

ประสิทธิภาพของยาไมโซโพรสตอล อนุมัติลินร่วมกับออกซิโทซินทางหลอดเลือดดำ เพื่อลดการเสียเลือดหลังการคลอดทางช่องคลอดในสตรีที่มีเสี่ยงต่อภาวะตกเลือดหลังคลอด: การทดลองควบคุมสุ่มแบบปกปิดสองทาง

ประพันธ์ ทรัพย์สนอง
กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

Received: March 13, 2025

Revised: April 23, 2025

Accepted: April 24, 2025

บทคัดย่อ

ภาวะตกเลือดหลังคลอดเป็นภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมที่พบได้บ่อยในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง การพิจารณาให้ยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่มเติมจากยาหลักจึงอาจมีความจำเป็น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาไมโซโพรสตอล (Misoprostol) อนุมัติลินร่วมกับออกซิโทซิน (Oxytocin) ทางหลอดเลือดดำ เพื่อลดการเสียเลือดหลังการคลอดทางช่องคลอด กลุ่มตัวอย่างเป็นสตรีตั้งครรภ์ครบกำหนดที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการตกเลือดหลังคลอด กลุ่มทดลอง (112 ราย) ได้รับยาไมโซโพรสตอล 400 mcg อนุมัติลินร่วมกับออกซิโทซิน 10 IU ทางหลอดเลือดดำหลังทารกคลอด กลุ่มควบคุมได้รับออกซิโทซิน 10 IU ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาเม็ดหลอก ผลลัพธ์หลักเปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือด และความเข้มข้นของเลือด ผลลัพธ์รอง อัตราเกิดภาวะตกเลือด การได้รับยากระตุ้นมดลูกเพิ่ม ได้รับเลือด และอาการไม่พึงประสงค์ สถิติที่ใช้ chi square test, Mann-Whitney U test, และ Independent t-test ผลการวิจัย ข้อมูลพื้นฐานด้านอายุ จำนวนตั้งครรภ์ ประวัติการคลอด อายุครรภ์ ดัชนีมวลกาย ความเข้มข้นของเลือด ปัจจัยเสี่ยง ระยะเวลาการคลอด และน้ำหนักทารกแรกคลอด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) เปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือดหลังคลอด กลุ่มทดลอง เสียเลือดเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (394.73 ± 135.80 ml, 455.79 ± 169.67 ml, $p=0.003$) ฮีโมโกลบินลดลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (0.88 ± 0.35 , 1.11 ± 0.73 g/dl, $p=0.026$) อัตราตกเลือดหลังคลอดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 17.86, ร้อยละ 29.72, $p=0.043$) กลุ่มทดลองพบอาการคลื่นไส้และไข้หลังคลอดมากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 17.86, ร้อยละ 1.75, $p<0.001$ และ ร้อยละ 51.79, ร้อยละ 2.63, $p<0.001$) ตามลำดับ โดยสรุป ยาไมโซโพรสตอล 400 mcg ชนิดอมใต้ลิ้นร่วมกับออกซิโทซิน 10 IU ทางหลอดเลือดดำ มีประสิทธิภาพลดการเสียเลือดหลังคลอดทางช่องคลอด และอัตราตกเลือดหลังคลอดในสตรีที่มีปัจจัยเสี่ยง อาการข้างเคียงไม่รุนแรง และสามารถจัดการได้

คำสำคัญ: ไมโซโพรสตอล ชนิดอมใต้ลิ้น; ออกซิโทซิน; ตกเลือดหลังคลอด; คลอดทางช่องคลอด; การทดลองควบคุมสุ่ม

ผู้สนับสนุนงาน:

ประพันธ์ ทรัพย์สนอง

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

1500 ถนนเอกชัย ตำบลมหาชัย อำเภอเมืองสมุทรสาคร จังหวัดสมุทรสาคร 74000

อีเมล: prapantsn@gmail.com

Efficacy of sublingual misoprostol with intravenous oxytocin for reducing blood loss after vaginal delivery in women at risk of postpartum hemorrhage: A double-blind randomized controlled trial

Prapan Subsanong

Department of Obstetrics and Gynecology, Sumutsakhon Hospital

Abstract

Postpartum hemorrhage is the most common obstetric complication in those with risk factors. Therefore, consideration of uterotonic agents in addition to standard drugs to prevent early postpartum hemorrhage is necessary. This study aims to examine efficacy of sublingual Misoprostol with intravenous Oxytocin for reducing blood loss after vaginal delivery in women at risk of postpartum hemorrhage. The samples were term pregnant women with risk factors. The experimental group (112) received sublingual misoprostol 400 mcg plus intravenous oxytocin 10 IU; the control group received intravenous oxytocin plus placebo tablets after delivery. Primary outcomes to compare the mean blood loss, and decreased hemoglobin. Secondary outcomes to examine the rate of early postpartum hemorrhage, and adverse events. Statistical analysis were chi-square test, Mann-Whitney U test, and Independent t-test. Results: there were no statistical differences characteristic in both groups: age, gravida, parity, gestational age, BMI, hemoglobin, risk factors, delivery time, and birth weight. The mean blood loss was significantly lower in the experimental group than the control group (394.73 ± 135.80 ml, 455.79 ± 169.67 ml, $p=0.003$), mean decreased hemoglobin was significantly lower than the control group (0.88 ± 0.35 , 1.11 ± 0.73 g/dl, $p=0.026$), rate of early postpartum hemorrhage was significantly lower than the control group (17.86, 29.72%, $p=0.043$). The experimental group had more shivering and fever than the control group (17.86, 1.75%, $p<0.001$ and 51.79, 2.63%, $p<0.001$). Conclusion: Sublingual Misoprostol 400 mcg with intravenous Oxytocin 10 IU is effective for reducing blood loss and the rate of early postpartum hemorrhage in women at risk of postpartum hemorrhage. There are no severe side effects, and manageable.

