ได้แก่ อาการหัวใจเต้นเร็ว อาการใจสั่น นอกจากนี้ยังพบภาวะหัวใจเต้นเร็วของทารกในครรภ์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ อาการใจสั่น พบร้อยละ 45.9 (ตารางที่ 6) อาการใจสั่นเป็นอาการที่ทราบได้จากคำบอกเล่าของผู้ป่วยต่อแพทย์หรือพยาบาล ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจหรือไม่ก็ได้ แต่อาการดังกล่าวมักสร้างความกังวลใจให้ผู้ป่วยและอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา นอกจากนี้ยังเป็นสัญญาณเตือนให้แพทย์และพยาบาลเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดกับระบบหัวใจและหลอดเลือด

วิจารณ์:

แนวทางการดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีหลายแนวทาง ได้แก่ การนอนพัก การให้สารน้ำและยานอนหลับ และการให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของ

ตารางที่ 2 ผลทางคลินิกของยาเทอร์บูทาลีนในการยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกและยืดอายุครรภ์ (n=209)

ผลลัพธ์	จำนวน (ร้อยละ)
สามารถยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูก	146 (69.9)
ไม่สามารถยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูก	63 (30.1)
การยืดอายุครรภ์	
< 24 ชั่วโมง	36 (17.2)
24 – 48 ชั่วโมง	16 (7.7)
> 48 ชั่วโมง	132 (63.2)
ไม่ทราบข้อมูล*	25 (12.0)

ตารางที่ 3 ผลทางคลินิกของทารกที่คลอดจากภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (n=64)*

ผลลัพธ์ของทารกแรกคลอด	จำนวน (ร้อยละ)
น้ำหนักทารกแรกคลอด**	
< 1,500 กรัม	12 (18.8)
1,500 – 2,499 กรัม	36 (56.2)
≥ 2,500 กรัม	16 (25.0)
เข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด	30 (46.9)
Apgar score 5 นาทีหลังคลอดน้อยกว่า 7	3 (4.7)
มีภาวะหายใจลำบาก	14 (21.9)

*มีทารกแฝดสองจากมารดา 1 ราย

**Mean ± SD = 2076.9 ± 596.5 กรัม

ตารางที่ 4 ผลทางคลินิกของผู้ป่วยหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ผลลัพธ์	กลุ่มที่ได้ยาเม็ด (n = 85)	กลุ่มที่ไม่ได้ยาเม็ด (n = 61)
	จำนวน (ร้อยละ)	
อายุครรภ์ที่คลอด	**36.5 ± 2.6**[1]	**36.1 ± 2.2**[1]
< 34 สัปดาห์ (very preterm birth)	9 (10.6)	5 (8.2)
34 สัปดาห์ขึ้นไปแต่ไม่ครบ 37 สัปดาห์ (preterm birth)	10 (11.8)	20 (32.8)*
≥ 37 สัปดาห์ (term birth)	46 (54.1)	31 (50.8)
ไม่ทราบข้อมูล[2]	20 (23.5)	5 (8.2)*
อายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด		
> 24 ชั่วโมง	7 (8.2)	6 (9.8)
24 – 48 ชั่วโมง	2 (2.4)	4 (6.6)
> 2 – 7 วัน	7 (8.2)	9 (14.8)
> 7 – 28 วัน	21 (24.7)	19 (31.1)
> 28 วัน	28 (32.9)	18 (29.5)
ไม่ทราบข้อมูล[2]	20 (23.5)	5 (8.2)*

[1]mean ± SD (สัปดาห์) [2]ไม่ทราบข้อมูลเนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้กลับมาคลอดที่โรงพยาบาลปัตตานี *p<0.05

