

ประสิทธิภาพของทรานซามิก เอซิดเพื่อลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดทำคลอดในสตรีที่เคยผ่าตัดทำคลอดมาก่อน: การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม

ฉัตรดาว สุจริต

กลุ่มงาน สูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

Received: August 16, 2022

Revised: September 17, 2022

Accepted: November 29, 2022

บทคัดย่อ

ภาวะตกเลือดหลังคลอดเป็นภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมที่พบบ่อยที่สุด โดยเฉพาะในรายที่ผ่าตัดทำคลอดทางหน้าท้อง การศึกษาในต่างประเทศพบว่า ยาทรานซามิก เอซิด มีประสิทธิภาพป้องกันการเสียเลือดตั้งแต่ระยะผ่าตัดและหลังผ่าตัดได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของทรานซามิก เอซิดเพื่อลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดทำคลอด เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง กลุ่มตัวอย่างเป็นสตรีตั้งครรภ์ที่เคยผ่าตัดทำคลอดในครรภ์มาก่อน แบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 36 ราย กลุ่มทดลองได้รับยาทรานซามิก เอซิด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำเมื่อทารกคลอด กลุ่มควบคุมได้รับ 0.9% normal saline 20 มิลลิลิตร ผลลัพธ์หลักเปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือด และความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด ผลลัพธ์รองคืออุบัติการณ์เกิดภาวะตกเลือด และอาการไม่พึงประสงค์ สถิติที่ใช้ Chi-square test และ Independent t-test ผลการวิจัยพบว่า ข้อมูลพื้นฐานด้านอายุ จำนวนการตั้งครรภ์ ประวัติการคลอด อายุครรภ์ น้ำหนัก ส่วนสูง ความเข้มข้นของเลือด น้ำหนักทารกแรกคลอด และระยะเวลาผ่าตัด ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดโดยรวม พบว่า กลุ่มทดลองเสียเลือดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (740.58 ± 139.57 และ 853.53 ± 163.67 , $p=0.002$) ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของเลือดหลังผ่าตัดคลอด กลุ่มทดลองสูงกว่ากลุ่มควบคุม (35.50 ± 3.29 และ 33.92 ± 3.03 , $p=0.037$) อุบัติการณ์เกิดภาวะตกเลือดหลังคลอด กลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 5.56 และร้อยละ 25.00, $p=0.046$) และอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน ปวดศีรษะ แน่นหน้าอก และผื่น ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม โดยสรุป ยาทรานซามิก เอซิด ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดทำคลอด และลดอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอดในสตรีที่เคยผ่าตัดทำคลอด

คำสำคัญ: ทรานซามิก เอซิด การผ่าตัดทำคลอด สตรีที่เคยผ่าตัดทำคลอดมาก่อน การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม

ผู้สนับสนุนงาน:

ฉัตรดาว สุจริต

กลุ่มงาน สูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

1500 ถนนเอกชัย อำเภอเมืองสมุทรสาคร จังหวัดสมุทรสาคร 74000

อีเมล: chatdoasucharit@gmail.com

Efficacy of tranexamic acid for reducing blood loss after caesarean section on women with previous caesarean sections: A randomized controlled trial

Chatdoa Sucharit

Department of Obstetrics and Gynecology, Samutsakhon Hospital

Abstract

Postpartum hemorrhage is the most common obstetric complication, especially in the case of a caesarean section. International studies have shown that tranexamic acid is effective in preventing blood loss during and after caesarean section. This study aims to examine efficacy of tranexamic acid for reducing blood loss following a caesarean section. A double-blind randomized and controlled trial method was employed in this study. The sample consisted of pregnant women who had previously received a caesarean section. The students were divided into experimental and control groups, with 36 students per group. The experimental group received 1g of tranexamic acid and the control group received 9.0% NSS 20ml. The primary outcomes compared mean blood loss, and hematocrit volume after birth. The secondary outcomes were to examine the incidence of postpartum haemorrhage, and adverse events. The statistics were analyzed using chi square test and an independent t-test and there were no statistical differences in terms of age, number of pregnancies, parity, gestational age, maternal weight and height, hematocrit, birth weight and duration of caesarean section in both groups. The mean blood loss was significantly lower in the experimental group than the control group (740.58 ± 139.57 and 853.53 ± 163.67 , $p=0.002$). The mean haematocrit was significantly higher in the experimental group than the control group (35.50 ± 3.29 and 33.92 ± 3.03 , $p=0.037$). The incidence of postpartum haemorrhage was significantly lower in the experimental group than the control group (5.56% vs 25.00%, $p=0.046$). There were no statistical differences in the adverse events of both groups such as nausea, vomiting, dizziness, headache, chest discomfort, and rash. In conclusion, 1 mg of tranexamic acid was effective for reducing blood loss and the incidence of postpartum hemorrhage in women with a previous caesarean section.

