

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การใช้ Misoprostol อมใต้ลิ้นร่วมกับเหน็บทางช่องคลอด เพื่อยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ระหว่างครรภ์ ที่ทารกมีชีวิตและไม่มีชีวิต

Combined Sublingual and Vaginal Misoprostol for Second Trimester Pregnancy Termination in Women with Live and Dead Fetuses

ภาวิณี กาญจนฉวีรักษ์ พ.บ.,

ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม

โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัดกาญจนบุรี

Pawinee Kanchanatawan M.D.,

Thai Board of Obstetrics and Gynecology

Division of Obstetrics and Gynecology

Makarakh Hospital, Kanchanaburi

บทคัดย่อ

การศึกษาไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้ misoprostol อมใต้ลิ้น 200 ไมโครกรัมร่วมกับเหน็บยาทางช่องคลอด 200 ไมโครกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หลังอมยาใต้ลิ้น 1 ชั่วโมง เพื่อยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ระหว่างกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ทารกในครรภ์มีชีวิต (22 ราย) และมีชีวิต (19 ราย) พบว่าอัตราการแท้งภายใน 12, 24 และ 48 ชั่วโมงในกลุ่มที่ทารกมีชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิต (ร้อยละ 63.64, 100, 100 กับร้อยละ 20.05, 73.68, 100 ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) เวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มบริหารยาจนแท้งในกลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิตสั้นกว่ากลุ่มที่ทารกมีชีวิต (10.95 และ 20.30 ชั่วโมงตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) อัตราการแท้งครบไม่มีความแตกต่างกัน ปริมาณยาเหน็บทางช่องคลอดเฉลี่ย 290.90 และ 547.36 ไมโครกรัม ในกลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิตและมีชีวิตตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ผลข้างเคียงพบในกลุ่มที่ทารกมีชีวิตมีใช้มากกว่า โดยสรุปการใช้อยาอมใต้ลิ้น 200 ไมโครกรัม ร่วมกับยาเหน็บทางช่องคลอด 200 ไมโครกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หลังอมยาใต้ลิ้น 1 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยในการยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 โดยที่กลุ่มทารกมีชีวิตมีอัตราการแท้งภายใน 24 ชั่วโมงสูงกว่า แท้งเร็วกว่าและใช้ปริมาณยาน้อยกว่ากลุ่มทารกที่มีชีวิต

คำสำคัญ: ยาอมใต้ลิ้น ไมโซพรอสตอล ยาเหน็บทางช่องคลอด การยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2

ABSTRACT

A prospective comparative study was performed to compare efficacy and side effects of combined sublingual and vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination between live and dead fetuses. Pregnant women (14-28 weeks of gestation with reasons for pregnancy termination) with dead fetuses (22 cases) and live fetuses (19 cases) were recruited to receive 200 µg sublingual misoprostol followed by 200 µg vaginal misoprostol every 8 hours after an hour of sublingual dose. The successful abortion rates with in 12, 24 and 48 hours were significantly higher in dead fetus group than another group. (63.64%, 100%, 100% and 20.05%, 73.68%, 100%, respectively; $p = 0.01$). The abortion time was significantly shorter in dead fetus group. No statistic difference in the complete abortion rate. The mean vaginal misoprostol dosage were significantly different ($p = 0.001$; 290.90 and 547.36 µg, used in dead and live fetus group, respectively). Fever was the only side effect, significantly more occurred in live fetus group. In conclusion, combined sublingual and vaginal misoprostol dose is an effective and safe method for second trimester pregnancy termination. The success rate was higher, the abortion time was shorter and vaginal misoprostol dosage was less in dead fetus group than in live fetus group.

Keywords: sublingual, misoprostol, vaginal, second trimester termination

บทนำ

การยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 เป็นภาวะหนึ่ง ที่พบได้บ่อยในการดูแลผู้ป่วยทางสูตินรีเวชกรรม ทั้งราย ที่ทารกในครรภ์มีชีวิตอยู่หรือไม่มีชีวิตแล้ว จากการพัฒนา ทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ เช่น การตรวจ อัลตรา- ซาวนด์ การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอด รวมถึงปัญหา ทางสังคมและเศรษฐกิจ ทำให้พบทารกพิการแต่กำเนิด ทารกตายในครรภ์ หรือมีปัญหาสุขภาพกายและจิตของ หญิงตั้งครรภ์ เช่น หญิงปัญญาอ่อนตั้งครรภ์ หรือคดี ทางเพศ ซึ่งจำเป็นต้องยุติการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้น ในวงการ แพทย์มีการพัฒนาเทคโนโลยีต่างๆ เพื่อปรับปรุงให้การยุติ การตั้งครรภ์สามารถทำได้ง่าย สะดวก ปลอดภัย และ หลีกเลี่ยงเหตุการณ์ที่อันตราย จึงมีการศึกษาและนำยา misoprostol มาใช้อย่างแพร่หลาย

