

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ประสิทธิภาพของยา Misoprostol อมใต้ลิ้น ในการป้องกันการตกเลือดหลังคลอด โดยการผ่าตัดคลอด: การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม และปิดบังทั้งสองทาง

Efficacy of Sublingual Misoprostol in Prevention of Postpartum Hemorrhage in Cesarean Section: A Randomized Double-blinded, Placebo-Controlled Trial

วีระเดช เจริมพลประภา พ.บ.,
ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม
โรงพยาบาลนครปฐม

Veeradej Chalermopolprapa M.D.,
Thai Board of Obstetrics and Gynecology
Division of Obstetrics and Gynecology
Nakhonpathom Hospital

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา misoprostol ในการลดการสูญเสียเลือดหลังคลอดโดยการผ่าตัดคลอดและลดอุบัติการณ์การตกเลือดหลังผ่าตัดคลอด เพื่อศึกษาปริมาณการใช้ยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกชนิดอื่นเพิ่มเติมและอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงของยา misoprostol

วัสดุและวิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบ randomized double-blinded, placebo-controlled trial ในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวจำนวน 120 คนที่ได้รับการผ่าตัดคลอดและรับการปวดด้วยวิธี spinal anesthesia ถูกสุ่มให้ได้รับยา misoprostol 60 คน และยาหลอก 60 คน ภายหลังทารกคลอดและตัดสายสะดือแล้ว

ผลการศึกษา : ในกลุ่ม misoprostol ปริมาณการเสียเลือดเฉลี่ย 615.67 ± 120.02 มล. และในกลุ่มควบคุมเสียเลือดเฉลี่ย 631.21 ± 157.63 มล. ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .866$) มีเพียง 1 คนในกลุ่มควบคุมที่ตกเลือดหลังคลอด ระดับ hemoglobin และ hematocrit ที่ลดลงระหว่างสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มควบคุมมีการใช้ methergin มากกว่ากลุ่ม misoprostol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 23.3 และร้อยละ 5.0 ตามลำดับ, $p = .004$) ส่วนการใช้ nalador ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม (ร้อยละ 10.0 ในกลุ่มควบคุม และร้อยละ 1.7 ในกลุ่ม misoprostol, $p = .114$) ในกลุ่ม misoprostol พบ

อาการหนาวสั่นมากกว่ากลุ่มควบคุม 1.57 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CI 1.15-2.14) และพบอาการไข้ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม 9 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CI 1.18-68.85) ส่วนอาการคลื่นไส้ อาเจียนไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

สรุป : ยา misoprostol เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการกระตุ้นการหดตัวของมดลูกได้ดี สามารถนำมาใช้ร่วมกับ oxytocin ในการป้องกันการตกเลือดหลังคลอด ยามีราคาถูก สามารถเก็บรักษาในอุณหภูมิห้องได้ มีผลข้างเคียงของยาไม่รุนแรง

คำสำคัญ : ภาวะตกเลือดหลังคลอด, ไมโซพรอสตอล

ABSTRACT

Objectives : To determine efficacy of sublingual misoprostol in the reduction and prevention of postpartum blood loss in cesarean section. To determine the use of additional uterotonics and incidence of side effects.

Materials and methods : This was a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. One hundred and twenty singleton pregnant women undergoing a cesarean delivery under spinal anesthesia were randomly divided into two equal groups (misoprostol (n = 60) or placebo (n = 60)) after the deliveries of babies and clamping of umbilical cords.

Results : The mean blood loss from the misoprostol group (615.67 ± 120.02 ml) was not significantly different from the control group (631.21 ± 157.63 ml) ($p=.866$). Only one patient in the control group had postpartum hemorrhage. Dropping in hemoglobin and hematocrit levels were not significantly different between the two groups. The need to give additional methergin therapy in the control group was significantly higher than the misoprostol group (23.3% vs 5.0% respectively, $p = .004$). However, the need to give additional nalador therapy was not significantly different between the two groups (10.0% in the control group vs 1.7% in the misoprostol group, $p = .114$). Incidence of shivering in misoprostol group was increased 1.57 fold compared with the control group (CI 1.15-2.14). Incidence of fever in misoprostol group was increased 9 fold compared with the control group (CI 1.18-68.85). There were no difference in incidence of nausea and vomiting between the two groups.

Conclusion : Misoprostol is an effective myometrial stimulant of the pregnant uterus. It can be used in addition to oxytocin to prevent postpartum hemorrhage. The advantages of misoprostol are its low cost, stability at room temperature, and no severe side effect.