Keywords: tranexamic acid, caesarean section, previous caesarean section, randomized controlled trial

Corresponding Author:

Chatdoa Sucharit

Department of Obstetrics and Gynecology, Samutsakhon Hospital

1500 Ekachai Road, Mueang Samutsakhon District, Samusakhon Province, 74000, Thailand.

E-mail: chatdoasucharit@gmail.com

บทนำ

ปัจจุบันแม้ว่าเทคโนโลยีทางการแพทย์ในการตรวจสุขภาพมารดาและทารก รวมทั้งวิทยาการขั้นสูงในการรักษาได้พัฒนาขึ้นมาก แต่อุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรม โดยเฉพาะภาวะตกเลือดหลังคลอดกลับไม่ได้ลดลงเท่าที่ควรจะเป็น โดยเฉพาะในสตรีที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ¹ การตกเลือดหลังคลอดนับว่ายังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขระดับโลก พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 3-25 ของการคลอด²⁻⁴ โดยมากกว่าครึ่งของมารดาที่เกิดภาวะนี้จะเสียชีวิตภายใน 24 ชั่วโมง หรือคาดการณ์ว่าจะมีมารดา 1 รายเสียชีวิตในทุก 4 นาที จากภาวะตกเลือดหลังคลอดในประเทศไทย อัตราการตายของมารดาทั่วประเทศยังพบอัตราเกินเกณฑ์ที่กำหนดไว้ไม่เกิน 15 ต่อการเกิดมีชีพแสนราย โดยข้อมูลปี พ.ศ. 2561 - 2563 พบอัตรา 19.8, 22.01 และ 23.1 ต่อการเกิดมีชีพแสนราย ตามลำดับ ส่วนสาเหตุที่ทำให้เสียชีวิตมากที่สุดคือภาวะตกเลือดหลังคลอดสูงถึงร้อยละ 35⁶

ภาวะตกเลือดหลังคลอดส่วนใหญ่จะเกิดในระยะแรกหรือภายใน 24 ชั่วโมง สาเหตุหลักเกิดจากมดลูกไม่หดรัดตัว พบมากที่สุดร้อยละ 80 รองลงมาช่องทางคลอดผิดปกติ รวมทั้งภาวะรกค้าง⁷⁻⁹ นอกจากนี้ยังพบความเสี่ยงร่วมอีกหลายปัจจัย ซึ่งจากการวิเคราะห์ข้อมูลสำรวจด้านสุขภาพมารดาและทารกขององค์การอนามัยโลกในสตรีหลังคลอดจำนวน 274,985 ราย พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อภาวะตกเลือดหลังคลอด ได้แก่ การชักนำการเจ็บครรภ์ และการผ่าตัดคลอด รองลงมาเป็นการคลอดในอายุที่มากขึ้น และการคลอดหลายครั้ง⁴ ใกล้เคียงกับการศึกษาในกลุ่มมารดา 9,555 ราย ประเทศบราซิล¹⁰ พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหลังคลอดรุนแรง ในกลุ่มที่มีรอยแผลจากการผ่าตัดมดลูก และกลุ่มผ่าตัดทางหน้าท้อง หรือการศึกษาโดยเปรียบเทียบการผ่าตัดทางหน้าท้อง และคลอดทางช่องคลอด¹² พบว่าวิธีคลอดโดยผ่าตัดเป็นปัจจัยเสี่ยงให้มารดาเสียชีวิตจากการตกเลือดถึง 2.87 เท่า และโอกาสเสี่ยงจะเพิ่มเป็น 4.75 เท่าเมื่อผ่าตัดคลอดแบบฉุกเฉิน