Misoprostol เป็นยาในกลุ่ม prostaglandin E_1 analog สังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้รักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร แต่ สามารถออกฤทธิ์ทำให้ปากมดลูกขยายและมดลูกหดตัว

จนเกิดการแท้งหรือการคลอดได้^{1,2} จากการศึกษาฤทธิ์ยา ทางเภสัชศาสตร์ พบว่ายานี้มีระดับยาในเลือดแตกต่างกัน ที่เวลาแตกต่างกัน เมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน การ อนุมัติล้น การเหน็บยาทางช่องคลอดหรือทวารหนัก^{3,4} ในการใช้ยานี้เพื่อยุติการตั้งครรภ์จึงมีการศึกษามากมายว่า การบริหารยาทางใดและใช้ขนาดเท่าใดจึงจะเหมาะสม และปลอดภัยสำหรับยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสต่างๆ ทั้ง ในรายที่ทารกยังมีชีวิตหรือไม่มีชีวิต เป็นต้น

ในปี 2003 Herabutya Y และคณะ⁵ รายงานการใช้ misoprostol 600-800 ไมโครกรัมเหน็บช่องคลอดทุก 6-12 ชั่วโมงเพื่อยุติการตั้งครรภ์ ไตรมาสที่ 2 ในคนที่เคยผ่าตัด คลอดมาก่อน พบว่ามีประสิทธิภาพดี เช่นเดียวรายงาน ของ Rouzi AA⁶ ซึ่งใช้ยาเพียง 200 ไมโครกรัมเหน็บช่อง- คลอดทุก 6 ชั่วโมง เกิดการแท้งภายใน 13 ชั่วโมงและ ไม่พบมดลูกแตก แต่รายงานของ Dickinson JE และ คณะ^{7,8} สรุปว่ายานี้ขนาด 400 ไมโครกรัมเหน็บช่องคลอด ทุก 6 ชั่วโมงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีและเหมาะสมในการ

ใช้เพื่อยุติการตั้งครรภ์ ไตรมาสที่ 2 เพื่อเปรียบเทียบกับ การใช้ยาเหน็บทางช่องคลอด 200 ไมโครกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือการรับประทาน 400 ไมโครกรัมทุก 3 ชั่วโมง

ในประเทศไทย มีการศึกษาการใช้ยาเพื่อยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ในรูปแบบการบริหารยาและขนาดยา ต่างๆ กัน เช่น ใช้ misoprostol 600 ไมโครกรัม เน็บ ช่องคลอดทุก 6 ชั่วโมง 3 ครั้ง พบอัตราการแท้งสูงกว่า การใช้ยาเพียง 400 ไมโครกรัมบริหารแบบเดียวกัน⁹ หรือ ศึกษาการใช้ยาบดผสม เค วาย เจล ฉีดเข้าปากมดลูก 200 ไมโครกรัมทุก 12 ชั่วโมงเพื่อยุติการตั้งครรภ์ในรายที่ ทารกมีชีวิตเปรียบเทียบกับรายที่ทารกไม่มีชีวิต¹⁰ หรือศึกษา การใช้ยาเม็ดเหน็บช่องคลอดเปรียบเทียบกับเตรียมยา เป็นเจลฉีดเข้าช่องคลอด¹ ทุกรายงานพบว่าได้ผลดีในการ ทำให้เกิดการแท้งโดยพบภาวะแทรกซ้อนน้อย

ในปี 2011 Cabrera Y และคณะ¹¹ ศึกษา meta-analysis ของการใช้ misoprostol 200-400 ไมโครกรัม ทุก 3-4 ชั่วโมง (ใช้ยาไม่เกิน 5 ครั้ง) อมใต้ลิ้นเปรียบเทียบกับ การเหน็บทางช่องคลอด พบว่าการบริหารยาทั้ง 2 วิธีมี ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยุติการตั้งครรภ์ ไตรมาสที่ 2 ช่วง 24 ชั่วโมงแรก คล้ายคลึงกัน ผู้ป่วยชอบ การบริหารยาโดยการอมใต้ลิ้นมากกว่า พบภาวะมีไข้จาก การเหน็บยาทางช่องคลอดมากกว่า

