

นิพนธ์ต้นฉบับ

**ผลของการใช้ยาโปรเจสเทอโรนแบบเห็บทางช่องคลอดต่อการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด
ในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด**

ประกิจ ไผศิริพัฒน์, พ.บ., ว.ว.สุติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

แผนกสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลระยอง

Received: June 10, 2022 Revised: July 6, 2022 Accepted: August 4, 2022

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: อัตราการคลอดก่อนกำหนดในประเทศไทยสูงขึ้น เกิดภาวะแทรกซ้อนในทารกและมารดามากขึ้น ทำให้สูญเสียงบประมาณมหาศาลเพื่อดูแลรักษา จังหวัดระยองมีอัตราการคลอดก่อนกำหนดในปี พ.ศ. 2561 สูงถึงร้อยละ 11.6 โดยตัวชี้วัดของกระทรวงสาธารณสุขไม่ควรเกินร้อยละ 10 จึงได้มีการนำฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนแบบเห็บทางช่องคลอดมาใช้ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

วัตถุประสงค์: ศึกษาอัตราการคลอดก่อนกำหนดของหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่เคยคลอดก่อนกำหนดหลังการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนทางช่องคลอด

วิธีการศึกษา: Retrospective cohort study with historical control จากเวชระเบียนของหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลระยอง ปี พ.ศ. 2562-2564 ที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดและได้รับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนแบบเห็บทางช่องคลอด จำนวน 82 ราย

ผลการศึกษา: หญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดและใช้ฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนแบบเห็บทางช่องคลอด มีอัตราการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 20.7 การเปรียบเทียบอายุครรภ์ที่คลอดปัจจุบันและอายุครรภ์ก่อน พบว่ามีอายุครรภ์เฉลี่ย 37.3 ± 1.7 สัปดาห์ และ 32.1 ± 3.2 สัปดาห์ ตามลำดับ โดยครรภ์ปัจจุบันมากกว่าครรภ์ก่อนเฉลี่ย 5.2 สัปดาห์ (95%CI:4.47,5.92) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และเมื่อแจกแจงตามช่วงอายุครรภ์ก่อนที่คลอดน้อยกว่า 28 สัปดาห์, 28-32 สัปดาห์ และมากกว่า 32 สัปดาห์ พบว่าอายุครรภ์คลอดปัจจุบันมากกว่าอายุครรภ์ก่อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทุกช่วงอายุครรภ์

สรุป: การใช้ฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนแบบเห็บทางช่องคลอดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด สามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดได้ร้อยละ 79.3 และยังช่วยให้อายุครรภ์คลอดปัจจุบันเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: คลอดก่อนกำหนด, โปรเจสเทอโรน, ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด, ความยาวปากมดลูก

ORIGINAL ARTICLE

Effects of Vaginal Progesterone on The Prevention of Preterm Delivery in Pregnant Women with Prior Spontaneous Preterm Birth

Prakit Phathaisiriphat, M.D., Dip. Obstetrics and Gynecology

Department of Obstetrics and Gynecology, Rayong Hospital

ABSTRACT

BACKGROUND: The preterm birth rate in Thailand continues to rise. Moreover, perinatal morbidity and mortality are causing significant budget losses for treatment. Rayong Province had a preterm birth rate as high as 11% from 2017 to 2018, and progesterone was often used to prevent preterm birth.

OBJECTIVES: To study the rate of preterm birth after vaginal progesterone use among singleton pregnancies with prior spontaneous preterm birth.

METHODS: A retrospective cohort study was conducted with historical control from the medical records of 82 singleton pregnancies in women who had a history of preterm birth and used vaginal progesterone at Rayong Hospital from 2019 to 2021.

RESULTS: The preterm birth rate was 20.7% in pregnant women with previous preterm birth who used vaginal progesterone. Comparison of current gestational age and previous preterm gestational age showed the mean gestational age was 37.3 ± 1.7 weeks and 32.1 ± 3.2 weeks, respectively. The current gestational age was significantly higher than previous preterm gestational age by about 5.20 weeks of mean gestational age (95%CI:4.47,5.92) ($p < 0.001$) and when clarified by previous preterm gestational age to intervals of less than 28 weeks, 28-32 weeks, and greater than 32 weeks. The study found that the current gestational age was significantly higher than the previous preterm gestational age ($p < 0.001$) in all intervals.