แม้ว่าภาวะตกเลือดหลังคลอดอาจป้องกันได้ตั้งแต่ระยะตั้งครรภ์โดยค้นหาปัจจัยเสี่ยง และวางแผนแก้ไขตั้งแต่ระยะแรก^{2,5,12} รวมทั้งการป้องกันในระยะคลอดซึ่งเรียกว่าการจัดการระยะที่ 3 ของการคลอดโดยเร็ว (active management of the third stage of labor) ซึ่งมารดาหลังคลอดทุกรายจะได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูก ได้แก่ oxytocin เป็นลำดับแรกหรือยาชนิดอื่นๆ ตามความเหมาะสม^{2,5} อย่างไรก็ตามมาตรฐานการป้องกันดังกล่าวอาจยังไม่เพียงพอในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น เนื่องจากในมารดาหลังคลอดที่มีปัจจัยเสี่ยงร้อยละ 20-40 จำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่มอีกเพื่อป้องกันภาวะตกเลือดในระยะแรก^{4,14} สำหรับอุบัติการณ์เกิดภาวะตกเลือดหลังคลอดโรงพยาบาลสมุทรสาคร ระหว่างปี พ.ศ. 2562-2564 เฉลี่ยประมาณร้อยละ 2 ซึ่งเป็นอัตราที่ต่ำกว่าระดับประเทศ อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มตกเลือดหลังคลอดโดยแยกตามวิธีการคลอดพบอัตราเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มผ่าตัดทำคลอดคือ ร้อยละ 32, 62 และ 86 ตามลำดับ จากปัญหาดังกล่าวผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเพื่อหาวิธีการที่เหมาะสมและปลอดภัย ในการป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอดในสตรีตั้งครรภ์ที่มีข้อบ่งชี้ผ่าตัดทำคลอด ซึ่งจากการทบทวนงานวิจัยพบว่า การใช้ยาทรานแซมิก เอซิด ซึ่งเป็นยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ต้านการสลายลิ่มเลือดสามารถลดการเสียเลือดได้ โดยองค์การอนามัยโลก¹⁵ ได้บรรจุเป็นรายการยาให้ใช้ในกรณีเกิดเลือดออกมาก การศึกษาแบบ meta-analysis ในต่างประเทศ^{1,16} และการทดลองแบบสุ่ม¹⁷⁻²⁰ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพยาทรานแซมิก เอซิด (Tranexamic acid) กับยาหลอกพบว่า ปริมาณเสียเลือดของกลุ่มที่ได้รับยาทรานแซมิก เอซิด ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา และมีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอดระยะแรก รวมทั้งมีความปลอดภัยไม่พบความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงระหว่างกลุ่มทดลองและควบคุม

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือดหลังผ่าตัดระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม
2. เพื่อเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของเลือดหลังผ่าตัด ระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม
3. ศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะตกเลือดหลังคลอดระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ภายใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด
4. ศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังผ่าตัด ระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ภายใน 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

วิธีการศึกษา

การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิด 2 ทาง (Double blind randomized controlled trial) กลุ่มตัวอย่าง เป็นสตรีตั้งครรภ์ครบกำหนดที่มาใช้บริการที่แผนกห้องผ่าตัด โรงพยาบาลสมุทรสาคร ระหว่างเดือน กุมภาพันธ์ 2565 ถึงเดือน มิถุนายน 2565 ตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์คัดเลือกเข้า (inclusion criteria)

1. อายุ 20 ปีขึ้นไป
2. อายุครรภ์ 38 สัปดาห์ขึ้นไป
3. ตั้งครรภ์เดี่ยว
4. ประวัติเคยผ่าตัดคลอดในครรภ์มาก่อน และครรภ์นี้ได้รับการนัดล่วงหน้าเพื่อผ่าตัดคลอด

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมในขณะตั้งครรภ์ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคตับ ไต หอบหืด ลมชัก โลหิตจาง
2. มีภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมขณะตั้งครรภ์
3. มีข้อห้ามในการให้ทราเนซามิก เอซิด ดังนี้ ภาวะมองเห็นสีผิดปกติ โรคเลือดออกผิดปกติ ประวัติแพ้ยาและอนุพันธ์ของทราเนซามิก เอซิด
4. มีประวัติความผิดปกติของระบบไหลเวียนเลือด เช่น ลิ่มเลือดอุดตัน โรคเลือดต่างๆ

5. มีข้อห้ามในการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง

6. ล้มเหลวในการฉีดยาชาเข้าช่องไขสันหลัง ซึ่งต้องใช้การระงับความรู้สึกวิธีอื่น

7. ทารกในครรภ์มีภาวะผิดปกติ

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

ยึดหลักการวิเคราะห์อำนาจการทดสอบ (power Analysis) คำนวณจากค่า effect size (d) โดยใช้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของงานวิจัยที่มีความใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ของ Obi และคณะ¹⁸ ได้ตัวอย่างทั้งหมด 66 ราย และปรับเพิ่มขนาดตัวอย่างร้อยละ 10 เพื่อป้องกันปัญหาที่อาจเกิดจากการขอลออกจากการศึกษาหรือสาเหตุอื่นๆ ทำให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างมีผลต่ออำนาจการทดสอบทางสถิติ เป็นกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 72 ราย โดยจับฉลากสุ่ม (random assignment) เข้าเป็นกลุ่มทดลองได้รับยาทราเนซามิก เอซิด 1 กรัม และกลุ่มควบคุมได้รับ 0.9 % NSS กลุ่มละ 36 ราย ขั้นตอนการปกปิด 2 ทาง โดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพ แผนกห้องคลอดเป็นผู้สุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มศึกษา รวมทั้งการเตรียมและฉีดยาโดยวิสัญญีพยาบาล ผู้วิจัยดำเนินการผ่าตัดคลอดเพียงผู้เดียว ทั้งในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม การศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสมุทรสาคร เลขที่ SKH REC 11/2565/V.1 วันที่รับรอง 18 มกราคม 2565

