

**ประสิทธิภาพของออกซิโทซินร่วมกับไมโซพรอสทอล
และออกซิโทซินอย่างเดียว ในการลดการเสียเลือดภายหลังการคลอด
ทางช่องคลอด : การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม**
**Efficacy of Combined Oxytocin-Misoprostol Versus Oxytocin Alone
in Reducing Blood Loss After Vaginal Deliveries :
a Randomized Controlled Trial**

ชญาดา วรสถิตย์ พ.บ.,
วว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม
โรงพยาบาลนครปฐม
จังหวัดนครปฐม

Chayada Worasatit M.D.,
Dip., Thai Board of Obstetrics and Gynecology
Division of Obstetrics and Gynecology
Nakhonpathom Hospital
Nakhon Pathom

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของไมโซพรอสทอล ในการลดการสูญเสียเลือดภายหลังการคลอด
ปกติทางช่องคลอด และผลข้างเคียงของไมโซพรอสทอล

วิธีการศึกษา: การทดลองนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ที่โรงพยาบาลนครปฐม ตั้งแต่เดือน
มกราคม ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 โดยทำการศึกษาในสตรีที่คลอดปกติทางช่องคลอดจำนวน 200 ราย
ทำการสุ่มเปรียบเทียบ 2 กลุ่มแบบง่าย กลุ่มละ 100 ราย กลุ่มศึกษา หลังคลอดจะได้รับออกซิโทซินร่วมกับ
ไมโซพรอสทอล เหน็บทางทวารหนัก ส่วนกลุ่มควบคุม จะได้รับออกซิโทซินอย่างเดียว

ผลการศึกษา: กลุ่มศึกษา ที่ได้รับออกซิโทซินร่วมกับไมโซพรอสทอล มีปริมาณการเสียเลือดหลังคลอด
เฉลี่ย 218.65 ± 118.92 มิลลิลิตร ส่วนในกลุ่มควบคุมมีปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดเฉลี่ย 292.00 ± 199.34 มิลลิลิตร
ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = .005$) ในกลุ่มศึกษาพบว่าฮีมาโตคริต ลดลงเฉลี่ย
ร้อยละ 1.50 ± 2.21 ส่วนกลุ่มควบคุม ฮีมาโตคริต ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 2.66 ± 2.70 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
ทางสถิติ ($p\text{-value} = .015$) นอกจากนี้กลุ่มศึกษา มีอาการข้างเคียงของไมโซพรอสทอล คือ รู้สึกหนาวเล็กน้อย
แต่ไม่มีอาการอื่น ส่วนกลุ่มควบคุม ไม่มีอาการข้างเคียงใดๆ

สรุป : ไมโซพรอสทอลเหน็บทางทวารหนัก เมื่อใช้ร่วมกับออกซิโทซิน มีผลช่วยลดปริมาณการเสียเลือดภายหลังการคลอดปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับออกซิโทซินอย่างเดียว และกลุ่มศึกษา ที่ได้รับไมโซพรอสทอล
มีอาการข้างเคียงเพียงเล็กน้อย

คำสำคัญ : ภาวะตกเลือดหลังคลอด ไมโซพรอสทอล

วารสารแพทยเขต 4-5 2564 ; 40(3) : 449-57.

Abstracts

Objective: The aim was to study the efficacy in reducing blood loss after normal vaginal deliveries and side effects of misoprostol.

Methods: This was a randomized controlled trial conducted at Nakhonpathom Hospital from January to June 2021 including 200 women who had normal vaginal deliveries. Participants were randomized into 2 groups, 100 each. The Study group received combined oxytocin and misoprostol rectal suppositories, while the control group received oxytocin alone.