ในปี 2002 Tang OS และคณะ³ รายงานการศึกษา ยานี้ทางเภสัชศาสตร์ พบว่าการอมยาใต้ลิ้นและเหน็บยา ทางช่องคลอดมีระดับยาในเลือดสูงสุดเฉลี่ย 574.8 และ 125.2 พิโคกรัมต่อซีซีที่เวลาเฉลี่ย 26 และ 72 นาทีตาม ลำดับ การอมยาใต้ลิ้นทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นเร็ว และค่อย ๆ ลดลง และการเหน็บยาทางช่องคลอดทำให้ ระดับยาในเลือดขึ้นสูงช้าแต่มีฤทธิ์อยู่นานและยังมีผล ทำให้เกิดมดลูกหดตัวต่อเนื่อง เมื่อครบ 6 ชั่วโมงหลัง บริหารยายังพบระดับยาในเลือดสูงกว่าการอมใต้ลิ้น

ในปี 2010¹² ผู้รายงานรวบรวมการใช้ misoprostol เพื่อยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ในโรงพยาบาลมะการักษ์ โดยการใช้นี้ 200 ไมโครกรัม อมใต้ลิ้น 1 ชั่วโมงแล้ว

เหน็บยาทางช่องคลอด 200 ไมโครกรัม ทุก 8 ชั่วโมง จนกว่าจะแท้ง พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพดีในการยุติการ ตั้งครรภ์ ผู้ป่วย 15 ราย รวมทั้งครรภ์ที่ทารกมีชีวิตและไม่มี ชีวิต แท้งภายใน 24 ชั่วโมง ร้อยละ 87.5 ในเวลาเฉลี่ย 16.78 ชั่วโมง ใช้ยาอมใต้ลิ้นเฉลี่ย 214 ไมโครกรัม ยาเหน็บ เฉลี่ย 340 ไมโครกรัม ซึ่งเป็นปริมาณยาน้อย เมื่อเทียบ กับการศึกษาต่างๆ และบริหารยาโดยวิธีอื่น^{1,5,6,8,9,11} ทั้งยัง ไม่พบรายงานใดที่ใช้ misoprostol บริหาร 2 วิธีร่วมกันเพื่ อยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 ในรายงานนี้จึงสนใจศึกษา การใช้ยา misoprostol อมใต้ลิ้นร่วมกับเหน็บยาทางช่อง คลอดโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล และผลข้างเคียงของยาในการยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ระหว่างครรภ์ที่ทารกมีชีวิตและไม่มีชีวิต

วัสดุและวิธีการ

การศึกษแบบ prospective comparative study ดำเนินการระหว่างเดือนมิถุนายน 2553 ถึงเดือนกันยายน 2555 ในโรงพยาบาลมะการักษ์ โดยได้รับการรับรองจาก คณะกรรมการจริยธรรมและสิทธิผู้ป่วยของโรงพยาบาลแล้ว หญิงตั้งครรภ์ไตรมาส 2 ที่มีข้อบ่งชี้ในการยุติการตั้งครรภ์ ทุกรายต้องผ่านการรับรองของคณะกรรมการพิจารณาการ ตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ของโรงพยาบาล (คณะกรรมการ ดาวพระศุกร์) คณะกรรมการประกอบด้วย อายุรแพทย์ หรือจิตแพทย์ (ถ้ามี) สูติ-นรีแพทย์ นักสังคมสงเคราะห์ พยาบาลวิชาชีพงานฝากครรภ์และหอผู้ป่วยนรีเวชวิทยา รวม 5 ท่าน เมื่อคณะกรรมการพิจารณาเห็นสมควรให้ ยุติการตั้งครรภ์หรือมีข้อบ่งชี้แล้ว สูติ-นรีแพทย์จะอธิบาย ทางเลือกในการรักษา การใช้ยา misoprostol การบริหารยา คาดคะเนระยะเวลาในการรักษา การทำหัตถการหากมี ความจำเป็น ตลอดจนภาวะแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียง จากการรักษาวิธีต่าง ๆ ให้ผู้ป่วยและญาติทราบ และ เซ็นยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

กลุ่มที่คัดเข้าไว้ในการศึกษา ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ เดี่ยวระหว่าง 14-228 สัปดาห์ ที่มีข้อบ่งชี้ในการยุติการ