Keywords: sublingual misoprostol; oxytocin; postpartum hemorrhage; vaginal delivery; randomized controlled trial

Corresponding Author:

Prapan Subsanong

Department of Obstetrics and Gynecology, Sumutsakhon Hospital

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

E-mail: prapantsn@gmail.com

บทนำ

ภาวะตกเลือดหลังคลอด เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของมารดาทั่วโลก โดยคิดเป็นสัดส่วนมากกว่าหนึ่งในสี่ (ร้อยละ 27) ของการเสียชีวิต หรือคาดว่า จะมีมารดาเสียชีวิต 1 คนในทุกๆ 4 นาที¹ นอกจากนี้ ยังส่งผลต่อการเจ็บป่วยทั้งทางร่างกาย และจิตใจ ตามมา อาทิ ไตล้มเหลวเนื่องจากภาวะ Hypovolemia ที่ยาวนาน ภาวะต่อมไธสมองส่วนหน้าขาดเลือด (Sheehan syndrome) ซึ่งมีผลต่อการสร้างฮอร์โมนเพศ การขาดโอกาสในการมีบุตรอีกเมื่อจำเป็นต้องตัดมดลูกออก การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ รวมทั้งการเกิดภาวะโลหิตจางในระยะยาว และเพิ่มความเสี่ยงตกเลือดหลังคลอดในครั้งต่อไป² ด้านจิตใจพบภาวะซึมเศร้าหลังคลอดสูงถึง ร้อยละ 13 และภาวะเครียดที่เกิดขึ้นภายหลังประสบเหตุรุนแรง (Post-traumatic stress disorder) ร้อยละ 3³

ภาวะตกเลือดหลังคลอดส่วนใหญ่สามารถป้องกัน และเฝ้าระวังการเกิดขึ้นได้ ร้อยละ 60-85^{4,5} โดยการค้นหาปัจจัยเสี่ยงและแก้ไขในระยะตั้งครรภ์^{6,7} รวมทั้งการป้องกันในระยะคลอดด้วยการจัดการระยะที่ 3 ของการคลอดโดยเร็ว (Active Management of the Third Stage of Labor: AMTSL) ซึ่งสตรีหลังคลอดทุกรายต้องได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกด้วย oxytocin เป็นลำดับแรก^{4,6} ร่วมกับการทำคลอดรก controlled cord traction การคลึงมดลูก และติดตามวัดปริมาณเลือด อย่างไรก็ตาม ยังพบว่าสตรีหลังคลอด ร้อยละ 10-40 ต้องได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกชนิดอื่นๆ เพิ่มเพื่อรักษาภาวะตกเลือดหลังคลอด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ประวัติตกเลือดหลังคลอด⁷ ประวัติคลอดยาวนาน⁸ การคลอดบุตรหลายครั้ง⁹ หรือมดลูกขยายตัวมากกว่าปกติ^{7,10} ดังนั้น การป้องกันการเสียเลือดด้วยยาหลักอย่างเดียวยังในสตรีที่มีปัจจัยภาวะเสี่ยงดังกล่าวอาจไม่เพียงพอ การพิจารณาให้ยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่มเติมจึงมีความจำเป็น จากการศึกษาแบบ Meta-analysis¹¹ พบว่า การให้ยาเสริมอย่างใดอย่างหนึ่งร่วมกับ Oxytocin จะมี

ประสิทธิภาพมากกว่าการให้ Oxytocin อย่างเดียว ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบด้านความปลอดภัย อาการข้างเคียง ความสะดวกในการใช้ ความคุ้มค่าของราคา การเก็บรักษา และการเข้าถึงยา พบว่า Misoprostol เป็นตัวเลือกที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ¹²⁻¹³

โดยทั่วไปการบริหารยา misoprostol มีหลายวิธี ซึ่งให้ผลลัพธ์และผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน จากการศึกษาโดยให้ Misoprostol เสริมกับยาหลัก Oxytocin เพื่อป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอดทางช่องคลอด พบว่า ส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณเสียเลือด รวมทั้งลดอัตราการตกเลือดหลังคลอด ดังนั้น การให้ยา Misoprostol ขนาด 400 mcg ได้ลิ้นหลังทารกคลอด สามารถลดปริมาณเลือดหลังคลอดได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาเสริม และไม่พบความแตกต่างของอาการข้างเคียงจากยา¹⁴⁻¹⁶ หรือการให้ยาขนาดเดียวกัน แต่บริหารยาทางทวารหนัก พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดปริมาณเลือด และการลดค่าของ Hemoglobin น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาเสริม¹⁷ เช่นเดียวกับการให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น 600 mcg ได้ลิ้น¹⁸ หรือทางปาก¹⁹ พบว่า ลดการเสียเลือดตั้งแต่ 2 ซม. หลังคลอด รวมทั้งลดการให้เลือดเมื่อเทียบกับอีกกลุ่ม แต่พบอาการข้างเคียงมากขึ้นคือ ไข้ และสั่น จากการศึกษาโดยให้ Misoprostol ในขนาดและการบริหารยาที่แตกต่างกัน ข้างต้น พบว่า การใช้ขนาด 400 mcg มีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับการให้ยาใน 600 mcg ซึ่งมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงมากขึ้น ส่วนการบริหารยาแบบอมได้ลิ้น มีการดูดซึมและออกฤทธิ์เร็วที่สุด แต่อาจมีผลข้างเคียงมากกว่าการให้ทางช่องคลอดและทางทวารหนักที่ออกฤทธิ์ช้ากว่าแต่ยาวนานขึ้น²⁰ นอกจากนี้ การเลือกวิธีในการบริหารยายังต้องคำนึงถึงความสะดวกในการใช้ยาเช่นกัน

สำหรับการป้องกันการตกเลือดหลังคลอด โรงพยาบาลสมุทรสาคร ยึดตามการคลอดมาตรฐานด้วยการจัดการในระยะที่ 3 ของการคลอดโดยเร็ว (AMTSL)^{6,21} โดยพบอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอดระหว่าง ปี พ.ศ. 2564-2566 เฉลี่ยประมาณร้อยละ 3.90 เมื่อพิจารณา

เฉพาะกลุ่มที่มีภาวะตกเลือดหลังคลอดระยะแรกพบว่า อุบัติการณ์ส่วนใหญ่ร้อยละ 82 เป็นกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงและคลอดทางช่องคลอด ซึ่งสามารถคัดกรองและเฝ้าระวังป้องกันได้ตั้งแต่ระยะแรก รวมทั้งการศึกษาโดยให้ Misoprostol เสริมยาหลัก Oxytocin ในสตรีกลุ่มเสี่ยงที่คลอดทางช่องคลอดในประเทศไทยยังมีการศึกษาค่อนข้างจำกัด ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาหาวิธีการที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอดระยะแรกในสตรีที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยา Misoprostol 400 mcg อมใต้ลิ้น ซึ่งเป็นวิธีที่ยาออกฤทธิ์เร็วและสะดวกในการใช้ โดยให้ร่วมกับ Oxytocin ทางหลอดเลือดดำ เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกบริหารยา โดยพิจารณาจากประสิทธิภาพในการลดการสูญเสียเลือด การเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอดระยะแรก และความปลอดภัยในการดูแลหลังคลอด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบปริมาณการเสียเลือดหลังคลอด ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับ Misoprostol อมใต้ลิ้น ร่วมกับ Oxytocin ทางหลอดเลือดดำ และกลุ่มควบคุมที่ได้รับ Oxytocin ทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว เปรียบเทียบการลดลงความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด 24 ชั่วโมง ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม อัตราตกเลือดหลังคลอด การได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่ม และการได้รับเลือดระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังคลอด 6 ชั่วโมง ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

