

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ของยา Nifedipine และ Terbutaline ในการยับยั้ง การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โรงพยาบาลสมุทรสาคร

วรรณมน ต้นสุภาพ

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

Received: September 18, 2023

Revised: December 18, 2023

Accepted: December 25, 2023

บทคัดย่อ

การคลอดก่อนกำหนดเป็นสาเหตุหลักของการเจ็บป่วยและการตายปริกำเนิด ดังนั้น การรักษาด้วยยาที่ยับยั้งการเจ็บครรภ์เพื่อชะลอการคลอดจึงมีความสำคัญ สำหรับยาที่ยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่ใช้โดยทั่วไปในประเทศไทย ได้แก่ Terbutaline และ Nifedipine แต่ยังมีผลลัพธ์ที่แตกต่างกันทั้งในด้านการยืดอายุครรภ์ รวมทั้งผลกระทบที่เกิดในทารก การศึกษาแบบย้อนหลังครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ในการมารดาและผลกระทบที่เกิดในทารก ระหว่างการใช้ยา Nifedipine และ Terbutaline เพื่อยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โรงพยาบาลสมุทรสาคร ตัวอย่างเป็นสตรีเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกโดยกลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine วิจัยประจักษ์ จำนวน 58 ราย และได้รับยา Terbutaline ทางหลอดเลือดดำจำนวน 124 ราย รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2565 สถิติวิเคราะห์ใช้ Chi-square test, Independent t-test และ Multiple logistic regression ผลการวิจัยพบว่า ข้อมูลทั่วไปด้านอายุมารดา ดัชนีมวลกาย จำนวนการตั้งครรภ์ ประวัติการคลอด การแท้ง และการคลอดก่อนกำหนด อายุครรภ์ การฝากครรภ์ การเปิดและความบางของปากมดลูก ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านมารดา พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่ม Nifedipine และ Terbutaline ดังนี้ ระยะเวลาที่ได้รับยาที่ยับยั้งเจ็บครรภ์ (ชั่วโมง) (55.54 ± 17.07 และ 42.76 ± 16.01 , $p < 0.001$) และการยืดอายุครรภ์ที่ 7 วัน ร้อยละ 63.79 และ 34.68 (adjusted odds ratio [aOR] = 3.01 ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.40-6.01, $p < 0.001$) ผลลัพธ์ด้านทารก ได้แก่ Apgar score 1 นาที (7.78 ± 1.12 และ 6.73 ± 2.21 , $p = 0.001$) น้ำหนักทารกแรกเกิด ($2,257.67 \pm 686.77$ และ $1,972.26 \pm 610.00$, $p = 0.008$) การย้ายเข้าแผนกทารกแรกเกิดภาวะวิกฤติ ร้อยละ 8.62 และ 24.19 (aOR = 0.34 ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.12-0.80, $p = 0.040$) และการเกิด Respiratory distress syndrome ร้อยละ 22.41 และ 45.97 (aOR = 0.36 ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 0.17-0.77, $p = 0.008$) โดยสรุป การใช้ยา Nifedipine เพื่อยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเกิดผลลัพธ์ที่ดีกว่า Terbutaline ด้านการยืดอายุครรภ์ และผลต่อทารก รวมทั้งความสะดวกในการบริหารยา

คำสำคัญ: ไนเฟดิพีน; เทอร์บูทาไลน์; การยับยั้งเจ็บครรภ์; คลอดก่อนกำหนด

ผู้สนับสนุนผลงาน:

วรรณมน ต้นสุภาพ

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

1500 ถนนเอกชัย ตำบลมหาชัย อำเภอเมือง จังหวัดสมุทรสาคร 74000

อีเมล: wasamon_tunsupap@gmail.com

A comparative outcomes of Nifedipine and Terbutaline in inhibiting preterm labor at Samutsakhon Hospital

Wasamon Tunsupap

Department of Obstetrics and Gynecology, Samutsakhon Hospital

Abstract

Preterm delivery stands as the main leading cause of perinatal morbidity and mortality. Consequently, tocolytic therapy for delaying preterm delivery holds significant importance. Commonly used tocolytic agents in Thailand include Nifedipine and Terbutaline, each with varied outcomes concerning pregnancy prolongation and effects on infants. This retrospective study aims to compare maternal outcomes and neonatal effects between Nifedipine and Terbutaline in inhibiting preterm labor at Samutsakhon Hospital. Samples comprised pregnant women with preterm labor meeting inclusion criteria, with 58 patients in the oral Nifedipine group and 124 patients in the intravenous Terbutaline group. Data were collected from medical records between January 1, 2021, and December 31, 2022, and statistical analysis employed Chi-square test, Independent t-test, and Multiple logistic regression. Results revealed no statistical differences in maternal age, body mass index, number of pregnancies, parity, abortion and preterm labor history, gestational age, antenatal care, cervical dilatation, and effacement in both groups. In terms of maternal outcomes, significant differences between Nifedipine and Terbutaline included the duration of inhibition (hours) (55.54 ± 17.07 vs. 42.76 ± 16.01 , $p < 0.001$) and the percentage of prolonged gestation at 7 days (63.79% vs. 34.68%; aOR 3.01, 95%CI 1.40-6.01, $p < 0.001$). Regarding neonatal outcomes, differences were noted in Apgar score at 1 minute (7.78 ± 1.12 vs. 6.73 ± 2.21 , $p = 0.001$), birth weight (grams) ($2,257.67 \pm 686.77$ vs. $1,972.26 \pm 610.00$, $p = 0.008$), percentage of transfer to NICU (8.62% vs. 24.19%; aOR 0.34, 95%CI 0.12-0.80, $p = 0.040$), and respiratory distress syndrome (22.41% vs. 45.97%; aOR 0.36, 95%CI 0.17-0.77, $p = 0.008$). In conclusion, the use of Nifedipine in inhibiting preterm labor demonstrated more effective outcomes than Terbutaline in terms of prolonging gestation and neonatal effects, along with ease of drug administration.