ตั้งครรภ์ เช่น ทารกเสียชีวิตในครรภ์ ในครรภ์ที่ทารกมีชีวิตอยู่ เป็นรายที่ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดและตรวจอัลตราซาวนด์ (2 ความเห็น) พบว่าทารกผิดปกติ หรือพิการ เป็นต้นทุกรายไม่มีประวัติแพ้ยาหรือมีข้อห้ามใช้ยากกลุ่ม prostaglandin ไม่เป็นโรคความดันโลหิตสูงรุนแรง ไม่เคยผ่าตัดคลอดมาก่อน ไม่มีภาวะติดเชื้อในทางเดินอุ้งระสืบพันธุ์ ไม่เป็นเนื้องอกทางนรีเวช ถุงน้ำคร่ำยังไม่แตกและปากมดลูกมี Bishop score น้อยกว่า 4 รายที่วินิจฉัยว่าทารกเสียชีวิตแล้วต้องผ่านการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์โดยสูติแพทย์แล้ว ไม่พบการเต้นของหัวใจทารก ไม่พบ skull collapse หรือผิวหนังทารกบวมมากภายใน 12 ชั่วโมงก่อนรับไว้ในการศึกษา แบ่งหญิงตั้งครรภ์เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ทารกมีชีวิตและทารกไม่มีชีวิต ทำการชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจภายใน ตรวจอัลตราซาวนด์ ตรวจทางห้องปฏิบัติการและบันทึกเวชระเบียนรับเป็นผู้ป่วยใน

ยา misoprostol ที่ใช้เพื่อยุติการตั้งครรภ์ในการศึกษานี้มีชื่อการค้าคือ Cytotec ยา 1 เม็ดมี misoprostol 200 ไมโครกรัม เป็นผลิตภัณฑ์นำเข้าโดยบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด ผู้ผลิตคือ Piramal Healthcare สหราชอาณาจักร มีเอกสารการตรวจวิเคราะห์ทางเภสัชศาสตร์กำกับยา ยานี้เก็บไว้ในที่แห้งและเย็น อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส แฝงบรรจุยาไม่ชำรุดและยามีอายุนานกว่า 6 เดือน ในวันที่ศึกษา

เริ่มบริยายอมได้ล้น 1 เม็ด หลังจากให้ผู้ป่วยดื่มน้ำ 30 ซีซี ครอบ 1 ชั่วโมงจึงเหน็บยาทางช่องคลอด 1 เม็ด โดยสอดให้ยาอยู่หลังปากมดลูกแล้วให้ผู้ปวยนอนหงายนานอย่างน้อย 1 ชั่วโมง บันทึกสัญญาณชีพ อาการปวดเจ็บท้องและผลข้างเคียงของยาทุก 2-4 ชั่วโมง เหน็บยาทางช่องคลอดซ้ำ 1 เม็ดหลังจากเหน็บยาเม็ดก่อนหน้าทุก 8 ชั่วโมง จนกว่าจะมีความก้าวหน้าของการแท้ง ซึ่งประเมินจากผู้ปวยรู้สึกปวดหน่วง ถ่วงท้อง ตรวจพบมดลูกหดตัวแรง สม่่าเสมอ ตรวจภายในเพื่อประเมินปากมดลูกเมื่อเหน็บยาเม็ดต่อไป หรือเมื่อมีอาการคล้าย

จะแท้ง เช่น เลือดออก ถุงน้ำคร่ำแตกหรือผู้ป่วยปวดท้องมาก หากมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนให้ผู้ปวยรับประทานยา dimenhydrinate (50 มิลลิกรัม) และให้ paracetamol (500 มิลลิกรัม) หากมีอาการปวดท้องหรือมีไข้ ในรายที่ปวดท้องมากให้ pethidine (50 มิลลิกรัม) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4-6 ชั่วโมง หากตรวจประเมินปากมดลูกพบ Bishop score มากกว่า 7 และมดลูกหดตัวอย่างน้อย 3 ครั้ง ใน 10 นาที อย่างต่อเนื่อง ให้งด misoprostol เหน็บทางช่องคลอดมื่อต่อไป พิจารณาให้ oxytocin ทางหลอดเลือดดำ เริ่ม 1-2 mU/นาที และเพิ่มหยดทุก 30 นาที เมื่อการหดตัวของมดลูกลดลง เผื่อระวังอาการและสัญญาณต่างๆ จนกว่าจะแท้ง