วิธีการศึกษา

การทดลองควบคุมสุ่มแบบปกปิดสองทาง (Double blind Randomized Controlled Trial) โดยการศึกษาได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยและพิจารณาจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลสมุทรสาคร (เลขที่ SKH REC 127/2567/V.1) ตัวอย่างเป็นสตรีตั้งครรภ์ครบกำหนด ไม่มีข้อห้ามในการคลอดทางช่องคลอด มีปัจจัยเสี่ยงต่อการตกเลือดหลังคลอด โดย

มารับบริการในแผนกห้องคลอด โรงพยาบาลสมุทรสาคร ระหว่างวันที่ 19 มิถุนายน 2567 ถึงเดือน 16 ธันวาคม 2567 ตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์คัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. อายุ 20 ปีขึ้นไป
2. ไม่มีข้อห้ามในการคลอดทางช่องคลอด
3. อายุครรภ์แรกตั้งแต่ 37 สัปดาห์ขึ้นไป
4. ตั้งครรภ์เดี่ยวและทารกมีส่วนนำเป็นท่าศีรษะ
5. มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ปัจจัย ดังนี้ ประวัติ

เคยคลอดบุตรตั้งแต่ 4 ครั้ง, ประวัติเคยตกเลือดหลังคลอด, ประวัติเคยคลอดบุตรน้ำหนักตั้งแต่ 4,000 กรัม, ประวัติเคยได้รับยาเร่งคลอด, อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป, และดัชนีมวลกายก่อนตั้งครรภ์มากกว่า 30 กก./ตร.ม.

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) หรือ

ยุติการทดลอง (Termination)

1. ประวัติแพ้ยา Misoprostol
2. ประวัติเคยผ่าตัดคลอด หรือผ่าตัดมดลูก
3. ภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรม ได้แก่ น้ำคร่ำน้อย (AFI<5) ทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า การฝังตัวของรกและช่องเชิงกรานมารดา
4. ภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมในขณะตั้งครรภ์ ได้แก่ โลหิตจาง (Hematocrit<33 % หรือ Hemoglobin<11 g/dl) เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ชนิดรุนแรง โรคหัวใจ โรคตับ ไต หอบหืด ลมชัก
5. ทารกในครรภ์มีภาวะผิดปกติ หรือพิการ
6. ได้รับยาเร่งคลอดในครรภ์ปัจจุบัน
7. ได้รับช่วยคลอดโดยใช้เครื่องมือ ได้แก่ คีม

หรือเครื่องดูดสุญญากาศ

8. ต้องผ่าตัดคลอดฉุกเฉิน

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

G*Power version 3.1.9.4²² คำนวณจากค่า Effect size (d) โดยใช้ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของงานวิจัยที่มีความใกล้เคียงกัน¹⁴ โดยกลุ่มทดลองปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดเฉลี่ย (mean) 229.73 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 108.12 กลุ่มควบคุม (mean) 274.58 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(SD) 121.09 นำข้อมูลแทนค่าในโปรแกรม คำนวณได้ sample size group 1 = 104, group 2 = 104 Total sample size = 208 เพื่อป้องกันปัญหาที่อาจเกิดจากการขอลออกจากการศึกษาหรือสาเหตุอื่นๆ ทำให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างมีผลต่ออำนาจการทดสอบทางสถิติ (Power of statistical test) จึงได้คำนวณปรับเพิ่มขนาดตัวอย่าง ร้อยละ 15 โดยยึดหลัก Principle of intention to treat²³ เพื่อให้กลุ่มตัวอย่างเป็นตัวแทนของประชากร ได้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 240 คน โดยสุ่มเข้าเป็นกลุ่มทดลอง 120 คน และกลุ่มควบคุม 120 คน

เครื่องมือรวบรวมข้อมูล 1. แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ประวัติการตั้งครรภ์และคลอด 2. แบบบันทึกปริมาณเลือดหลังคลอด 3. แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ และความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด

ขั้นตอนการศึกษา การศึกษานี้เป็นการทดลองควบคุมสุ่มแบบปกปิดสองทาง (double blind randomized controlled trial) ขั้นตอนการปกปิด 2 ทาง โดยผู้ช่วยวิจัยซึ่งเป็นพยาบาลวิชาชีพ แผนกห้องคลอด สุ่มตัวอย่างเข้าเป็นกลุ่มทดลอง และควบคุม (random assignment) และให้รหัส S หมายถึง กลุ่มทดลอง และ C หมายถึง กลุ่มควบคุม และใช้ตัวเลขเรียงลำดับ ซึ่งผู้ช่วยวิจัยจะเป็นผู้เก็บรหัสทั้งหมดและเข้าถึงเพียงผู้เดียว และการเปิดเผยภายหลังการทดลองสิ้นสุด โดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพเป็นผู้เตรียมยาที่ใช้ในกลุ่มทดลอง และยาหลอกที่ใช้ในกลุ่มควบคุม และสิ่งทดลองทั้ง 2 จะมีลักษณะเหมือนกัน ภายหลังเตรียมยาแล้วผู้เตรียมจะเก็บยา misoprostol และยาเม็ดหลอก ใส่ซองสีทึบและลงรหัสตัวเลข โดยผู้ช่วยวิจัยจะเป็นผู้เก็บและเข้าถึงเพียงผู้เดียว การให้ยาทั้งหมดโดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพ ซึ่งเป็นคนเดียวกับผู้เตรียมยา การทำคลอดและเย็บซ่อมแซมฝีเย็บในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด ดำเนินการโดยผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยที่เป็นสูตินรีแพทย์ที่เป็นผู้ช่วยวิจัย 2 คน ที่ได้รับการเตรียมโดยผู้วิจัยเพื่อไหมขั้นตอนการดำเนินการวิจัยที่เหมือนกัน โดยขั้นตอนการวิจัยที่ทั้งสองกลุ่มจะได้รับเหมือนกัน ดังนี้ (1) การดูแลรักษาในระยะที่ 1