Keywords: Nifedipine; Terbutaline; inhibiting preterm labor; preterm labor

Corresponding Author:

Wasamon Tunsupap

Department of Obstetrics and Gynecology, Samutsakhon Hospital

1500 Ekachai Road, Mahachai Sub-district, Mueang District, Samusakhon 74000, Thailand

E-mail: wasamon_tunsupap@gmail.com

บทนำ

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Preterm labour) เป็นการเจ็บครรภ์คลอดที่เกิดขึ้นขณะอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ นับจากวันแรกของการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย ร่วมกับมีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมอ 4 ครั้งใน 20 นาที หรือ 8 ครั้งใน 1 ชั่วโมง และมีการเปลี่ยนแปลงในการเปิดขยายของปากมดลูกมากกว่า 1 เซนติเมตร หรือปากมดลูกมีความบางตัว¹⁻² ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเชื่อว่ามาจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ ปัจจัยส่วนบุคคลของมารดา เช่น อายุน้อยกว่า 20 ปี³ หรืออายุมากกว่า 35 ปี⁴⁻⁵ น้ำหนักตัวระหว่างตั้งครรภ์ที่เพิ่มขึ้นน้อย⁶ มีประวัติคลอดก่อนกำหนด⁷ รวมทั้งกลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น โลหิตจาง เบาหวาน ความดันโลหิตสูง⁸⁻⁹ และการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและในช่องคลอด¹⁰

ภาวะคลอดก่อนกำหนดทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนสำคัญต่อทารกนำไปสู่การเสียชีวิตในช่วง 5 ปีแรก ประมาณ 1 ล้านคน ที่รอดชีวิตส่วนใหญ่ต้องเผชิญกับความพิการและพัฒนาการล่าช้า¹¹ โดยอายุครรภ์ยิ่งน้อยจะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้น¹ วัตถุประสงค์หลักของการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดคือ พยายามยืดเวลาการตั้งครรภ์ออกไปให้ถึง 37 สัปดาห์ เพื่อให้ทุกระบบทารกสมบูรณ์เพียงพอที่จะมีชีวิตรอด¹⁰⁻¹² การให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกถือเป็นบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด สำหรับประเทศไทยยายับยั้งการหดตัวของมดลูกที่นิยมใช้ได้แก่ terbutaline และ nifedipine¹²⁻¹³ โดยพบว่าการนำมาใช้รักษาจะแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับบริบทของแต่ละสถานบริการ โดยการพิจารณานำมาใช้ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของยาและความสามารถในการดูแลผลกระทบที่จะเกิดจากการใช้ยาที่มีผลต่อมารดาและทารก¹²⁻¹³

จากการทบทวนเปรียบเทียบการใช้ Nifedipine และ Terbutaline ยับยั้งการเจ็บครรภ์

คลอดก่อนกำหนด¹⁴⁻¹⁷ พบว่า เมื่อให้ยาในขนาดมาตรฐานของแต่ละชนิดโดย Nifedipine รับประทาน 10-20 มิลลิกรัม และ Terbutaline หยอดทางหลอดเลือดดำ 2.5-5 ไมโครกรัม/นาที (เพิ่มได้สูงสุด 20 ไมโครกรัม) ด้านประสิทธิภาพส่วนใหญ่กลุ่มที่ได้รับ Nifedipine จะมีสัดส่วนของการคลอดที่ 48 ชั่วโมง และ 7 วัน มากกว่า และผลข้างเคียงที่พบในมารดาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Terbutaline รวมทั้งยังพบสัดส่วนของทารกที่ย้ายเข้ารักษาในแผนกทารกแรกเกิดภาวะวิกฤติ (NICU) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลกระทบที่เกิดในมารดาและทารกจะเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน

สำหรับโรงพยาบาลสมุทรสาคร ข้อมูลการใช้ยา Terbutaline และ Nifedipine เพื่อยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดในระยะ 2 ปีที่ผ่านมา พบอัตราเฉลี่ยร้อยละ 67.00 และ 33.00 ตามลำดับ รายงานการคลอดก่อนกำหนดโดยพิจารณาจากการคลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ต่อการเกิดทั้งหมด ระหว่างปี พ.ศ. 2563-2565 พบอัตราร้อยละ 9.16, 9.27 และ 9.89 ตามลำดับ โดยในช่วงปีดังกล่าวพบ อัตราทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม ร้อยละ 9.26, 10.02 และ 10.11¹⁸ ซึ่งจากข้อมูลทั้ง 2 ส่วนมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี รวมทั้งอัตราทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่ามาตรฐานเกินเกณฑ์ชีวิตของกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งกำหนดไว้ไม่เกินร้อยละ 7¹⁹ นอกจากนี้ ในส่วนข้อมูลสตรีที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แผนกห้องคลอดระหว่างปี พ.ศ. 2563-2565 ยังพบปัญหาที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นคือ อัตราการคลอดภายใน 48 ชั่วโมง ร้อยละ 18.00, 20.00 และ 22.00 ตามลำดับ จากปัญหาที่พบข้างต้น และจากการทบทวนที่ผ่านมาพบว่า ในประเทศไทยยังมีการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัด ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของยา Nifedipine และ Terbutaline ในการยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โรงพยาบาลสมุทรสาคร ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังในระยะ 2 ปี โดยจะเป็นการศึกษาขั้นต้นของประสิทธิภาพของ