Keywords : postpartum hemorrhage, misoprostol

บทนำ

ปัญหาการตกเลือดหลังคลอดเป็นปัญหาที่สำคัญทางสูติกรรม และเป็นสาเหตุการตายของมารดาเป็นอันดับหนึ่ง ในปีงบประมาณ 2547-2549 อัตราส่วนการตายมารดา (Maternal mortality ratio, MMR) อยู่ระหว่าง 18.1-19.7 ต่อ 100,000 การเกิดมีชีวิต โดยที่การตกเลือดหลังคลอดเป็นสาเหตุการตายมารดา คิดเป็นร้อยละ 34.1, 43.7 และ 21.6 ตามลำดับ สาเหตุส่วนใหญ่ของการตกเลือดหลังคลอดคือ มดลูกหดตัวไม่ดี (uterine atony) อัตราส่วนการตายของมารดาเป็นเครื่องชี้ด้านสุขภาพอนามัยที่สำคัญของประชาชนและถูกใช้เป็นตัวชี้วัดสำคัญของงานอนามัยแม่และเด็ก การป้องกันการตกเลือดหลังคลอดจะช่วยลดอัตราส่วนการตายของมารดา มีการนำการดูแลระยะที่สามของการคลอดด้วยวิธี active management มาใช้เพื่อลดปัญหาการตกเลือดหลังคลอด รวมทั้งมีการใช้ยากระตุ้นการหดตัวของมดลูก ในระยะหลังคลอด เช่น oxytocin, methergin และ nador

Oxytocin เป็นยาหลักที่ใช้ในการกระตุ้นการหดตัวของมดลูก ออกฤทธิ์เร็วประมาณ 1 นาที มี half-life สั้น มีประสิทธิภาพดี ช่วยลดอุบัติการณ์การตกเลือดหลังคลอด¹ แต่ถ้าให้ปริมาณมากอย่างรวดเร็วอาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ รวมทั้งถ้าให้เป็นเวลานานๆ อาจทำให้เกิดการคั่งของน้ำ (water intoxication)² ยามีราคาถูก ต้องเก็บรักษาในตู้เย็น

Methergin เป็นยากระตุ้นการหดตัวของมดลูก ออกฤทธิ์ทันทีเมื่อฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ แต่ถ้าฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะออกฤทธิ์ภายใน 2-5 นาที มี half-life 3.39 ชั่วโมง สามารถลดอุบัติการณ์การตกเลือดหลังคลอดได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อให้ร่วมกับ oxytocin มีข้อห้ามใช้ในรายที่มีความดันโลหิตสูง ผลข้างเคียงของยาได้แก่ ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน^{3,4} ยามีราคาถูก ต้องเก็บรักษาในตู้เย็นและให้พ้นแสง

Nador เป็นยาในกลุ่ม prostaglandin E2 ออกฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของมดลูกได้ผลร้อยละ 88 แต่ถ้า

ให้ร่วมกับ oxytocin หรือ ergotamine ได้ผลร้อยละ 95 ยา มีข้อห้ามใช้ในราย bronchial asthma, preexisting heart damage, case history of vascular diseases, severe hypertension, severe liver or kidney disorders และ decompensated diabetes ผลข้างเคียงของยาได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ความดันโลหิตสูงและมีไข้⁵ ยามีราคาแพง ต้องเก็บรักษาในตู้เย็นและให้พ้นแสง

นอกจากนี้ยังมีการนำยา misoprostol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม prostaglandin E1 analogue มาใช้ในการกระตุ้นการหดตัวของมดลูก แต่เดิมเป็นยาที่ผลิตมาเพื่อรักษาและป้องกัน NSAID-induced gastric ulcer ต่อมาได้นำมาใช้ในการรักษาและป้องกันการตกเลือดหลังคลอดสามารถบริหารยาได้หลายทาง เช่น ทางปาก อมใต้ลิ้น เหน็บช่องคลอดและเหน็บทวารหนัก ในกรณีที่อมใต้ลิ้น ยาจะละลายได้ภายใน 20 นาที ออกฤทธิ์ได้เร็วภายใน 11 นาที และออกฤทธิ์ได้นานประมาณ 3 ชั่วโมง ผลข้างเคียงของยาไม่รุนแรงขึ้นอยู่กับขนาดของยาได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน หนาวสั่น ไข้และท้องเสีย ยามีราคาถูก สามารถเก็บรักษาในอุณหภูมิห้อง⁶ ปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ยา misoprostol อมใต้ลิ้นในการป้องกันและรักษาการตกเลือดหลังคลอดที่คลอดทางช่องคลอดเป็นจำนวนมาก แต่ยังมี การศึกษาการใช้ยา misoprostol อมใต้ลิ้นในการป้องกันและรักษาการตกเลือดหลังคลอดโดยการผ่าตัดคลอดค่อนข้างน้อยและเนื่องจากผลข้างเคียงของยาขึ้นอยู่กับขนาดยาในการศึกษานี้จึงเลือกใช้ยา misoprostol (200 ไมโครกรัม) 1 เม็ดอมใต้ลิ้นภายหลังคลอดทารกโดยวิธีการผ่าตัดคลอด เพื่อป้องกันการตกเลือดหลังคลอด

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Randomized double-blinded, placebo-controlled trial โดยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลนครปฐม ทำการศึกษาระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2553 - สิงหาคม พ.ศ. 2553 โดยใช้กลุ่มตัวอย่าง

ทั้งหมด 120 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยา misoprostol 60 คน และกลุ่มควบคุม (ได้รับยาหลอก) 60 คน โดยคำนวณ หากกลุ่มตัวอย่างดังนี้

การคำนวณหาจำนวนกลุ่มตัวอย่าง

$$n/\text{group} = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})\sigma}{\Delta} \right]^2$$

α หมายถึง alpha error หรือ type I error กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 0.05

β หมายถึง beta error หรือ type II error กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 0.20

Power หมายถึง $(1 - \beta)$ เท่ากับ 0.80 หรือ 80%

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.025} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.84$$

จากการศึกษาของ Fekih M⁷ และคณะพบว่า

- กลุ่มที่ได้รับยา misoprostol เสียเลือดเฉลี่ย 669.68 ± 333.01 มล.
- กลุ่มควบคุม เสียเลือดเฉลี่ย 852.52 ± 295.08 มล.