Results: The study group receiving oxytocin and misoprostol had average blood loss of 218.65 ± 118.92 milliliter, whereas the control group had average blood loss of 292.00 ± 199.34 milliliter, which was revealed having statistically significant difference (p -value = .005). Hematocrit decreased by $1.50 \pm 2.21\%$ in the study group and by $2.66 \pm 2.70\%$ in the control group which showed to have a statistically significant difference (p -value = .015). The study group experienced some side effects of misoprostol, namely a slight cold but no shivering. However, the control group did not experience any side effects.

Conclusion: Misoprostol rectal suppositories when used with oxytocin are effective in reducing postpartum blood loss after normal vaginal deliveries compared to oxytocin alone and have only few side effects.

Keywords : postpartum hemorrhage, misoprostol

Received : May 22, 2021; Revised : Jun 12, 2021; Accepted : Jul 17, 2021

Reg 4-5 Med J 2021 ; 40(3) : 449–57.

บทนำ

ภาวะตกเลือดหลังคลอด (postpartum hemorrhage) เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของมารดาทั่วโลก โดยพบประมาณหนึ่งในสามของการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ในอาฟริกาและในเอเชีย ในแต่ละปีทั่วโลกจะมีสตรีที่มีภาวะตกเลือดหลังคลอดประมาณ 14 ล้านคน และในจำนวนนี้ประมาณร้อยละ 1 เสียชีวิตเนื่องจากภาวะตกเลือดหลังคลอด¹ อุบัติการณ์ของภาวะตกเลือดประมาณร้อยละ 6 ซึ่งแตกต่างกันไปตามแต่ละภูมิภาคของโลก² สำหรับในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของภาวะตกเลือดหลังคลอดแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค ตั้งแต่ร้อยละ 1.4 ถึงร้อยละ 10.6³ ในส่วนของโรงพยาบาล

นครปฐมมีอุบัติการณ์ของการตกเลือดหลังคลอดเฉลี่ยประมาณร้อยละ 6 และภาวะตกเลือดหลังคลอดรุนแรงที่มีภาวะช็อกประมาณร้อยละ 1

ภาวะตกเลือดหลังคลอด มักมีสาเหตุมาจากการที่มีเลือดออกมากจากบริเวณที่รกเกาะ⁴ ภาวะมดลูกหดตัวไม่ดีหลังคลอด (uterine atony) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะตกเลือดหลังคลอด การให้ยาเพิ่มการหดตัวของมดลูก (uterotonic agents) มีผลทำให้อุบัติการณ์ของภาวะตกเลือดหลังคลอดลดลงเนื่องจากทำให้มดลูกหดตัวดีขึ้น⁵⁻⁷

แม้ว่าออกซิโทซิน (oxytocin) จะเป็นยาที่ใช้เป็นมาตรฐานในการเพิ่มการหดตัวของมดลูกภายหลังการคลอดบุตร เพื่อป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอด

ก็ตาม แต่พบว่าสตรีหลังคลอดร้อยละ 10-40 ต้องได้
รับยาเพิ่มการหดตัวของลูกชนิดอื่นอีก เพื่อเพิ่มการ
หดตัวของมดลูกและป้องกันภาวะตกเลือด
หลังคลอด⁸⁻¹⁰

ไมโซพรอสทอล (misoprostol) เป็นยาในกลุ่ม
พรอสตาแกลนดินอีวันแอนะล็อก (prostaglandin E₁
analogue) ที่ใช้เพิ่มการหดตัวของมดลูกนอกเหนือ
จาก ออกซิโทซิน แรกเริ่มที่ผลิตขึ้นมานั้น เพื่อใช้ในการ
รักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร แต่พบว่าไมโซพรอสทอล
ออกฤทธิ์ในการเพิ่มการหดตัวของมดลูกด้วย ซึ่ง
มีการยืนยันด้วยการใช้ไมโซพรอสทอลในการชักนำให้
เกิดการคลอด (induction of labor) ชักนำให้เกิดการแท้ง
(induction of abortion) นอกจากนั้นยังใช้ในการคลอด
ระยะที่ 3 เพื่อลดการเสียเลือดหลังคลอด ยามีความคงตัว
ที่อุณหภูมิห้อง บริหารยาได้หลายทาง เช่น โดยการรับ
ประทาน ทางการอมใต้ลิ้น ทางช่องคลอด และทางทวาร
หนัก การบริหารยาทำได้ง่าย ไม่ลุกล้ำ (noninvasive)
แตกต่างจากยาในกลุ่มพรอสตาแกลนดินชนิดอื่นๆ ที่มัก
ต้องบริหารยาโดยการฉีด¹¹