CONCLUSION: The use of vaginal progesterone in a pregnancy with previous preterm delivery can reduce the preterm birth rate by 79.3% as well as increase the current gestational age.

KEYWORDS: premature birth, progesterone, premature obstetric labor, cervical length measurement

บทนำ

ปัจจุบันพบว่าอัตราการคลอดก่อนกำหนดในประเทศไทยสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารกมากขึ้น รัฐต้องเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาทารกคลอดก่อนกำหนดปีละไม่ต่ำกว่า 2,000 ล้านบาท โดยค่าใช้จ่ายของทารกคลอดก่อนกำหนดที่ใช้ในหอทารกแรกเกิดวิกฤตประมาณ 100,000 บาทต่อราย จังหวัดระยองพบว่าอัตราการคลอดก่อนกำหนดต่อการเกิดมีชีพในปี พ.ศ. 2561 สูงถึงร้อยละ 11.6 ซึ่งสูงกว่าตัวชี้วัดของกระทรวงสาธารณสุขที่กำหนดไว้ไม่ควรเกินร้อยละ 10 โรงพยาบาลระยองและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องจึงควรมีมาตรการกำหนดแนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

ปัจจัยเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดสามารถแบ่งได้เป็น 4 ปัจจัยหลักๆ ได้แก่ มดลูกมีการขยายขนาดมากเกินไป ภาวะเครียดของมารดาและทารกในครรภ์ การเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก และภาวะการติดเชื้อในร่างกาย¹ นอกจากนี้การมีประวัติเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อนถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสูงที่ก่อให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดซ้ำได้ โดยพบว่ากว่าร้อยละ 50 ของผู้ที่เคยคลอดก่อนกำหนด จะมีแนวโน้มเกิดการคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ใกล้เคียงเดิมและโอกาสเกิดการคลอดก่อนกำหนดซ้ำจะเพิ่มมากขึ้นตามจำนวนครั้งที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน^{2,3} ได้มีการศึกษาหาวิธีป้องกันการคลอดก่อนกำหนดซ้ำ หนึ่งในวิธีที่ใช้อย่างแพร่หลายคือการให้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน โดยหลักการทำงานของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน คือ ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่มีระดับสูงในการตั้งครรภ์ปกติจะจับกับตัวรับอย่างหนาแน่นที่เซลล์ของกล้ามเนื้อมดลูก ส่งผลให้หยุดกระบวนการเข้าสู่การเจ็บครรภ์คลอดในระยะแรกได้ (Uterine Quiescence) แต่เมื่อมีสารการอักเสบแย่งจับกับตัวรับแทนที่ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน หรือมีระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนต่ำลงจะก่อให้เกิดกระบวนการเจ็บครรภ์ขึ้น¹

ในการศึกษาหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวจำนวน 463 ราย พบว่าการใช้ 17-OHPC ช่วยลดการคลอดก่อนกำหนดซ้ำได้ร้อยละ 34 เมื่อเทียบกับยาหลอก (RR=0.66, 95%CI:0.54-0.81, $p=0.001$)⁴ และมี meta-analysis ที่

ทำในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวจำนวน 761 ราย พบว่าช่วยลดการคลอดก่อนกำหนดซ้ำที่อายุครรภ์น้อยกว่า 37, 35 และ 32 สัปดาห์ ได้ร้อยละ 29 (RR=0.71, 95%CI:0.53–0.96, $p=0.001$), ร้อยละ 26 (RR=0.74, 95%CI:0.58–0.96, $p=0.021$), และร้อยละ 40 (RR=0.60, 95%CI:0.42–0.85, $p=0.004$) ตามลำดับ และยังช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดได้ร้อยละ 68 (RR=0.32, 95%CI:0.15–0.66, $p=0.002$)⁵ และมีการกำหนดแนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดซ้ำในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวโดยใช้ 17-OHPC ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ตั้งแต่ 16 ถึง 36 สัปดาห์โดย SMFM⁶