การใช้ยาทั้งสองชนิด และผลกระทบต่อทารกในครรภ์ และทารกแรกคลอด เพื่อนำไปสู่การวางแผนเพื่อพัฒนา เป็นการวิจัยเชิงทดลอง ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. วัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ ในมารดาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine และ Terbutaline ในการยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอด ก่อนกำหนด ดังนี้

- 1) ระยะเวลาที่ได้รับยาที่ยับยั้งการเจ็บครรภ์
- 2) อัตราการยืดอายุครรภ์ 7 วัน
- 3) ระยะเวลาที่ยืดอายุครรภ์
- 4) อายุครรภ์ที่คลอด

2. วัตถุประสงค์รอง เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ ที่เกิดในทารกระหว่างกลุ่มที่มารดาได้รับยา Nifedipine และ Terbutaline ในการยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอด ก่อนกำหนด ดังนี้

- 1) อัตราการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์ ผิดปกติหลังมารดาได้รับยาที่ยับยั้งการเจ็บครรภ์
- 2) Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที
- 3) น้ำหนักทารกแรกเกิด
- 4) อัตราน้ำหนักทารกแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม
- 5) อัตราทารกย้ายเข้าหออภิบาลผู้ป่วย วิกฤติทารกแรกเกิด (NICU)
- 6) ภาวะผิดปกติในทารกหลังคลอด ได้แก่ Respiratory distress syndrome, Intraventricular hemorrhage, Necrotising enterocolitis และ Neonatal deaths

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์โรงพยาบาลสมุทรสาคร เลขที่ SKH REC 39/2566/V.1 ตัวอย่างเป็นสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และ

ได้รับยาที่ยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แผนกห้องคลอด โรงพยาบาลสมุทรสาคร โดยเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2565 ที่ตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. อายุครรภ์ 26-33 สัปดาห์ ด้วยการประเมินจากอัลตราซาวด์ในไตรมาสแรก
2. ตั้งครรภ์เดี่ยว
3. ได้รับการวินิจฉัยเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยแรกได้รับตรวจพบมดลูกหดตัวตั้งแต่ 4 ครั้งใน 20 นาที และปากมดลูกเปิด 1-3 เซนติเมตร และความบางของปากมดลูกไม่เกิน 80 %
4. ถุงน้ำคร่ำยังคงอยู่
5. ได้รับยาที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูกอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้ Nifedipine 10 mg ทางปาก ทุก 15 นาที จำนวน 4 ครั้ง หลังจากนั้นให้ 10 mg ทุก 6 ชั่วโมง จนกระทั่ง Interval of uterine contraction มากกว่า 10 นาที หรือ Terbutaline 2.5 mg ผสมใน 5% D/W 500 ml (5 mcg/ml) ให้ทางหลอดเลือดดำ ในอัตรา 30 ml/hr (2.5 mcg/min) โดย titrate ครั้งละ 5 ml/hr (0.5 mcg/min) จนกระทั่ง Interval of uterine contraction มากกว่า 10 นาที
6. ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางทางสูติกรรม ได้แก่ chorioamnionitis, bacterial vaginosis, placental abruption, placental previa, polyhydramnios, preeclampsia
7. ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรม เช่น heart diseases, renal diseases, diabetes, hypertension, และ thyrotoxicosis

8. ทารกในครรภ์ไม่มีความพิการ

เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria)

1. เปลี่ยนชนิดหรือได้รับยาที่ยับยั้งการเจ็บครรภ์ชนิดอื่นเพิ่ม
2. ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลได้ครบถ้วนตามแบบเก็บรวบรวมข้อมูลทั้งในระบบฐานข้อมูล และเอกสารเวชระเบียน

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

การหาขนาดกลุ่มตัวอย่างยึดหลักการวิเคราะห์อำนาจการทดสอบ (Power Analysis) คำนวณจากค่าความแตกต่างของสัดส่วน (P) ของผลที่ได้จากงานวิจัยที่ศึกษาใกล้เคียงกับการวิจัยครั้งนี้ของ Padovani และคณะ¹⁷ พบสัดส่วนของการคลอด กลุ่มที่ใช้ Nifedipine เท่ากับ 0.75 และกลุ่มที่ใช้ terbutaline เท่ากับ 0.55 โดยนำไปแทนค่าในโปรแกรมสำเร็จรูป G*Power (Faul et al., 2007) กำหนด Test family: Z-test, Proportions: Difference between two independent proportions กำหนดค่าความคลาดเคลื่อน (α error) เท่ากับ 0.05 ค่า Power ($1-\beta$) เท่ากับ 0.80 และ Allocation ratio N2/N1 = 2 (1:2) จะได้ค่า Critical Z เท่ากับ 1.645 และคำนวณได้ sample size group 1 = 55, group 2 = 110, Total sample size = 160 โดยการศึกษาครั้งนี้ได้เพิ่มจำนวนเป็น 124 ราย เก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2565 ถึง 31 ธันวาคม 2565 ตามเกณฑ์คัดเข้าในแต่ละกลุ่มจนครบ และพิจารณาร่วมกับการจับคู่ (matched pair) ให้มีความใกล้เคียงกันด้านข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติแท้งบุตร และอายุครรภ์

