

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและ ภาวะน้ำเดินในครรภ์ก่อนกำหนด (Preterm Labour and Preterm Premature Rupture of Membranes)

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสายฝน ขวาลไพบูลย์, ศาสตราจารย์คลินิก นายแพทย์สุจินต์ กนกพงศ์ศักดิ์

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์, ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์, กรุงเทพมหานคร ๑๐๗๐๐.

บทนำ

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดยังเป็นสาเหตุที่สำคัญของการตายและภาวะทุพพลภาพของทารกแรกคลอดในประเทศที่กำลังพัฒนา โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ ๑๒ ของการคลอดในโรงพยาบาลศิริราช ภาวะทุพพลภาพต่างๆที่พบได้บ่อยหลังคลอด ได้แก่ respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, pulmonary dysplasia และ necrotizing enterocolitis นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพในระยะยาว เช่น cerebral palsy หรือ visual impairment จากการที่ทารกได้รับออกซิเจนเพื่อช่วยในการหายใจเป็นเวลานาน ทารกที่คลอดก่อนกำหนดมากเท่าไรจะยิ่งมีอัตราการเสียชีวิตมากขึ้น^{๑-๓} ดังนั้น จึงมีความสำคัญในการศึกษาถึงสาเหตุ วางแนวทางในการป้องกันและดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้ เพื่อลดจำนวนทารกที่คลอดก่อนกำหนด ภาวะแทรกซ้อนที่พบในทารกแรกคลอดและการตายของทารก

คำนิยาม

๑. ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (pre-term labour) หมายถึงภาวะเจ็บครรภ์คลอดที่เกิดขึ้นในช่วงอายุครรภ์ก่อน ๓๗ สัปดาห์ โดยมีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมอ ๔ ครั้งใน ๒๐ นาที หรือ ๘ ครั้งใน ๑ ชั่วโมง ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกมากขึ้น โดยมีการเพิ่มขยายของปากมดลูกมากกว่า ๑ เซนติเมตร หรือปากมดลูกมีความบางตัวตั้งแต่ร้อยละ ๘๐ ขึ้นไป^๔

๒. ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดคุกคาม (threatened preterm labour) หมายถึงภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนอายุครรภ์ ๓๗ สัปดาห์ โดยมีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย ๑ ครั้ง ทุก ๑๐ นาที โดยใช้เวลาตรวจอย่างน้อย ๓๐ นาที แต่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก

๓. ภาวะเจ็บครรภ์เตือน (False labour pain) หมายถึงอาการเจ็บครรภ์ก่อนอายุครรภ์ ๓๗ สัปดาห์ โดยลักษณะการเจ็บครรภ์ไม่สม่ำเสมอทั้งความแรงและ

ความถี่ และเมื่อนอนพักอาการเจ็บครรภ์จะหายไปได้เอง

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Preterm Labour) อุบัติการณ์

ปี พ.ศ. ๒๕๕๓ ในโรงพยาบาลศิริราชพบอุบัติการณ์การคลอดทารกก่อนกำหนดประมาณร้อยละ ๑๒ ซึ่งประมาณร้อยละ ๓๐ มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า ๒,๐๐๐ กรัม และมีแนวโน้มที่จะสูงขึ้นเรื่อย ๆ เนื่องจากการตั้งครรภ์แฝดที่สูงขึ้น^๔ และมารดามีภาวะแทรกซ้อนทางด้านสูติกรรม เช่นความดันโลหิตสูง ทำให้ต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อนกำหนด

สตรีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด^{๕-๖}

สตรีกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ได้แก่

๑. อายุน้อยกว่า ๑๗ ปี หรือมากกว่า ๓๕ ปี
๒. เศรษฐฐานะทางสังคมไม่ดี
๓. ครรภ์แรก
๔. มีภาวะทุพโภชนาการ
๕. สูบบุหรี่และสารเสพติด เช่น โคเคน เฮโรอีน
๖. ทำงานหนัก
๗. มีภาวะเครียด
๘. ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม เช่น มีประวัติคลอดทารกก่อนกำหนดในครอบครัว
๙. เคยมีประวัติแท้ง หรือคลอดทารกก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน
๑๐. เคยมีประวัติเลือดออกในระหว่างที่ตั้งครรภ์ในอดีต
๑๑. มีภาวะครรภ์แฝด
๑๒. มีประวัติการช่วยการเจริญพันธุ์
๑๓. มีความผิดปกติของมดลูกและปากมดลูก เช่น ภาวะ cervical incompetence
๑๔. มีภาวะน้ำเดินก่อนกำหนด
๑๕. ทารกพิการ
๑๖. มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมในขณะตั้งครรภ์ เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ภาวะ

ความดันโลหิตสูง ครรภ์แฝด น้ำคร่ำน้อยกว่าปกติ หรือภาวะเลือดออกในระหว่างตั้งครรภ์ เป็นต้น

๑๗. การติดเชื้อของระบบสืบพันธุ์ เช่น หนองใน หนองในเทียม bacterial vaginosis เป็นต้น

สาเหตุของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ในภาวะเจ็บครรภ์คลอดปกติจะมีการหลั่งสาร cortisol ออกมาจากต่อมหมวกไตของสตรีตั้งครรภ์และทารกมากขึ้น ส่งผลให้รกสร้างสาร prostaglandin มากขึ้น cortisol ที่มากขึ้นจะไปกระตุ้นเนื้อรกให้สร้างสาร corticotropin releasing hormone (CRH) และ CRH ก็จะไปกระตุ้นต่อมหมวกไตให้สร้างสาร prostaglandin มากขึ้นไปอีก ทำให้เกิดภาวะเจ็บครรภ์คลอดขึ้น^๗

ดังนั้น การคลอดก่อนกำหนดน่าจะมีสาเหตุมาจากการกระตุ้น hypothalamic-pituitary-adrenal axis ของสตรีตั้งครรภ์หรือทารกก่อนกำหนด^{๘-๙} ซึ่งอาจจะเกิดการติดเชื้อ มดลูกได้รับอุบัติเหตุ มีเลือดออกบริเวณเนื้อรก เป็นต้น

การทำนายภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

สามารถทำได้จากการซักประวัติสตรีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด การประเมินสภาพของปากมดลูก การตรวจวัดการหดตัวของมดลูก และการตรวจสารชีวเคมี fetal fibronectin จากสิ่งคัดหลั่งที่บริเวณปากมดลูก

การประเมินสภาพของปากมดลูก

ปากมดลูกมีลักษณะคล้ายรูปกระสวย ส่วนประกอบส่วนใหญ่เป็น fibrous tissue ถึงร้อยละ ๙๐ มีส่วนน้อยที่เป็น collagen tissue เพียงร้อยละ ๑๐ สัดส่วนของ fibrous จะลดลงเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากสาร prostaglandins และ chemokine interleukin-8 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ปากมดลูก

ปัจจุบันมีการใช้อัลตราซาวด์ในการวัดความยาวของปากมดลูก โดยพบว่าปากมดลูกมีความยาวเฉลี่ยที่อายุครรภ์ ๑๔-๒๒ และ ๒๒-๓๔ สัปดาห์ ที่ค่า ๓๕-๔๐ และ ๓๕ มิลลิเมตร ตามลำดับ ดังนั้นถ้าพบความยาวที่

ลดน้อยกว่า ๒๕ มิลลิเมตรและปากมดลูกมีรูปร่างที่เปลี่ยนแปลงไป ก็จะใช้เป็นตัวทำนายอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้^{๑๐}

เทคนิคการวัดความยาวของปากมดลูกด้วยอัลตราซาวด์ทางช่องคลอด

๑. ถ่ายยีสสภาวะก่อนทำการตรวจ
๒. ให้คนไข้อยู่ในท่า lithotomy ทำความสะอาดบริเวณอวัยวะเพศสตรีตั้งครรภ์ก่อนตรวจด้วยอัลตราซาวด์
๓. คลุมหัวตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดด้วยถุงยางอนามัย ใส่หัวตรวจทางช่องคลอด หมุนหัวตรวจเพื่อให้ได้เห็นภาพตามแนว sagittal ของปากมดลูกโดยให้เห็นกระเพาะปัสสาวะอยู่ด้านหน้า