σ = Pooled estimate of the standard deviation ของค่า 333.01 และค่า 295.08 เท่ากับ 314.617

Δ = Difference in mean change between 2 groups ระหว่างค่า 852.52 และค่า 669.68 เท่ากับ 182.840

สรุป n per group = 48 คน สรรอง drop-out 20% อีก 10 คน รวมเป็น 58 คน ในการวิจัยนี้จึงใช้กลุ่มตัวอย่าง กลุ่มละ 60 คน รวม 2 กลุ่มต้องใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 120 คน

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 120 คนเป็นหญิงตั้งครรภ์เดี่ยว (singleton) ที่คลอดโดยวิธีผ่าตัดคลอดและได้รับการระงับปวดด้วยวิธี spinal anesthesia หญิงตั้งครรภ์ที่มีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ (exclusion criteria) จะไม่ได้รับคัดเลือกเพื่อสุ่มเป็นกลุ่มตัวอย่าง

- อายุครรภ์ < 32 สัปดาห์
- แพ้ยาในกลุ่ม prostaglandin
- coagulopathy
- ไข้ (อุณหภูมิ > 37.2 °C) วัฏทางรกแฉะ
- คลื่นไส้ อาเจียน
- ท้องเสีย
- เลือดจาง (Hb < 8 g/dl)
- ตกเลือดก่อนคลอด (antepartum hemorrhage)
- ครรภ์แฝดน้ำ (polyhydramnios)
- ครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรง (severe preeclampsia)
- มีภาวะ fetal distress
- เจ็บครรภ์นานเกิน 12 ชั่วโมง
- โรคประจำตัวได้แก่ โรคหัวใจ โรคไตและโรคตับ
- ปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา

ยา misoprostol (บริษัท Pharmacia) ขนาด 200 ไมโครกรัมและยาหลอก (placebo) ที่ทำจากแป้ง มีลักษณะภายนอกและสีคล้ายคลึงกับยา misoprostol จะได้รับการบรรจุในซองทึบและติดหมายเลขไว้ ยาทั้งหมดจะได้รับการสุ่มด้วย random number table เพื่อใช้กับกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการคัดเลือกและลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา โดยที่หญิงตั้งครรภ์ที่แพทย์ผู้ผ่าตัดและทีมวิสัญญีไม่ทราบว่ายาหญิงตั้งครรภ์ได้รับยาชนิดใด กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดได้รับยาเพื่อให้อมได้ลิ้นภายหลังทารกคลอดและตัดสายสะดือแล้วร่วมกับ syntocinon 20 unit + 5%D/N/2 1,000 ml อัตรา 120 มล./ชั่วโมง ถ้าสูติแพทย์พบว่ามดลูกยังหดรัดตัวไม่ดีพอก็สามารถให้ยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกชนิดอื่นได้ เช่น methergin และ nalador ถ้าไม่มีข้อห้ามของการให้ยาดังกล่าว

ปริมาณเลือดที่เสียจะได้รับการตรวจวัดจากปริมาณเลือดที่อยู่ในขวด suction ผ้าปูผ่าตัด ผ้าซับเลือดและผ้าอนามัยรวมกัน ปริมาณเลือดที่อยู่ในขวด suction จะถูกหักจากปริมาณน้ำคร่ำที่ถูกดูดได้ ปริมาณเลือดที่อยู่ในผ้าปูผ่าตัด ผ้าซับเลือดและผ้าอนามัย จะได้จากน้ำหนัก

ของผ้าปูผ่าตัด ผ้าซับเลือดและผ้าอนามัยที่ชุ่มเลือดหักลบ
ออกจากร้านผ้าขณะแห้ง โดยที่น้ำหนัก 1 กรัมเท่ากับ
เลือด 1 มล.⁸ โดยจะวัดปริมาณเลือดจนถึง 3 ชั่วโมงหลัง
ได้รับยา นอกจากนี้ มีการเจาะ CBC ก่อนและหลังผ่าตัด
24 ชั่วโมง เพื่อเปรียบเทียบ hemoglobin และ hematocrit
ที่ลดลง

อาการข้างเคียงของยา misoprostol เช่น ไข้ คลื่นไส้
อาเจียน หนาวสั่น (shivering) และท้องเสียจะได้รับการ
สังเกตและบันทึกภายใน 3 ชั่วโมงหลังได้รับยา รวมทั้ง
ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงระหว่างการผ่าตัด อุณหภูมิภาย
จะได้จากการวัดด้วยเทอร์โมมิเตอร์ทางรักแร้ทุก 30 นาที
จนถึง 3 ชั่วโมงหลังได้รับยา ถ้าวัดได้ $> 37.2^{\circ}\text{C}$ จะถือว่า
มีไข้ สาเหตุที่วัดทางรักแร้เนื่องจากหญิงตั้งครรภ์อาจจะมี
อาการคลื่นไส้ อาเจียน ทำให้เทอร์โมมิเตอร์ไม่ได้
อาการหนาวสั่น (shivering) จะได้รับการรักษาโดยการให้
ความอบอุ่นด้วยผ้าห่มไฟฟ้าและถ้าไม่ดีขึ้นจะได้รับการ
รักษาด้วยยา pethidine โดยขึ้นกับดุลยพินิจของวิสัญญี
แพทย์