ไมโซพรอสทอลดูดซึมได้ดีทางช่องคลอด
ส่วนทางทวารหนักนั้นการดูดซึมยากคล้ายกับการดูดซึม
ทางช่องคลอด แต่ระดับของยาจะต่ำกว่า และระดับ
ยาคงอยู่นานกว่า ส่วนการดูดซึมโดยการรับประทาน
นั้นระดับยาจะถึงจุดสูงสุดเร็ว และระดับยาลดลงเร็ว¹²

การใช้ไมโซพรอสทอลเหน็บทางทวารหนัก
ในระยะหลังคลอด พบว่ามีการดูดซึมยาได้ดีขึ้น เมื่อ
เปรียบเทียบกับระดับยาที่บริหารโดยการรับประทาน
หลังจากบริหารยาผ่านไประยะหนึ่ง ระดับยาที่บริหาร
ทางทวารหนักสูงกว่า ระดับยาที่บริหารโดยการรับ
ประทาน¹¹

อาการหนาวสั่นและมีไข้เป็นอาการข้างเคียง
ที่พบได้มากในกรณีที่บริหารยาโดยการรับประทาน ซึ่ง
ผลข้างเคียงดังกล่าวพบน้อยลงเมื่อบริหารโดยทางอื่น¹²

มีการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ
ไมโซพรอสทอลเหน็บทางทวารหนัก ในการป้องกัน

ภาวะตกเลือดหลังคลอด แต่ยังไม่เคยมีงานการวิจัยเรื่อง
การให้ไมโซพรอสทอลเหน็บทางทวารหนัก เพื่อป้องกัน
ภาวะตกเลือดหลังคลอดที่โรงพยาบาลนครปฐมมาก่อน
ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาค้นคว้าหาวิธีที่เหมาะสมในการ
ดูแลผู้ป่วยหลังคลอด เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการ
ให้บริการแก่สตรีที่มาคลอด และเป็นแนวทางในการ
พัฒนาคุณภาพบริการด้านการรักษาพยาบาลต่อไป

การศึกษาในครั้งนี้ต้องการศึกษาถึงการให้
ไมโซพรอสทอล เพื่อกระตุ้นการหดตัวของมดลูก
เพิ่มเติมจากยาที่ให้อยู่เดิม (ออกซิโทซิน) เพื่อลดการ
สูญเสียเลือดหลังคลอด และเลือกใช้วิธีการบริหารยา
ทางทวารหนัก เนื่องจากสตรีที่อยู่ในภาวะหลังคลอดนั้น
ยังมีเลือดออกทางช่องคลอดอยู่ การบริหารยาทาง
ช่องคลอดจึงไม่เหมาะสม อีกทั้งการบริหารยาโดยการ
รับประทานและโดยการอมใต้ลิ้น มีอาการข้างเคียง
ต่างๆ ของไมโซพรอสทอลค่อนข้างสูง ส่วนการบริหาร
ทางทวารหนักนั้นอาการข้างเคียงต่างๆต่ำกว่า และ
ไมโซพรอสทอลเมื่อบริหารยาทางทวารหนักดูดซึมได้ดี
ขึ้นในภาวะหลังคลอด¹¹

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบ
ประสิทธิภาพของออกซิโทซินร่วมกับไมโซพรอสทอล
และออกซิโทซินอย่างเดียว ในการลดการเสียเลือดภาย
หลังการคลอดทางช่องคลอด