๔. จะต้องเห็น internal cervical os, cervical canal และ external cervical os ซึ่งภาพของปากมดลูกควรกินเนื้อที่ ๑/๓ ของจอ

๕. เมื่อได้ภาพที่ชัดเจนแล้วจะต้องถอยหัวตรวจออกมาแล้วใส่เข้าไปใหม่จนได้ภาพที่ชัดเจนอีกครั้ง ทั้งนี้เป็นเทคนิคเพื่อหลีกเลี่ยงการกดปากมดลูกที่มากเกินไป

๖. ให้วัดความยาวของปากมดลูกจาก external os ไปยัง internal os ตามแนวความยาวของ cervical canal

๗. ควรทำการวัดอย่างน้อย ๓ ครั้งเพื่อป้องกันความผิดพลาด โดยเอาระยะทางที่สั้นที่สุดจากการวัด

การตรวจสารชีวเคมี fetal fibronectin

Fetal fibronectin เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวเคมี สำหรับการทำนายอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เป็นสารไกลโคโปรตีน ซึ่งสร้างมาจาก hepatocyte, endothelial cell และ fetal amnion ซึ่งในช่วงที่มีการตั้งครรภ์สารนี้จะทำหน้าที่คล้ายตัวยึดชั้น chorion ให้ติดกับผนังในโพรงมดลูก เมื่อใกล้คลอดสารนี้จะเกิดภาวะสลายตัว (glycosylation) เพื่อเตรียมคลอด ทำให้ชั้น chorion แยกตัวออกจากผนังโพรงมดลูกหรือชั้น decidual เพื่อเตรียมคลอด^{๑๑} การตรวจนี้สามารถทำได้โดยการเก็บตัวอย่างของมูกที่ปากช่องคลอดหรือในช่องคลอด ตั้งแต่อายุครรภ์ ๒๔ สัปดาห์เป็นต้นไป โดยจะต้องเก็บตัวอย่างก่อนทำการ

ตรวจภายใน เพราะการปนเปื้อนจากสบู ยาฆ่าเชื้อจะทำให้เกิดความผิดพลาดในการแปลผลได้ และไม่ควรตรวจหลังมีเพศสัมพันธ์ ๒๔ ชั่วโมงโดยใช้ swab หมุนรอบแกนบริเวณ posterior fornix ประมาณ ๑๐ วินาที เพื่อให้ swab ทำการดูดซับสิ่งคัดหลั่ง แล้วจึงนำ swab มาใส่ในหลอดทดลองที่มี buffer แล้วผสมเข้ากับ buffer ให้แรงพอประมาณ ๑๐-๑๕ วินาที จากนั้นนำสารละลายที่ได้ไปตรวจสอบหาสาร fetal fibronectin ต่อไป

ค่า fetal fibronectin ที่มากกว่า ๕๐ ng/mL ถือว่าให้ผลบวก วิธีนี้มีค่าความไวและความจำเพาะสูง ซึ่งแนะนำให้ตรวจเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากวิธีทดสอบยังมีราคาแพง และยังคงช่วยลดการรักษาที่ไม่จำเป็นลงไป^{๑๒}

การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด^{๑๓}

การป้องกันมีหลายวิธี บางวิธีสามารถใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่บางวิธีไม่ควรนำมาใช้ดังจะกล่าวต่อไป

วิธีที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด^{๑๔}

๑. Progesterone ช่วยลดการคลอดก่อนกำหนดได้ The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)^{๑๕} แนะนำให้ใช้ progesterone ในมารดาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการคลอดก่อนกำหนด เช่น เคยมีประวัติการคลอดก่อนอายุครรภ์ ๓๗ สัปดาห์

๒. หยุดสูบบุหรี่ จะช่วยลดภาวะรกเกาะต่ำ รกลอกตัวก่อนกำหนด และภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ได้ ซึ่งล้วนแต่เป็นสาเหตุของการคลอดก่อนกำหนด

๓. หลีกเลี่ยงการใช้สารเสพติดและแอลกอฮอล์

๔. ลดอัตราการตั้งครรภ์แฝดจากเทคโนโลยีที่ช่วยในการมีบุตรยาก

๕. การเย็บผูกปากมดลูก^{๑๖} จะลดโอกาสเสี่ยงต่อการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในช่วงอายุครรภ์ ๓๓ สัปดาห์ลงประมาณร้อยละ ๒๕ และลดการแท้งในไตรมาสที่ ๒ ลงได้ จะมีประโยชน์มากในสตรีที่มีภาวะแท้งหรือคลอดก่อนกำหนดติดต่อกันตั้งแต่ ๓ ครั้งขึ้นไป ซึ่งมีสาเหตุมาจาก cervical incompetence เชื่อว่าการใช้ cerclage pessary ใส่ไว้ที่ปากมดลูกและเอาออกใน



ตารางที่ ๑. การทำนายภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยงต่ำโดยใช้การตรวจวัดความยาวของปากมดลูกและการตรวจสารชีวเคมี fetal fibronectin^{๓๒}

	Cervical length ≤ 25 mm (%)	Fetal fibronectin (%)	Both tests (%)
Positive test result	8.5	3.6	0.5
Sensitivity	39	23	16
Specificity	92.5	97	99.5
Positive predictive value	14	20	50
Negative predictive value	98	98	94.4

ช่วงใกล้คลอดจะช่วยป้องกันภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้โดยไม่ต้องผ่าตัด^{๓๒}

๖. หลีกเลี่ยงการทำงานที่หนักมากเกินไป

๗. รับประทานอาหารให้ครบ ๕ หมู่ หลีกเลี่ยงภาวะ malnutrition ซึ่งเป็นสาเหตุของการคลอดก่อนกำหนด จาก Cochrane Review พบว่าไม่มีวิตามิน เกลือแร่ หรือสารโปรตีนเฉพาะตัวใดที่ช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้^{๓๖}

๘. รักษาอาการติดเชื้อ โดยเฉพาะภาวะ asymptomatic bacteriuria, bacterial vaginosis, group B streptococcus ซึ่งควรได้รับการรักษาเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

๙. การวัด cervical length แต่ไม่แนะนำให้ใช้การวัดนี้ทุกรายในการทำนายมารดาที่ไม่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ส่วน fetal fibronectin (fFN) ใช้ในการประเมินภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ดี แต่มีข้อเสียคือการเก็บตัวอย่างตรวจที่ต้องใช้การตรวจภายใน

วิธีที่ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด^{๓๖}

๑. การวัดการหดตัวของมดลูก ไม่มีประโยชน์ในการลดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แต่กลับทำให้เพิ่ม obstetric intervention และค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น

๒. Bed rest ช่วยในการเพิ่ม placental blood flow ส่งผลให้น้ำหนักตัวทารกในครรภ์เพิ่มขึ้น แต่ไม่ช่วยลดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

๓. การให้ยาป้องกันการหดตัวของมดลูก

แม้ว่าจะมีรายงานว่า การให้ยาในกลุ่ม beta mimetic ไม่มีประโยชน์ในการป้องกันการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แต่ทางโรงพยาบาลศิริราชเริ่มมีการศึกษาถึงยาในกลุ่ม nifedipine ซึ่งมีรายงานว่า มีประโยชน์ในการยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดได้ดี การให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก ไม่สามารถใช้ได้เกิน ๗ วัน หลังจากนั้นแล้วจะทำให้มีความเสี่ยงต่อภาวะข้างเคียงของยา ดังจะได้กล่าวต่อไป

๔. การให้ยาปฏิชีวนะในมารดาโดยที่ไม่ทราบการติดเชื้อที่ชัดเจน ไม่ช่วยในการป้องกันการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด^{๓๗}

๕. การเพิ่มระดับมาตรฐานการดูแลในช่วงฝากครรภ์ เช่น การให้ความรู้มารดาเรื่องการเจ็บครรภ์คลอด การนัดมาฝากครรภ์ทุกสัปดาห์ในช่วงอายุครรภ์ ๒๐-๒๔ สัปดาห์ ไม่ได้ป้องกันการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

๖. ยังไม่มีการให้แนวทางในการประเมินความเสี่ยงของอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดอย่างชัดเจน