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา misoprostol ในการ
ลดการสูญเสียเลือดหลังคลอดโดยการผ่าตัดคลอดและ
ลดอุบัติการณ์การตกเลือดหลังผ่าตัดคลอด (ในกรณี
cesarean section หมายถึงเสียเลือด $\geq 1,000$ มล.)

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาปริมาณการใช้ยากระตุ้นการหดตัวของ
มดลูกชนิดอื่นเพิ่มเติมและอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงของ
ยา misoprostol เช่น ไข้ คลื่นไส้ อาเจียนและท้องเสีย

วิธีวัดผล (outcome measurement)

ใช้โปรแกรม SPSS for windows version 15.0 และ
Openepi version 2.3 โดยใช้สถิติ : Independent-Samples
t-test, Mann-Whitney U, Chi-square test, Fisher's Exact

Test, relative risk และ confidence interval โดยมีนัย
สำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จากการศึกษามีกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา
ทั้งสิ้น 120 คน ไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษาค้นใดที่ขอลถอนตัว
มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่ม misoprostol 6 คน และ
กลุ่มควบคุม 7 คนที่มีอาการอาเจียนในขณะที่อมยาไม่
หมด ทำให้ได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่ให้ การวิเคราะห์
ข้อมูลก็ยังถือว่ากลุ่มตัวอย่างดังกล่าวยังอยู่ในกลุ่มเดิม
(วิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention-to-treat analysis)

ข้อมูลพื้นฐานแสดงให้เห็นว่า ไม่มีความแตกต่าง
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มในเรื่องของอายุ
มารดา gravida para อายุครรภ์ (gestational age) น้ำหนัก
มารดา น้ำหนักทารก อาการเจ็บครรภ์และระยะเวลาผ่าตัด
(ตารางที่ 1) รวมทั้งข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดระหว่างสองกลุ่ม
ก็ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ปริมาณการเสียเลือดเฉลี่ยในกลุ่ม misoprostol
เท่ากับ 615.67 ± 120.02 มล. และในกลุ่มควบคุมเสีย
เลือดเฉลี่ยเท่ากับ 631.21 ± 157.63 มล. ซึ่งไม่มีความแตก
ต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .866$) มีเพียง 1 คน
ในกลุ่มควบคุมที่ตกเลือดหลังคลอด (เสียเลือดมากกว่า
1,000 มล. ในกรณีผ่าตัดคลอด) และเป็นคนเดียวกันที่ได้
รับเลือดทดแทน ระดับ hemoglobin และ hematocrit ทั้ง
ก่อนและหลัง รวมทั้งระดับ hemoglobin และ hematocrit
ที่ลดลงก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
ระหว่างสองกลุ่ม ในกลุ่มควบคุมมีการใช้ methergin มากกว่า
กลุ่ม misoprostol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ
23.3 และร้อยละ 5.0 ตามลำดับ $p = .004$) ส่วนการใช้
nalador ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
ระหว่างสองกลุ่ม (ร้อยละ 10.0 ในกลุ่มควบคุม และร้อยละ
1.7 ในกลุ่ม misoprostol $p = .114$) (ตารางที่ 3)

อาการหนาวสั่นเป็นผลข้างเคียงที่พบได้มากที่สุด
ในทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 73.3 ในกลุ่ม misoprostol และ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่ม misoprostol และกลุ่มควบคุม

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่ม misoprostol n = 60	กลุ่มควบคุม n = 60	p-value
อายุ (ปี)	27.37 ± 6.00	29.17 ± 6.88	.129
Gravida (median(min-max))	2 (1-5)	2 (1-6)	.542 ^a
Para (median(min-max))	1 (0-4)	1 (0-3)	.562 ^a
Gestational age (สัปดาห์)	38.07 ± 1.59	38.82 ± 1.62	.112
น้ำหนักมารดา (กิโลกรัม)	66.83 ± 7.45	68.27 ± 8.56	.212
น้ำหนักทารก (กรัม)	3,142.33 ± 493.64	3,166.67 ± 464.23	.781
เจ็บครรภ์ (คน (%))	33 (55.0%)	38 (63.3%)	.353 ^b
ระยะเวลาผ่าตัด (นาที)	36.92 ± 9.27	36.75 ± 9.55	.923

หมายเหตุ a หมายถึง คำนวณสถิติด้วย Mann-Whitney U

b หมายถึง คำนวณสถิติด้วย Chi-square test

นอกจากนี้คำนวณสถิติด้วย independent-samples t test

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดระหว่างกลุ่ม misoprostol และกลุ่มควบคุม