จนถึงการทำคลอดทางช่องคลอด (2) การตัดฝีเย็บแบบ Midline (3) หลังทารกคลอดมารดาจะได้รับ Oxytocin 10 IU โดยผสมยาใน 5 % D/NSS/2 1,000 ทางหลอดเลือดดำ 120 มล./ชั่วโมง (4) ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยที่เป็นสูตินรีแพทย์จะตัดสายสะดือหลังทารกคลอดแล้วภายใน 1-3 นาที (5) ใช้ถุงตวงเลือดขนาด 1,000 ml รองใต้กันกลุ่มตัวอย่าง (6) ทำคลอดรกโดยวิธี Controlled cord traction และเย็บซ่อมแซมฝีเย็บจนเสร็จ (7) หลังจากเย็บซ่อมแซมฝีเย็บจนเสร็จ การบันทึกปริมาณเลือดในถุงตวงเลือด และชั่งน้ำหนักผ้าก๊อชที่เปื้อนเลือดทั้งหมดโดยภายหลังจากหักน้ำหนักผ้าก๊อชแล้ว น้ำหนักที่เหลือจะเป็นปริมาณเลือดโดยน้ำหนัก 1 กรัม เท่ากับปริมาณเลือด 1 มิลลิลิตร ใช้ตาชั่งแบบดิจิทัลที่ผ่าน calibration ไม่เกิน 6 เดือน โดยขั้นตอนการบันทึกจะดำเนินการโดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพแผนกห้องคลอด (8) พยาบาลวิชาชีพ คลึงมดลูกจนแข็งภายหลังรกลคลอด (9) ประเมินการหดตัวของมดลูกและวัดสัญญาณชีพทุก 15 นาที จำนวน 4 ครั้ง และทุก 30 นาที จำนวน 2 ครั้ง ก่อนที่จะย้ายไปแผนกหลังคลอด (10) การติดตามบันทึกปริมาณเลือดภายหลังคลอด 2 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง โดยชั่งน้ำหนักผ้าอนามัยทุกชิ้นทันทีที่มีการเปลี่ยนดำเนินการโดยผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพแผนกห้องคลอด และแผนกหลังคลอด โดยตาชั่งแบบดิจิทัลชนิดเดียวกันที่ผ่าน calibration ไม่เกิน 6 เดือน (11) การพิจารณาให้ยาเพิ่มการหดตัวของมดลูกเพิ่มเติม และการให้สารน้ำหรือเลือดทดแทนเมื่อมีข้อบ่งชี้จะเป็นไปตามมาตรฐานการดูแลภาวะตกเลือดหลังคลอด โรงพยาบาลสมุทรสาคร

ส่วนการดำเนินวิจัยที่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม ดังนี้ (1) กลุ่มทดลองเมื่อทารกคลอดแล้ว ผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพแผนกห้องคลอด และเป็นผู้เตรียมยาจะให้ยา Oxytocin 10 IU โดยผสมยาใน 5 % D/NSS/2 1,000 ทางหลอดเลือดดำ ในอัตรา 120 มล./ชั่วโมง หลังจากนั้นจะให้ยา misoprostol 400 mcg โดยใช้ยา CYTOTEC® 200 mcg จำนวน 2 เม็ด

ให้ออมได้ลิ้นพร้อมกัน (2) กลุ่มควบคุมเมื่อทารกคลอดแล้ว ผู้ช่วยวิจัยที่เป็นพยาบาลวิชาชีพแผนกห้องคลอด และเป็นผู้เตรียมยาจะให้ยา Oxytocin 10 IU โดยผสมยาใน 5 % D/NSS/2 1,000 ทางหลอดเลือดดำ ในอัตรา 120 มล./ชั่วโมง หลังจากนั้นจะให้ยาเม็ดหลอกที่คล้ายกับยา CYTOTEK โดยให้จำนวน 2 เม็ด ให้ออมได้ลิ้นพร้อมกัน

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ปัจจัย ข้อมูลส่วนบุคคล แจกแจงด้วยสถิติเชิงพรรณนา โดยข้อมูลเชิงปริมาณ แสดงความสัมพันธ์ของข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน และเปอร์เซ็นต์ ควอไทล์ ข้อมูลเชิงกลุ่มแสดงเป็นจำนวน และร้อยละ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของข้อมูลโดย independent t test, Mann-Whitney U test และ chi-square test การเปรียบเทียบความแตกต่างของปริมาณเลือดเฉลี่ย หลังคลอด และการลดความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วยสถิติ Independent t-test การเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอด การได้รับยากระตุ้น การหดตัวมดลูกเพิ่ม การได้รับเลือด และอาการ ช้างเคียงจากยา ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วยสถิติ chi-square test หรือ Fisher's Exact Test การศึกษานี้กำหนดนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา

ข้อมูลส่วนบุคคล กลุ่มตัวอย่าง 240 ราย ยุติการทดลองเนื่องจากผ่าตัดคลอดฉุกเฉิน 7 ราย และช่วยคลอดด้วยเครื่องสุญญากาศ 7 ราย ดังนั้น จะเป็นกลุ่มทดลอง 112 ราย ได้รับยา Misoprostol 400 mcg ได้ลิ้นร่วมกับ Oxytocin 10 IU ทางหลอดเลือดดำ และกลุ่มควบคุมจำนวน 114 ราย ได้รับ Oxytocin 10 IU ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาเม็ดหลอกได้ลิ้นหลังจาทารกคลอด ข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ดังนี้ อายุ จำนวนการตั้งครรภ์ การคลอด อายุครรภ์ ดัชนีมวลกาย Hemoglobin แรกรับ และ Hematocrit แรกรับ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p>0.05$) ข้อมูลด้านปัจจัยเสี่ยงและการคลอดระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ดังนี้ การคลอดตั้งแต่ 4 ครั้ง ประวัติตกเลือดหลังคลอด เคยได้รับยาเร่งคลอด เคยคลอดบุตรน้ำหนักตั้งแต่ 4,000 กรัม มารดาอายุ ตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 กก./ตร.ม. จำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อรายบุคคล (คลอดบุตร ≥ 4 ครั้ง, เคยตกเลือดหลังคลอด, เคยได้รับยาเร่งคลอด, เคยคลอดบุตรน้ำหนัก $\geq 4,000$ กรัม, อายุ ≥ 35 ปี และดัชนีมวลกาย ≥ 30 กก./ตร.ม.) ระยะเวลาคลอด การตัดฝีเย็บ การฉีกขาดช่องทางคลอดเพิ่มเติม และน้ำหนักทารกแรกคลอด ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p>0.05$) ดังตารางที่ 1 (Table 1)

Table 1 Maternal characteristics of the study (n=226)