นิยามศัพท์^{9,10} การแท้งครบหมายถึง ทารก รก และเนื้อเยื่อเกี่ยวกับการตั้งครรภ์หลุดออกจากโพรงมดลูกครบโดยไม่ต้องใช้การทำหัตถการหรือเครื่องมือใดๆ แท้งไม่ครบหมายถึง ยังมีเนื้อเยื่ออื่นเหลืออยู่หลังแท้งเกิน 1 ชั่วโมง จำเป็นต้องทำหัตถการ การแท้งสำเร็จ หมายถึง เกิดการแท้งภายใน 48 ชั่วโมง หลังเริ่มบริยายยา (อมยาได้ล้น) และไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ไข้ หมายถึง อุณหภูมิกาย 38 องศาเซลเซียสขึ้นไปหลังเริ่มบริยายยา ภาวะตกเลือด หมายถึง เลือดออกมากเกินไป 500 ซีซี หลังแท้ง ในรายที่ไม่แท้งหลังบริยายยา 48 ชั่วโมง คัดออกจากการศึกษาและให้คำปรึกษาแนะนำผู้ป่วยเพื่อวางแผนการรักษาใหม่

บันทึกข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางสุติกรรม ระยะเวลาที่เริ่มบริยายยาจนเริ่มปวดท้องและแท้ง ชนิดของการแท้ง ปริมาณยาที่ใช้ ผลข้างเคียงของยา วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป ใช้สถิติเชิงพรรณนาเสนอค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการทดสอบเปรียบเทียบข้อมูลที่กระจายตัวแบบสมมาตร ใช้ parametric, independent t-test และการกระจายตัวของข้อมูลที่ไม่สมมาตร (เบ้) ใช้ non parametric, Mann-Whitney-U test ทดสอบนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ระหว่างเดือนมิถุนายน 2553 ถึงเดือนกันยายน 2555 หญิงตั้งครรภ์ที่มีข้อบ่งชี้ในการยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ที่คัดเข้าไว้ 41 ราย เป็นกลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิต 22 ราย ทารกมีชีวิต 19 ราย อายุเฉลี่ย 28.59 และ 28.52 ปี เคยคลอดบุตรเฉลี่ย 0.90 และ 0.68 ครั้ง อายุครรภ์เฉลี่ย 19.13 และ 19.68 สัปดาห์ ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ข้อบ่งชี้ของการยุติการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ทารกมีชีวิตอยู่คือ ทารกพิการแต่กำเนิด 5 รายเป็น holoprocencephaly และ anencephaly ทารก Down syndrome 3 ราย

เป็น trisomy 21 ตรวจพบจากการวินิจฉัยก่อนคลอด (เจาะน้ำคร่ำ) พบการตั้งครรภ์หลังทำหมัน 3 ราย หญิงตั้งครรภ์เป็นคตี้ความรุนแรงทางเพศ 3 ราย และหญิงตั้งครรภ์ปัญญาอ่อน 3 ราย ทารกเป็นธาลัสซีเมีย เบตาฮีโมโกลบินอี 2 ราย (ตารางที่ 2)

ในครรภ์ที่ทารกไม่มีชีวิตและมีชีวิตอยู่ เวลาตั้งแต่เริ่มบริหารยาจนเจ็บท้องเฉลี่ย 4.97 ชั่วโมง (S.D. 0.40) และ 8.39 ชั่วโมง (S.D. 0.77) เวลาตั้งแต่เริ่มบริหารยาจนแท้งเฉลี่ย 10.95 ชั่วโมง (S.D. 0.91) และ 20.30 ชั่วโมง (S.D. 2.40) ปริมาณยาที่ใช้เหน็บช่องคลอดเฉลี่ย 290.90 ไมโครกรัม (S.D. 25.40) และ 547.36 ไมโครกรัม (S.D.

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลของหญิงตั้งครรภ์ทั้ง 2 กลุ่ม

ข้อมูล	กลุ่มทารกไม่มีชีวิต (n = 22) $\bar{X}$, S.D.	กลุ่มทารกมีชีวิต (n = 19) $\bar{X}$, S.D.	P-value
อายุมารดา (ปี)	28.59, 1.78	28.52, 2.13	0.98
เคยคลอดบุตร (ครั้ง)	0.90, 0.15	0.68, 0.24	0.43
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	19.13, 0.40	19.68, 0.42	0.35

ใช้ independent t-test ทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ในการยุติการตั้งครรภ์

ข้อบ่งชี้	จำนวน (%)
ทารกไม่มีชีวิต	22 (53.66)
ทารกมีชีวิต	19 (46.34)
ทารกพิการแต่กำเนิด	5 (12.20)
กลุ่มอาการดาวน์	3 (7.32)
ตั้งครรภ์หลังทำหมัน	3 (7.32)
ตั้งครรภ์คตี้ความรุนแรงทางเพศ, ปัญญาอ่อน	6 (14.64)
ธาลัสซีเมียเบตาฮีโมโกลบินอี	2 (4.87)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบเวลาและปริมาณยาเฉลี่ยที่ใช้ในการยุติการตั้งครรภ์