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด	กลุ่ม misoprostol n (%)	กลุ่มควบคุม n (%)	p-value
Breech	5 (8.3%)	2 (3.3%)	.368
CPD	15 (25.0%)	21 (35.0%)	
Elective cesarean section	8 (13.3%)	8 (13.3%)	
Failed induction	3 (5.0%)	4 (6.7%)	
Oligohydramnios	2 (3.3%)	1 (1.7%)	
Previous cesarean section	27 (45.0%)	21 (35.0%)	
Thick meconium	0	3 (5.0%)	

หมายเหตุ คำนวณสถิติด้วย Chi-square test

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างกลุ่ม misoprostol และกลุ่มควบคุม

ผลการศึกษา	กลุ่ม misoprostol n = 60	กลุ่มควบคุม n = 60	p-value
ปริมาณการเสียเลือดเฉลี่ย (มล.)	615.67 ± 120.02	631.21 ± 157.63	.866
เสียเลือด > 1,000 ml (คน (%))	0	1 (1.7%)	
ได้รับเลือดทดแทน (คน (%))	0	1 (1.7%)	
Hb ก่อนคลอด (g/dl)	12.38 ± 2.80	12.41 ± 1.12	.932
Hb หลังคลอด 24 ชั่วโมง (g/dl)	11.37 ± 1.38	11.57 ± 1.50	.449
Hb ลดลง (g/dl)	1.12 ± 2.77	0.94 ± 0.95	.641
Hct ก่อนคลอด (%)	35.88 ± 4.60	37.05 ± 3.22	.110
Hct หลังคลอด 24 ชั่วโมง (%)	33.96 ± 3.72	34.44 ± 3.92	.496
Hct ลดลง (%)	2.47 ± 2.25	2.91 ± 2.81	.346
ใช้ methergin (คน (%))	3 (5.0%)	14 (23.3%)	.004 ^{a*}
ใช้ nalador (คน (%))	1 (1.7%)	6 (10.0%)	.114 ^b

หมายเหตุ a หมายถึง คำนวณสถิติด้วย Chi-square test

b หมายถึง คำนวณสถิติด้วย Fisher's Exact Test

นอกจากนี้คำนวณสถิติด้วย independent samples t- test

*หมายถึง มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลข้างเคียงระหว่างกลุ่ม misoprostol และกลุ่มควบคุม

ผลข้างเคียง	กลุ่ม misoprostol n (%)	กลุ่มควบคุม n (%)	RR & CI
คลื่นไส้ (คน(%))	11 (18.3%)	15 (25.0%)	0.73 (0.37-1.46)
อาเจียน (คน(%))	6 (10.0%)	7 (11.7%)	0.86(0.31-2.40)
ไข้ ทั้งหมด(คน(%))	9 (15.0%)	1 (1.7%)	9 (1.18-68.85)*
- ไข้ ≥ 40 °c (คน)	0	0	
หนาวสั่นทั้งหมด (คน (%))	44 (73.3%)	28 (46.7%)	1.57 (1.15-2.14)*
- รักษาด้วย pethidine (คน)	32 (53.3%)	16 (26.7%)	2 (1.24-3.24)*
- ขนาดยา pethidine (มก.)	20.31 ± 7.06	17.19 ± 4.46	p = .114 ^a
ท้องเสีย (คน)	0	0	

หมายเหตุ a หมายถึง คำนวณสถิติด้วย Independent-Samples T test

* หมายถึง มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ร้อยละ 46.7 ในกลุ่มควบคุม) โดยในกลุ่ม misoprostol พบมากเป็น 1.57 เท่าของกลุ่มควบคุม (CI 1.15-2.14) ร้อยละ 53.3 ในกลุ่ม misoprostol และร้อยละ 26.7 ในกลุ่มควบคุมได้รับการรักษาด้วย pethidine โดยในกลุ่ม misoprostol มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วย pethidine มากเป็น 2 เท่าของกลุ่มควบคุม (CI 1.24-3.24) ปริมาณ pethidine ที่ทั้งสองกลุ่มได้รับไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (20.31 ± 7.06 มก.ในกลุ่ม misoprostol และ 17.19 ± 4.46 มก. ในกลุ่มควบคุม $p = .114$) อาการคลื่นไส้เป็นผลข้างเคียงที่พบได้เป็นอันดับสองในทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 18.3 ในกลุ่ม misoprostol และ ร้อยละ 25.0 ในกลุ่มควบคุม) และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม นอกจากนี้ อาการอาเจียนก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม (ร้อยละ 10.0 ในกลุ่ม misoprostol และร้อยละ 11.7 ในกลุ่มควบคุม) ในกลุ่ม misoprostol พบอาการไข้ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม 9 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CI 1.18-68.85) และไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่มมีไข้มากกว่า 40°C (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