การยับยั้งการคลอดก่อนกำหนด

การยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด มีวัตถุประสงค์เพื่อยืดระยะเวลาในการคลอดออกไป มีประโยชน์หลายอย่าง เช่น เพื่อให้ steroid ออกฤทธิ์ในการป้องกันภาวะ respiratory distress syndrome (RDS) ในทารกแรกคลอดได้เต็มที่ และสามารถประวิงเวลาเพื่อส่งต่อมารดาไปยัง tertiary care ที่สามารถให้การดูแลรักษาทารกคลอดก่อนกำหนดได้ และยังช่วยยืดระยะเวลาในการตั้งครรถ์ออกไปเพื่อรักษาโรคทางศัลยกรรมหรืออายุรกรรม เช่น ไส้ติ่งอักเสบ และกรวยไตอักเสบ เป็นต้น



Steroid ยังมีบทบาทในการป้องกันภาวะ intraventricular hemorrhage (IVH) และ necrotizing enterocolitis (NEC) ด้วย โดยยาจะเริ่มออกฤทธิ์เต็มที่หลังจากให้ dose แรก ประมาณ ๑๘ ชั่วโมง และสูงสุดในช่วง ๔๘ ชั่วโมงหลังจากให้ยา^{๔๔}

หลักในการยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด^{๔๕}

ปัจจุบันไม่มี guidelines ที่แน่นอนที่กำหนดเวลาในการเริ่มให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกโดยทั่วไปจะเริ่มใช้ยาในการยับยั้งการหดตัวของมดลูก เมื่อมีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมอ ๔ ครั้งใน ๒๐ นาที หรือ ๘ ครั้งใน ๖๐ นาที ร่วมกับมีการเปิดช่องปากมดลูกมากกว่า ๑ เซนติเมตร และการบางตัวของมดลูกน้อยกว่า ๘๐ ในช่วงอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์ ส่วนอายุครรภ์ที่น้อยที่สุดในการยับยั้งการหดตัวของมดลูก ยังเป็นข้อถกเถียงกัน ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ ๓๔ สัปดาห์ขึ้นไป จะมีภาวะ perinatal mortality และ morbidity ค่อนข้างต่ำ จึงไม่แนะนำให้ยับยั้งการคลอดในช่วงอายุครรภ์นี้

ข้อห้ามในการให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก

๑. ทารกในครรภ์มีความผิดปกติ
 ๒. ทารกมีความพิการรุนแรงที่ไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้
 ๓. การเต้นของหัวใจทารกผิดปกติ
 ๔. ทารกมีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์
 ๕. มีภาวะ chorioamnionitis
 ๖. มารดามีภาวะเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดที่ไม่สามารถควบคุมได้
 ๗. ภาวะครรภ์เป็นพิษ
- บางครั้ง ถ้าตรวจพบว่าทารกมีความสมบูรณ์ของปอดดีก่อนอายุครรภ์ ๓๔ สัปดาห์ ก็ควรให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก เพราะทารกยังมีความเสี่ยงต่อภาวะ intraventricular hemorrhage, sepsis และ hyperbilirubinemia ได้ การยับยั้งการหดตัวของมดลูกจะมีประสิทธิภาพน้อยลงเมื่อปากมดลูกเปิดมากกว่า ๓-๔

เซนติเมตรแล้ว และเมื่อมีการติดเชื้อในโพรงมดลูก ในทางตรงกันข้ามการใช้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกกลับจะทำให้เกิดภาวะ morbidity และ mortality สูง^{๔๖}

การนอนพัก การให้สารน้ำ และยาบรรเทาอาการปวด^{๔๗}

ไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนว่าวิธีการดังกล่าวมีประโยชน์หรือใช้ป้องกันภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้

Beta-adrenergic receptor agonists^{๔๘-๕๐}

ได้แก่ ยา Ritodrine และ Terbutaline โดยยาทั้งสองตัวมีกลไกการออกฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อมดลูกคลายตัว ช่วยยืดระยะเวลาในการคลอด และลดอัตราการคลอดทารกก่อนกำหนด และทารกน้ำหนักตัวน้อย

สำหรับอาการข้างเคียงของมารดาหลังได้รับยา จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้น ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง หัวใจเต้นเร็ว และใจสั่นได้ นอกจากนี้ยังพบภาวะ pulmonary edema ได้ ซึ่งจะต้องมีการควบคุมสารน้ำที่ให้อย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันภาวะน้ำเกิน นอกจากนี้ยังต้องระมัดระวังภาวะ hypokalemia, hyperglycemia และภาวะ lipolysis ที่อาจเกิดจากยาด้วย^{๕๑}

นอกจากนี้ยายังสามารถผ่านรก ส่งผลให้ทารกมีหัวใจเต้นเร็ว ทารกแรกคลอดมีภาวะ hypoglycemia ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะ fetal hyperinsulinemia ซึ่งถูกกระตุ้นจากมารดาที่มีภาวะ hyperglycemia จากยา

ข้อห้ามใช้

มารดาที่มีภาวะโรคหัวใจ โรคธัยรอยด์ หรือเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ ไม่ควรเลือกใช้ยาดังนี้ เว้นเสียแต่ว่าจะควบคุมโรคได้ดี อย่างไรก็ตามการใช้ยาจะต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่จะได้รับจากยาเป็นหลักด้วย

ขนาดยา

การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ เริ่มต้นให้ขนาด ๒.๕-๕ ไมโครกรัมต่อนาที และสามารถเพิ่มขนาดได้ถึง



๒.๕-๕ ไมโครกรัมต่อนาที ทุก ๆ ๒๐-๓๐ นาที ขนาดยาสูงที่สุดที่ได้คือ ๒๔ ไมโครกรัมต่อนาที หรือจนกว่าจะไม่มี การหดตัวของมดลูก จากนั้นก็ลดขนาดยาลงประมาณ ๒.๕-๕ ไมโครกรัมต่อนาทีจนมดลูกไม่มีการหดตัว

นอกจากนี้ ยังสามารถบริหารยาโดยฉีดเข้าได้ ผิวหนังในขนาด ๐.๒๕ มิลลิกรัม ทุก ๒๐-๓๐ นาที ได้ถึง ๔ ครั้ง หรือจนมดลูกไม่มีการหดตัว ควรหยุดยาเมื่อ อัตราการเต้นของหัวใจมารดาสูงเกิน ๑๒๐ ครั้งต่อนาที เมื่อมดลูกไม่มีการหดตัวแล้ว ให้ฉีดต่ออีก ๓-๔ ครั้ง และหยุดยาเมื่อไม่มีการหดตัวของมดลูกเป็นเวลา ๒๔ ชั่วโมง

สรุป

Beta-adrenergic receptor agonists ช่วยยับยั้ง การคลอด ลดความถี่ของการคลอดก่อนกำหนด แต่ไม่ได้ ลดอัตราตายของทารกแรกคลอด โดยระหว่างการใช้ยา จะต้องติดตามปริมาณสารน้ำที่เข้าออกในร่างกาย และ อาการแสดงของมารดาในช่วงให้ยา โดยเฉพาะการหายใจ อาการเจ็บหน้าอก และอัตราการเต้นของหัวใจ ตรวจเลือด คุ้ระดับกลูโคสและโปแตสเซียม เนื่องจากอาจจะเกิดภาวะ hyperglycemia และ hypokalemia ได้ และห้ามใช้ยาใน มารดาที่มีโรคหัวใจ ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ และเบาหวาน ที่ควบคุมไม่ได้

Magnesium sulfate^{๒๔}

ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของมดลูก ซึ่งยาตัวนี้ จะมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonists ภาวะแทรกซ้อนของมารดาหลังได้รับ ยาตัวนี้ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบหลังได้รับยา ความดัน โลหิตลดลง เนื่องจากหลอดเลือดมีการขยายตัว อาการ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ตาพร่า ใจสั่น นอกจากนี้ยัง อาจจะมีอาการเจ็บหน้าอกได้ถ้าเกิดภาวะ pulmonary edema ร่วมด้วย

เมื่อระดับ serum magnesium มีค่า 8-10 mEq/L จะทำให้ deep tendon reflex หายไป เริ่มกดการ หายใจที่ระดับยาในเลือด 20-25 mEq/L และหัวใจหยุด เต้นที่ระดับ 20-25 mEq/L

นอกจากนี้ ยายังสามารถผ่านรกส่งผลให้อัตรา การเต้นของหัวใจทารกช้าลง และมี variability ลดลงด้วย