ข้อมูล	กลุ่มทารกไม่มีชีวิต (n = 22) $\bar{X}$, S.D.	กลุ่มทารกมีชีวิต (n = 19) $\bar{X}$, S.D.	P-value
เวลาดังแต่เริ่มบริหารยาจนปวดท้อง (ชั่วโมง)	4.97, 0.40	8.39, 0.77	0.001*
เวลาดังแต่เริ่มบริหารยาจนแท้ง (ชั่วโมง)	10.95, 0.91	20.30, 2.40	0.001*
ปริมาณยาที่ใช้ (ไมโครกรัม)			
อมิต์ลิน	200	200	1.0
เหน็บช่องคลอด	290.90, 25.40	547.36, 64.60	0.001*
เฉลี่ย	490.90, 25.40	747.36, 64.60	0.001*

*p < 0.05 ใช้ Mann-Whitney -U test ทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลของการยุติการตั้งครรภ์ การใช้ oxytocin และผลข้างเคียงของยา

ข้อมูล	กลุ่มทารกไม่มีชีวิต (n = 22) ราย, %	กลุ่มทารกมีชีวิต (n = 19) ราย, %	P-value
การแท้ง			
แท้งภายใน 12 ชั่วโมง	14, 63.64	4, 20.05	0.01*
แท้งภายใน 24 ชั่วโมง	22, 100	14, 73.68	
แท้งภายใน 48 ชั่วโมง	22, 100	19, 100	
แท้งครบ	18, 81.81	16, 84.42	0.83
ใช้ oxytocin	2, 9.09	2, 10.53	0.87
ผลข้างเคียง			
ไข้	7, 31.82	13, 68.42	0.04*
คลื่นไส้ อาเจียน	2, 9.09	2, 10.53	0.86
ท้องเสีย	0	0	
ตกเลือด	0	0	

*p < 0.05 ใช้ Mann-Whitney-U test ทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ

64.60) ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 3) กลุ่มที่คัดเข้าไว้ในการศึกษาทุกรายแท้งภายใน 48 ชั่วโมง แท้งครบร้อยละ 81.81, 84.42 ในกลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิตและกลุ่มที่ทารกมีชีวิตตามลำดับ การใช้ oxytocin ช่วยในการยุติการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม พบผู้ป่วยมีไข้ในกลุ่มที่ทารกยังมีชีวิตอยู่มากกว่ากลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิตแล้วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

จากการศึกษานี้การยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ในกลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิต (22 ราย) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทารกมีชีวิต (19 ราย) โดยการใช้ยา misoprostol วมได้ลิ้น 200 ไมโครกรัม ร่วมกับเหน็บยาทางช่องคลอดทุก 8 ชั่วโมง หลังจากอมยา misoprostol 1 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิตแล้วมีอัตราการแท้งภายใน 12 และ 24 ชั่วโมงสูงกว่า ใช้เวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มบริหารยาจนแท้งสั้นกว่าและใช้ปริมาณยาเหน็บช่องคลอดเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ทารกมีชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิต แท้งภายใน 24 ชั่วโมง ร้อยละ 100 ในขณะที่กลุ่มทารกมีชีวิตแท้งภายใน 24 ชั่วโมง ร้อยละ 73.68 ซึ่งคล้ายกับในรายงานอื่นที่ยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 ด้วยการบริหารยา misoprostol วิธีต่างๆ และขนาดยาต่างๆ กลุ่มทารกไม่มีชีวิตจะแท้งเร็วกว่าและใช้ยาขนาดต่ำกว่ากลุ่มที่ทารกมีชีวิต^{10,11,13} ทั้งนี้เพราะการที่ทารกเสียชีวิตแล้วจะเกิด intrinsic changes ทำให้เซลล์ของกล้ามเนื้อมดลูกมีความไวต่อการกระตุ้นและมีแนวโน้มจะเกิดการแท้งด้วยตนเอง (self-termination)^{1,10,11,13} ซึ่งในการรายงานนี้ผู้รายงานพยายามป้องกันตัวกวน (confounder) จึงได้เน้นคัดเลือกประชากรเข้าสู่วิจัยการยุติการตั้งครรภ์เป็นรายที่ยังไม่มีลักษณะเริ่มเจ็บครรภ์หรือมีน้ำเดิน และปากมดลูกมี Bishop score น้อยกว่า 4 ร่วมกับในรายที่ทารกไม่มีชีวิตแล้วต้องเป็น early fetal death¹⁴ (ไม่มีผิวหนังบวมมาก, skull collapse ภายใน 12 ชั่วโมงก่อนรับเข้าไว้ใน