ยา misoprostol เป็นยาในกลุ่ม prostaglandin E1 analogue เป็นยาที่มีความสำคัญทางสถิติและนรีเวชกรรม ได้ถูกนำมาใช้ป้องกันและรักษาการตกเลือดหลังคลอด ชักนำการแท้งและการคลอด เนื่องจากยามีราคาถูกและสามารถเก็บรักษาได้ที่อุณหภูมิห้อง สามารถบริหารยาได้ทางปาก อนุมัติขึ้น เหน็บทางช่องคลอดและทางทวารหนัก ระดับยา misoprostol เมื่อบริหารยาด้วยการอมใต้ลิ้นจะมีระดับยาสูงสุดและใช้เวลาถึงระดับยาสูงสุดน้อยกว่าการบริหารยาด้วยวิธีการอื่น⁹ เนื่องจากบริเวณใต้ลิ้นมีเลือดมาเลี้ยงมากประกอบกับ pH ในช่องปากเป็นกลางทำให้ดูดซึมได้ดี นอกจากนี้การบริหารยาด้วยการอมใต้ลิ้นทำให้หลีกเลี่ยง first pass metabolism ที่ตับ¹⁰ ผลข้างเคียงของยาค่อนข้างน้อยและขึ้นกับขนาดของยา¹¹ Vimala N

และคณะ¹², Eftekhari N และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษาการใช้ยา misoprostol ขนาด 400 ไมโครกรัมอมใต้ลิ้นในการลดการเสียเลือดและป้องกันการตกเลือดหลังคลอดโดยวิธีการผ่าตัดคลอด ปรากฏว่าได้ผลดี ผลข้างเคียงไม่มาก Fekih M¹⁴ และคณะได้ทำการศึกษาการใช้ยา misoprostol ขนาด 200 ไมโครกรัมอมใต้ลิ้นร่วมกับ oxytocin ผลปรากฏว่าช่วยลดการเสียเลือดและป้องกันการตกเลือดหลังคลอดโดยวิธีการผ่าตัดคลอดได้ดีกว่าการใช้ oxytocin ตัวเดียว และไม่มีผลแทรกซ้อนที่รุนแรง การศึกษาครั้งนี้ใช้ยา misoprostol ขนาด 200 ไมโครกรัมอมใต้ลิ้นร่วมกับ oxytocin เช่นเดียวกัน การใช้ยาในขนาดที่ต่ำและยังคงประสิทธิภาพในการลดการเสียเลือดและป้องกันการตกเลือดหลังคลอดจะช่วยลดอาการข้างเคียงที่พบได้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ หนาวสั่น และท้องเสีย

เนื่องจากในการศึกษาพบว่ามีความผิดปกติในทั้งสองกลุ่มมีอาการอาเจียนเกิดขึ้น ซึ่งสาเหตุของอาการอาเจียนอาจเกิดจากผลข้างเคียงของยา misoprostol หรือเกิดจากผลข้างเคียงของการทำ spinal anesthesia เอง อาการอาเจียนทำให้ยาที่อมไว้ใต้ลิ้นถูกอาเจียนออกมาด้วยแพทย์ที่ดูแลก็ไม่ทราบว่ายามีปริมาณเพียงพออาเจียนเอาอะไรออกมาด้วย ถ้ายาที่อาเจียนออกมาเป็นยา misoprostol ก็ทำให้หญิงตั้งครรภ์คนนั้นได้รับยาไม่เต็มขนาด ทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง ในทางปฏิบัติก็เป็นการยากที่จะควบคุมไม่ให้เกิดอาการอาเจียนได้ ดังนั้นในการวิเคราะห์ข้อมูลจึงใช้การวิเคราะห์แบบ intention-to-treat analysis (ITT) ที่ได้รับการยอมรับสำหรับการวิเคราะห์การทดลองทางคลินิกและนำมาใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 เป็นเทคนิคการวิเคราะห์ข้อมูลการทดลองทางคลินิกที่ต้องการเปรียบเทียบผล หรือเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสิ่งทดลอง^{15,16} การวิเคราะห์แบบ ITT มีหลักการที่สำคัญคือ 1) หลังจากกลุ่มตัวอย่างได้รับการสุ่มเพื่อแบ่งกลุ่มแล้วทุกรายจะต้องอยู่ในกลุ่มตามที่แบ่งไว้ 2) ไม่มีการตัดผู้ป่วยออกจากการทดลองไม่ว่าผู้ป่วยรายนั้นจะสูญหายจากการติดตาม ออกจากการทดลองก่อนกำหนดหรือ

ปฏิบัติตัวละเมิดต่อการทดลอง¹⁷ การวิเคราะห์แบบ ITT จะทำให้การ randomization ยังคงไว้¹⁸ ทำให้หญิงตั้งครรภ์ทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานคล้ายคลึงกัน ลดอคติ (bias)