ข้อห้ามใช้

ในมารดาที่มีภาวะ myasthenia gravis และ โรคกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ ยาจะถูกขับโดยไต ดังนั้นผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ อาจเกิดภาวะ magnesium toxicity ได้ แม้ให้ยาในขนาดปกติ ดังนั้น จะต้องมีการตรวจติดตามทางคลินิก โดยต้องตรวจพบ patellar reflex เสมอ อัตราการหายใจต้องไม่ต่ำกว่า ๑๒ ครั้งต่อนาที และปริมาณปัสสาวะต้องไม่ต่ำกว่า ๑๐๐ ลูกบาศก์เซนติเมตรใน ๔ ชั่วโมง จึงจะให้ยาต่อไปได้ เมื่อเกิดภาวะ toxicity ขึ้น สามารถแก้ไขได้โดยการให้ยา calcium gluconate ๑ กรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

ขนาดยา

สามารถเริ่มด้วยขนาด loading dose ๔-๖ กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ในเวลา ๒๐ นาที และตามด้วย maintenance dose ๒-๔ กรัมต่อชั่วโมง ปรับขนาดยาตาม การบีบรัดตัวของมดลูก และควรเจาะเลือดคุ้ระดับ serum magnesium เป็นระยะ ขนาดยาที่สูงก็จะมีผลต่อ perinatal mortality มาก

สรุป

ยังไม่มีข้อสรุปว่ายาตัวนี้มีผลในการยืดระยะ เวลาการคลอด แม้ว่าจะใช้กันอย่างกว้างขวางในอเมริกา และยังไม่มียาข้อมูลเปรียบเทียบการใช้ยา magnesium sulfate กับยาตัวอื่น ดังนั้นจึงไม่ควรนำ magnesium sulfate มาใช้ในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกเป็น ชนิดแรก^{๒๖}

Nifedipine^{๒๗-๒๘}

ออกฤทธิ์ยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียม ซึ่ง ทำให้ free calcium ในเซลล์ลดลงส่งผลให้กล้ามเนื้อ มดลูกคลายตัว จากการศึกษาพบว่า Nifedipine ซึ่งเป็น ยาที่ใช้มากที่สุดในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกมี ประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ Ritodrine ในการยืดระยะเวลา การคลอด และยังมีผลข้างเคียงต่อมารดาน้อย

นอกจากนี้ยังทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อทารกแรกคลอด เช่น ภาวะ respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis และ intraventricular hemorrhage น้อยลงด้วย

- neonatal respiratory distress syndrome (RR 0.63; 95% CI 0.46 to 0.88),
- necrotising enterocolitis (RR 0.21; 95% CI 0.05 to 0.96),
- intraventricular haemorrhage (RR 0.59 95% CI 0.36 to 0.98)
- neonatal jaundice (RR 0.73; 95% CI 0.57 to 0.9)

จากรายงานการศึกษา meta-analysis พบว่า Nifedipine มีประสิทธิภาพเหนือกว่า beta-mimetics ในการยืดระยะเวลาการคลอดออกไปอย่างน้อย ๔๘ ชั่วโมง^{๓๔}

เนื่องจากยามีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดส่วนปลาย จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงในมารดา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ร้อนวูบวาบ ปวดศีรษะ และใจสั่นได้บ้าง ส่วนทารกในครรภ์ยังไม่พบผลข้างเคียงที่ชัดเจน

ยา nifedipine จะมีระดับสูงสุดในกระแสเลือด ๒๐-๓๐ นาที หลังรับประทาน มี half-life ๑-๑.๕ ชั่วโมง ยาจะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและลดความต้านทานของหลอดเลือดปลายทางลงไป ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในสตรีที่รับประทานยา คือ อาการหน้าแดง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน อาการใจสั่น ไม่ควรใช้ในสตรีที่มีโรคตับ ความดันโลหิตต่ำ โรคหัวใจ และภาวะ aortic stenosis ยังไม่พบภาวะแทรกซ้อนต่อทารกในครรภ์

การบริหารยา^{๓๕-๓๘}

ให้เริ่มด้วยขนาด ๒๐ มิลลิกรัมทางปาก เข้าได้ทุก ๓๐ นาที จนถึง ๖๐ มิลลิกรัมใน ๙๐ นาที จากนั้นให้ทาน ๒๐ มิลลิกรัม ทุก ๘ ชั่วโมง โดยตรวจวัดความดันชีพจร และอัตราการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์ การบีบรัดตัวของมดลูกทุก ๑๕ นาที จำนวน ๒ ครั้งหลังการให้ยาครั้งแรก และก่อนให้ยาครั้งต่อไป ควรควบคุมความดันไม่ให้ต่ำกว่า ๑๐๐/๖๐ มิลลิเมตรปรอท และชีพจรไม่ให้มากกว่า ๑๒๐ ครั้งต่อนาที

ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน ๑๒๐ มิลลิกรัมต่อวัน

หลังจากบริหารยา ๗๒ ชั่วโมง สามารถเปลี่ยนยาในรูปแบบ long acting nifedipine (Adalat OROS)^(R) ๓๐-๖๐ มิลลิกรัมทางปากต่อวัน หรือทานรูปแบบเดิมจนถึงอายุครรภ์ ๓๔ สัปดาห์

ข้อควรระวัง

ห้ามใช้ยา nifedipine ร่วมกับ salbutamol และ magnesium sulfate เพราะจะมีผลต่อระบบหลอดเลือดหัวใจสูง

การบริหารยา nifedipine ในโรงพยาบาลศิริราช

การบริหารยา Nifedipine short acting ซึ่งเป็นยาในรูปแบบเดิม ให้บริหารตามข้อแนะนำในการใช้ยา Nifedipine ดังกล่าวข้างต้น

เนื่องจากปัจจุบันโรงพยาบาลศิริราชได้นำยาในรูปแบบ Nifedipine SR (SR=sustained release) มาใช้ยา nifedipine SR อยู่ในรูปแบบยาเม็ดที่มีการปลดปล่อยแบบ sustain-release tablet ขนาด ๒๐ มิลลิกรัม หรือ long acting^{๓๙} nifedipine เป็น vasodilator จัดอยู่ในกลุ่ม calcium channel antagonist มีฤทธิ์ antianginal และ antihypertensive effects กลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้งการผ่านของ calcium ions เข้าสู่เซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้ระดับของ calcium ภายในเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดลดลง ซึ่งมีผลยับยั้งการกระตุ้นของเอนไซม์ ATPase ที่ทำให้เกิด myofibril contraction ดังนั้นจึงทำให้เกิดการขยายตัวของ coronary และ peripheral arteries มีข้อบ่งใช้รักษาโรค hypertension, chronic stable angina, และ variant angina^{๔๐} และเริ่มนำมาใช้ในการยับยั้งการหดตัวของมดลูก โดยที่ Nifedipine SR เป็นยาที่ห้ามหักแบ่ง บด เคี้ยว หรือทำให้เม็ดยาแตก เนื่องจากการหักแบ่ง บด เคี้ยว หรือทำให้เม็ดยาแตก ทำให้คุณสมบัติในการปลดปล่อยตัวยาละเอียด และอาจเกิดอาการข้างเคียงที่เป็นอันตรายจากยาได้^{๔๑} ยาจะมีระดับสูงสุดในกระแสเลือด ๙๐ นาที หลังรับประทาน มี



half-life 5.67 ± 1.5 ชั่วโมง

เนื่องจากโรงพยาบาลศิริราช ยังไม่มีประสบการณ์หรือรายงานการใช้ยา nifedipine ในกลุ่ม SR ในการยับยั้งการคลอด ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพ และแนวทางในการบริหารยาในการยับยั้งการคลอดในโรงพยาบาลศิริราชต่อไป

ในโรงพยาบาลศิริราช แนะนำให้ใช้ยา nifedipine SR ขนาด ๒๐ มิลลิกรัม ทุก ๔-๕ นาที จำนวน ๒ ครั้ง จนครบ ๙๐ นาที หลังจากนั้นให้บริหารยาทุก ๑๒ ชั่วโมง หลังจากยับยั้งการคลอดได้แล้ว