นอกจากนี้ยังมีการใช้ micronized progesterone 100 มิลลิกรัม แบบรับประทาน เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดซ้ำพบว่าการคลอดที่อายุครรภ์เฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก (35.4 สัปดาห์ และ 33.9 สัปดาห์ ตามลำดับ, $p=0.01$) และมี RR การคลอดก่อนกำหนดเท่ากับ 0.7 (95%CI:0.54–0.92, $p=0.01$)⁷ อีกทั้งยังมีการใช้ micronized progesterone 200 มิลลิกรัม แบบเหน็บทางช่องคลอด ในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดจำนวน 90 ราย พบว่าอัตราการคลอดก่อนกำหนดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22.2% vs 53.3%; $p=0.002$)⁸ และล่าสุด มี systematic review การใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอดเทียบกับยาหลอก ในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติเคยคลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ จำนวน 310 ราย พบว่าช่วยลดการคลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ ได้ร้อยละ 50 (OR=0.5, 95%CI: 0.34-0.70)⁹ ส่วนข้อมูลการศึกษาการใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอดในประเทศไทยนั้นยังมีไม่มาก

หญิงตั้งครรภ์ที่เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนดมาก่อน ในบางรายนั้นอาจมีสาเหตุมาจาก cervical insufficiency ดังนั้นการเฝ้าระวังและพยากรณ์โรคที่สามารถทำได้ คือ การวัดความยาวปากมดลูกและสังเกตการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่อง หากพบว่าปากมดลูกสั้นลงหรือความยาวน้อยกว่า 25 มิลลิเมตร ควรมีการดูแลเพิ่มเติมด้วยการเย็บปากมดลูก หรือพิจารณาให้ยากระตุ้นปอดทารกตามความเหมาะสม¹⁰

ในอดีตการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดของ

โรงพยาบาลระยองและโรงพยาบาลชุมชนเครือข่าย มีการใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินความเสี่ยงในการคลอดก่อนกำหนด และเมื่อพบว่ามีความเสี่ยงจะมีการให้คำแนะนำสูติศึกษาเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด แต่ยังไม่มีการใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน หรือนวัตกรรมองค์ความรู้ใหม่มาช่วยในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ส่วนแนวทางของกระทรวงสาธารณสุขซึ่งมีการกำหนดให้ใช้ Progesterone Prevention Preterm ในรายที่เป็น Pregnancy with previous preterm ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2561

แผนกสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลระยองจึงตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาการคลอดก่อนกำหนดที่เพิ่มสูงขึ้น ก่อให้เกิดปัญหาต่อทารกและงบประมาณที่สูงเสียมากขึ้นจากการใช้ในการดูแลรักษาทารกคลอดก่อนกำหนดในหอทารกแรกเกิดวิกฤตของโรงพยาบาลระยองประมาณ 100,000-200,000 บาทต่อราย ซึ่งกว่าหนึ่งในสี่ของทารกคลอดก่อนกำหนดจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหอทารกแรกเกิดวิกฤต คิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ 15-20 ล้านบาทต่อปี ทำให้ในปี พ.ศ. 2562 ได้จัดตั้งคลินิกฝากครรภ์เฉพาะที่ดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน รับส่งต่อหญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้จากโรงพยาบาลชุมชนเครือข่าย มีการใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอดที่ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากโรงพยาบาลระยองให้สามารถใช้ได้โดยหญิงตั้งครรภ์ไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่ม ซึ่งค่าใช้จ่ายของยาต่อรายในระหว่างการตั้งครรภ์ประมาณ 4,000 บาท ถือว่าคุ้มค่ามากเมื่อเทียบกับผลที่จะได้รับหากสามารถเอามาใช้ป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้จริง สำหรับสาเหตุของการเลือกใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอดนั้น เนื่องจากการบริหารยานั้น หญิงตั้งครรภ์สามารถทำได้ด้วยตัวเองที่บ้าน ด้วยการให้คำแนะนำวิธีการใช้ยาที่ถูกต้องก่อนการเริ่มใช้ และซักถามตรวจสอบการใช้ยาและปัญหาในทุกครั้งที่มาฝากครรภ์ ทำให้หญิงตั้งครรภ์ไม่จำเป็นต้องเดินทางมาโรงพยาบาลทุกสัปดาห์เพื่อฉีดยาฮอร์โมน ซึ่งเป็นการสะดวก ลดระยะเวลารอคอย ความเครียด และลดค่าใช้จ่ายในการเดินทางของหญิงตั้งครรภ์ได้อีกด้วย