สาเหตุของการตกเลือดหลังคลอดตามหลัก “Four Ts” คือ Tone, Trauma, Tissue, Thrombin¹⁹ ในการศึกษานี้ หญิงตั้งครรภ์ทุกคนไม่มีปัญหาในเรื่อง Trauma, Tissue, Thrombin เพราะฉะนั้นการให้ยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกเพื่อให้มดลูกหดตัวดีจะช่วยลดการเสียเลือดและป้องกันการตกเลือดหลังคลอด ในการศึกษานี้ใช้ยา misoprostol ร่วมกับ oxytocin ทำให้มดลูกหดตัวดี จึงทำให้การใช้ methergin น้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และแนวโน้มการใช้ nalador ที่มีราคาแพงนั้นก็ลดลง ถึงแม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ซึ่งถ้ามีการนำ misoprostol มาใช้เพื่อช่วยลดการใช้ nalador ลง ก็จะทำให้ประเทศลดงบประมาณด้านการรักษาพยาบาลลงได้ เนื่องจากราคา ยา nalador แพงกว่า misoprostol ถึง 70 เท่า (909 บาท : 13 บาท) ยา misoprostol ควรถูกใช้ในการรักษาและป้องกันการตกเลือดหลังคลอดภายหลังเมื่อใช้ยาที่เป็นมาตรฐานที่นิยมใช้เช่น oxytocin, methergin แล้วล้มเหลวหรือใช้ทดแทนในสถานที่ที่ไม่มีมาตรฐานดังกล่าวใช้²⁰⁻²³ ด้วยปัญหาบางประการ เช่น ไม่มีตู้เย็นแช่ยา หรือยาหมดหรือมีข้อห้ามของการใช้ยา เช่น PIH ที่ไม่สามารถให้ methergin ได้ สำหรับปริมาณการเสียเลือด การลดลงของ hemoglobin และ hematocrit ระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากสุติแพทย์จะไม่ปล่อยให้มีการเสียเลือดมากนัก เมื่อพบว่ามดลูกหดตัวไม่ดีพอ ก็จะทำให้ methergin หรือ nalador ทันที

ผลข้างเคียงที่พบได้ในทั้งสองกลุ่มคือคลื่นไส้อาเจียน หนาวสั่นและไข้ อาการหนาวสั่นพบได้มากที่สุด ในทั้งสองกลุ่ม โดยทั่วไปอาการหนาวสั่นในกรณีที่ทำ spinal anesthesia พบได้ร้อยละ 20-35 สาเหตุไม่ทราบ²⁴ ในศึกษานี้กลุ่มควบคุมพบอาการหนาวสั่นถึง ร้อยละ 46.7 ส่วนในกลุ่มยา misoprostol พบอาการหนาวสั่นถึงร้อยละ 73.3 แสดงว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีแนวโน้มเกิด

อาการหนาวสั่นจากการทำ spinal anesthesia อยู่แล้ว ยา misoprostol อาจเสริมฤทธิ์ทำให้เกิดอาการหนาวสั่นมากขึ้นอีก ส่วนใหญ่อาการหนาวสั่นที่เกิดขึ้นเกิดหลังผ่าตัดเสร็จและอยู่ในห้องพักฟื้นแล้ว เพราะฉะนั้นอาการหนาวสั่นที่มากในกลุ่มยา misoprostol ไม่ทำให้เกิดการคาดเดาว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับยาอะไร อันอาจทำให้เกิดอคติ (bias) เพราะการประเมินการเสียเลือดส่วนใหญ่และการตัดสินใจ ให้ยากระตุ้นการหดตัวของมดลูกตัวอื่นเพิ่มเติมอยู่ในช่วงระหว่างการผ่าตัด นอกจากนี้การที่จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มยา misoprostol ถูกรักษาด้วย pethidine มากกว่ากลุ่มควบคุม 2 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่ายา misoprostol นอกจากจะทำให้เกิดอาการหนาวสั่นมากกว่าแล้วยังทำให้จำนวนหญิงตั้งครรภ์เกิดอาการหนาวสั่นที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยามีมากกว่าด้วย ถึงแม้ระดับยา pethidine เฉลี่ยระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยทั่วไป อาการคลื่นไส้ เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 25-60²⁵ ภายหลังการทำ spinal anesthesia ในศึกษานี้ กลุ่มควบคุมเกิดอาการคลื่นไส้ ร้อยละ 25 ในขณะที่กลุ่มยา misoprostol เกิดอาการคลื่นไส้น้อยกว่า (ร้อยละ 18.3) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สาเหตุของอาการคลื่นไส้มีหลายอย่างเช่น เกิด hypotension จากการที่เกิด vasodilatation ที่เป็นผลจาก sympathetic blockade ร่วมกับการที่มีการขัดขวาง venous return จากการที่มดลูกกดเส้นเลือดใหญ่ การแก้ไขโดยการให้นอนตะแคงซ้าย ให้สารน้ำให้พอเพียงและการให้ยา ephedrine การให้ยาแก้คลื่นไส้เช่น metoclopramide, ondansetron เป็นต้น

ไข้เกิดขึ้นบ่อยเมื่อใช้ยา misoprostol ในกรณีไข้สูง > 40 °C มักเกิดจากการใช้ misoprostol ในปริมาณที่สูง เช่น ให้ misoprostol 800 ไมโครกรัม ทางปากหรืออมใต้ลิ้น ยังไม่สามารถยืนยันได้กลไกที่เป็นตัวกระตุ้นให้อุณหภูมิสูงขึ้น²⁶ ในศึกษานี้กลุ่มยา misoprostol มีไข้ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม 9 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไข้สูงไม่เกิน 40 °C การรักษาจึงไม่จำเป็นต้องให้ยา

ลดไข้ ใช้มีอยู่ชั่วคราวและลดลงเองได้ ส่วนปัญหาเรื่อง
ท้องเสีย ในการศึกษานี้ไม่พบผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการ
ท้องเสีย อาจเป็นเพราะขนาดยา misoprostol ค่อนข้างต่ำ