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยานี้ในผู้ที่มีอาการแพ้ยา หรือมีภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว การใช้ยา Nifedipine ควบคู่กับ magnesium sulfate จะทำให้การหายใจถูกกดได้มาก

สรุป

ขนาดยาที่ให้คือ ๒๐ มิลลิกรัมทางปาก เข้าได้ทุก ๓๐ นาที จนถึง ๖๐ มิลลิกรัมใน ๙๐ นาที จากนั้นให้ทาน ๒๐ มิลลิกรัม ทุก ๔ ชั่วโมง สำหรับยาในรูปแบบ sustained released จำเป็นต้องมีการศึกษาถึงการปรับยาต่อไป Nifedipine มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่ม magnesium sulfate และ beta-adrenergic agonist

Oxytocin receptor antagonists (tractocile, atosiban)

จากการศึกษาพบว่ามียากลุ่ม oxytocin receptor antagonists (tractocile, atosiban) ซึ่งใช้ได้ผลดีมากในการยับยั้งการหดตัวของมดลูก^{๓๓}

จาก Cochrane review ปี ๒๐๐๖ พบว่ายา atosiban ในการนำมาใช้ยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายของทารกในช่วง ๑๒ เดือนหลังคลอด และการคลอดทารกน้ำหนักตัวน้อยกว่า ๑,๕๐๐ กรัม^{๓๔}

Indomethacin^{๓๕}

ให้ผลในการยับยั้งการหดตัวของมดลูก

ใกล้เคียงกับ beta-agonist และ magnesium sulfate ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วภายหลังรับประทานภายใน ๑-๒ ชั่วโมง โดยให้รับประทานขนาด ๕๐ มิลลิกรัม แล้วตามด้วยยารับประทานในขนาด ๒๕ มิลลิกรัมทุก ๔-๖ ชั่วโมงเป็นเวลา ๔๘ ชั่วโมง การใช้ยานี้ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์มากกว่า ๓๒ สัปดาห์จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ premature closure ductus arteriosus และ oligohydramnios ได้

ภาวะแทรกซ้อนของ indomethacin ต่อสตรีตั้งครรภ์

พบภาวะแทรกซ้อนของสตรีตั้งครรภ์ค่อนข้างน้อย อาจมีเพียงอาการคลื่นไส้ เลือดออกในกระเพาะอาหาร เกร็ดเลือดต่ำ มักไม่มีผลต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ

ภาวะแทรกซ้อนของ indomethacin ต่อทารก

ในทารกที่มีอายุครรภ์มากกว่า ๓๒ สัปดาห์ จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะ ductal constriction, pulmonary hypertension และ necrotizing enterocolitis ได้

ข้อห้ามต่อการใช้ยา Indomethacin

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความผิดปกติของไตและตับ โรคกระเพาะอาหาร ภาวะหอบหืด และการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ

ยาปฏิชีวนะ

แม้ว่าการติดเชื้อจะเป็นสาเหตุหนึ่งของการคลอดก่อนกำหนดแต่ผลของการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษายังไม่ชัดเจน จาก Cochrane Review ไม่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะในการดูแลรักษาการคลอดก่อนกำหนดที่ถุงน้ำคร่ำยังไม่แตก^{๓๖-๓๗} เพราะประโยชน์ที่ได้ยังไม่ชัดเจน แม้ว่ายาปฏิชีวนะจะช่วยยืดระยะเวลาการคลอดได้เล็กน้อย และมีผลต่อทารกแรกคลอดน้อยมาก

สรุป

ไม่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะควบคู่กับยา



การหดตัวของมดลูก เพื่อยืดระยะเวลาการคลอด ในกรณีการคลอดก่อนกำหนดที่ถุงน้ำคร่ำยังไม่แตก

การใช้สเตียรอยด์ในสตรีที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด^{๓๔}

การให้สเตียรอยด์ในสตรีที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด จะช่วยลดอัตราการตายของทารกแรกคลอดและภาวะ respiratory distress syndrome (RDS) ซึ่งส่งผลให้อัตราการใช้สาร surfactant ลดลง ความรุนแรงของ RDS ลดลง และช่วยลดภาวะ intraventricular hemorrhage

The National Institutes of Health (NIH)^{๓๕}, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)^{๓๖} และ Royal College of Medicine^{๓๗} ต่างก็แนะนำให้ใช้สเตียรอยด์ในสตรีที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อน ๓๔ สัปดาห์ ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

กลไกการออกฤทธิ์^{๓๘}

สเตียรอยด์ทำให้การทำงานของปอดทารกในครรภ์สมบูรณ์ โดยออกฤทธิ์ต่อโครงสร้างของเซลล์ปอด (pneumocytes type I และ II) ทำให้ผนังเซลล์บางตัวลง และเพิ่มเนื้อที่แลกเปลี่ยน gas ระหว่างเซลล์ ส่งผลให้ปอดมีความจุมากขึ้น นอกจากนี้ยังควบคุมการทำงานของเอนไซม์ในเซลล์ pneumocyte type II ให้กระตุ้นการสร้างสาร phospholipid ซึ่งเป็นสารต้นแบบของการสร้างสาร surfactant ต่อไป

ประสิทธิภาพของสเตียรอยด์ ทางคลินิก^{๓๙}

จากการศึกษาพบว่าสเตียรอยด์จะมีประสิทธิภาพสูงสุดเมื่อให้ไปแล้ว ๔๘ ชั่วโมงและไม่เกิน ๗ วัน โดยให้ในช่วงระหว่างอายุครรภ์ ๒๖-๓๒ สัปดาห์ โดยจะมีผลในการลดภาวะ RDS, IVH, NEC และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้ถึงร้อยละ ๕๐

ชนิดของสเตียรอยด์^{๔๐}

มี ๒ ชนิด ได้แก่

Betamethasone (ให้ขนาด ๑๒ มิลลิกรัม ๒ ครั้ง ห่างกันครั้งละ ๒๔ ชั่วโมง)

Dexamethasone (ให้ขนาด ๖ มิลลิกรัม ๔ ครั้ง ห่างกันครั้งละ ๑๒ ชั่วโมง)

ทั้ง ๒ ชนิด บริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งขนาดดังกล่าวใช้ในการป้องกันภาวะ RDS ในทารกแรกคลอด เนื่องจากเพียงพอในการกระตุ้น corticosteroid receptors ของเนื้อเยื่อปอดของทารกในครรภ์ การให้ขนาดที่สูงหรือต่ำกว่านี้ไม่มีประโยชน์ ในทางตรงกันข้าม อาจจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่า

๑. Betamethasone

จับกับโปรตีนในกระแสเลือด เฉพาะตัวอิสระเท่านั้นที่ออกฤทธิ์ ระยะครึ่งชีวิตของ betamethasone ประมาณ ๓๕-๕๔ ชั่วโมง และจะมีระดับยาในกระแสเลือดสูงประมาณร้อยละ ๒๐ ของปริมาณยาที่ฉีด หลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อไปแล้ว ๑ ชั่วโมง

๒. Dexamethasone

ออกฤทธิ์เร็วและระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ดังนั้นจึงต้องบริหารยาดีกว่า betamethasone การให้ยาหลาย courses ในทารก preterm จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ cystic periventricular leukomalacia เมื่อเทียบกับ betamethasone ดังนั้นหลายสถาบันจึงแนะนำให้ใช้ยา betamethasone มากกว่า dexamethasone เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงดังกล่าว

อายุครรภ์ที่เหมาะสมสำหรับการบริหารยา^{๔๑}

การให้สเตียรอยด์ ในช่วงอายุครรภ์ ๒๙-๓๔ สัปดาห์ จะช่วยลดอุบัติการณ์ของภาวะ RDS และอัตราการตายของทารกในครรภ์ แต่ในช่วงอายุครรภ์ ๒๔-๒๘ สัปดาห์ ยาไม่ได้ช่วยลดภาวะ RDS แต่จะลดความรุนแรงของภาวะ RDS อุบัติการณ์ของ IVH และอัตราการตายของทารก