Characteristics	Oxytocin IV + Misoprostol SL (n=112)	Oxytocin IV (n=114)	p-value
Age (years)	28.27 $\pm$ 4.93	28.01 $\pm$ 5.55	0.738 ^a
Gravida, median (IQR)	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	0.544 ^c
Parity, median (IQR)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	0.683 ^c
Gestational age (wks), mean $\pm$ SD	38.98 $\pm$ 1.09	38.70 $\pm$ 1.31	0.512 ^a
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	28.09 $\pm$ 3.29	28.80 $\pm$ 3.49	0.070 ^a
Hemoglobin (g/dl), mean $\pm$ SD	12.54 $\pm$ 1.29	12.73 $\pm$ 1.19	0.246 ^a
Hematocrit (%), mean $\pm$ SD	38.38 $\pm$ 4.38	39.04 $\pm$ 4.17	0.241 ^a

Table 1 Continued

Characteristics	Oxytocin IV + Misoprostol SL (n=112)	Oxytocin IV (n=114)	p-value
Risk factors, n (%)			
Parity ≥ 4			
Yes	4 (3.57)	5 (4.39)	0.754 ^b
No	108 (96.43)	109 (95.61)	
Previous PPH			
Yes	15 (13.39)	12 (10.53)	0.536 ^b
No	97 (86.61)	102 (89.47)	
History of given IOL			
Yes	34 (30.36)	29 (25.44)	0.410 ^b
No	78 (69.64)	85 (74.56)	
History of giving birth $>4,000$ g			
Yes	14 (12.50)	17 (14.91)	0.598 ^b
No	98 (87.50)	97 (85.09)	
Age > 35 years			
Yes	18 (16.07)	23 (20.18)	0.423 ^b
No	94 (83.93)	91 (79.82)	
BMI ≥ 30 kg/m ²			
Yes	30 (26.79)	35 (30.70)	0.516 ^b
No	82 (73.21)	79 (69.70)	
Number of risk, median (IQR)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	0.533 ^c
Delivery time (hr), mean $\pm$ SD	12.07 $\pm$ 1.09	11.80 $\pm$ 1.07	0.078 ^a
Birth weight (gm), mean $\pm$ SD	3,233.30 $\pm$ 380.33	3,187.99 $\pm$ 366.90	0.363 ^a

SD = Standard Deviation, IQR = Interquartile range, a = Independent t test, b = Chi-square test, c = Mann-Whitney U test, PPH = Post partum hemorrhage, IOL = Induction of labor

การเปรียบเทียบปริมาณเสียเลือดและความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด

1) ปริมาณเสียเลือดหลังคลอดระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับยา Misoprostol อนามัยลินร่วมกับ Oxytocin ทางหลอดเลือดดำ และกลุ่มควบคุมได้รับ Oxytocin ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาเม็ดลอก อนามัยลินหลังคลอด 2 ชม. แรก บันทึกตั้งแต่ทารกคลอดจนถึง 2 ชม. กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.044$) และปริมาณเลือดหลังคลอด 24 ชั่วโมงแรก

บันทึกตั้งแต่ทารกคลอดจนถึง 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด กลุ่มทดลองเสียเลือดเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.003$) ดังตารางที่ 2 (Table 2)

2) การลดลงความเข้มข้นของเลือดหลังคลอด 24 ชั่วโมง พบว่า กลุ่มทดลอง Hemoglobin ลดลงเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.026$) และกลุ่มทดลอง Hematocrit ลดลงเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) ดังตารางที่ 2 (Table 2)

Table 2 Comparative outcomes of the study groups (n=226)

Outcomes	Oxytocin IV + Misoprostol SL mean $\pm$ SD (Min, Max) (n=112)	Oxytocin IV mean $\pm$ SD (Min, Max) (n=114)	p-value
Blood loss within the first 2 hr (ml)	219.73 $\pm$ 105.69 (120, 600)	245.09 $\pm$ 99.97 (170, 500)	0.044 ^a
Blood loss within the first 24 hr (ml)	394.73 $\pm$ 135.80 (270, 940)	455.79 $\pm$ 169.67 (300, 1,250)	0.003 ^a
Decreased hemoglobin (g/dl)	0.88 $\pm$ 0.35 (0, 3)	1.11 $\pm$ 0.73 (0, 2)	0.026 ^a
Decreased hematocrit (%)	2.88 $\pm$ 1.38 (1, 7)	3.86 $\pm$ 1.79 (2, 7)	0.000 ^a

SD = Standard Deviation, a = Independent t test

การเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอด ได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่ม ได้รับเลือด และอาการไม่พึงประสงค์

1) อัตราการเกิดตกเลือดหลังคลอดตั้งแต่ 500 ml ในระยะ 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด กลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.043$) ดังตารางที่ 3 (Table 3)

2) ได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่ม กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p=0.462$) การได้รับเลือดกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p=0.471$) ดังตารางที่ 3 (Table 3)

3) อาการไม่พึงประสงค์ในระยะ 6 ชั่วโมงหลังคลอด พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ กลุ่มทดลองพบอาการสั่นมากกว่ากลุ่มควบคุม ($p<0.001$) มีไข้ ($38-39.5^{\circ}\text{C}$) มากกว่ากลุ่มควบคุม ($p<0.001$) ส่วนอาการคลื่นไส้ อาเจียน และปวดศีรษะ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p>0.05$) ดังตารางที่ 3 (Table 3)

Table 3 Comparative rate of postpartum hemorrhage, additional uterotonic agent and blood transfusion, and adverse outcomes (n=226)

Outcomes	Oxytocin IV + Misoprostol SL (n=112)	Oxytocin IV (n=114)	p-value
Blood loss $\geq$ 500 ml, n (%)			
Yes	20 (17.86)	34 (29.72)	0.043 ^a
No	92 (82.14)	80 (70.18)	
Additional uterotonic agents, n (%)			
Yes	7 (6.25)	11 (9.65)	0.462 ^a
No	105 (93.75)	103 (90.35)	