เครื่องมือรวบรวมข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปและประวัติการตั้งครรภ์และคลอด
2. แบบบันทึกการให้ยาที่ยังการหดตัวของมดลูก ประกอบด้วย รายละเอียดการให้ยา และอัตราการเต้นหัวใจทารกในครรภ์ วันเดือนปีและเวลาที่เริ่มให้ และหยุดยาที่ยังเจ็บครรภ์ สาเหตุที่หยุดยา การจำหน่ายจากโรงพยาบาล สาเหตุจำหน่าย และวันเดือนปีที่กลับมารักษาร่วมด้วยภาวะเดิม
3. แบบบันทึกผลลัพธ์ในมารดาและทารก ได้แก่ ข้อมูลการคลอด ประกอบด้วย วันเดือนปีเวลาที่คลอด อายุครรภ์ที่คลอด ชนิดการคลอด อาการผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนของมารดาระหว่างคลอด/หลังคลอด Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที น้ำหนัก

ทารกแรกคลอด แผนกที่ทารกย้ายเข้ารักษา ภาวะผิดปกติของทารก และวันเดือนปีที่มารดาและทารกจำหน่าย

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

หลังผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยและพิจารณาจริยธรรมการวิจัย และขออนุญาตการใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมุทรสาคร แล้วค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนตามแบบบันทึกข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2565 โดยใช้รหัส ICD 10 ดังนี้ O60.0, O60.1, 60.2, O60.3 ร่วมกับบันทึกเวชระเบียนการคลอดในแผนกห้องคลอด หลังจากนั้นนำมาตรวจสอบความซ้ำกันของกลุ่มตัวอย่างลงบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล คือ ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป ประวัติการตั้งครรภ์และคลอด ส่วนที่ 2 แบบบันทึกการให้ยาที่ยังการหดตัวของมดลูก และส่วนที่ 3 ผลลัพธ์ในมารดาและทารก ทั้งนี้ในรายชื่อข้อมูลในระบบฐานข้อมูลไม่ครบถ้วน ผู้วิจัยสืบค้นเพิ่มเติมในข้อมูลเวชระเบียนที่เป็นเอกสารผู้ป่วย เมื่อได้ข้อมูลครบถ้วนนำข้อมูลวิเคราะห์ตามวัตถุประสงค์การวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

1. ข้อมูลทั่วไป แจกแจงด้วยสถิติเชิงพรรณนา ประกอบด้วย ความถี่ จำนวน ร้อยละ กรณีที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ และค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ
2. เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไป ประวัติการตั้งครรภ์และคลอด ระหว่าง 2 กลุ่ม กรณีเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพด้วยสถิติ Chi-square test หรือ Fisher exact test และข้อมูลเชิงปริมาณด้วย Independent t-test โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05
3. วิเคราะห์เปรียบเทียบผลลัพธ์การศึกษา กรณีเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพเปรียบเทียบสัดส่วนด้วยสถิติ Chi-square test หรือ Fisher exact test และ

ข้อมูลเชิงปริมาณด้วย Independent t-test วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงหรือโอกาสที่จะเกิดผลลัพธ์ โดยใช้ Multiple logistic regression analysis โดยปรับอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงที่เป็นตัวแปรกวน กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของสตรีตั้งครรภ์ที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดระหว่างกลุ่มได้รับยาที่ยังการเจ็บครรภ์คลอดด้วยยา Nifedipine จำนวน 58 ราย และยา Terbutaline 124 ราย พบว่า มีอายุเฉลี่ย 26.40 ± 4.76 ปี และ 27.10 ± 6.27 ปี ตามลำดับ ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (BMI) 23.59 ± 4.71 และ 23.19 ± 4.23

kg/m^2 ทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ตั้งครรภ์ครั้งที่ 2 ร้อยละ 55.17 และ 41.94 ตามลำดับ ประวัติการคลอด 1 ครั้ง ร้อยละ 53.45 และ 45.16 ส่วนใหญ่ไม่เคยแท้งบุตร ร้อยละ 77.59 และ 83.06 ไม่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 96.55 และ 93.55 อายุครรภ์แรกได้รับเฉลี่ย 32.16 ± 3.35 และ 31.33 ± 2.42 สัปดาห์ ส่วนใหญ่ฝากครรภ์ไม่เกิน 5 ครั้ง ร้อยละ 58.62 และ 53.23 ส่วนใหญ่ปากมดลูกเปิด 1 cm ร้อยละ 58.62 และ 52.42 ความบางของปากมดลูก 50% ร้อยละ 89.66 และ 85.48 ตามลำดับ ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังตารางที่ 1 (Table 1)