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของผล
ข้างเคียงของไมโซพรอสทอล เช่น ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน
ท้องเสีย และหนาวสั่น

วิธีการศึกษา

การศึกษาในครั้งนี้ เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มี
กลุ่มควบคุม (randomized control trial) ทำการ
ศึกษาที่โรงพยาบาลนครปฐม ตั้งแต่เดือนมกราคม ถึง
เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564

เมื่อได้รับการรับรองโครงการวิจัย จากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนโรงพยาบาลนครปฐมแล้ว จึงได้เริ่มทำการศึกษา

คำนวณหาขนาดของจำนวนกลุ่มตัวอย่าง โดยการอ้างอิงจากงานวิจัยของ Pakniat และคณะ¹³ ซึ่งได้ทำการศึกษาวิจัยในสตรีหลังคลอดที่ได้รับไมโซพรอสทอลร่วมกับออกซิโทซินจำนวน 50 ราย และได้รับออกซิโทซิน อย่างเดียวจำนวน 50 ราย จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับไมโซพรอสทอลร่วมกับออกซิโทซิน มีปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดเฉลี่ย 234.80 ± 92.54 มิลลิลิตร ส่วนกลุ่มที่ได้รับออกซิโทซินอย่างเดียว มีปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดเฉลี่ย 285.74 ± 139.68 มิลลิลิตร ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = .04$)

การศึกษาที่โรงพยาบาลนครปฐมในครั้งนี้ กำหนดให้เป็นการศึกษาแบบการสุ่มเปรียบเทียบสองกลุ่มแบบง่าย (simple parallel two-group randomized controlled study) มี type I (alpha) error คือ 0.05 (5%) และ type II (beta) error คือ 0.2 (20%, power = 80%) คำนวณขนาดของจำนวนกลุ่มตัวอย่างโดยใช้แอปพลิเคชัน n4Studies ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 85 รายต่อกลุ่ม หรือรวมทั้งหมด 170 ราย

เนื่องจากอาจได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน จึงเก็บข้อมูลสำรองอีกร้อยละ 15 รวมทั้งหมด 200 ราย โดยสตรีที่คลอดปกติที่โรงพยาบาลนครปฐม จำนวน 200 ราย ได้รับการสุ่มโดยวิธี blocked randomization แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 100 ราย เพื่อจัดเข้าเป็นกลุ่มศึกษาหรือควบคุม

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา คือ สตรีที่มาคลอดที่โรงพยาบาลนครปฐม โดยมีวิธีการคัดเลือกดังต่อไปนี้ คือ

เกณฑ์คัดเลือกประชากร (inclusion criteria) ดังนี้ คือ เป็นสตรีตั้งครรภ์ตั้งแต่ยี่สิบสามสัปดาห์ ทารกมีส่วนน้ำหนักศีรษะ คลอดปกติทางช่องคลอด

เกณฑ์การคัดออกประชากร (exclusion criteria) ดังนี้ คือ แพ้ยาในกลุ่มพอสตาแกลนดิน มีโรคซึ่งเป็นข้อบ่งห้ามในการใช้ยาในกลุ่มพอสตาแกลนดิน เช่น โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต โรคหอบหืด มีเลือดออกมากก่อนคลอด มีภาวะโลหิตจางที่ค่าฮีโมโกลบิน < 8 กรัม/เดซิลิตร มีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ มีโรคหรือภาวะเสี่ยงต่อภาวะตกเลือดหลังคลอด มีภาวะครรภ์เป็นพิษรุนแรง มีอาการซึ่งเป็นผลข้างเคียงของไมโซพรอสทอลนำมาก่อนการคลอด เช่น มีอาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน หนาวสั่น เป็นต้น (เนื่องจากอาจจะมีผลต่อการประเมินอาการข้างเคียงของไมโซพรอสทอล)