การให้ยาในช่วงอายุครรภ์ก่อน ๒๔ สัปดาห์ มีการศึกษากันน้อย เนื่องจากทารกมีการพัฒนาของปอดน้อยมากในช่วงนี้ ส่วนการให้ยาในช่วงอายุครรภ์มากกว่า ๓๔ สัปดาห์ก็มีประโยชน์น้อยเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อ RDS และ IVH น้อย และอัตราการตายของทารกน้อยมาก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้สเตียรอยด์ในช่วงอายุครรภ์ก่อน ๒๔ สัปดาห์ และหลัง ๓๔ สัปดาห์ ไม่มีข้อมูลที่สนับสนุน



เรื่องการลดปัญหา RDS แต่กลับจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการพัฒนาของสมอง เนื่องจากช่วงนี้สมองจะมีการแบ่งตัวและการเจริญมากแล้ว

ระยะเวลาหลังบริหารยาจนถึงระยะคลอด^{๓๖}

จากการศึกษา พบว่ายาจะเริ่มออกฤทธิ์ในช่วงเวลา ๖ ชั่วโมงหลังฉีด และออกฤทธิ์สูงสุดในช่วง ๔๘ ชั่วโมงหลังฉีด ถึงแม้ว่าจะได้รับยาไม่ครบตามปริมาณที่แนะนำแต่ก็ควรให้ เพราะจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ดังกล่าวได้มากกว่าไม่ให้ยา^{๓๖}

การบริหารยาโดยวิธีอื่น ๆ

ไม่พบว่าการเพิ่มขนาดยา ความถี่ของการให้ยา หรือการบริหารยาดังวิธีอื่น ๆ เช่น การกินหรือการฉีดเข้าหลอดเลือด จะมีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อมารดาและทารกในครรภ์มากกว่า

๑. การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ทำให้ระดับยาในเลือดมารดาและทารกสูงขึ้นทันที แต่ไม่ช่วยให้ระดับยาอยู่ในกระแสเลือดทารกนานพอที่จะออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปอดได้

๒. การบริหารยาโดยการรับประทาน จากการศึกษาค้นคว้า พบว่า การบริหารยาโดยการรับประทานจะเพิ่มอัตราการเกิด IVH และ sepsis สูงขึ้น โดยที่ปัญหา RDS ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับการบริหารยาเข้ากล้ามเนื้อ ดังนั้นจึงไม่ควรบริหารยาโดยการรับประทาน

ในกรณีที่ไม่มียา betamethasone และ dexamethasone สามารถใช้ยา hydrocortisone ในขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม โดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำทุก ๑๒ ชั่วโมง จำนวน ๔ ครั้งได้^{๓๗} แต่มีประสิทธิภาพค่อนข้างน้อยเพราะยาจะถูก metabolize โดยรก และผ่านไปออกฤทธิ์ที่ทารกได้น้อย

การบริหารยาทุกสัปดาห์^{๓๘}

จากรายงานการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการบริหารยาเพียงครั้งเดียวกับการให้ยาทุกสัปดาห์ ๆ ละครั้งจนกว่าจะคลอด พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการตายและความพิการของทารกในครรภ์ บางรายงานยืนยัน

ถึงการลดภาวะ RDS ในขณะที่หลายรายงานพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ chorioamnionitis, endometritis, neonatal sepsis, adrenal suppression, low birth weight และ neonatal death แม้ว่าสเตียรอยด์จะมีประโยชน์ต่อการพัฒนาสมอง แต่การให้ยาบ่อยครั้งจะทำให้น้ำหนักสมองทารกลดลง และทำให้พัฒนาการทางสมองช้าลงได้^{๓๕-๓๖}

ข้อแนะนำ

ในปี ค.ศ. ๒๐๐๐ The national Institutes of Health (NIH)^{๓๗} และ The American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice^{๓๘} ได้สรุปว่ามารดาไม่ควรได้รับสเตียรอยด์ซ้ำกันหลายครั้ง การให้ยาซ้ำครั้งต่อไปสามารถทำได้ในกรณีที่การให้ยาครั้งแรกเริ่มก่อนอายุครรภ์ ๒๘-๓๐ สัปดาห์ นอกเหนือจากนี้แล้วไม่ควรให้ซ้ำเพราะจะเกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์มากกว่าผลดี และไม่แนะนำให้เจาะตรวจน้ำคร่ำเพื่อทดสอบความสมบูรณ์ของปอดทารกในครรภ์หลังการให้สเตียรอยด์ทุกครั้ง เนื่องจากมีความไวของการทดสอบน้อย และการทดสอบนี้เป็นเพียงการทดสอบหาสาร surfactant ไม่ใช่ดูโครงสร้างของปอด

สรุป Guidelines ของ NIH และ ACOG

๑. มารดาที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ในช่วงอายุครรภ์ช่วง ๒๔-๓๔ สัปดาห์ ที่ยังไม่มีน้ำเดิน ควรให้สเตียรอยด์ ภายใน ๗ วันก่อนคลอด โดยการให้ยา betamethasone ขนาด ๑๒ มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก ๒๔ ชั่วโมง จำนวน ๒ ครั้ง หรือ dexamethasone ขนาด ๖ มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก ๑๒ ชั่วโมง จำนวน ๔ ครั้ง โดยยา betamethasone จะถูกแนะนำให้ใช้มากกว่า dexamethasone

๒. ถ้ายังไม่มีการคลอดภายใน ๗ วัน ไม่แนะนำให้การให้ยาซ้ำ เพราะจาก guidelines ของ NIH และ ACOG จะเพิ่มความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับดังได้กล่าวไปแล้ว

๓. แนะนำให้ใช้สเตียรอยด์ ในมารดาที่มีอาการ



เจ็บครรภ์และน้ำเดินในช่วงอายุครรภ์ ๒๔-๓๒ สัปดาห์ โดยที่ไม่มีอาการของ chorioamnionitis

๔. ไม่แนะนำให้ใช้สเตียรอยด์ ในมารดาที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในช่วงอายุครรภ์หลัง ๓๔ สัปดาห์ เพราะไม่พบประโยชน์ที่จะได้รับ แต่กลับเพิ่มความเสี่ยงต่อทารกแรกคลอดมากขึ้น

สรุป

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเป็นภาวะที่ทำให้เกิดอันตรายต่อทั้งสตรีตั้งครรภ์และทารกแรกคลอดเป็นอย่างมาก ดังนั้น ควรให้การป้องกัน และการดูแลรักษาที่ถูกต้องอย่างทันทั่วถึง เพื่อช่วยลดอันตรายที่อาจเกิดกับสตรีตั้งครรภ์หรือทารกแรกคลอดได้ ทั้งนี้ ควรให้การดูแลรักษาโดยอ้างอิงตามหลักฐานทางเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ เพื่อให้เกิดผลดีในการดูแลรักษามากที่สุด และจะช่วยลดอัตราการตายและภาวะทุพพลภาพของทารกได้

ภาวะน้ำเดินในครรภ์ก่อนกำหนด

(Preterm Premature Rupture of Membranes, PROM)

ภาวะน้ำเดินก่อนกำหนด (Premature rupture of membranes, PROM) หมายถึง การแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนมีการเจ็บครรภ์ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ ๕ ของการตั้งครรภ์ ส่วน PPROM หมายถึง การแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนมีการเจ็บครรภ์ โดยเกิดในช่วงอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๗ สัปดาห์ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ ๒๕ ของสตรีที่มีภาวะ PROM และพบได้ร้อยละ ๓๐-๔๐ ของการคลอดก่อนกำหนด^{๔๔}

ภาวะนี้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อของมารดาและทารกในครรภ์สูง แต่จากรายงานพบว่าการใช้ สเตียรอยด์ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าว แต่จะช่วยลดอุบัติการณ์ของ RDS, IVH และ neonatal death NIH ได้กล่าวถึงประโยชน์ของการให้ สเตียรอยด์ ในมารดาที่มีภาวะ PPROM ก่อนอายุครรภ์ ๓๐-๓๒ สัปดาห์ ว่าสามารถช่วยลดภาวะ RDS, IVH และ NEC ได้โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

การให้สเตียรอยด์ทุกสัปดาห์ไม่ได้ทำให้

ภาวะแทรกซ้อนของทารกน้อยลงเมื่อเทียบกับการให้ยาเพียงครั้งเดียว แต่จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ chorioamnionitis และ neonatal sepsis^{๔๖} ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว NIH ไม่แนะนำการให้ยาซ้ำในมารดาที่มีน้ำเดินหลังอายุครรภ์ ๓๒ สัปดาห์ แต่จะให้ยาซ้ำได้ในสตรีที่มีน้ำเดินมาก่อนอายุครรภ์ ๒๘-๓๐ สัปดาห์ และพบว่า การให้สเตียรอยด์ในช่วงก่อนคลอดจะช่วยลด morbidity และ mortality ของทารกแรกคลอดได้ดีกว่าการใช้สาร surfactant เพียงอย่างเดียว