Table 1 Maternal characteristics of participants in this study

Characteristic	Nifedipine (n=58)	Terbutalin (n=124)	p-value
Age (year), n(%) Mean $\pm$ SD	26.40 $\pm$ 4.76	27.10 $\pm$ 6.27	
< 20	8 (11.43)	14 (11.29)	0.446 ^a
20-30	36 (62.07)	80 (64.52)	
> 30	14 (24.14)	30 (24.19)	
BMI (kg/m^2), n(%) Mean $\pm$ SD	23.59 $\pm$ 4.71	23.19 $\pm$ 4.23	
< 20	13 (22.41)	33 (26.61)	0.112 ^a
20-30	41 (70.69)	89 (71.77)	
> 30	4 (6.90)	2 (1.62)	
Gravida, n(%)			
1	15 (25.86)	47 (37.90)	0.201 ^b
2	32 (55.17)	52 (41.94)	
3	11 (18.97)	25 (20.16)	
Parity, n(%)			
0	20 (34.48)	54 (43.55)	0.381 ^b
1	31 (53.45)	56 (45.16)	
2	7 (12.07)	14 (11.29)	

Table 1 Continued

Characteristic	Nifedipine (n=58)	Terbutalin (n=124)	p-value
Abortion, n(%)			
0	45 (77.59)	103 (83.06)	0.607 ^b
1	9 (15.52)	16 (12.91)	
2	4 (6.90)	5 (4.03)	
History of preterm labor, n(%)			
0	56 (96.55)	116 (93.55)	0.506 ^c
1	2 (3.45)	8 (6.45)	
Gestational age (Week), n(%) Mean±SD	32.16±3.35	31.33±2.42	
26-296/7	10 (17.24)	39 (31.45)	0.653 ^a
30-336/7	48 (82.76)	85 (68.55)	
Number of antenatal visits, n(%)			
≤ 5	34 (58.62)	66 (53.23)	0.526 ^b
> 5	24 (41.38)	58 (46.77)	
Cervical dilatation (cm), n(%)			
1	34 (58.62)	65 (52.42)	0.730 ^b
2	11 (18.97)	28 (22.58)	
3	13 (24.41)	31 (25.00)	
Cervical effacement (%), n(%)			
50	52 (89.66)	106 (85.48)	0.491 ^b
80	6 (10.34)	18 (14.52)	

a = Independent t-test, b = Chi-squar test, c = Fisher exact test

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ในมารดา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine และ Terbutaline พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับยาช่วยยับยั้งการเจ็บครรภ์ โดยกลุ่ม Nifedipine มีเวลาเฉลี่ยมากกว่ากลุ่ม Terbutaline (55.54 ± 17.07 และ 42.76 ± 16.01 , $p < 0.001$) และการยืดอายุครรภ์ที่ 7 วัน กลุ่ม Nifedipine มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่ม Terbutaline (ร้อยละ 63.79 และ 34.68, $p < 0.001$) วิเคราะห์โอกาสที่จะเกิดผลลัพธ์ในมารดา ด้านการยืด

อายุครรภ์ที่ 7 วัน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine และ Terbutaline ด้วย Multiple logistic regression โดยปรับอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ ได้แก่ อายุมารดา ดัชนีมวลกาย อายุครรภ์ ประวัติการคลอดก่อนกำหนด การเปิดและการบางของปากมดลูก พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine มีโอกาสยืดอายุครรภ์ที่ 7 วัน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Terbutaline 3 เท่า (Adjusted OR = 3.01, 95%CI = 1.40-6.01, $p < 0.001$) ดังตารางที่ 2 (Table 2)

Table 2 Comparative maternal outcomes between Nifedipine and Terbutaline group

Outcomes	Nifedipine (n=58)	Terbutalin (n=124)	p-value
Duration of Inhibition treatment (hour) Mean±SD	55.54±17.07	42.76±16.01	<0.001 ^a
Prolongation of gestation at 7 days, n (%)			
Yes	37 (63.79)	43 (34.68)	<0.001 ^b
No	21 (36.21)	81 (65.32)	
Adjusted OR (95% CI)	3.01 (1.40-6.01)		<0.001 ^a
Prolongation of gestation (day) Mean±SD	17.12±9.05	12.39±6.00	0.102 ^a
Gestational age at birth (week) Mean±SD	33.47±3.70	33.14±3.66	0.575 ^a

a = Independent t-test, b = Chi-squar test

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่เกิดในทารกระหว่างกลุ่มที่มารดาได้รับยา Nifedipine และ Terbutaline พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ทารกกลุ่ม Nifedipine มี Apgar score ที่ 1 นาที มากกว่ากลุ่ม Terbutaline (7.78 ± 1.12 และ 6.73 ± 2.21 , $p < 0.001$) และน้ำหนักเฉลี่ยทารกแรกเกิดมากกว่า ($2,257.67 \pm 686.77$ และ $1,972.26 \pm 610.00$, $p = 0.008$) การย้ายเข้า NICU กลุ่ม Nifedipine มีสัดส่วนน้อยกว่ากลุ่ม Terbutaline (ร้อยละ 8.62 และ 24.19, $p = 0.013$) รวมทั้งการเกิด Respiratory distress syndrome มีสัดส่วนน้อยกว่า (ร้อยละ 22.41 และ 45.97, $p = 0.002$) วิเคราะห์โอกาสเสี่ยงที่จะเกิดผลในทารกระหว่างกลุ่มที่มารดาได้รับยา