นอกจากนี้ยังมีการวัดความยาวปากมดลูกทุก 4 สัปดาห์ เพื่อช่วยพยากรณ์โรค หากพบว่าปากมดลูกสั้น หญิงตั้งครรภ์จะได้รับการให้ยากระตุ้นปอดทารกในครรภ์เพื่อช่วยลดโอกาสเกิด Birth asphyxia และ RDS ในทารกแรกเกิด หากมีการคลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นจริง แต่ในปัจจุบันการดำเนินแนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดนี้ยังขาดการเก็บรวบรวมข้อมูล และนำมาศึกษาวิเคราะห์ถึงผลชัดเจนที่ได้รับ หากผลที่ได้พบว่าสามารถช่วยลดการคลอดก่อนกำหนดซ้ำได้จริง จะสามารถขยายผลไปถึงโรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลเครือข่าย คลินิก และสถานพยาบาลที่รับฝากครรภ์ในจังหวัดระยอง ให้มีศักยภาพในการช่วยคัดกรองความเสี่ยงหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด แล้วสามารถให้หญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้ได้รับยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน ได้รับการดูแลจากสูติแพทย์ที่ใกล้ที่สุด จะทำให้หญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้สามารถเข้าถึงบริการได้สะดวก รวดเร็ว ลดการเดินทางไกล และลดความแออัดในโรงพยาบาลระยองได้

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา ผลของการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอดต่อการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนดมาก่อน โดยประเมินจากอัตราการคลอดก่อนกำหนดซ้ำ เปรียบเทียบความแตกต่างของอายุครรภ์ก่อนกับครรภ์ปัจจุบันหลังได้รับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด การเปลี่ยนแปลงของความยาวปากมดลูก และศึกษาปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลทำให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดซ้ำ

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยแบบ Retrospective cohort study with historical control โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลระยอง เลขที่ RYH REC No.E0013/2565

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

หญิงตั้งครรภ์เดี่ยวทุกรายที่เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน โดยฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลระยองตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2564 และได้รับยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด

เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ตั้งครรภ์เดี่ยว มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดในช่วงอายุครรภ์ 24 สัปดาห์ ถึง 36 สัปดาห์ 6 วัน และหญิงตั้งครรภ์ได้รับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอด

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ อายุครรภ์ที่เริ่มได้รับยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเหน็บทางช่องคลอดมากกว่า 18 สัปดาห์ คนไข้ไม่มาติดตามนัดการฝากครรภ์ หรือไม่ได้ใช้ยาเหน็บต่อเนื่อง หรือคลอดที่สถานพยาบาลอื่น ทารกมีภาวะความพิการรุนแรงหรือมีความผิดปกติทางพันธุกรรม จนต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อน มีความผิดปกติของมดลูกที่อาจเป็นสาเหตุให้คลอดก่อนกำหนด เช่น เคยทำ LEEP (ตัดปากมดลูก) มีโครงสร้างมดลูกผิดปกติแต่กำเนิด มีโรคเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในกล้ามเนื้อมดลูก เป็นต้น มีภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ ทำให้ต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อน เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษรุนแรง เป็นต้น มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมที่รุนแรง ทำให้ต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อน เช่น หัวใจวายเฉียบพลัน โรคปอดรุนแรง เป็นต้น มีข้อห้ามในการใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน เช่น แพ้ยาล และเกณฑ์การหยุดการวิจัย คือ มีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ข้อมูล

การประมาณค่าขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการประมาณค่าสัดส่วน (Estimating an infinite population proportion)¹¹ โดยอ้างอิงอัตราการคลอดก่อนกำหนดของหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อนและใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอดที่ร้อยละ 22.2 ($p=0.22$) จากการศึกษาก่อนหน้านี้⁸ กำหนดค่าความคลาดเคลื่อนสมมุติที่ร้อยละ 10 ($d=0.10$) และระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ($\alpha=0.05$) จากการคำนวณได้ขนาดตัวอย่างมีจำนวนไม่น้อยกว่า 67 ราย และได้ปรับเปลี่ยนขนาดตัวอย่างเพื่อป้องกันความไม่ครบถ้วนสมมุติของข้อมูลร้อยละ 20 ผู้วิจัยจึงกำหนดขนาดตัวอย่างจำนวน 84 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย

ทำการศึกษาและเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใช้เกณฑ์การคัดเข้าได้จำนวนหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด 96 ราย และถูกคัดออกจำนวน 14 ราย ทำให้เหลือหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด 82 ราย (สาเหตุที่ถูกเกณฑ์คัดออก ได้แก่ คนไข้ไม่มาติดตามนัด หรือไม่ได้ใช้ยาเหน็บต่อเนื่อง