Table 3 Continued

Outcomes	Oxytocin IV + Misoprostol SL (n=112)	Oxytocin IV (n=114)	p-value
Blood transfusion, n (%)			
Yes	3 (2.68)	5 (4.39)	0.371 ^b
No	109 (97.32)	109 (95.61)	
Shivering, n (%)			
Yes	20 (17.86)	2 (1.75)	0.000 ^b
No	92 (82.14)	112 (98.25)	
Pyrexia (38-39.5°C), n (%)			
Yes	58 (51.79)	3 (2.63)	0.000 ^b
No	53 (47.32)	111 (97.37)	
Nausea, n (%)			
Yes	2 (1.79)	4 (3.51)	0.683 ^b
No	110 (98.21)	110 (96.49)	
Vomiting, n (%)			
Yes	0	1 (2.63)	1.000 ^b
No	112 (100.00)	113 (97.37)	
Headache, n (%)			
Yes	2 (1.79)	0	0.224 ^b
No	110 (98.21)	114 (100.00)	

a = Chi-square test, b = Fisher's exact test

อภิปรายผล

ผลการวิจัยเมื่อเปรียบเทียบปริมาณเสียเลือดในระยะ 2 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอดพบว่ากลุ่มทดลองเสียเลือดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งการลดลงของความเข้มข้นของเลือด (Hemoglobin, Hematocrit) หลังคลอด 24 ชั่วโมงแรก กลุ่มทดลองลดลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาครั้งนี้ กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะตกเลือดหลังคลอด โดยกลุ่มทดลองได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเสริมจากยาหลักคือ Misoprostol 400 mcg ใต้ลิ้นหลังทารกคลอด ซึ่งเป็นวิธีที่ทำให้ยาดูดซึมรวดเร็วและมีชีวปริมาณออกฤทธิ์สูง ความเข้มข้นของยาในเลือดต่อเวลา (area under the curve) และความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (maximum concentration)

สูงกว่าการให้ทางปากและทางทวารหนักเมื่อให้ยาในขนาดเท่ากัน²⁴ ยา Misoprostol ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อมดลูก และกระตุ้นการทำงานของ myosin light chain kinase ส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก รวมทั้งยังสามารถเพิ่มระดับของ oxytocin ในร่างกายเพิ่มขึ้นอีก²⁵ นอกจากนี้ Misoprostol สามารถกระตุ้นตัวรับ prostaglandin EP2, EP3 และ EP411 ซึ่งอาจส่งผลต่อการหดตัวของมดลูกในหลายกลไก ในขณะที่ Oxytocin จับกับตัวรับ oxytocin เพียงชนิดเดียว²⁶ ดังนั้น การได้รับยา Misoprostol เพิ่มนอกเหนือจากยาหลัก จึงอาจมีผลทำให้การเสียเลือดหลังคลอดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ Oxytocin อย่างเดียว รวมทั้งส่งผลให้การลดลงของความเข้มข้นของเลือดต่ำกว่า

การศึกษาแบบ meta-analysis¹¹ ที่สนับสนุนประสิทธิภาพการให้ Misoprostol เสริมเพื่อลดการเสียเลือดหลังคลอด โดยวิเคราะห์การศึกษาทางคลินิกระหว่างปี 2003-2016 ในกลุ่มเสี่ยงที่คลอดทางช่องคลอด 7 เรื่อง ตัวอย่างจำนวน 6,197 ราย กลุ่มที่ได้รับยา Misoprostol (200-800 mcg) ทั้งโดยวิธีรับประทาน อมใต้ลิ้น และเหน็บทางทวารหนัก ร่วมกับ Oxytocin พบว่าเสียเลือดเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ Oxytocin อย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) สอดคล้องกับการทดลองควบคุมสุ่มในสตรีกลุ่มเสี่ยงตกเลือดที่คลอดทางช่องคลอด¹⁵⁻¹⁶ โดยใช้ขนาดและวิธีเดียวกับการศึกษาครั้งนี้คือ กลุ่มทดลองได้รับ Misoprostol 400 mcg ใต้ลิ้นร่วมกับ Oxytocin 10 IU ทางหลอดเลือดดำ เมื่อเปรียบเทียบปริมาณเลือดหลังคลอด 24 ชม. น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ Oxytocin 10 IU ทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว ส่วนการศึกษาควบคุมสุ่มแบบปกปิด 2 ทางที่ใกล้เคียงครั้งนี้¹⁴ กลุ่มทดลอง (519 ราย) ได้รับ Misoprostol 400 mcg ใต้ลิ้นร่วมกับ Oxytocin 10 IU พบว่าปริมาณเลือดเฉลี่ยและการลดลง Hemoglobin ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (517 ราย) ที่ได้รับ Oxytocin 10 IU อย่างเดียว

นอกจากนี้ ในการทดลองควบคุมสุ่ม¹⁸⁻¹⁹ โดยบริหารยา Oxytocin 10 IU ทางกล้ามเนื้อ ร่วมกับยา Misoprostol 600 mcg ทางปาก พบว่า กลุ่มทดลองเสียเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ Oxytocin 10 IU อย่างเดียว ส่วนการศึกษาของ ชญาดา วรสถิตย์ (2564)¹⁷ โดยให้ยา Misoprostol 400 mcg ทางทวารหนัก ร่วมกับ Oxytocin 10 IU ทางหลอดเลือดดำ พบว่า ปริมาณเลือดหลังคลอด และการลดลงของ Hemoglobin หลังคลอด ใน 24 ชม. ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ Oxytocin 10 IU อย่างเดียว สำหรับการศึกษาที่ได้ผลลัพธ์แตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้²⁷ โดยวิเคราะห์ Meta-analysis การทดลองสุ่ม 4 เรื่อง ระหว่างปี 2004-2008 ตัวอย่างคลอดทางช่องคลอด 1,873 ราย กลุ่มทดลองได้รับยา Oxytocin ร่วมกับ Misoprostol 600 mcg ใต้ลิ้น (1 การศึกษา) อมใต้ลิ้นและทางปาก (2 การศึกษา) และ 1,000 mcg

ทั้งใต้ลิ้น ทางปากและเหน็บทวาร (1 การศึกษา) ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับ Oxytocin อย่างเดียว เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทั้งในด้านปริมาณเสียเลือด และการเปลี่ยนแปลงของ Hemoglobin ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ อธิบายได้ว่าเป็นการวิเคราะห์โดยศึกษาการทดลองสุ่มในกลุ่มที่มีภาวะตกเลือดหลังคลอดแล้ว (Blood loss > 500 ml) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้

อัตราการเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอดตั้งแต่ 500 ml ในระยะ 24 ชม. แรกหลังคลอด พบในกลุ่มทดลอง ร้อยละ 17.86 น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่พบร้อยละ 29.72 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.043$) ซึ่งเป็นผลมาจากการออกฤทธิ์เสริมกันในการกระตุ้นการหดตัวของมดลูก Misoprostol มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาวนานกว่า Oxytocin โดยเมื่อให้ทางใต้ลิ้น และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ประมาณ 3 ชั่วโมง รวมทั้งนอกจากจะกระตุ้นการหดตัวของมดลูกแล้วยังมีผลต่อการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งอาจช่วยเพิ่มการไหลเวียนเลือดในมดลูก ส่งผลให้การหดตัวของมดลูกมีประสิทธิภาพมากขึ้น²⁸ การใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันจึงอาจครอบคลุมการกระตุ้นการหดตัวของมดลูกได้มากกว่าการใช้ Oxytocin เพียงอย่างเดียว สอดคล้องกับการศึกษาของ Gallos และคณะ¹¹ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Oxytocin อย่างเดียวมีความเสี่ยงต่อตกเลือดหลังคลอดมากกว่า 3.77 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Misoprostol ร่วม Oxytocin นอกจากนี้ การศึกษาแบบสุ่ม^{16,18} โดยกลุ่มที่ได้รับ Misoprostol ร่วมกับ Oxytocin พบความแตกต่างทางสถิติของอัตราการตกเลือดหลังคลอดต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ Oxytocin อย่างเดียว

การศึกษาที่ได้ผลลัพธ์แตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้¹⁵ โดยใช้ยาในขนาดและวิธีบริหารยาเหมือนกัน เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ พบว่า ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของอุบัติการณ์ตกเลือดหลังคลอด ทั้งนี้อาจเนื่องจากการให้นิยามภาวะตกเลือดหลังคลอดที่ต่างกันคือ เสียเลือดมากกว่า 500 ml ส่วนการศึกษานี้ให้นิยามการเสียเลือดตั้งแต่ 500 ml สำหรับการศึกษาของ

Ottun และคณะ¹⁴ ซึ่งนิยามภาวะตกเลือดหลังคลอด เหมือนกับการศึกษานี้คือ การเสียเลือดหลังคลอดตั้งแต่ 500 ml ทั้งนี้เมื่อพิจารณาจากข้อมูลพื้นฐาน พบว่า กลุ่มตัวอย่างมีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า รวมทั้งไม่มีปัจจัยเสี่ยงสำคัญคือ ประวัติตกเลือดหลังคลอด ซึ่งจะมีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดซ้ำ 8.1 เท่า⁷⁻⁸ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงนี้

ผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มทดลองและควบคุมด้านการได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่ม (ร้อยละ 6.25 และ 9.25 ตามลำดับ) และได้รับเลือด (ร้อยละ 2.68 และ 4.39 ตามลำดับ) แม้กลุ่มทดลองจะมีอัตราการได้รับน้อยกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p>0.05$) อธิบายได้ว่าสำหรับการศึกษารุ่นนี้ ทั้งสองกลุ่มมีความเข้มข้นของเลือดเฉลี่ยก่อนทดลองอยู่ในระดับปกติ Hemoglobin มากกว่า 12 g/dl และ Hematocrit มากกว่า 38 % รวมทั้งการลดลงของความเข้มข้นของเลือดทั้ง 2 กลุ่มไม่มาก Hemoglobin < 1.5 g/dl และ Hematocrit < 4% ซึ่งอาจไม่บ่งชี้ถึงการให้เลือด สอดคล้องกับการศึกษาควบคุมสุ่มที่ใชยาในขนาดใกล้เคียงกัน¹⁷ ที่ไม่พบความแตกต่างของการให้ยากระตุ้นมดลูกเสริมและการให้เลือด รวมทั้งการศึกษาโดยวิเคราะห์งานวิจัยทางคลินิก 4 เรื่อง ในตัวอย่าง 1,866 ราย²⁷ พบว่ากลุ่มได้รับ Oxytocin ร่วมกับ Misoprostol 600-1,000 mcg ไม่พบความแตกต่างของการให้ยาเพิ่มการหดมดลูกและให้เลือด เมื่อเทียบกับกลุ่ม Oxytocin อย่างเดียว ส่วนการทดลองควบคุมสุ่มที่ได้ผลลัพธ์แตกต่างกับการศึกษารุ่นนี้ โดยพบความแตกต่างทางสถิติของการได้รับยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพิ่ม หรือได้รับเลือดของ John และคณะ¹⁹ ซึ่งวัดผลลัพธ์ทั้งคลอดทางช่องคลอด และผ่าคลอดทางหน้าท้อง ซึ่งแตกต่างกับการศึกษารุ่นนี้ รวมทั้ง Diallo และคณะ¹⁸ ศึกษาในกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจาง (Hemoglobin ≤ 11 g/dl) ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีโอกาสที่จะได้รับเลือด

อาการไม่พึงประสงค์ภายใน 6 ชั่วโมง หลังคลอดพบว่า กลุ่มที่ได้รับ Misoprostol เสริม

มีอาการสั่น และไข้ ($38-39.5^{\circ}\text{C}$) มากกว่ากลุ่ม Oxytocin อย่างเดียว ($p=0.000$) ส่วนอาการคลื่นไส้อาเจียน และปวดศีรษะ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p>0.05$) ทั้งนี้ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของยา Misoprostol คือ สั่น และมีไข้ ซึ่งความรุนแรงของผลข้างเคียงขึ้นกับขนาดยาและวิธีการให้ยา²⁹ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{11,16,27} พบว่าอาการข้างเคียงได้แก่ ไข้ และสั่น พบในกลุ่มได้รับ Misoprostol ร่วมกับ Oxytocin มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Oxytocin อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) อย่างไรก็ตาม ภาวะข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับยา Misoprostol มักเป็นเพียงชั่วคราว

ประโยชน์ที่ได้จากผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นแนวทางในการเลือกบริหารยา โดยพิจารณาจากประสิทธิภาพในการลดการสูญเสียเลือด การเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอดระยะแรก และความปลอดภัยในการดูแลหลังคลอด อันอาจจะเป็นการป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอด ลดอัตราการให้เลือดอีกทั้งอาจจะเป็นการช่วยลดปัญหาต่างๆ ที่ตามมา จากภาวะตกเลือดหลังคลอด และข้อเสนอแนะในการศึกษารุ่นต่อไป ควรขยายผลศึกษาถึงประสิทธิผลของยา Misoprostol เสริมกับยาหลัก Oxytocin ในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงต่อการตกเลือดหลังคลอด เช่น การผ่าคลอดทางหน้าท้อง หรือโลหิตจาง เป็นต้น

สรุปผล

การศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่า Misoprostol 400 mcg ได้ลิ้นร่วมกับ Oxytocin 10 IU ทางหลอดเลือดดำหลังทารกคลอด มีประสิทธิภาพ สามารถลดการเสียเลือดหลังการคลอดทางช่องคลอดในสตรีที่เสี่ยงต่อภาวะตกเลือดหลังคลอด ลดภาวะตกเลือดหลังคลอดระยะแรก ลดได้รับยากระตุ้นมดลูก รวมทั้งการได้รับเลือดหลังคลอด มีความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง นอกจากนี้ ยังมีความสะดวกในการบริหารยา