ตารางที่ 5 ผลทางคลินิกของทารกที่คลอดหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ผลลัพธ์ของทารกแรกคลอด	กลุ่มที่แม่ได้ยาเม็ด (n = 92)[1]	กลุ่มที่แม่ไม่ได้ยาเม็ด (n = 62)[2]
	จำนวน (ร้อยละ)	
น้ำหนักทารกแรกคลอด	**2715.1 ± 602.7**[3]	**2644.6 ± 592.7**[3]
< 1,500 กรัม	2 (2.2)	0
1,500 – 2,499 กรัม	24 (26.1)	20 (32.2)
≥ 2,500 กรัม	39 (42.4)	36 (58.1)
ไม่ทราบข้อมูล[4]	27 (29.3)	6 (9.7)*
การเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอด		
จำเป็นต้องเข้ารับการรักษา	6 (6.5)	3 (4.8)
ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษา	27 (29.3)	28 (45.2)
ไม่ทราบข้อมูล[4]	59 (64.1)	31 (50.0)
Apgar score 5นาทีหลังคลอด		
< 7	3 (3.3)	1 (1.6)
≥ 7	43 (46.7)	43 (69.4)
ไม่ทราบข้อมูล[4]	46 (50.0)	18 (29.0)**
ภาวะหายใจลำบาก		
มี	3 (3.3)	1 (1.6)
ไม่มี	27 (29.3)	27 (43.5)
ไม่ทราบข้อมูล[4]	62 (67.4)	34 (54.8)

[1]มีทารกแฝดสองจากมารดา 7 ราย [2]มีทารกแฝดสองจากมารดา 1 ราย [3]mean ± SD (กรัม) [4]ไม่ทราบข้อมูลเนื่องจากไม่พบข้อมูลในเวชระเบียนและผู้ป่วยบางรายไม่ได้กลับมาคลอดที่โรงพยาบาลปัตตานี *p<0.01 ** p<0.05

มดลูก แต่จากการศึกษาของ Goldenberg พบว่า การนอนพักไม่ได้ช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนด และการให้สารน้ำและยานอนหลับก็ไม่มีประโยชน์และให้ผลไม่แตกต่างจากการนอนพักเพียงอย่างเดียว[9] สำหรับการให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกนั้น พบว่าสามารถช่วยลดจำนวนการคลอดที่จะเกิดขึ้นในระยะ 7 วันหลังจากเริ่มให้ยารักษาได้ ซึ่งการ

ตารางที่ 6 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาเทอร์บูทาลีนชนิดฉีด (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หยดเข้าหลอดเลือดดำ หรือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง) (n=209)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)
ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นเร็ว (>100 ครั้งต่อนาที)	41 (19.6)
อาการใจสั่น (สอบถามจากผู้ป่วย)	96 (45.9)
ทารกมีภาวะหัวใจเต้นเร็ว (>160 ครั้งต่อนาที)	70 (33.5)

จะเลือกใช้ยากลุ่มใดนั้นไม่มีข้อกำหนดแน่นอนโดยให้ขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์แต่ละท่าน[6] ยากลุ่มที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ยาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist[12] แต่การศึกษาในช่วงที่ผ่านมาพบว่า atosiban หรือ nifedipine อาจจะให้ผลที่ดีกว่าในแง่ที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า[2]

จากการศึกษาของ Gyetvai และคณะ[8] พบว่า terbutaline, indomethacin และ atosiban สามารถลดจำนวนการคลอดที่จะเกิดขึ้นในระยะ 7 วันหลังจากเริ่มให้ยารักษาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน magnesium sulfate ไม่สามารถลดจำนวนการคลอดที่จะเกิดขึ้นในระยะ 7 วันหลังจากเริ่มให้ยารักษาได้[8] จากการรวบรวมผลการวิจัยเพื่อเปรียบเทียบผลของยากลุ่ม calcium channel blocker กับยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกกลุ่มอื่นๆ โดยเฉพาะกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist พบว่ายากลุ่ม calcium channel blocker สามารถลดจำนวนการคลอดภายใน 48 ชั่วโมงและ ภายใน 7 วันหลังให้ยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามทั้งยาในกลุ่ม calcium channel blocker: atosiban และ indomethacin ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อความปลอดภัย รวมทั้งการดูผลลัพธ์ในระยะยาว นอกจากนี้ยังไม่พบข้อสรุปที่แน่นอนเกี่ยวกับขนาดยาที่เหมาะสม[2] ดังนั้นยากลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist เช่น เทอร์บูทาลีน จึงยังคงนิยมใช้ในปัจจุบัน สำหรับแนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลปัตตานีได้เลือกใช้ยาเทอร์บูทาลีนเพียงชนิดเดียวในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