Nifedipine และ Terbutaline ด้วย Multiple logistic regression โดยปรับอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ ได้แก่ อายุมารดา ดัชนีมวลกาย อายุครรภ์ ประวัติการคลอดก่อนกำหนด การเปิดและการบางของปากมดลูก Apgar score และน้ำหนักแรกคลอด พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine มีโอกาสย้ายเข้า NICU น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Terbutaline ร้อยละ 66.00 (Adjusted OR = 0.34, 95%CI = 0.12-0.80, $p = 0.040$) และกลุ่ม Nifedipine มีโอกาสเกิดภาวะ Respiratory distress syndrome น้อยกว่ากลุ่ม Terbutaline ร้อยละ 64.00 (Adjusted OR = 0.36, 95%CI = 0.17-0.77, $p = 0.008$) ดังตารางที่ 3 (Table 3)

Table 3 Comparative neonatal outcomes

Outcomes	Nifedipine (n=58)	Terbutalin (n=124)	p-value
Fetal heart rate > 160 bpm, n (%)			
Yes	1 (1.72)	5 (4.03)	0.666 ^c
No	57 (98.28)	119 (95.97)	
Apgar score at 1 minute Mean±SD	7.78±1.12	6.73±2.21	0.001 ^a
Apgar score at 5 minute Mean±SD	8.83±1.20	8.33±1.07	0.091 ^a
Birthweight (gram) Mean±SD	2,257.67±686.77	1,972.26±610.00	0.008 ^a

Table 3 Continued

Outcomes	Nifedipine (n=58)	Terbutalin (n=124)	p-value
Birthweight < 2,500 grams, n (%)			
Yes	39 (67.24)	95 (76.61)	0.103 ^b
No	19 (32.76)	29 (23.39)	
Transfer to NICU, n (%)			
Yes	5 (8.62)	30 (24.19)	0.013 ^a
No	53 (91.38)	94 (75.81)	
Adjusted OR (95% CI)	0.34 (0.12-0.80)		0.040
Respiratory distress syndrome, n (%)			
Yes	13 (22.41)	57 (45.97)	0.002 ^b
No	45 (77.59)	67 (54.03)	
Adjusted OR (95% CI)	0.36 (0.17-0.77)		0.008
Intraventricular hemorrhage, n (%)			
No	58 (100.0)	124 (100.0)	-
Necrotising enterocolitis, n (%)			
Yes	6 (10.34)	6 (7.71)	0.163 ^b
No	52 (89.66)	118 (92.74)	
Neonatal deaths, n (%)			
Yes	3 (5.17)	10 (8.06)	0.556 ^c
No	55 (94.83)	114 (91.94)	

a = Independent t-test, b = Chi-square test, c = Fisher exact test

อภิปรายผล

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ในมารดาระหว่างกลุ่มได้รับยา Nifedipine และ Terbutaline พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับยาช่วยการเจ็บครรภ์ และการยืดอายุครรภ์ที่ 7 วัน สำหรับการศึกษาครั้งนี้ ขนาดและปริมาณการใช้ยา Nifedipine ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา^{14,20} โดยให้ 10 mg ทุก 15 นาที ใน 1 ชั่วโมงแรก และ 10-20 mg ทุก 6-8 ชั่วโมง แต่เมื่อเทียบกับการใช้ Terbutaline พบว่ามีขนาดและปริมาณสูงกว่าการศึกษาครั้งนี้ ที่ให้ 2.5 mcg/min และเพิ่มทุก 0.5 mcg/min

ส่วนการศึกษาข้างต้นให้ 2.5 mcg/min และเพิ่มทุก 2.5-5 mcg/min โดยการศึกษาของ Laohapojanart และคณะ¹⁴ พบว่ากลุ่ม Nifedipine มีระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับยาช่วยการเจ็บครรภ์มากกว่ากลุ่ม Terbutaline ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ ส่วนผลลัพธ์ด้านอายุครรภ์เมื่อคลอด ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ อธิบายได้ว่า การศึกษาดังกล่าวทดลองในตัวอย่างค่อนข้างน้อยคือ 17 ราย อาจทำให้ผลการวิจัยยังไม่เห็นความแตกต่าง ส่วนการศึกษาที่ใช้ยาในขนาดและปริมาณยาใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ ของ Padovani และคณะ¹⁷ ทดลอง