เครื่องมือรวบรวมข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและประวัติการตั้งครรภ์
2. แบบบันทึกการคลอด และปริมาณเลือด
3. ระยะเวลา คือ ครั้งที่ 1 หลังทารกคลอด จนถึง การเย็บปิดเย็บช่องท้องและผนังหน้าท้องเสร็จสิ้น วัดจากขวด suction และผ้าเปื้อนเลือดทั้งหมด ครั้งที่ 2 หลังผ่าตัดเสร็จจนถึง 2 ชั่วโมง ครั้งที่ 3 หลังผ่าตัด 2 ชั่วโมง

จนถึง 24 ชั่วโมง โดยชั่งน้ำหนักผ้าอนามัยเปื้อนเลือดทั้งหมด 3. บันทึกอาการไม่พึงประสงค์ในระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอด

3. แบบบันทึกความเข้มข้นของเลือด 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

4. แบบบันทึกอาการข้างเคียง สัญญาณชีพ และการรักษาอื่นๆ เพิ่มเติม

การดำเนินการวิจัยที่ทั้งสองกลุ่มจะได้รับเหมือนกัน ดังนี้ (1) การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งการจ้องเลือด (2) ได้รับสารละลาย Lactated Ringer's Solution 1,000 มิลลิลิตร (3) ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด (4) วิธีการให้ยาระงับความรู้สึกโดยฉีดยาเข้าในช่องไขสันหลัง (5) การเปิดหน้าท้องโดยวิธี Vertical midline incision (low midline incision) (6) Uterine incision โดยวิธี Low transverse incision (7) การทำคลอดทารก (Fetal delivery) (8) เมื่อทารกคลอดมารดาจะได้รับยา Oxytocin 20 IU ในสารละลาย Lactated Ringer's Solution 1,000 มิลลิลิตร 120 ml/hr (9) Placental delivery วิธี controlled cord traction (10) การพิจารณาให้ยาเพิ่มการหดตัวของมดลูกเพิ่มเติม และการให้สารน้ำ หรือเลือดทดแทนเมื่อมีข้อบ่งชี้ตามมาตรฐาน

ส่วนการดำเนินการวิจัยที่แตกต่างกันในกลุ่มทดลอง หลังทารกคลอดและมารดาได้รับยา Oxytocin 20 IU วิสัญญีพยาบาลจะเป็นผู้ฉีดยาทรานexamik เอซิด 1 กรัม เข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ ใน 10 นาที ส่วนกลุ่มควบคุมหลังทารกคลอดและมารดาได้รับยา Oxytocin 20 IU วิสัญญีพยาบาลจะเป็นผู้ฉีดยา NSS เข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ ใน 10 นาที

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

1. ข้อมูลส่วนบุคคล แจกแจงด้วยสถิติเชิงพรรณนา ประกอบด้วย ความถี่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน และระดับความเข้มข้นของเลือดก่อนการทดลอง ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กรณีเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพด้วยสถิติ Chi square test และข้อมูลเชิงปริมาณด้วย Independent t-test

3. เปรียบเทียบความแตกต่างของปริมาณเลือดเฉลี่ยหลังผ่าตัด ระดับความเข้มข้นของเลือดระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วยสถิติ Independent t-test และอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอด อาการข้างเคียงจากยา ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วยสถิติ Chi square test โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลส่วนบุคคลกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 72 ราย แบ่งเป็นกลุ่มละ 36 ราย กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม มีอายุเฉลี่ย 29.56 ± 6.11 และ 30.78 ± 5.78 ปี จำนวนการตั้งครรภ์เฉลี่ย 2.33 ± 0.68 และ 2.33 ± 0.63 ผ่านการคลอดบุตรเฉลี่ย 1.22 ± 0.42 และ 1.17 ± 0.38 อายุครรภ์เฉลี่ย 38.00 ± 0.68 และ 37.75 ± 0.65 สัปดาห์ น้ำหนักเฉลี่ย 72.78 ± 9.39 และ 72.83 ± 8.85 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย 160.00 ± 7.10 และ 159.75 ± 6.33 เซนติเมตร ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัดเฉลี่ย 36.94 ± 3.58 และ $36.36 \pm 2.28\%$ น้ำหนักทารกแรกเกิดเฉลี่ย $3,293.89 \pm 400.49$ และ $3,111.53 \pm 457.58$ กรัม ระยะเวลาผ่าตัดเฉลี่ย 41.25 ± 4.33 และ 41.31 ± 5.38 นาที ตามลำดับ เมื่อทดสอบความแตกต่างข้อมูลแต่ละด้านข้างต้น ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล และประวัติการตั้งครรภ์ระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม

ข้อมูล	กลุ่มทดลอง (n=36) Mean $\pm$ SD	กลุ่มควบคุม (n=36) Mean $\pm$ SD	p-value
อายุ (ปี)	29.56 $\pm$ 6.11	30.78 $\pm$ 5.78	0.386
จำนวนการตั้งครรภ์ (ครั้ง)	2.33 $\pm$ 0.68	2.33 $\pm$ 0.63	1.000
จำนวนการคลอด (ครั้ง)	1.22 $\pm$ 0.42	1.17 $\pm$ 0.38	0.558
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	38.00 $\pm$ 0.68	37.75 $\pm$ 0.65	0.114
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	72.78 $\pm$ 9.39	72.83 $\pm$ 8.85	0.979
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	160.00 $\pm$ 7.10	159.75 $\pm$ 6.33	0.122
ความเข้มข้นของเลือดก่อนผ่าตัด (%)	36.94 $\pm$ 3.58	36.36 $\pm$ 2.28	0.413
น้ำหนักทารกแรกเกิด (กรัม)	3,293.89 $\pm$ 400.49	3,111.53 $\pm$ 457.58	0.076
ระยะเวลาผ่าตัดคลอด (นาที)	41.25 $\pm$ 4.33	41.31 $\pm$ 5.38	0.962

2. เปรียบเทียบปริมาณเสียเลือดระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ครั้งที่ 1 เริ่มบันทึกตั้งแต่ทารกคลอด จนถึงสิ้นสุดการผ่าตัด กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ย 499.14 $\pm$ 118.10 มิลลิลิตร น้อยกว่ากลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย 576.11 $\pm$ 162.58 มิลลิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.025$) ครั้งที่ 2 เริ่มบันทึกตั้งแต่สิ้นสุดการผ่าตัด จนถึง 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ย 81.72 $\pm$ 25.99 มิลลิลิตร น้อยกว่ากลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย 121.53 $\pm$ 22.29 มิลลิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ครั้งที่ 3 เริ่มบันทึก

ตั้งแต่ 2 ชั่วโมง จนถึง 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ย 159.72 $\pm$ 29.71 มิลลิลิตร กลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย 155.89 $\pm$ 33.93 มิลลิลิตร ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p = 0.612$) และปริมาณเสียเลือดทั้งหมด ระยะตั้งแต่ทารกคลอด จนถึง 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ย 740.58 $\pm$ 139.57 มิลลิลิตร น้อยกว่ากลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย 853.53 $\pm$ 163.67 มิลลิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปริมาณเสียเลือดระหว่างกลุ่มทดลอง (n=36) และกลุ่มควบคุม (n=36)

ปริมาณเสียเลือดหลังคลอด (มิลลิลิตร)	Mean ± SD	Mean Difference	t	p-value
ครั้งที่ 1				
กลุ่มทดลอง	499.14 ± 118.10	-76.97	-2.298	0.025
กลุ่มควบคุม	576.11 ± 162.58			
ครั้งที่ 2				
กลุ่มทดลอง	81.72 ± 25.99	-39.81	-6.974	<0.001
กลุ่มควบคุม	121.53 ± 22.29			
ครั้งที่ 3				
กลุ่มทดลอง	159.72 ± 29.71	3.83	0.510	0.612
กลุ่มควบคุม	155.89 ± 33.93			

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ปริมาณเสียเลือดหลังคลอด (มิลลิลิตร)	Mean $\pm$ SD	Mean Difference	t	p-value
รวมทั้งหมด				
กลุ่มทดลอง	740.58 $\pm$ 139.57			
กลุ่มควบคุม	853.53 $\pm$ 163.67	-93.36	-3.151	0.002

3. เปรียบเทียบความเข้มข้นของเลือดหลังผ่าตัดคลอด ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่าหลังคลอด 2 ชั่วโมง กลุ่มทดลองความเข้มข้นของเลือดเฉลี่ย 35.50 ± 3.29 ลดลง 1.44 ± 0.63 กลุ่มควบคุมความเข้มข้นของเลือดเฉลี่ย 33.92 ± 3.03 ลดลง

2.44 ± 1.34 โดยกลุ่มทดลองมีความเข้มข้นของเลือดเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มควบคุม และลดลงต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.037$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความเข้มข้นของเลือดหลังผ่าตัดคลอดระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม

ความเข้มข้นของเลือดหลังทดลอง (%)	Mean $\pm$ SD	Mean Difference	t	p-value
หลังผ่าตัดคลอด 2 ชั่วโมง				
กลุ่มทดลอง (n=36)	35.50 $\pm$ 3.29			
กลุ่มควบคุม (n=36)	33.92 $\pm$ 3.03	1.58	2.125	0.037
การลดลงความเข้มข้นของเลือดหลังผ่าตัดคลอด 2 ชั่วโมง				
กลุ่มทดลอง (n=36)	1.44 $\pm$ 0.63			
กลุ่มควบคุม (n=36)	2.44 $\pm$ 1.34	-1.00	-4.051	<0.001

4. อุบัติการณ์เกิดภาวะตกเลือดหลังคลอด และอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

4.1 อุบัติการณ์เกิดภาวะตกเลือดหลังคลอด ในระยะ 2 ชั่วโมงหลังคลอด กลุ่มทดลอง ร้อยละ 5.56 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 25.00 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.046$) (ตารางที่ 4)

4.2 อุบัติการณ์เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ในระยะ 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด อาการคลื่นไส้ กลุ่มทดลอง

ร้อยละ 44.44 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 52.78 อาเจียน กลุ่มทดลอง ร้อยละ 22.22 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 16.67 วิงเวียน กลุ่มทดลอง ร้อยละ 33.33 กลุ่มควบคุม ร้อยละ 19.44 ปวดศีรษะ กลุ่มทดลอง ร้อยละ 11.11 กลุ่มควบคุมไม่พบอาการปวดศีรษะ อาการแน่นหน้าอก ทั้งสองกลุ่ม พบร้อยละ 11.11 ไม่พบผื่นทั้ง 2 กลุ่ม และไม่พบความแตกต่างทางสถิติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 อุบัติการณ์เกิดภาวะตกเลือดหลังคลอด และอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

	กลุ่มทดลอง (n=36)		กลุ่มควบคุม (n=36)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ภาวะตกเลือดหลังคลอด					
มี	2	5.56	9	25.00	0.046 ^F
ไม่มี	34	94.44	27	75.00	
อาการไม่พึงประสงค์ ในระยะ 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัดคลอด					
คลื่นไส้					
มี	16	44.44	19	52.78	0.638 ^C
ไม่มี	20	55.55	17	47.22	
อาเจียน					
มี	8	22.22	6	16.67	0.767 ^C
ไม่มี	28	77.78	30	83.33	
วิงเวียน					
มี	12	33.33	7	19.44	0.285 ^C
ไม่มี	24	66.64	29	80.56	
ปวดศีรษะ					
มี	4	11.11	0	0.00	0.115 ^F
ไม่มี	32	88.89	36	100.00	
แน่นหน้าอก					
มี	4	11.11	4	11.11	0.1000 ^F
ไม่มี	32	88.89	32	88.89	
ผื่น					
มี	0	0	0	0	-
ไม่มี	36	100.00	36	100.00	

F = Fisher Exact test, C = Chi-square test

อภิปรายผล

1. เมื่อเปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือดในระยะ 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด และการเสียเลือดทั้งหมดในระยะ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด กลุ่มทดลองซึ่งได้รับยาทรานแซมิก เอซิด เสียเลือดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม และความเข้มข้นของเลือดหลังผ่าตัด 2 ชั่วโมง กลุ่มทดลองลดลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่า กลุ่มทดลองที่ได้รับยาทรานแซมิก เอซิด

ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำทันทีหลังจากทารกคลอด โดยอาจจะเริ่มออกฤทธิ์หลังฉีดประมาณ 5-15 นาที และระยะการออกฤทธิ์ประมาณ 3 ชั่วโมง²¹⁻²² ยามีฤทธิ์ antifibrinolytic effect ชัดขวางการทำงานของ Plasmin ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการสลายลิ่มเลือด ทำให้โครงสร้างของไฟบรินคงตัว และมีความแข็งแรงมากขึ้น การทดลองพบปริมาณเสียเลือดของกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุมตั้งแต่ทารกคลอด