สตรีตั้งครรภ์ซึ่งรอคลอดที่ห้องคลอดของโรงพยาบาลนครปฐม ผู้ที่จะคลอดทางช่องคลอดจะได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัย โดยการให้ข้อมูลด้วยวาจา และให้อ่านเอกสารชี้แจงการวิจัย เมื่อตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยและได้ลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอม เข้าร่วมการวิจัยแล้ว ผู้เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 200 ราย จะได้รับการสุ่มโดยวิธี blocked randomization เพื่อจัดเข้าเป็นเป็นกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุม จำนวนกลุ่มละ 100 ราย

กลุ่มศึกษา จำนวน 100 ราย ภายหลังการคลอดจะได้รับ ออกซิโทซิน 10 ไอู (IU) + 5% D/N/2 1,000 มิลลิลิตร เข้าทางหลอดเลือดดำ ในอัตรา 120 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ร่วมกับไมโซพรอสทอล (200 ไมโครกรัม) 2 เม็ด เหน็บทางทวารหนัก

ส่วนกลุ่มควบคุม จำนวน 100 ราย จะได้รับ ออกซิโทซิน 10 ไอู (IU) + 5% D/N/2 1,000 มิลลิลิตร เข้าทางหลอดเลือดดำ ในอัตรา 120 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

ถ้าพบว่ามีผลข้างเคียงหรือเหตุไม่พึงประสงค์ อาจพิจารณาให้ยาเพิ่มการหดตัวของมดลูกชนิดอื่นได้ อีก เช่น เมทิลเออร์โกโนวิน (methylergonovine, Methergin, เมเทอร์จิน) หรือ ซัลพรอสโตน (sulprostone, Nalador) เป็นต้น ถ้ามีการสูญเสียเลือดมาก

จำเป็นต้องให้เลือดทดแทน ก็ไปเป็นมาตรฐานการรักษา
ทางการแพทย์โดยผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการดูแล โดยไม่มีความแตกต่างกัน

วิธีวัดผลการวิจัย (outcome measurement)
ใช้ปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดเป็นตัวชี้วัด โดยจะวัดปริมาณเลือดจากถุงตวงเลือดภายหลังการคลอดจากผ้าก๊อชซับเลือด และจากผ้าอนามัยรวมกัน โดยจะวัดปริมาณเลือดจนถึง 6 ชั่วโมงหลังคลอด มีการเจาะเลือดส่งตรวจ CBC เพื่อเปรียบเทียบค่าฮีมาโตคริต ก่อนคลอดและหลังคลอด 24 ชั่วโมง ผู้ที่เสียเลือดมากกว่า 500 มิลลิลิตร จะนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบ

อาการข้างเคียงของไมโซพรอสตอล เช่น ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน หนาวสั่น (shivering) และท้องเสีย รวมทั้งอาการแทรกซ้อนอื่นๆ ที่อาจจะเกิดขึ้น จะได้รับการสังเกตและบันทึกภายใน 6 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับไมโซพรอสตอล

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 16 โดยข้อมูลเชิงปริมาณแสดงความสัมพันธ์ของข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิตและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเชิงกลุ่มแสดงเป็นจำนวนและ

ร้อยละ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของข้อมูล โดย independent t test, Mann-Whitney U test, chi-square test โดยพิจารณานัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < .05$

ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสองกลุ่ม คือ กลุ่มศึกษาที่ได้รับออกซิโทซิน ทางหลอดเลือดดำร่วมกับไมโซพรอสตอล จำนวน 100 ราย และกลุ่มควบคุมที่ได้รับออกซิโทซินอย่างเดียว จำนวน 100 ราย รวม 200 ราย ไม่มีผู้เข้าร่วมการวิจัยรายใดออกจากโครงการวิจัยก่อนเสร็จสิ้นการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย พบว่าทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน อายุ, ภาวะการตั้งครรภ์, ภาวะเคยคลอด, อายุครรภ์, น้ำหนักก่อนคลอดของมารดา, ดัชนีมวลกาย และน้ำหนักแรกคลอดของทารก ดังแสดงเปรียบเทียบตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มไมโซพรอสตอล (n = 100)	กลุ่มควบคุม (n = 100)	P-value
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
อายุ (ปี)	27.56 $\pm$ 5.88	26.70 $\pm$ 6.46	.138*
ภาวะการตั้งครรภ์	2.28 $\pm$ 1.22	2.12 $\pm$ 1.09	.403*
ภาวะเคยคลอด	1.08 $\pm$ 1.13	0.90 $\pm$ 0.97	.279*
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	38.77 $\pm$ 3.82	39.30 $\pm$ 1.48	.196*
น้ำหนักมารดาก่อนคลอด (กิโลกรัม)	66.68 $\pm$ 14.57	67.73 $\pm$ 11.34	.671*
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	22.68 $\pm$ 4.69	22.36 $\pm$ 4.38	.697*
น้ำหนักทารก (กรัม)	3,090.90 $\pm$ 427.62	3,091.80 $\pm$ 383.81	.988**

*Mann-Whitney U test, ** independent t test

ปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดในกลุ่มศึกษาที่ได้รับออกซิโทซิน หลดเลือดดำร่วมกับไมโซพรอสทอล เสียเลือดหลังคลอด เฉลี่ย 218.65 ± 118.92 มิลลิลิตร ส่วนในกลุ่มควบคุม เสียเลือดหลังคลอด เฉลี่ย 292.00 ± 199.34 มิลลิลิตร ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = .005$) ในกลุ่มศึกษา

มีฮิมาโตคริต ที่ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 1.50 ± 2.21 ส่วนในกลุ่มควบคุม มีฮิมาโตคริต ที่ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 2.66 ± 2.70 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = .015$) ดังแสดงเปรียบเทียบตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการศึกษา (1)

ผลการศึกษา	กลุ่มไมโซพรอสทอล (n = 100)	กลุ่มควบคุม (n = 100)	P-value
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
ปริมาณการเสียเลือดหลังคลอด (มิลลิลิตร)	218.65 ± 118.92	292.00 ± 199.34	.005*
ฮิมาโตคริต ก่อนคลอด (ร้อยละ)	36.32 ± 3.30	36.81 ± 3.38	.321*
ฮิมาโตคริต หลังคลอด (ร้อยละ)	34.93 ± 3.32	34.14 ± 3.94	.163*
ฮิมาโตคริต ลดลง (ร้อยละ)	1.50 ± 2.21	2.66 ± 2.70	.015*

* Mann-Whitney U test

กลุ่มที่ได้รับออกซิโทซินทางหลอดเลือดดำร่วมกับไมโซพรอสทอล มีปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดมากกว่า 500 มิลลิลิตร จำนวน 3 ราย ส่วนในกลุ่มควบคุม มีจำนวน 9 ราย ในรายที่ภาวะมดลูกหดตัวไม่ดีต้องได้รับยาเพิ่มการหดตัวของมดลูก (uterotonic agents)

โดยการให้ เมเทอร์จิน หรือมีการเสียเลือดมากจนต้องได้รับเลือดทดแทนนั้น พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p\text{-value} > .05$ ดังแสดงเปรียบเทียบตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลการศึกษา (2)

ผลการศึกษา	กลุ่มไมโซพรอสทอล (n = 100)	กลุ่มควบคุม (n = 100)	P-value
ปริมาณการเสียเลือด (ราย, ร้อยละ)			.137***
> 500 มิลลิลิตร	3	9	
< 500 มิลลิลิตร	97	99	
ได้รับเมเทอร์จิน (ราย, ร้อยละ)			.566***
ได้รับ	5	8	
ไม่ได้รับ	95	92	
ได้รับเลือดทดแทน (ราย, ร้อยละ)			.365***
ได้รับ	1	4	
ไม่ได้รับ	99	96	