แบบสุ่มระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Nifedipine (32 ราย) และ Terbutaline (34 ราย) โดยให้ Nifedipine ขนาดและปริมาณ 10 mg ทุก 15 นาที หลังจากนั้น 20 mg ทุก 8 ชั่วโมง ส่วน Terbutaline ให้ 2.5 mcg/min ทางหลอดเลือดดำ และเพิ่มได้ครั้งละ 0.5 mcg/min ทุก 15 นาที โดยปรับเป็นขนาดสูงสุดได้ 20 mcg/min ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine ยึดอายุครรภ์เฉลี่ย 23 วัน ซึ่งมากกว่ากลุ่ม Terbutaline ที่ยึดอายุครรภ์ 12 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ในทารกพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ กลุ่มที่มารดาได้รับยา Nifedipine มีคะแนน Apgar score ที่ 1 นาที และน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่มารดาได้รับ Terbutaline ส่วนการย้ายเข้า NICU และการเกิด Respiratory distress syndrome พบว่ากลุ่ม Terbutaline มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่ม Nifedipine ทั้งนี้ภาวะแทรกซ้อนในทารกเกิดก่อนกำหนดส่วนใหญ่จะมีความเกี่ยวข้องในหลายปัจจัย รวมทั้งบางปัจจัยเป็นความเสี่ยงที่สัมพันธ์กัน กลุ่มอาการ Respiratory distress syndrome ถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของทารกคลอดก่อนกำหนด ซึ่งความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นหากอายุครรภ์ที่คลอดน้อยลง แม้ว่าทารกจะได้รับ Corticosteroids ครบถ้วนก่อนคลอดซึ่งจะมีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิต แต่ภาวะการฉีกปมในระหว่างสัณยังคงมีอยู่²¹⁻²² รวมทั้งเป็นปัจจัยที่ทำให้ทารกคลอดก่อนกำหนดเข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกเกิดวิกฤติ (NICU)²³ จากการศึกษาแบบ Retrospective study ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกเกิดวิกฤติ (NICU) จำนวน 816 ราย เป็นทารกคลอดที่อายุครรภ์ 33.64 สัปดาห์ น้ำหนักส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 1,800-2,050 กรัม (1,920±87) พบว่า ปัจจัยทำนายการเกิด Respiratory distress syndrome คือ น้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 2,000 กรัม และ Apgar score ที่ 1 นาที ต่ำกว่า 7²⁴ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้

ส่วนผลลัพธ์ในทารกที่แตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้คือ Dias และคณะ¹⁶ โดยศึกษาในโรงพยาบาล 20 แห่ง ประเทศบราซิล กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 342 ราย (GA < 34 weeks) เป็นกลุ่มที่ได้รับยา Nifedipine และ Terbutaline ซึ่งไม่พบความแตกต่างของน้ำหนักทารกแรกคลอด อาจเพราะทั้งสองกลุ่มมีน้ำหนักใกล้เคียงกันและต่ำกว่า 2,000 กรัม อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวพบว่า จำนวนวันนอนรักษาใน NICU ของทารกกลุ่มที่มารดาได้รับ Terbutaline มากกว่ากลุ่ม Nifedipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งผลการศึกษาของ Laohapojanart¹⁴ พบว่า ทารกที่มารดาได้รับ Nifedipine และ Terbutaline มีสัดส่วนใกล้เคียงกันของ Apgar score 1 นาที ≥ 7 คะแนน (ร้อยละ 77.80 และ 84.50 ตามลำดับ) น้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ยเท่ากันที่ 2,300 กรัม การเกิด Respiratory distress syndrome และการย้ายเข้า NICU โดยทั้งหมดไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ส่วนการศึกษาของ Devgan และคณะ¹⁵ พบว่า ทั้งสองกลุ่มทารกแรกเกิดน้ำหนักเฉลี่ย 2,100 กรัม และ Apgar score 1 นาที < 7 คะแนน ทำให้สัดส่วนการเกิด Respiratory distress syndrome และ ย้ายเข้า NICU ทั้งสองใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 23.00 และ 25.00 ตามลำดับ ซึ่งมีสัดส่วนใกล้เคียงกับกลุ่ม Terbutaline ในการศึกษาครั้งนี้ สำหรับผลการศึกษาของ Padovani และคณะ¹⁷ ทารกน้ำหนักเฉลี่ยทั้ง 2 กลุ่ม 2,400 และ 2,500 กรัม ซึ่งสูงกว่าการศึกษาทั้ง 3 ข้างต้นรวมทั้งการศึกษานี้ แต่ทั้งสองกลุ่มมี Apgar score 1 นาที < 7 คะแนน และพบสัดส่วนการเกิด Respiratory distress syndrome สูงใกล้เคียงกันคือ ร้อยละ 31 และ 35 ตามลำดับ รวมทั้งสัดส่วนการย้ายเข้า NICU ร้อยละ 31 และ 38 ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่ม Terbutaline ของการศึกษานี้ ส่วนการเกิดภาวะ Intraventricular hemorrhage, Necrotising enterocolitis และ Neonatal death ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาข้างต้น^{14-15,17,20}

ข้อจำกัด

การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ซึ่งไม่มีการจัดสร้างสถานการณ์ (Manipulation) หรือให้การกระทำโดยควบคุมตัวแปรตั้งแต่แรก ทำให้เกิดความเอนเอียงโดยการคัดเลือก (selection bias) และอาจจะวัดค่าผิดจากความจริง (information bias) ทำให้มีข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วนหรือขาดความน่าเชื่อถือ นอกจากนี้ กลุ่มตัวอย่างก็ไม่ได้มาจากการสุ่มโดยแท้จริง ซึ่งการวิจัยครั้งนี้ได้พยายามลดความเอนเอียงโดยกำหนดเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมกับการจับคู่ (matched pair) ทั้ง 2 กลุ่ม ให้มีความใกล้เคียงกันด้านข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติแท้งบุตร และอายุครรภ์