จนถึง 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัดคลอด ส่วนระยะหลังจากนั้นถึง 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดไม่พบความแตกต่างทางสถิติเนื่องจากในระยะนี้ยาคลายการออกฤทธิ์แล้ว อย่างไรก็ตามปริมาณเสียเลือดที่น้อยกว่าในระยะแรกทำให้ผลรวมการเสียเลือดทั้งหมดจึงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม และเป็นผลให้ความเข้มข้นของเลือดหลังผ่าตัด 2 ชั่วโมงสูงกว่ากลุ่มควบคุม และการลดลงเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งการศึกษาแบบ meta-analysis ในต่างประเทศที่สนับสนุนประสิทธิภาพการให้ยาทรานแซมิก เอซิด เพื่อป้องกันการเสียเลือดในสตรีผ่าท้องทำคลอด^{1,16} รวบรวมงานวิจัยแบบสุ่มระหว่างปี 2001-2018 จำนวน 25 การศึกษา ตัวอย่างทั้งหมด 4,210 ราย กลุ่มทดลองได้รับยาทรานแซมิก เอซิด ในขนาดต่างกัน ดังนี้ ขนาด 1 gm (22 การศึกษา) และขนาด 10 mg/kg (3 การศึกษา) บริหารยาทางหลอดเลือดดำช้าๆ นาน 10-20 นาที ก่อนเริ่มผ่าตัด (20 การศึกษา) หรือเริ่มฉีดยาเมื่อผูกสายสะดือทารกแล้ว (5 การศึกษา) ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับการฉีดยาหลอก การวัดผลลัพธ์ปริมาณการเสียเลือดในระหว่างผ่าตัด (ทารกคลอด ถึง รกคลอด) และวัดผลหลังผ่าตัด (รกคลอด ถึง 2 ชั่วโมงหลังคลอด) ผลการศึกษาในกลุ่มทดลอง ปริมาณการเสียเลือดในระหว่างผ่าตัด และหลังผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การทดลองแบบสุ่มที่ได้ผลสอดคล้องกันในสตรีผ่าคลอดรายไม่เร่งด่วน^{17-18,20} กลุ่มทดลองได้รับยาทรานแซมิก เอซิด 1 gm ทางหลอดเลือดดำก่อนเริ่มผ่าตัด 20 นาที เมื่อวัดผลลัพธ์หลังผ่าตัด 2 ชั่วโมง พบว่า กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งติดตามวัดระดับ Hemoglobin หลังผ่าตัด 2 ชั่วโมง พบว่าสูงกว่ากลุ่มควบคุม^{18,20}

2. กลุ่มทดลองพบอุบัติการณ์ตกเลือดหลังผ่าตัดคลอดในระยะ 24 ชั่วโมง ร้อยละ 2.25 น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งพบร้อยละ 25.00 จากการออกฤทธิ์ด้านการสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic effect) ดังกล่าวส่งผลให้การเสียเลือดบริเวณที่รกเคยเกาะในโพรงมดลูกในระยะ 2 ชั่วโมง ลดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาแบบ meta-analysis^{16,23}

โดยวิเคราะห์จากการทดลองแบบสุ่ม จำนวน 20 การศึกษา ในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาทรานแซมิก เอซิด ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด พบว่าโอกาสเสี่ยงภาวะตกเลือดต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การทดลองแบบสุ่มในตัวอย่าง 4,524 ราย กลุ่มทดลอง 2,245 รายได้รับยาทรานแซมิก เอซิด 1 กรัม หลังทารกคลอดภายใน 3 นาที พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะตกเลือดหลังคลอด (เสียเลือด > 1,000 ml) ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาร้อยละ 20²²

3. อุดบัติการณเกิดอาการไม่พึงประสงคภายใน 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ระหว่างกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน ปวดศีรษะ และอาการแน่นหน้าอก ทั้งสองกลุ่มพบอุบัติการณ์ใกล้เคียงและไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ การศึกษาครั้งนี้ใช้ยาทรานแซมิก เอซิด ขนาด 1 กรัม ซึ่งเป็นขนาดยาที่ปลอดภัย อ้างอิงจากขนาดของยาที่ใช้ในการให้ทางหลอดเลือดดำ คือ 10-20 mg/kg นอกจากนี้ ในการทดลองพยายามลดอาการข้างเคียง โดยควบคุมการฉีดยาช้าๆ ภายใน 10 นาที ทำให้การเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าวไม่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ meta-analysis²³⁻²⁴ พบว่า การใช้ยาทรานแซมิก เอซิด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำช้าๆ ไม่พบความแตกต่างของอาการข้างเคียงระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา ทั้งนี้มีความแตกต่างของ Xia และคณะ²⁵ พบว่า การใช้ยาทรานแซมิก เอซิด 1 กรัมทางหลอดเลือดดำในสตรีคลอดทางช่องคลอด 2,295 ราย พบอาการคลื่นไส้ อาเจียน มากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม อาการดังกล่าวทั้งหมดข้างต้น เป็นอาการไม่พึงประสงคในระดับที่ไม่รุนแรง และส่วนใหญ่อาการจะทุเลาหลังจากได้รับยาไม่นาน รวมทั้งสามารถบรรเทาอาการได้ ส่วนอาการไม่พึงประสงคระดับรุนแรงในการศึกษานี้ได้คัดกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงออกไปตั้งแต่แรก (exclusion criteria)

สรุปผล

การใช้ยาพาราเซตามิก เอซิด ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำในการศึกษาครั้งนี้ มีประสิทธิภาพลดการเสียเลือดหลังผ่าตัดคลอด และลดอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอดในสตรีที่เคยผ่าตัดคลอด และขนาดยาดังกล่าวมีความปลอดภัยจากอาการข้างเคียงในระดับเล็กน้อยที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียน และปวดศีรษะ