*** chi-square test

กลุ่มศึกษา มีอาการข้างเคียงของไมโซพรอสทอลเพียงเล็กน้อย คือ รู้สึกหนาวเล็กน้อยแต่ไม่มีการสั่น จำนวน 3 ราย ไม่มีรายใดมีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย ส่วนกลุ่มควบคุมไม่มีอาการข้างเคียงใดๆ

วิจารณ์

การศึกษาในครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของออกซิโทซินร่วมกับไมโซพรอสทอลและออกซิโทซินอย่างเดียว ในการลดการเสียเลือดภายหลังการคลอดปกติทางช่องคลอด เนื่องจากในภาวะหลังคลอดทันทีนั้น ผู้ป่วยยังคงมีน้ำคาวปลาออกในปริมาณมาก การบริหารยาทางช่องคลอดจึงอาจจะไม่เป็นการเหมาะสม ส่วนการบริหารยาโดยการรับประทานนั้น พบว่ามีอาการข้างเคียงของยาก่อนข้างสูง เช่น มีไข้ หนาวสั่น เป็นต้น จึงได้พิจารณาได้เลือกการบริหารไมโซพรอสทอลทางทวารหนัก ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่า อีกทั้งมีการศึกษาพบว่าการบริหารไมโซพรอสทอลในระยะที่สามของการคลอดสามารถดูดซึมไมโซพรอสทอลได้ดีขึ้น ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากในระยะใกล้คลอด เยื่อบริเวณไส้ตรง (rectal mucosa) มีความชื้นมากขึ้น ทำให้มีการดูดซึมยาเพิ่มมากขึ้น¹¹

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสองกลุ่ม

ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับไมโซพรอสทอลร่วมกับออกซิโทซินทางหลอดเลือดดำ มีปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดเฉลี่ยน้อยกว่า และมีค่าฮีมาโตคริตหลังคลอด ลดลงน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < .05$)

กลุ่มที่ได้รับไมโซพรอสทอลร่วมกับออกซิโทซินทางหลอดเลือดดำ มีจำนวนผู้มีปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดมากกว่า 500 มิลลิลิตร จำนวน 3 ราย ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มี จำนวน 9 ราย กลุ่มควบคุมมีจำนวนผู้ที่ต้องได้รับยาเพิ่มการหดตัวของมดลูกเพื่อลดการสูญเสียเลือดหลังคลอด คือ ได้รับเมเทอร์จิน

เพิ่มเติม มากกว่ากลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมมีจำนวนผู้ต้องได้รับเลือดทดแทนมากกว่ากลุ่มทดลอง แต่พบว่าภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวแตกต่างกันเล็กน้อย ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > .05$)

ซึ่งผลการศึกษาในครั้งนี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Pakniat และคณะ¹³ ที่พบว่า การให้ไมโซพรอสทอลร่วมกับออกซิโทซิน ลดปริมาณการสูญเสียเลือดหลังคลอด เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ออกซิโทซินอย่างเดียว และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงเช่นเดียวกัน

สอดคล้องกับการศึกษาของ Morfaw และคณะ¹⁴ ที่ทำการศึกษาย้อนหลังและศึกษาคนละช่วงเวลา (เนื่องจากปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา) พบว่ากลุ่มที่ได้รับออกซิโทซินร่วมกับไมโซพรอสทอล เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับออกซิโทซินเพียงอย่างเดียว มีภาวะตกเลือดหลังคลอดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio [OR] 0.22, 95% confidence interval [CI] 0.08, 0.59, $p\text{-value} = .003$)

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Fawole และคณะ¹⁵ ที่ศึกษาการให้ไมโซพรอสทอลร่วมกับออกซิโทซิน พบว่าปริมาณการเสียเลือดหลังคลอดลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไมโซพรอสทอลทำให้เกิดไข้และ หนาวสั่นปานกลางถึงรุนแรง