จำนวน 9 ราย ไม่พบประวัติการคลอด (คลอดที่สถานพยาบาลอื่น) 3 ราย หญิงตั้งครรภ์มีภาวะครรภ์เป็นพิษรุนแรง 1 ราย และทารกมีภาวะความพิการรุนแรงต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อน 1 ราย)

เครื่องมือ ยา และอุปกรณ์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา - ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเป็นชนิด micronized progesterone แบบ soft capsule ขนาด 200 มิลลิกรัม ใช้เหน็บทางช่องคลอดก่อนนอนตั้งแต่อายุครรภ์ 16 ถึง 36 สัปดาห์

- แบบเก็บข้อมูลที่ครอบคลุมวัตถุประสงค์ในการวิจัย

ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และใน ใช้แบบเก็บข้อมูลที่แบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 เก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ การศึกษา สัญชาติ อาชีพ และประวัติการตั้งครรภ์

ส่วนที่ 2 เก็บข้อมูลในส่วนของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษ ได้แก่ ผลตรวจปัสสาวะ ผลการตรวจฟัน ผลการตรวจภายในที่ผิดปกติ ข้อมูลความยาวปากมดลูกทุก 4 สัปดาห์

ส่วนที่ 3 อายุครรภ์ที่คลอด ประวัติการได้รับการรักษาภาวะคลอดก่อนกำหนดในครรภ์นี้ การได้รับยากระตุ้นปอดทารก คะแนน apgar score ของทารก การเกิดภาวะ RDS และน้ำหนักของทารก

จากนั้นนำข้อมูลที่ได้ทั้งหมดมาวิเคราะห์ และประเมินตามวัตถุประสงค์

การวิเคราะห์ข้อมูลสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปโดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p<0.05$

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างวิเคราะห์และรายงานผลการศึกษาด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยแบ่งเป็น 2 ส่วน ตามประเภทของข้อมูล คือ 1.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ รายงานด้วยการแจกแจงค่าความถี่ (frequency) และร้อยละ (percentage) 1.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ รายงานด้วยค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

อัตราการคลอดก่อนกำหนดซ้ำของหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่เคยมีประวัติการคลอดก่อนกำหนดมาก่อนและใช้

ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอดในครรภ์นี้ พร้อมทั้งแจกแจงอัตราการคลอดก่อนกำหนดตามช่วงอายุครรภ์ รายงานด้วยการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ

การเปรียบเทียบอายุครรภ์ปัจจุบันที่ได้รับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอด กับอายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนดตามช่วงอายุครรภ์ก่อน ใช้สถิติ Paired t-test

การเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของความยาวปากมดลูกหลังการใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด ใช้สถิติ Paired t-test และ linear mixed-effects model

การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ปัจจุบัน ของหญิงตั้งครรภ์ที่เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน และได้รับยาโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอดในครรภ์นี้ ใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression analysis) รายงานด้วยค่า Odds Ratio (OR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval)

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลทางคลินิกของหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด และใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด จำนวน 82 ราย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลทางคลินิกของหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด และใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเหน็บทางช่องคลอด (n=82)

คุณลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี), mean±SD	26.4±5.5
สัญชาติ	
ไทย	69 (84.1)
อื่นๆ	13 (15.9)
อาชีพขณะตั้งครรภ์	
รับจ้าง/ข้าราชการ/พนักงานบริษัท/ค้าขาย	66 (80.5)
ไม่ประกอบอาชีพ	12 (14.6)
นักเรียน/นักศึกษา	4 (4.9)
ดัชนีมวลกาย (กก/ม. ²), mean±SD	23.8±4.3
ปกติ	41 (50.0)
น้ำหนักเกิน	10 (12.2)
อ้วน	31 (37.8)
สูบบุหรี่	0 (0.0)
ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์	0 (0.0)
อายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนด (สัปดาห์), mean±SD	32.1±3.2
จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติครรภ์ก่อนคลอดก่อนกำหนดตามช่วงอายุครรภ์	
<28 สัปดาห์	5 (6.1)
28-32 สัปดาห์	21 (25.6)
>32 สัปดาห์	56 (68.3)
มีปัญหาลุขภาพจิต/ความเครียดระหว่างตั้งครรภ์	6 (7.3)
พบการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะระหว่างตั้งครรภ์	16 (19.5)
พบปัญหาฟันผุระหว่างตั้งครรภ์	2 (2.4)
ผลการตรวจภายในพบการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์	0 (0)

การศึกษาอัตราการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด และใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุครรภ์คลอดปัจจุบันเฉลี่ย 37.3 ± 1.7 สัปดาห์ โดยมีอัตราการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 20.7 จำแนกตามช่วงอายุมากกว่า 32 สัปดาห์ ร้อยละ 19.5 และอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์ ร้อยละ 1.2

การเปรียบเทียบอายุครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด ระหว่างอายุครรภ์ปัจจุบันและอายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนด ผลการศึกษาพบว่า

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบอายุครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด ระหว่างอายุครรภ์ปัจจุบันและอายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนด จำแนกตามช่วงอายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนด (n=82)

อายุครรภ์	อายุครรภ์ปัจจุบัน	อายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนด	Mean difference	95%CI	p-value
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD			
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	37.3 ± 1.7	32.1 ± 3.2	5.20	(4.47, 5.92)	<0.001
จำแนกตามช่วงอายุครรภ์					
<28 สัปดาห์ (n=5)	37.2 ± 0.8	25.4 ± 1.5	11.8	(10.18, 13.42)	<0.001
28-32 สัปดาห์ (n=21)	36.6 ± 2.8	28.7 ± 0.9	7.95	(6.49, 9.42)	<0.001
32-37 สัปดาห์ (n=56)	37.5 ± 1.1	34.0 ± 1.5	3.57	(3.13, 4.01)	<0.001

การเปลี่ยนแปลงของความยาวปากมดลูกหลังการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีความยาวปากมดลูกในช่วงอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์, 20-22 สัปดาห์, 24-26 สัปดาห์, 28-30 สัปดาห์ และ 32-34 สัปดาห์ เฉลี่ย 36.2 ± 7.1 mm, 33.2 ± 6.1 mm,

กลุ่มตัวอย่างมีอายุครรภ์ปัจจุบันและอายุครรภ์ก่อนเฉลี่ย 37.3 ± 1.7 สัปดาห์ และ 32.1 ± 3.2 สัปดาห์ ตามลำดับ โดยครรภ์ปัจจุบันมากกว่าครรภ์ก่อนเฉลี่ย 5.2 สัปดาห์ (95%CI:4.47, 5.92) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) และการเปรียบเทียบจำแนกตามช่วงอายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนดน้อยกว่า 28 สัปดาห์, 28-32 สัปดาห์ และมากกว่า 32 สัปดาห์ พบว่าอายุครรภ์คลอดปัจจุบันมากกว่าอายุครรภ์ก่อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ทุกช่วงอายุครรภ์ (ตารางที่ 2)

30.8 ± 5.2 mm, 27.9 ± 5.0 mm และ 25.2 ± 5.1 mm ตามลำดับ และพบว่าตั้งแต่ช่วงอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ จนถึง 32-34 สัปดาห์ กลุ่มตัวอย่างมีความยาวปากมดลูกลดลงเฉลี่ย 2.7 mm. (95%CI:-3.04, -2.41) ต่อช่วงเวลาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงความยาวปากมดลูกหลังการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด

ช่วงอายุครรภ์	ความยาวปากมดลูก	Mean difference	95%CI	p-value ^a
	mean $\pm$ SD			
16-18 สัปดาห์	36.2 ± 7.1		Reference	
20-22 สัปดาห์	33.2 ± 6.1	-3.05	(-3.65, -2.44)	<0.001
24-26 สัปดาห์	30.8 ± 5.2	-5.38	(-6.24, -4.52)	<0.001
28-30 สัปดาห์	27.9 ± 5.0	-8.32	(-9.50, -7.14)	<0.001
32-34 สัปดาห์	25.2 ± 5.1	-11.00	(-12.22, -9.78)	<0.001
การเปลี่ยนแปลงของความยาวปากมดลูก ^b		-2.73	(-3.04, -2.41)	<0.001

^ap-value corresponds to paired samples t-test, ^bp-value corresponds to linear mixed-effects model.