ในการศึกษานี้ใช้กลุ่มตัวอย่างที่มีความเสี่ยงของ
การตกเลือดหลังคลอดต่ำ เช่น ดันเชิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ
severe preeclampsia ที่ได้รับยา MgSO₄ (MgSO₄ มีผล
ต่อการหดตัวของมดลูก) ครรภ์แฝด ครรภ์แฝดน้ำ และ
เจ็บครรภ์นานเกิน 12 ชั่วโมงและ antepartum hemorrhage
ออก ควรจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในหญิงตั้งครรภ์ที่มี
ความเสี่ยงสูงต่อการตกเลือดหลังคลอดด้วย รวมทั้งใช้
กลุ่มตัวอย่างเพิ่มขึ้น เพื่อทดสอบว่ายา misoprostol เป็น
ทางเลือกใหม่สำหรับป้องกันและรักษาการตกเลือดหลัง
คลอดในกลุ่มประชากรทั่วไปได้จริง

สรุป

ยา misoprostol เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการกระตุ้น
การหดตัวของมดลูกได้ดี สามารถนำมาใช้ร่วมกับ oxy-
tocin ในการป้องกันการตกเลือดหลังคลอด ยามีราคาถูก
สามารถเก็บรักษาในอุณหภูมิห้องได้ มีผลข้างเคียงของ
ยาไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไข้และหนาวสั่น

เอกสารอ้างอิง

1. Cotter AM, Ness A, Tolosa JE. Prophylactic oxy-
tocin for the third stage of labour. Cochrane data-
base of systematic reviews 2001; 4.
2. ACOG Practice bulletin No. 76: postpartum he-
morrhage. Obstet Gynecol 2006;108:1039-47.
3. Francois K, Foley M. Antepartum and postpartum
hemorrhage. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J.
Obstetrics: normal and problem pregnancies. 5thed.
Philadelphia PA: Elsevier; 2007: p. 456-85.
4. Breathnach F, Geary M. Uterine atony: definition,
prevention, nonsurgical management, and uterine
tamponade. Semin Perinatol 2009;33:82-7.
5. Oleen MA, Mariano JP. Controlling refractory atonic
postpartum hemorrhage with hemabate sterile solu-
tion. Am J Obstet Gynecol 1990;162:205-8.
6. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Miso-
prostaglandin: pharmacokinetic profiles, effects on the
uterus and side-effects. Int J Gynaecol Obstet.
2007;99 Suppl 2:S160-7.
7. Fekih M, Jnifene A, Fathallah K, Ben Regaya L,
Memmi A, Bouguizene S, et al. Benefit of miso-
prostaglandin for prevention of postpartum hemorrhage in
cesarean section: a randomized controlled trial.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2009;38(7):
588-93.
8. Hoj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Niel-
sen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol
on severe postpartum haemorrhage in a primary
health centre in Guinea-Bissau: randomised double
blind clinical trial BMJ 2005;331(7519):723-7.
9. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho
PC. Pharmacokinetics of different routes of admini-
stration of misoprostol. Hum Reprod 2002;17(2):
332-6.
10. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual
misoprostol for cervical ripening and induction of
labour. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:
CD004221.
11. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gülmezoglu AM, Pinol
A, Villar J. Misoprostol dose-related shivering and
pyrexia in the third stage of labour. WHO collabo-
rative trial of misoprostol in the management of the
third stage of labour. Br J Obstet Gynaecol 1999;
106(4):304-8.
12. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual miso-

- proctol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;92(2):106-10.
13. Eftekhari N, Doroodian M, Lashkarizadeh R. The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing bleeding after caesarean section. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(7):633-6.
 14. Fekih M, Jnifene A, Fathallah K, Ben Regaya L, Memmi A, Bouguizene S, et al. Benefit of misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage in cesarean section: a randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38(7):588-93.
 15. Unnebrink K, Windeler J. Intention-to-treat: method for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases. *Stat Med* 2001;20(24):3931-46.
 16. Dallal GE. Intention-To-Treat Analysis [WebPage]. Available at <http://www.tufts.edu/~gdallal/itt.htm>. (Accessed 8 August 2005).
 17. ชีระพร วุฒยวนิช, นิมิตร มรกต, กิตติกา กาญจนรัตน์-กร. วิจัยทางการแพทย์. เชียงใหม่: โครงการตำราคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2542.
 18. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ* 2001;165(10):1339-41.
 19. Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician* 2007;75(6):875-82.
 20. Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Nguyen TN, León W, et al. Treatment of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375(9710):210-6.
 21. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, et al. Treatment of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375(9710):217-23.
 22. Blum J, Alfievic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 Suppl 2:S202-5.
 23. Alfievic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 Suppl 2:S198-201.
 24. Datta S, Kodali BS, Segal S. Obstetric anesthesia handbook. 5th ed. New York: Springer Science; 2010:133.
 25. Paech MJ. Anesthesia for cesarean section. In: Palmer CM, DiAngelo R, Paech MJ, editors. Handbook of obstetric anesthesia. 1st ed. Oxford: BIOS Scientific; 2002:95.
 26. Durocher J, Bynum J, León W, Barrera G, Winikoff B. High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG* 2010;117(7):845-52.