การศึกษาการใช้ยาเทอร์บูทาลีนในผู้ป่วยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปัตตานีครั้งนี้ มีผู้ป่วย 209 ราย อายุเฉลี่ย 25.9 ± 6.4 ปี อายุครรภ์เฉลี่ย 32.5 ± 2.1 สัปดาห์ ซึ่งที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ทารกในครรภ์ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ และการทำงานของอวัยวะต่างๆ ยังไม่สมบูรณ์หากทารกคลอดในช่วงนี้ทารกจะมีความเสี่ยงสูงในการเกิดการเจ็บป่วย ทุพพลภาพ หรือเสียชีวิต

ผลการศึกษาพบว่า ยาเทอร์บูทาลีนสามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้ในผู้ป่วยร้อยละ 69.9 และผู้ป่วยร้อยละ 63.2 สามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้มาก กว่า 48 ชั่วโมง ซึ่งเป็นระยะเวลาที่เพียงพอให้ยาสเตียรอยด์ออกฤทธิ์กระตุ้นการ

ทำงานของปอดของทารกได้เต็มที่ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยซึ่งได้รับยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกร้อยละ 10.6 คลอดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา และผู้ป่วยร้อยละ 21.8 คลอดภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา[8] เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 17.2 คลอดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา และผู้ป่วยร้อยละ 7.7 คลอดภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา จะเห็นว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่คลอดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ไม่เพียงพอให้ยาสเตียรอยด์ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปอดของทารกในครรภ์ ทั้งนี้อาจมีสาเหตุจากผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลช้าเกินไปทำให้ไม่สามารถยับยั้งการคลอดไว้ได้ ดังนั้นจึงควรมีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยถึงอาการของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด รวมถึงอาการแสดงต่างๆที่ผู้ป่วยต้องรีบมาโรงพยาบาลทันที นอกจากนี้ควรมีการการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน และความผิดปกติต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นกับทารกที่คลอดออกมาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะความผิดปกติเกี่ยวกับระบบการหายใจ