เมื่อศึกษาคุณลักษณะของทารกที่คลอดในครรภ์ปัจจุบัน ของหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดและใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเห็บทางช่องคลอดในครรภ์นี้จำนวน 82 ราย พบว่าหญิงตั้งครรภ์ 23 ราย ร้อยละ 28.0 มีความยาวปากมดลูกสั้นน้อยกว่า 25 มิลลิเมตร หญิงตั้งครรภ์จะได้รับยากระตุ้นปอดทารก ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ในการศึกษาพบว่าคะแนนประเมินสภาวะทารกแรกเกิดใน 1 นาทีแรก ต่อด้วย 5 นาที และ 10 นาที หลังคลอด (APGAR score) ของทารกแรกเกิดทุกราย ของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้อยู่ในเกณฑ์ปกติ น้ำหนักทารกแรกเกิดเฉลี่ย $2,802.4 \pm 352.5$ กรัม และไม่พบภาวะ RDS (respiratory distress syndrome)

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดซ้ำในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด และใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด ด้วยการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรเดียว (Univariable analysis) โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกอย่างง่าย (Simple logistic regression analysis) ผลการศึกษาไม่พบว่ามีคุณลักษณะทั่วไปหรือคุณลักษณะทางคลินิก ที่เป็นปัจจัยสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด และใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด และใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเห็บทางช่องคลอด

ปัจจัย	Univariable analysis		
	OR ¹	95%CI	p-value
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	0.91	(0.82-1.02)	0.10
สัญชาติ			
ไทย	1.00	Reference	
อื่นๆ	0.66	(0.13-3.28)	0.61
อาชีพขณะตั้งครรภ์			
ประกอบอาชีพ	1.00	Reference	
ไม่ประกอบอาชีพ	1.50	(0.35-6.39)	0.58
นักเรียน/นักศึกษา	4.50	(0.58-35.21)	0.15
ดัชนีมวลกาย (กก/ม. ²)			
ปกติ	1.04	(0.92-1.17)	0.54
น้ำหนักเกิน	1.52	(0.33-7.12)	0.59
อ้วน	0.68	(0.20-2.29)	0.54
การสูบบุหรี่	-	-	NA
การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์	-	-	NA
อายุครรภ์ก่อนที่เคยคลอดก่อนกำหนด (สัปดาห์)	0.92	(0.78-1.08)	0.29
หญิงตั้งครรภ์ที่ครรภ์ก่อนคลอดก่อนกำหนดตามช่วงอายุครรภ์			
<28 สัปดาห์	1.15	(0.12-11.42)	0.91
28-32 สัปดาห์	1.84	(0.57-5.92)	0.31
32-37 สัปดาห์	1.00	Reference	
มีปัญหาลุขภาพจิต/ความเครียดขณะตั้งครรภ์	2.03	(0.34-12.17)	0.44
พบการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	0.86	(0.21-3.43)	0.83
พบปัญหาฟันผุ	-	-	NA
ผลการตรวจภายในพบการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์	-	-	NA

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด และใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเห็บทางช่องคลอด (ต่อ)

ปัจจัย	Univariable analysis		
	OR ¹	95%CI	p-value
ความยาวปากมดลูก ตามช่วงอายุครรภ์			
16-18 สัปดาห์	0.99	(0.92-1.07)	0.80
20-22 สัปดาห์	0.97	(0.88-1.06)	0.46
24-26 สัปดาห์	0.95	(0.86-1.05)	0.33
28-30 สัปดาห์	0.89	(0.79-1.01)	0.06
32-34 สัปดาห์	0.92	(0.83-1.03)	0.14

Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, confident interval; NA, data not applicable

¹Crude Odds Ratio estimated by Binary Logistic Regression

อภิปรายผล

จากการศึกษาการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอดในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อนในโรงพยาบาลระยองจำนวน 82 ราย พบว่าสามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดซ้ำได้ร้อยละ 79.3 นอกจากนี้ยังสามารถช่วยให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์ยาวนานขึ้นกว่าครรภ์ก่อนที่คลอดก่อนกำหนดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (37.3 ± 1.7 สัปดาห์ และ 32.1 ± 3.2 สัปดาห์ตามลำดับ) และเมื่อแจกแจงตามช่วงอายุครรภ์ก่อนที่คลอดก่อนกำหนดแล้ว ยิ่งทำให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด ส่วนการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกพบว่าการสั้นลงตามช่วงอายุครรภ์ที่มากขึ้น และเมื่อเปรียบเทียบความยาวเฉลี่ยปากมดลูกของหญิงตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดซ้ำและคลอดครบกำหนดในครรภ์นี้ กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ รวมทั้งยังไม่พบว่ามีคุณลักษณะทั่วไปหรือคุณลักษณะทางคลินิกอื่นๆ ที่เป็นปัจจัยสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดซ้ำในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้