ส่วน Hofmeyr คณะ¹⁶ ศึกษาพบว่าการให้ไมโซพรอสทอลร่วมกับออกซิโทซินหลังคลอด มีประโยชน์เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย และเห็นว่าในสถานที่ซึ่งมีการให้ออกซิโทซินอยู่แล้ว การให้ไมโซพรอสทอลนั้นประโยชน์ที่ได้ อาจจะไม่คุ้มผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในครั้งนี้

จากการที่ได้ทำการศึกษาในครั้งนี้ มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นน้อยมาก ผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มศึกษา ที่ได้รับไมโซพรอสทอล รู้สึกหนาวเล็กน้อย แต่ไม่มีการสั่นหลังจากแก้ไขด้วยการห่มผ้าอาการกัดีขึ้น ไม่มีอาการข้างเคียงอื่นๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ หรือท้องเสีย ส่วนกลุ่มควบคุม ที่ได้รับออกซิโทซินอย่างเดียว ไม่มีอาการข้างเคียงใดๆเลย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการ

บริหารยาทางทวารหนักนั้นระดับยาค่อยๆเพิ่มขึ้น¹² จึงอาจจะมีผลทำให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่าซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่า แม้จะบริหารยาทางทวารหนักก็ตาม ก็ยังพบอาการข้างเคียงต่างๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้^{13,17} เป็นต้น

การศึกษาในครั้งนี้ ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีความเสี่ยงต่อการตกเลือดหลังคลอดต่ำ โดยได้กำหนดเกณฑ์การคัดออกผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการตกเลือดหลังคลอด การเสียเลือดหลังคลอดที่ลดลง อาจจะเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมีแนวโน้มที่จะเสียเลือดน้อยอยู่แล้ว จึงน่าจะได้มีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการตกเลือดหลังคลอดด้วย เพื่อจะได้ครอบคลุมถึงกลุ่มประชากรทั่วไป

สรุป

ไมโซพรอสตอลเหน็บทางทวารหนักเมื่อใช้ร่วมกับออกซิโทซิน มีผลช่วยลดปริมาณการเสียเลือดหลังการคลอดทางช่องคลอด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับออกซิโทซินอย่างเดียว และกลุ่มศึกษา ที่ได้รับไมโซพรอสตอลร่วมกับ ออกซิโทซิน มีอาการข้างเคียงเพียงเล็กน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367:1066–74.
2. AbouZahr C. Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull* 2003;67: 1–11.
3. Prapawichar P, Ratinthorn A, Utriyaprasit K, et al. Maternal and health service predictors of postpartum hemorrhage across 14 district, general and regional hospitals in Thailand. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:172.
4. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, et al. Epidemiology of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:999–1012.
5. Combs CA, Murphy EL, Laros RK. Factors associated with postpartum haemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991;77: 69–76.
6. Sheiner E, Sarid L, Levy A, et al. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum haemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:149–54.
7. Mousa H, Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:595–603.
8. Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N, et al. A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:245–50.
9. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:670–6.
10. Munn MB, Owen J, Vincent R, et al. Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:386–90.
11. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101(5 P): 968–74.

12. Khan RU, El-Refaey H, Sharma S, et al. Oral, Rectal, and Vaginal Pharmacokinetics Obstet Gyn. 2004;103(5):866–70.
13. Pakniat H, Khezri MB. The effect of combined oxytocin–misoprostol versus oxytocin and misoprostol alone in reducing blood loss at cesarean delivery: a prospective randomized double-blind study. J Obstet Gynecol India 2015;65(6):376–81.
14. 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;19:257.
15. Fawole AO, Sotiloye OS, Hunyinbo KI, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of misoprostol and routine uterotonics for the prevention of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet 2011;112(2):107–11.
16. Hofmeyr GJ, Fawole B, Mugerwa K, et al. Administration of 400 mug of misoprostol to augment routine active management of the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet. 2011;112(2):98–102.
17. Parsons SM, Walley RL, Crane JM, et al. Rectal misoprostol versus oxytocin in the management of the third stage of labour. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2007;29:711–18.