การศึกษา) จึงคัดเข้าไว้ในการศึกษา อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามครบ 48 ชั่วโมงประชากรทั้ง 2 กลุ่มแท้ง ร้อยละ 100 อัตราการแท้งครบไม่แตกต่างกัน คล้ายคลึงกับรายงานของจุฑาล ศรีสมนูรณ์ และสุริยรัตน์ พงษ์พิสุทธินันท์¹⁰ ที่ใช้ยา misoprostol 200 ไมโครกรัม บดผสมกับ เค วาย เจล ฉีดเข้าปากมดลูกทุก 12 ชั่วโมง เพื่อยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 เปรียบเทียบกลุ่มที่ทารกมีชีวิตและไม่มีชีวิต พบอัตราการแท้งสำเร็จใน 48 ชั่วโมงร้อยละ 92.5 และ 97.2 ตามลำดับ ($p = 0.62$) และอัตราการแท้งครบร้อยละ 91.7 และ 79.2 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.20$) แต่มีอัตราการใช้ oxytocin ร่วมด้วยในกลุ่มทารกมีชีวิตสูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56.6 และร้อยละ 19.4 ตามลำดับ, $p = 0.001$) ต่างกับการศึกษาที่ใช้ oxytocin ร่วมด้วยในทั้ง 2 กลุ่มเพียงร้อยละ 9-10 เท่านั้น ($p = 0.86$)

จากการศึกษานี้ การให้ยาอมได้ลิ้นร่วมกับยาเหน็บทางช่องคลอดในกลุ่มที่ทารกมีชีวิตอยู่ พบว่าเกิดการแท้งในเวลาเฉลี่ย 20.30 ชั่วโมง ใกล้เคียงกับการแท้งในรายงานของ สายพิน พงษา และธีระ ทองสง¹ ที่ศึกษาการเหน็บยาทางช่องคลอด เปรียบเทียบกับการเตรียมยาเป็นเจลฉีดเข้าช่องคลอด 400 ไมโครกรัมทุก 3 ชั่วโมง ในการยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ที่ทารกมีชีวิต ซึ่งแท้งในเวลาเฉลี่ย 20.9 และ 17.7 ชั่วโมง ตามลำดับ แต่รายงานของสายพิน และ ธีระ¹ ใช้ปริมาณยาเหน็บและเจลเฉลี่ย 1,554 และ 1,350 ไมโครกรัม เปรียบเทียบกับในรายงานนี้ใช้ยาอมได้ลิ้นและยาเหน็บช่องคลอดเฉลี่ยเพียง 747.36 ไมโครกรัม เท่านั้น

ผลข้างเคียงของยาที่พบในการศึกษานี้คือผู้ป่วยมีไข้ ร้อยละ 31.82 และ 68.42 ในกลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิตและมีชีวิตคล้ายคลึงกับรายงานของสายพินและธีระ¹ ที่พบผู้ป่วยมีไข้ร้อยละ 20.8 และ 56.6 ในกลุ่มที่ใช้ยาเหน็บและเจลฉีดเข้าช่องคลอด ตามลำดับ ซึ่ง Cabrera Y และคณะ¹¹ รายงานว่าการบริหารยาทางช่องคลอดทำให้ระดับยาในเลือดสูงอยู่นาน จึงพบผู้ป่วยมีไข้ได้บ่อย ในรายงาน

นี้พบอาการคลื่นไส้ อาเจียนเล็กน้อย ไม่มีรอยใดท้องเสีย หรือตกเลือดหลังแท้ง

การบริหารยาโดยการอมใต้ลิ้นและเหน็บเข้าช่องคลอดนั้นทำได้ง่ายและสะดวกเมื่อเทียบกับการบริหารยาวิธีอื่น เช่น การบดยาแล้วเตรียมให้เป็นเจล^{1,10} ซึ่งมีขั้นตอนและต้องรอเวลาให้ยาละลายจนคงตัว นอกจากนี้การฉีดเจลในขณะที่บริหารยาอาจมีयाตกค้างใน syringe ทำให้ขนาดยาคลาดเคลื่อน¹ การเหน็บยาเข้าช่องคลอดครั้งละหลายเม็ด (400-600 ไมโครกรัม)^{7,9} อาจพบว่ายายังไม่ละลายเมื่อถึงเวลาบริหารยาครั้งต่อไป (เหน็บยาทุก 4-6 ชั่วโมง)^{1,7,9} ในรายงานนี้ให้การบริหารยาโดยการอมใต้ลิ้น 1 เม็ด หลังจากนั้น 1 ชั่วโมงจึงเหน็บยาทางช่องคลอด 1 เม็ดทุก 8 ชั่วโมง ใช้ยาเหน็บเฉลี่ย 490.90 และ 747.36 ไมโครกรัม ในกลุ่มที่ทารกไม่มีชีวิตและมีชีวิต ตามลำดับ นับว่าเป็นปริมาณยาที่น้อยและบริหารได้ง่ายมากเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานอื่น^{1,5,9,11}