หลักหรือแนวทางในการดูแลรักษาภาวะ PPROM^{๔๕}

มีหลักเกณฑ์พิจารณา ดังนี้

๑. การดูแลรักษาแบบ expectant หรือ aggressive management ซึ่งแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย
๒. การใช้ สเตียรอยด์ ในช่วงอายุครรภ์ต่าง ๆ
๓. การใช้ยาบัยการหดตัวของมดลูก
๔. แนวทางในการตรวจหาการติดเชื้อในมารดา
๕. การคลอด

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของภาวะ PPROM^{๔๖}

มีสาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายอย่าง เช่น การสูบบุหรี่, ภาวะ cervical incompetence, การตั้งครรภ์แฝด, ภาวะ polyhydramnios หรือภาวะ antepartum hemorrhage

๑. Previous PPROM

ผู้ที่เคยมีประวัติ PPROM มาก่อน จะยังมีความเสี่ยงมากขึ้นเป็นร้อยละ ๑๗-๓๒^{๔๖}

๒. การติดเชื้อ

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของภาวะ PPROM คือการติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน เนื่องจากเมื่อมีการแตกของถุงน้ำคร่ำ จะทำให้เชื้อผ่านเข้าไปในน้ำคร่ำได้ง่าย และมารดาที่มีการติดเชื้อในอุ้งเชิงกรานมาก่อน เช่น bacterial vaginosis ก็จะทำให้เกิดภาวะน้ำเดินได้ง่าย สามารถอธิบายได้จากเชื้อโรคที่มีอยู่นั้นมีการสร้างสาร phospholipase ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้สร้างสาร prostaglandins ทำให้เกิดการหดตัวของมดลูก

นอกจากนี้แบคทีเรียที่เข้าไปในปากมดลูกจะกระตุ้นให้มีการสร้างสาร inflammatory mediators ทำให้เกิดการแตกของถุงน้ำคร่ำขึ้น

ผลกระทบของภาวะ PPRM^{๔๔}

ที่สำคัญคือการติดเชื้อในมารดา เช่น chorioamnionitis, endometritis และ bacteremia ประมาณ ๑ ใน ๓ ของมารดาที่มีภาวะนี้จะเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว และมักจะคลอดทารกภายใน ๑ สัปดาห์หลังจากน้ำเดิน นอกจากนี้ทารกแรกคลอดยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ RDS, IVH, NEC, การติดเชื้อ และ neonatal sepsis

ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่พบได้คือ hypoglycemia, hyperbilirubinemia, electrolyte imbalance, patent ductus arteriosus และการทำงานของหัวใจและปอดของทารกผิดปกติ ถ้ามีภาวะน้ำเดินนานตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ จะทำให้เกิดภาวะ pulmonary hypoplasia และความผิดปกติของระบบกระดูกของทารกในครรภ์ด้วย

การวินิจฉัยภาวะ PPRM

ได้จากประวัติน้ำเดินอย่างชัดเจน และมีวิธีตรวจภาวะน้ำเดิน ดังนี้

๑. การดู โดยให้มารดาออกแรงไอหรือเบ่งก็จะเห็นน้ำไหลออกจากปากมดลูก ควรหลีกเลี่ยงการตรวจภายในเพราะจะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

๒. Nitrazine test และ Fern test ซึ่งพบว่า มีผลบวกลงได้จากการปนเปื้อนของเลือด, seminal fluid และการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม proteus เนื่องจากจะทำให้ pH สูงกว่า^{๔๕}

๓. การตรวจอัลตราซาวด์พบภาวะน้ำคร่ำน้อย แต่จะต้องระวังเรื่องความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะของทารกในครรภ์ด้วย ซึ่งจะทำให้น้ำคร่ำน้อยเช่นกัน

๔. การทดสอบอื่น ๆ เช่น การฉีดสาร Indigo carmine เข้าไปในโพรงมดลูก และใส่ pad สังเกตสีน้ำที่ออกมาทางช่องคลอด ซึ่งจะต้องพบสารน้ำสีน้ำเงินออกมาเปื้อน pad

การดูแลรักษาภาวะ PPRM^{๔๖}

การดูแลรักษาภาวะ PPRM ขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่

๑. อายุครรภ์
๒. ความพร้อมของ Neonatal Intensive Care Unit (NICU)
๓. การติดเชื้อของมารดา
๔. อาการเจ็บครรภ์ของมารดา
๕. ท่าทางของทารกในครรภ์ (Fetal presentation)
๖. การเต้นของหัวใจทารกในครรภ์
๗. การเปิดของปากมดลูก

การนอนในโรงพยาบาล

มารดาที่มีภาวะ PPRM ควรจะได้รับการ admit จนคลอดทุกราย เพื่อให้การดูแลรักษาและป้องกันภาวะแทรกซ้อน และควรเฝ้าระวังการตั้งครรภ์เมื่อมีภาวะ placental abruption, การติดเชื้อในโพรงมดลูก และการเต้นของหัวใจทารกผิดปกติ ในรายที่มีอายุครรภ์ตั้งแต่ ๓๒ สัปดาห์ขึ้นไปและปอดมีความสมบูรณ์แล้ว ควรพิจารณาเรื่องการคลอดมากกว่าการดูแลแบบ expectant

การให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก

การให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ แต่สามารถให้ได้ในกรณีที่รอเวลาให้สเตรอยด์ และยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์

Fetal surveillance

สามารถใช้วิธีทั่วไป เช่น การนับลูกดิ้น, non-stress test หรือ biophysical profile ได้

การกระตุ้น Fetal lung maturity

แนะนำให้ใช้ สเตียรอยด์ ในมารดาที่มีภาวะ PPRM ก่อนอายุครรภ์ ๓๒ สัปดาห์ ถ้าไม่มีภาวะ chorioamnionitis โดยให้เพียงครั้งเดียว ไม่ต้องให้ซ้ำทุกสัปดาห์^{๔๗} เพราะจะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ

chorioamnionitis ในกรณีอายุครรภ์ที่มากขึ้นสามารถตรวจหาความสมบูรณ์ของปอดทารกในครรภ์โดยการตรวจน้ำคร่ำได้^{๕๓}

ระยะเวลาของการคลอด^{๕๔}

ให้พิจารณาระหว่างความเสี่ยงของการดูแลรักษาโดยวิธี expectant เช่น การติดเชื้อในโพรงมดลูก, placental abruption และ umbilical cord prolapse กับความเสี่ยงของทารกที่คลอดก่อนกำหนด เช่น ภาวะ RDS, IVH, sepsis และ NEC โดยให้ได้ประโยชน์จากการรักษาสูงสุด

พบว่าการดูแลรักษาโดยวิธี expectant ในภาวะ PPROM ช่วงอายุครรภ์ ๓๒ สัปดาห์ขึ้นไป จะทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ chorioamnionitis โดยที่ไม่มีผลดีต่อมารดาและทารก อย่างไรก็ตาม การให้สเตียรอยด์ ก่อนที่จะมีการคลอดจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นได้

ควรหลีกเลี่ยง Expectant management เมื่อมารดามีภาวะเจ็บครรภ์คลอด, มีการติดเชื้อในโพรงมดลูก, มีเลือดออกทางช่องคลอด หรือทารกมีการเต้นของหัวใจผิดปกติ^{๕๓}

การให้ยาปฏิชีวนะ^{๕๕}

การให้ยาปฏิชีวนะ มีความสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อทั้งในมารดาและทารก และยืดระยะเวลาในการคลอดออกไป พบว่าการให้ยา erythromycin ขนาด ๒๕๐ มิลลิกรัม วันละ ๔ ครั้ง นาน ๑๐ วัน จะช่วยยืดระยะเวลาในการคลอด ลดการใช้สาร surfactant ในทารกแรกคลอด ลดการใช้ออกซิเจนในทารกอายุ ๒๔ วันขึ้นไป ลดความผิดปกติทางสมองจากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ และลดการติดเชื้อในทารกแรกคลอดได้ แต่ต้องระมัดระวังการให้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam (amoxicillin-clavulanate) เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ NEC มากขึ้น^{๕๔-๕๕}