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้ พบว่า การใช้ Nifedipine เกิดผลลัพธ์ที่ดีในมารดาตามระยะเวลาที่ยืดอายุครรภ์ และสัดส่วนยืดอายุครรภ์ที่ 7 วัน มากกว่าการใช้ Terbutaline รวมทั้งเกิดผลลัพธ์ที่ดีและสำคัญต่อทารกด้านน้ำหนักแรกคลอด Apgar score 1 นาที การเกิดภาวะ Respiratory distress syndrome และการย้ายเข้ารักษาในแผนก NICU นอกจากนี้ การบริหารยาโดยวิธีรับประทานยังมีความสะดวกมากกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งผลการศึกษาครั้งนี้ การใช้ Nifedipine เพื่อยับยั้งภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จึงอาจเป็นทางเลือกที่ควรพิจารณามากขึ้น เนื่องจากที่ผ่านมายังมีอัตราการใช้ค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับการใช้ Terbutaline อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial: RCT) เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. ACOG. Management of preterm labor. The American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin No171. Obstet Gynecol 2016;128:e155-64.
2. Cunningham F, Leveno KI, Bloom SI, et al. Williams Obstetrics 24th edition. New York: The McGraw-Hill companies; 2014.
3. Alamneh TS, Teshale AB, Worku MG. Preterm birth and its associated factors among reproductive aged women in sub-Saharan Africa: evidence from the recent demographic and health surveys of sub-Sharan African countries. BMC Pregnancy Childbirth 2021;21:770.
4. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. PLoS One 2013;8:e56583.
5. Chang YK, Tseng YT, Chen KT. The epidemiologic characteristics and associated risk factors of preterm birth from 2004 to 2013 in Taiwan. BMC Pregnancy Childbirth 2020;20:201.
6. Tannirundon Y. Prevention of spontaneous preterm birth. In Tanpaioj P, & Chaiyasit N. (editors). OB and GYN improve applied operations. Bangkok: Concept & Medicus; 2012.
7. Leal M, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. Reprod Health 2016;13:127-65.

8. Hanarsa W. Prevalence and Risk Factors of Preterm Birth in Bungkan Hospital. *UDHHOSMJ* 2022;30:35-44. [in Thai]
9. Alijahan R, Hazrati S, Mirzarahimi M, et al. Prevalence and risk factors associated with preterm birth in Ardabil, Iran. *Iran J Reprod Med* 2014;12:46-56.
10. Phupong W, Tannirundorn Y. Preterm Labor. In Bunyawechchewin, S. & Tannirandon Y. (editors). *Medical practice in obstetrics and gynecology*, Bangkok, Chulalongkorn University printing press; 2015.
11. WHO. Preterm birth [Internet]. Retrieved March 2, 2023, Available from: <http://www.who.int/newroom/factsheet/detail/preterm-birth>.
12. Royal College of Obstetricians and Gynecologists of Thailand. The management of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. [Internet]. Retrieved February 12, 2023. Available from: <http://www.rtcog.or.th/home/cpg/1380/>.
13. Thongsong, T. Prevention of premature birth. In Rueangchainikhom W, Chanratchakul B, Phromsonthi P, Chaiyasit N, Ruchiwetpong sakorn J & Kosolchuenwichit J. *Contemporary empirical practice in maternal and fetal medicine*. Bangkok: Union Creation; 2013.
14. Laohapojanart N, Suchada S, Teera W, et al. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor. *J Med Assoc Thai* 2007;90:2461-9.
15. Devgan N, Barsaul M, Sindhwani R, et al. A Comparative Study of Nifedipine and Terbutaline as Tocolytic Agents in the Management of Preterm Labour. *RJPPD* 2013;5:232-6. [in Thai]
16. Dias TZ, Fava ML, Passini JR, et al. Tocolysis among Women with Preterm Birth: Associated Factors and Outcomes from a Multicenter Study in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40:171-9.
17. Padovani TR, Guyatt G, Lopes LC. Nifedipine versus terbutaline, tocolytic effectiveness and maternal and neonatal adverse effects: a randomized, controlled pilot trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:244-50.
18. Medical records database system, Samutsakhon Hospital. [Intranet]. Retrieved February 12, 2023. Available from: <http://smkh.moph.go.th/skh/>.
19. HDC, Ministry of Public Health. Standard report group. Retrieved February 12, 2023. Available from: http://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/report.php?cat_id=1ed90bc32310b503b7ca9b32af425ae5&id=ce4f9fcd9cd41b6cb2f79b2440a6f4cc.
20. Mawalldi L, Duminy P, Tamim H. Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100:65-8.
21. Morris I, Adappa R. Minimizing the Risk of Respiratory Distress Syndrome. *Paediatr Child Health* 2012;22:513-7.

22. Varvarigou AA, Thomas I, Rodi M, et al. Respiratory Distress Syndrome (RDS) in premature infants is underscored by the magnitude of the cytokine polarization. *Cytokine* 2015;58:355-60.
23. Saboute M, Kashaki M, Bordbar A, et al. The Incidence of Respiratory Distress Syndrome among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: A retrospective study. *Open J Pediatr* 2015;5:285-9.
24. Gebreheat G, Tadesse B, Teame H. Predictors of respiratory distress syndrome, sepsis and mortality among preterm neonates admitted to neonatal intensive care unit in northern Ethiopia. *J Pediatr Nurs* 2022; 63:e113-e120.