จากผลทางคลินิกของทารกแรกคลอดที่คลอดจากภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบว่าทารกร้อยละ 56.2 มีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2,500 กรัม ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน แต่ทั้งนี้พบว่าทารกส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกเกิด ทารกไม่มีภาวะหายใจลำบาก และ ทารกส่วนใหญ่มีค่า Apgar Score ในช่วงเวลา 5 นาทีหลังคลอดมากกว่า 7 นอกจากนี้ยังไม่พบการเสียชีวิตของทารก Gyetvai และคณะ[8] ได้ศึกษาผลของยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกต่อผลทางคลินิกของทารกแรกคลอด พบว่ายายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกไม่มีผลช่วยให้ผลทางคลินิกของทารกแรกคลอดดีขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเทอร์บูทาลีน ได้แก่ อาการใจสั่น และอาการสั่นกระตุก นอกจากนี้ยังพบการหยุดยาเนื่องจากผู้ป่วยทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่ได้[8] จากการศึกษานี้พบผู้ป่วยมีอาการใจสั่นและหัวใจเต้นเร็วคิดเป็นร้อยละ 45.9 และร้อยละ 19.6 ตามลำดับ ซึ่งอาการส่วนใหญ่เกิดในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยาเทอร์บูทาลีนหยดเข้าหลอดเลือดดำ แต่ไม่พบอาการสั่นกระตุกและการหยุดยาจากการที่ผู้ป่วยทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่ได้ นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อทารกในครรภ์ ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นเร็ว โดยพบร้อยละ 33.5 ซึ่งอาการส่วนใหญ่เกิดในช่วงที่มารดาได้รับยาเทอร์บูทาลีนหยดเข้าหลอดเลือดดำ แม้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้จะไม่ใช่อาการที่รุนแรง แต่การให้ยาเทอร์บูทาลีนทางหลอดเลือดดำสามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นจึงควรมีระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิดเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนอาการดังกล่าวหายไปแล้วนั้นยังคงมีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำของภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ดังนั้นแพทย์จึงมักให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว แต่จากการศึกษาของ Dodd และคณะ[11] ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานกับการไม่ให้ยา หรือการให้ยาหลอก พบว่าผลที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผู้ป่วยที่สามารถยับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกได้จำนวน 146 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 58.2 ได้รับยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยร้อยละ 41.8 ไม่ได้รับยาชนิดรับประทาน ผลการศึกษาพบว่าอายุครรภ์ที่คลอด และน้ำหนักทารกแรกคลอดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.377$ และ 0.519 ตามลำดับ) และทารกส่วนใหญ่คลอดที่อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ และมีน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 2,500 กรัม ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติของน้ำหนักทารกแรกคลอด นอกจากนี้ทารกทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกคลอดและมีค่า Apgar Score ในช่วงเวลา 5 นาทีหลังคลอด มากกว่า 7 รวมถึงไม่เกิดภาวะหายใจลำบาก และไม่พบการเสียชีวิตของทารก ซึ่งผลทางคลินิกของทารกทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่าการบริหารยาเทอร์บูทาลีนเข้าทางหลอดเลือดดำสามารถยับยั้งการคลอดที่จะเกิดขึ้นในระยะเวลา 48 ชั่วโมงหลังจากให้ยาได้ ซึ่งจะช่วยยืดเวลาเพื่อให้ยาสเตียรอยด์ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปอดของทารกได้เต็มที่ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเทอร์บูทาลีนชนิดฉีดนั้นเป็นอาการที่ไม่รุนแรง แต่สามารถเกิดขึ้นได้บ่อย ดังนั้นจึงควรอธิบายให้ผู้ป่วยทราบล่วงหน้า สำหรับการให้ยาเทอร์บูทาลีนชนิดรับประทานต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้น พบว่าให้ผลไม่แตกต่างจากการไม่ให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือไม่สามารถสืบค้นข้อมูลของผู้ป่วยบางรายได้ และไม่สามารถสืบค้นข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเทอร์

บูทาลีนชนิดรับประทาน เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์ว่าควรให้ผู้ป่วยรับประทานยาเทอร์บูทาลีนต่อเนื่องไปหลังภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดหรือไม่ ควรดำเนินการศึกษาต่อไปในลักษณะ Randomized controlled trial

เอกสารอ้างอิง:

1. อนุวัฒน์ สุตัณฑวิบูลย์. 2548. การเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด. ใน: มานี ปิยะอนันต์, ชาญชัย วันทนาศิริ, ประเสริฐ ศันสนีย์-วิทยกุล, บรรณาธิการ. ตำราสูติศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัท พี.เอ.ลีฟวิ่ง จำกัด.หน้า 247-55.

2. ธีรพงศ์ เจริญวิทย์. 2549. การเจ็บครรภ์และการคลอดก่อนกำหนด.ใน: สมชัย นิรุตติศาสน์และคณะ, บรรณาธิการ . แนวทางเวชปฏิบัติทางสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา.พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร:บริษัท คอนเซ็พท์ เมดิคัล จำกัด.หน้า 39-48.

3. Norwitz E, Schorge J. 2006. Obstetrics& Gynaecology at a glance. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd.:114-15.

4. สมศักดิ์ สุทัศน์วรวุฒิ. 2007. ถามตอบปัญหาสุขภาพ. http://www.rtcog.or.th/board.php?id=364&use_file=view. Accessed on 15 May 2007.