ควรให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ Group B streptococcus (GBS) ในรายที่มีน้ำเดินตั้งแต่ ๑๔ ชั่วโมงขึ้นไป และมารดามีไข้สูงกว่า 38°C

การเลือกให้ยาปฏิชีวนะ มีดังนี้

๑. สามารถให้ยา ampicillin ร่วมกับ erythromycin หรือ azithromycin ขนาด ๑ กรัม เพียง dose เดียวแทน erythromycin ได้ เพราะมีการดูดซึมที่ดีกว่า, broad spectrum มากกว่า และมีคุณสมบัติของยาที่ดีกว่า ในมารดาที่มีการติดเชื้อ bacterial vaginosis นั้น ควรรักษาด้วย metronidazole

๒. ในมารดาที่มีภาวะ chorioamnionitis ควรให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม ampicillin ขนาด ๒ กรัมทุก ๖ ชั่วโมง หรือ penicillin ๕ ล้านยูนิต ทุก ๖ ชั่วโมง ควบคู่กับ gentamicin ๑.๕ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม ทุก ๘ ชั่วโมง

๓. ในกรณีที่มีการผ่าตัดคลอด ควรให้ยา clindamycin ขนาด ๙๐๐ มิลลิกรัม ทุก ๘ ชั่วโมง หรือ metronidazole ขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม ทุก ๑๒ ชั่วโมง เพื่อป้องกันการติดเชื้อ anaerobe ผู้ที่แพ้ยา beta-lactam สามารถให้ยา clindamycin ควบคู่กับ gentamicin ได้

สรุป

๑. การติดเชื้อเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในภาวะ PPROM

๒. มารดาที่มีการติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน ควรได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเชื้อนั้น

๓. มารดาที่มีภาวะ PPROM ควรได้รับการ admit จนกว่าจะคลอด

๔. การดูแลรักษาภาวะ PPROM ให้พิจารณาจากอายุครรภ์, ความพร้อมของ NICU, การติดเชื้อของมารดา, อาการเจ็บครรภ์, ภาวะ placental abruption, ทำทางของทารกในครรภ์, การเต้นของหัวใจทารกในครรภ์, ความสมบูรณ์ของปอดทารกในครรภ์ และความพร้อมของปากมดลูก

๕. ภาวะ PPROM ในช่วงอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๒ สัปดาห์ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ควรดูแลรักษาโดยวิธี expectant

๖. ควรให้สเตียรอยด์และยาปฏิชีวนะ เพื่อยืดระยะเวลาการคลอด และลดการติดเชื้อของมารดาและทารก โดยสามารถใช้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อ



ให้ยาดังกล่าวออกฤทธิ์ได้เต็มที่ก่อนที่จะมีการคลอด

๗. ในมารดาที่มีภาวะ PPROM ในช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ ๓๒ สัปดาห์ขึ้นไป ควรพิจารณายุติการตั้งครรภ์ เพราะการดูแลรักษาโดยวิธี expectant จะมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ มากกว่าผลดี

๘. ควรให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ Group B streptococcus

เอกสารอ้างอิง

๑. London ML, Ladewig PW, Ball JW, Bindler RC. Maternal Newborn & Child Nursing : Family Center Care. USA. : Prentice Hall. 2003.
๒. Haram K, Mortensen JHS, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 687-704.
๓. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetrician and Gynaecologists. : Guidelines of perinatal care, 4th ed. 1997.
๔. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: Complicated Twin, Triplet, and High-Order Multifetal Pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104:869-83.
๕. Robinson JN, Norwitz ER. Risk factors for preterm labor and delivery. UpToDate version 14.3. 2006.
๖. Caughey AB. Definition, incidence, significance, and demographic characteristics of preterm birth. UpToDate version 14.3. 2009.
๗. Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, Smith R, Taggart MS, Schulkin J. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:S232-41.
๘. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342:1500-7.
๙. Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, et al. Diagnosis of intraamniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. JAMA 2004; 292:462-9.
๑๐. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. JAMA 2001; 286:1340-8.
๑๑. Leitch, H, Kaider, A. Fetal fibronectin: how useful is it in the prediction of preterm birth? BJOG 2003; 110 (Suppl 20):66-70.
๑๒. Norwitz ER. Prevention of spontaneous preterm birth. UpToDate version 14.3. 2009.
๑๓. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. Obstet Gynecol 2003; 102:1115-6.
๑๔. Drakeley AJ DR, Z Alfrevic. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005.
๑๕. Acharya G, Eschler B, Gronberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Arch Gynecol Obstet 2006; 273: 283-7.
๑๖. Nutrition as a preventative strategy against adverse pregnancy outcomes. Proceedings of a consultative meeting. Oxford, United Kingdom. July 18-19, 2002. J Nutr 2003; 133:1589S-1764S.
๑๗. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, Ernest JM. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin positive women. Obstet Gynecol 2003; 101:847-55.
๑๘. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD000065.
๑๙. Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynaecol 2002; 100:1020-37.
๒๐. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. BJOG 2003; 110 Suppl 20:124-7.
๒๑. Crowther C. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
๒๒. Kripke C. Use of beta agonists in preterm labor. Am Fam Physician. 2005.
๒๓. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD004352.
๒๔. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour. Clinical Guideline No. 1 (B) 2002: 1-7.
๒๕. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm labour (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2006.
๒๖. Crowther CA Vm. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
๒๗. Ozman S. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. RHL commentary. The WHO Reproductive Health Library, No 8, Update Software Ltd, Oxford, 2005.
๒๘. King JF, Flendy VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Co-chrane review). The Cochrane Library, Issue 3, 2006.
๒๙. OEI SG. Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006.
๓๐. Arrojo MA, editor. MIMS thailand. Singapore: MediMedia; 2003.
๓๑. Nifedipine. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX? System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2006]).
๓๒. ชลลดา ไสภารัตน์. ยาที่ห้ามบด เคี้ยว หรือทำให้เม็ดยาแตก และการให้ยาทางสายให้อาหาร. ใน: ชิดา นิงสานนท์, ปรีชา มณฑาทิฏฐ, สุวีณา จุฬารัตน, บรรณาธิการ. คู่มือการใช้ยาสำหรับบุคลากรสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน; ๒๕๔๕. หน้า ๑๕๕-๖๗.
๓๓. John M. Thorp JR. Management of preterm labour. ACOG Practice Bulletin 2003; 43: 1039-1047.
๓๔. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD004452. DOI:10.1002/14651858.CD004452. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 Copyright. 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd.
๓๕. Simhan H, Caritis S. Inhibition of preterm labour. UpToDate version 14.3. 2009.
๓๖. Thorp JM Jr, Hartmann KE, Berkman ND. Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 587-95.
๓๗. Kenyon S MB, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005.
๓๘. Lee M-J, Guinn D. Antenatal use of corticosteroids in women at risk for preterm delivery. UpToDate version 14.3. 2009.
๓๙. Report on the Cochrane Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH Pub No. 95-3784, November 1994.
๔๐. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2002; 99:871-3.
๔๑. RCOG guidelines. Number 7. ACS to prevent respiratory distress

- syndrome. London: RCOG 1996.
๔๒. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 878-81.
๔๓. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol* 2003; 102:352-5.
๔๔. Moore LE, Martin JN Jr. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatal* 2001; 21: 456-8.
๔๕. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:843-9.
๔๖. Esplin MS, Fausett MB, Smith S. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long-term psychomotor development in children with birth weights < 1500 grams. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:S24.
๔๗. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement. August 17-18, 2000.
๔๘. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002; 99:871-3.
๔๙. Scorza WE. Management of premature rupture of the fetal membranes at term. UpToDate version 14.3. 2009.
๕๐. Lee MJ, Davies J, Guinn D, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2004; 103:274-81.
๕๑. Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:209-13.
๕๒. Edwards RK, Duff P, Ross KC. Amniotic fluid indices of fetal lung maturity with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2000; 96:102-5.
๕๓. Mercer BM. Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-93.
๕๔. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357: 979-88.
๕๕. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD 001058.