เอกสารอ้างอิง

1. World Health O. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: Executive summary. Geneva: World Health Organization; 2019 2019. Contract No.: WHO/RHR/19.23.
2. Tort J, Rozenberg P, Traoré M, et al. Factors associated with postpartum hemorrhage maternal death in referral hospitals in Senegal and Mali: A cross-sectional epidemiological survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:235. doi:10.1186/s12884-015-0669-y.
3. Carroll M, Daly D, Begley CM. The prevalence of women's emotional and physical health problems following a postpartum haemorrhage: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16(1):261. doi:10.1186/s12884-016-1054-1.
4. Vogel JP, Williams M, Gallos I, et al. WHO recommendations on uterotonics for postpartum haemorrhage prevention: What works, and which one? *BMJ Glob Health* 2019;4(2):e001466. doi:10.1136/bmjgh-2019-001466.
5. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: Preliminary retrospective record review. *BMJ* 2001;322(7285):517-9. doi:10.1136/bmj.322.7285.517.
6. Royal College of Obstetricians and Gynecologists of Thailand. Clinical Practice Guideline Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage [Internet]. 2020. [cited 2024 Sep 10]. Available from <http://www.rtcog.or.th/home/wp-content/uploads/2020/09/OB-63-020-Pre-vention-and-Management-of-Postpartum-Hemorrhage.pdf>.
7. Ende HB, Lozada MJ, Chestnut DH, et al. Risk factors for atonic postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2021;137(2): 305-23. doi:10.1097/AOG.0000000000004228.
8. Nigussie J, Girma B, Molla A, et al. Magnitude of postpartum hemorrhage and its associated factors in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Health* 2022;19(1):63. doi:10.1186/s12978-022-01360-7.
9. Dasa TT, Okunlola MA, Dessie Y. Effect of grand multiparity on adverse maternal outcomes: A prospective cohort study. *Front Public Health* 2022;10:959633. doi:10.3389/fpubh.2022.959633.
10. Bazirete O, Nzayirambaho M, Umubyeyi A, et al. Risk factors for postpartum haemorrhage in the Northern Province of Rwanda: A case control study. *PLoS One* 2022;17(2):e0263731. doi:10.1371/journal.pone.0263731.

11. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12): CD011689. doi:10.1002/14651858. CD011689.pub3.
12. Gülmezoglu AM, Lumbiganon P, Landoulsi S, et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: A randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9827): 1721-7. doi:10.1016/S0140-6736(12) 60206-2.
13. Morfaw F, Fundoh M, Pisoh C, et al. Misoprostol as an adjunct to oxytocin can reduce postpartum-haemorrhage: A propensity score-matched retrospective chart review in Bamenda-Cameroon, 2015-2016. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1):257. doi:10.1186/s12884-019-2407-3.
14. Ottun TA, Adewunmi AA, Rabiou AK, et al. Misoprostol and oxytocin versus oxytocin alone in the active management of the third stage of labour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2022;42(5):1048-53. doi:10.1080/01443615.2021.1995342.
15. Fatima N, Kanwal T, Choudhary SA, et al. Intravenous oxytocin versus oxytocin combined with misoprostol in the management of the third stage of labor in vaginal delivery. *Pak J Med Health Sci* 2023; 17(4):614-6. doi:10.53350/pjmhs2023174614.
16. Habiba UE, Kiani SA, Azam B, et al. Comparison of intravenous (IV) oxytocin with (IV) oxytocin plus sublingual misoprostol for active management of third stage of labor in vaginal birth among primigravida with singleton pregnancy. *J Soc Obstet Gynaecol Pak* 2022;12(3):205-9.
17. Worasatit C. Efficacy of combined oxytocin-misoprostol versus oxytocin alone in reducing blood loss after vaginal deliveries: A randomized controlled trial. *Reg 4-5 Med J* 2021;40(3):449-57. (in Thai)
18. Diallo A, Diallo MH, Toure AA, et al. Prevention of immediate postpartum hemorrhage by the combination of oxytocin and misoprostol at the gynaecology-obstetrics department of the Ignace deen national hospital of conakry university hospital. *J Gynecol Reprod Med* 2023;7(3):111-8.
19. John A, Mahato LK, Devashish K, et al. Comparison of misoprostol in conjunction with oxytocin and oxytocin alone for the prevention of postpartum hemorrhage during active management of the third stage of labor. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2022;12(10):1682-85. doi:10.5455/njppp. 2022.12.094292 02213092022.
20. Sayed MA-E, Sayed SM, Ibrahim M. Comparison between the effect of sublingual and rectal misoprostol on hemoglobin level change before and after caesarean section. *Egypt J Med Res* 2020;1(2):13-23. doi:10.21608/ejmr. 2020.89117.

21. Department of Medical Services MoPH. Standard obstetric practice manual 2015. 5, editor. Nonthaburi: Medical Strategy Office; 2015. (in Thai)
22. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, et al. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39(2):175-91.
23. Chirawatkul A. Biostatistics for health science research. 2, editor. Khonkaen: Klangnanawittaya; 2005. (in Thai)
24. Bracken H. Route of misoprostol administration: Examining efficacy, side effects and acceptability summary and outcomes of a meeting september 2003. New York: Gynuity Health Projects; Population Council; 2003.
25. Valleria C, Choi LO, Cha CM, et al. Uterotonic medications: Oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol. *Anesthesiol Clin* 2017;35(2):207-19. doi:10.1016/j.anclin.2017.01.007.
26. Oladapo OT, Blum J, Abalos E, et al. Advance misoprostol distribution to pregnant women for preventing and treating postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6(6):Cd009336. doi:10.1002/14651858.CD009336.pub2.
27. Parry Smith WR, Papadopoulou A, Thomas E, et al. Uterotonic agents for first-line treatment of postpartum haemorrhage: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):Cd012754. doi:10.1002/14651858.CD012754.pub2.
28. Prata N, Weidert K. Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: Current knowledge and implications for health care planning. *Int J Womens Health* 2016;8:341-9. doi:10.2147/IJWH.S89315.
29. Raghavan S, Abbas D, Winikoff B. Misoprostol for prevention and treatment of postpartum hemorrhage: What do we know? What is next? *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119(Suppl 1):S35-8. doi:10.1016/j.ijgo.2012.03.013.