ประโยชน์และการนำไปใช้จากการศึกษานี้ ช่วยให้เห็นผลลัพธ์ที่ได้จากการใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเห็บทางช่องคลอดในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่เคยคลอดก่อนกำหนดชัดเจนมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลในการศึกษาก่อนหน้านี้ แต่สิ่งที่การศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ มีการวัดความยาวปากมดลูกเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงทุก 4 สัปดาห์ควบคู่ไปกับการใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเห็บทางช่องคลอด ซึ่ง

หากพบว่าความยาวปากมดลูกน้อยกว่า 25 มม. หญิงตั้งครรภ์จะได้รับการให้ยากระตุ้นปอดทารก ซึ่งผลที่ได้ในการศึกษานี้พบว่าทารกแรกเกิดทุกรายมี Apgar score ที่ดี ไม่พบภาวะ Birth asphyxia และ RDS เกิดขึ้น ทำให้ไม่ต้องเข้ารับการรักษาในหอทารกแรกเกิดวิกฤตแม้จะมีการคลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นซ้ำจำนวน 17 ราย ก็ตาม ซึ่งเมื่อเทียบการเสียค่าใช้จ่ายในการใช้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนแบบเห็บทางช่องคลอดตลอดการตั้งครรภ์ประมาณ 4,000 บาทต่อราย และใช้เวลาไม่นานในการวัดความยาวปากมดลูกแล้ว นับว่าคุ้มค่ามากกับการลดค่าใช้จ่ายในการดูแลทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะแทรกซ้อนของโรงพยาบาลระยอง ทำให้สามารถนำผลของการศึกษานี้ไปเผยแพร่ผลักดันให้เกิดการปรับใช้ได้ในระดับโรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลเครือข่าย คลินิกและสถานพยาบาลที่รับฝากครรภ์ในจังหวัดระยอง ให้มีศักยภาพในการช่วยคัดกรองความเสี่ยงหญิงตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนด แล้วสามารถทำให้หญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้ได้รับยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน ได้รับการดูแลจากสูติแพทย์ที่ใกล้ที่สุด จะทำให้หญิงตั้งครรภ์กลุ่มนี้สามารถเข้าถึงบริการได้สะดวก ลดการเดินทางไกล และลดความแออัดในโรงพยาบาลระยองได้ ตลอดจนสามารถนำการศึกษานี้ไปพัฒนาต่อยอดในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้มากขึ้น ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน ด้วยการนำการวัดความยาวปากมดลูกไปใช้ หากพบว่าความยาวปากมดลูกสั้น สามารถให้ยาฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเพื่อ

ป้องกันการคลอดก่อนกำหนด หรืออาจพิจารณาให้
ยากระตุ้นปอดทารกในครรภ์ร่วมด้วยต่อไป

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ นพ.พัฒนศมา วิจิณศาสตร์
วิจัย ที่กรุณาให้คำปรึกษาในการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw Hill; 2013.
- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. Am J Obstet Gynecol 1998 ;178:1035-40.
- Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 2007;110 (2 Pt 1):405-15.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003; 348:2379-85.
- Fernandez-Macias R, Martinez-Portilla RJ, Cerrillos L, Figueras F, Palacio M. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus placebo for the prevention of recurrent preterm birth. Int J Gynaecol Obstet 2019;147:156-64.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2017[cited 2022 Jan 15];216(3):B11-3. Available from: <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2817%2930129-1>
- Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G, Othman A. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96: 1460-6.
- Abdou AM. Role of vaginal progesterone in prevention of preterm labor in women with previous history of one or more previous preterm births. Open J Obstet Gynecol 2018;8:329-37.
- Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. BMJ [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 15];376: e064547. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-064547>
- Brown R, Gagnon R, Delisle MF. Cervical insufficiency and cervical cerclage. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:1115-27.
- Daniel WW. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences. 6th ed. New York: Wiley & Sons; 1995.