ข้อเสนอแนะ

การใช้ยาพาราเซตามิก เอซิด เพื่อป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอด แม้มีการศึกษาค่อนข้างแพร่หลายในต่างประเทศ แต่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยมาก่อน รวมทั้งการศึกษานี้ทดลองในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ดังนั้น ควรมีการศึกษาในจำนวนตัวอย่างมากขึ้น รวมทั้งการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะตกเลือดอื่นๆ และติดตามผลข้างเคียงในระยะยาว เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาพาราเซตามิก เอซิด ก่อนที่จะเป็นทางเลือกในการใช้ยาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Stortroen EN, Tubog TD, Shaffer SK. Prophylactic Tranexamic acid in high-risk patients undergoing cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. AANA J 2020;88:272-81.
2. Royal college of obstetricians and gynecologists of Thailand. Clinical practice guideline prevention and management of postpartum hemorrhage [Internet]. 2020. [cited 2021 Sep 10]. Available from <http://www.rtcog.or.th/home/wp-content/uploads/2020/09/OB-63-020-Prevention-and-management-of-postpartum-hemorrhage.pdf>.
3. ACOG Practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 76, october 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2006;108: 1039-47.
4. Sheldon WR, Blum J, Vogel JP, et al. WHO multicountry survey on maternal and newborn health research network. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. BJOG 2004;121:5-13.
5. World Health Organization. Trends in maternal mortality: 2000 to 2017: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World bank group and the united nations population division, Geneva, Switzerland; 2019.
6. Department of Health Ministry of Public Health. Situation analysis of Thai maternal mortality in the first 6 months [Internet]. 2021. [cited 2021 Oct 25]. Available from https://hp.anamai.moph.go.th/web-upload/4xceb3b571ddb70741ad132d75876bc41d/tinymce/OPDC/OPDC2564-S/IDC1_6/opdc_2564_IDC1-6_02.pdf.
7. Thongsong T, Sirichotiyakul S. Postpartum hemorrhage in: Obstetrics Thongsong T 5th rev. ed. Bangkok: Luxameerung Co., Ltd; 2012.
8. Belfort MA, Lockwood CJ, Levine D, Barss VA. Overview of postpartum hemorrhage. [Internet]. [cited 2021 Oct 25]. Available from www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage.

9. Lim PS. Uterine Atony: Management strategies. [Internet]. 2012. [cited 2021 Oct 25]. Available from www.intechopen.com.
10. Filho RE, Costa ML, Cecatti JG, et al. Severe maternal morbidity and near miss due to postpartum hemorrhage in a national multicenter surveillance study. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;128:131-6.
11. Esteves-Pereira AP, Deneux-Tharaux C, Nakamura-Pereira M, et al. Caesarean delivery and postpartum maternal mortality: A population-based case control study in Brazil. *PLOS ONE* 2016;11:e0153396.
12. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals. *BMJ* 2001;322:517-9.
13. Anderson JM. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician* 2007;75:875-82.
14. Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N, et al. A randomized controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:245-50.
15. World Health Organization. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2017.
16. Li C, Gong Y, Dong L, et al. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;96:e5653.
17. Lakshmi SJ, AbRaham R. Role of prophylactic tranexamic acid in reducing blood loss during elective caesarean section: A randomized controlled study. *J Clin Diagn Res* 2016;10:QC17-21.
18. Obi VO, Umeora OU, Dimejesi IB, et al. Efficacy of intravenous tranexamic acid at reducing blood loss during elective caesarean section in Abakaliki: A double blind randomized placebo controlled trial. *Afr J Med Health Sci* 2019;18:10-7.
19. Fahmy NG, Eskandar FS, Khalil WA, et al. Assessment the role of tranexamic acid in prevention of postpartum hemorrhage. *As J Anesthesiol* 2021;13:35.
20. Rani R, Bano A, Reddy M. Safety profile and efficacy of tranexamic acid on haemorrhage during and after the caesarean section. *J Evolution Med Dent Sci* 2021;10:222-26.
21. Sano M, Hakusui H, Kojima C, et al. Absorption and excretion of tranexamic acid following intravenous, intramuscular and oral administrations in healthy volunteers. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1976;7:375-82.
22. Sentilhes L, Daniel V, Deneux-Tharaux C. TRAAP2 - Tranexamic acid for preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a multicenter randomized, double blind, placebo- controlled trial - a study protocol. *BMC* 2020;20:63.

23. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus* 2018;16:329-37.
24. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;16:CD007872.
25. Xia Y, Griffiths BB, Xue Q. Tranexamic acid for postpartum hemorrhage prevention in vaginal delivery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;3:1-7.