การอมยาใต้ลิ้น ทำให้ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดที่ 26 นาที่ และค่อยๆ ลดลง^{3,15} จึงอาจนำมาทดแทนการให้ยา loading dose ที่เริ่มด้วย misoprostol 600 ไมโครกรัม เหน็บช่องคลอด^{7,11,15} เนื่องจากการอมใต้ลิ้นบริหารยาได้สะดวกกว่า ใช้ปริมาณยาน้อย ทั้งยังลดปัญหาจากการตรวจพบว่ายาเหน็บอาจจะละลายไม่หมดเมื่อบริหารยาครั้งต่อไป

โดยสรุปจากการศึกษานี้ การใช้ misoprostol อนุมัติลิ้น 200 ไมโครกรัม หลังจากนั้น 1 ชั่วโมงเหน็บยา 200 ไมโครกรัมทางช่องคลอดทุก 8 ชั่วโมง มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยในการยุติการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ทั้งในครรภ์ที่ทารกมีชีวิตและไม่มีชีวิต โดยพบว่าครรภ์ที่ทารกไม่มีชีวิตมีอัตราการแท้งภายใน 24 ชั่วโมงสูงกว่า ใช้เวลาดังแต่เริ่มยาจนแท้งสั้นกว่าและใช้ยาปริมาณน้อยกว่าครรภ์ที่ทารกมีชีวิต

ตระกูล ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะการักษ์ที่อนุญาตให้นำเสนอรายงานนี้ ขอขอบคุณคุณชัยยุทธ เจริญยานุวัตร เกสัชกรโรงพยาบาลท่าม่วง ที่ให้คำปรึกษาทางสถิติ ขอขอบคุณคุณจิตาภา เลหากาญจน์ไพบูลย์ พยาบาลวิชาชีพชำนาญการห้องคลอด ที่พิมพ์รายงานให้ทั้งหมด

เอกสารอ้างอิง

1. Pongsatha S, Tongsong T. Randomized comparison of dry tablet insertion versus gel form of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. J Obstet Gynecol Res. 2008;34(2):199-203.
2. ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก (พ.ศ. 2545-2546). ข้อเสนอแนะการใช้ยา misoprostol ในทางสูติกรรม. สูตินรีแพทย์สัมพันธ์. กรุงเทพฯ: ทรี-ดี สแกน; 2545: 8-11.
3. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Human Reprod. 2002;17:332-6.
4. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, et al. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. Obstet Gynecol. 2004;103(5 pt 1):866-70.
5. Herabutya Y, Chanarachakul B, Punyavachira P. Induction of labor with vaginal misoprostol for second trimester termination of pregnancy in the scared uterus. Int J Gynecol Obstet. 2003;83:293-7.
6. Rouzi AA. Second-trimester pregnancy termination with misoprostol in women with previous cesarean sections. Int J Gynecol Obstet. 2003;80:317-8.
7. Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intra-vaginal misoprostol dosing schedules in second

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบพระคุณ นพ.วีระชัย คงเยี่ยม-

- trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:470-4.
8. Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1294-9.
9. Ruangchainikon W, Phongphisanon E, Bhekasuta J, et al. Effectiveness of 400 or 600 micrograms of vaginal misoprostol for terminations of early pregnancies. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(7): 928-33.
10. Srisomboon J, Pongpisuttinun S. Efficacy of intra-cervicovaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: A comparison between live and dead fetuses. *J Obstet Gynecol Res.* 1998; 24(1):1-5.
11. Cabrera Y, Fernandez-Guisasola J, Lobo P, et al. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2011;51(2):158-65.
12. ภาวินี กาญจนถวัลย์. การยุติการตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 ด้วย misoprostol ในโรงพยาบาลมะการักษ์. *วารสารแพทย์เขต 4-5.* 2553; 29(3): 315-23.
13. Jain JK, Mishell DR. A Comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Eng J Med.* 1994;331:290-3.
14. Weeks A. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks): RHL commentary (last revised: 4 January 2007). The WHO Reproductive Health Library, Geneva: World Health Organization.
15. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson. Mid-trimester induced abortion: a review. *Reproduction update.* 2007;13:37-52.