5. ประเสริฐ ศันสนีย์วิทยกุล. 2544.การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด. ใน: วิทยา ถิฐาพันธ์, วิบูลพรรณ ฐิตะดิลก, บรรณาธิการ .เวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ .พิมพ์ครั้งที่ 2.กรุงเทพมหานคร: บริษัท ยูเนี่ยน ครีเอชั่น จำกัด.หน้า 249-56.

6. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2003. ACOG practice bulletin: Management of Preterm Labor; No. 43. May 2003.

7. วิรัช วิศวสุขมงคล. 2549.ภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์. ใน: ธีระพงศ์ เจริญวิทย์และคณะ, บรรณาธิการ .สูติศาสตร์ . พิมพ์ครั้งที่ 3.กรุงเทพมหานคร: บริษัท โอ.เอส.พริ้นติ้ง เฮาส์. หน้า 318-27.

8. Gyetvai K, Hannah M, Hodnett E, Ohlsson A. 1999. Tocolytics for preterm labor: a systemic review. Obstet Gynecol 94:869-77.

9. Goldenberg RL. 2002. The management of preterm labor. Obstet Gynecol 100:1020-37.

10. Hannah ME. 2000. Search for best tocolytic for preterm labour. Lancet 356:699-700.

11. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. 2006. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labor. Cochrane Database of systematic Issue 1.

12. Morrison J, Ravikumar N. 2005. Prevention of preterm labor. In: Norman J, Greer I, editor. Preterm labor managing risk in clinical practice. New York: Cambridge University Press: 61-63.

13. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. 1999. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 181:48.

14. Caughey AB, Parer JT. 2001. Tocolysis with beta - adrenergic receptor agonists. Semin Perinatal 25: 248-55.

15. Caritis S. 2005. Adverse effects of tocolytic therapy. BJOG: an International Journal of Obstet Gynaecol 112:74-8.

16. Hernandez- Hernandez DM, Vargas-Rivera MJ, Nava-Ocampo AA., Palma-Aguirre JA, Sumano-Lopez H. 2002. Drug therapy and adverse drug reaction to terbutaline in obstetric patients:a prospective cohort study in hospitalized women. BMC pregnancy childbirth 2(1): 3. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=107840. Accessed on 5 April 2002.

17. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. 2006-2007. Drug Information Handbook. 14th ed. Ohio:Lexi-Comp Inc.1530-31.

18. Elliott JP, Istwan NB, Rhea D, Stanziano G. 2004. The occurrence of adverse events in women receiving continuous subcutaneous terbutaline therapy. Am J of Obstet Gynecol 191:1277-82.

19. Lam F, Gill P. 2005. B-agonist tocolytic therapy. Obstet Gynecol Clin N Am 32:457-84.

THE USE OF TERBUTALINE FOR TOCOLYTIC THERAPY IN PATIENT WITH PRETERM LABOR

***Ketkanok Kaenboon*[1] *Rawadee Dhumma-upakorn*[1,*]**

[1]*Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, 10330*

ABSTRACT: To assess the effects and adverse events of terbutaline for tocolytic therapy in patients with preterm labor by retrospective descriptive study, labor records and medical records from May 1, 2006 to April 30, 2007 were reviewed for all preterm labors that were inhibited with terbutaline. Two hundreds and nine patients were enrolled. The mean age was 25.9 ± 6.4 years. The mean gestational age was 32.5 ± 2.1 weeks. From terbutaline effect, 69.9% of 209 patients were inhibited uterine contraction, 63.2% were prolonged for more than 48 hours. 75% of preterm infants had birth weight lower than 2,500 grams. 58.2% of patients who were inhibited uterine contraction received oral terbutaline for maintenance therapy and 41.8% did not but the gestational age at delivery and birth weight were not significantly different between groups (p= 0.377 and 0.519). Adverse events such as tachycardia, palpitation and neonatal tachycardia were more frequent among patients received terbutaline by intravenous infusion than the other routes.

Keywords: terbutaline, preterm labor, adverse event

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: rawadee.d@chula.ac.th, Tel 0 2218 8406