

การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด (Prevention of Preterm Births)

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ จันทร์แสงอร่าม* ผศ.พญ.พจนีย์ ผดุงเกียรติวัฒนา*

พญ.ฉลลพร พัฒนาวินิจารณ* พญ.บุษกรพร ทองพวง*

การคลอดก่อนกำหนด (preterm birth) หมายถึง การคลอดก่อนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ ทารกคลอดก่อนกำหนดจะมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย (low birth weight) อวัยวะและระบบร่างกายต่างๆ ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ หากอายุครรภ์ที่คลอดน้อย น้ำหนักทารกแรกเกิดก็ยิ่งน้อยตาม ทารกจะมีอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นสัมพันธ์กับอายุครรภ์ และน้ำหนักตัวแรกคลอด ทารกที่คลอดก่อนอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ เรียกว่า extremely preterm คลอดระหว่างอายุครรภ์ 28 ถึงก่อนครบ 32 สัปดาห์ เรียกว่า very preterm คลอดตั้งแต่อายุครรภ์ 32 สัปดาห์ ถึงอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ เรียกว่า moderate หรือ late preterm ภาวะแทรกซ้อนในระยะแรกเกิดทำให้ทารกคลอดก่อนกำหนดต้องเข้ารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิด (Neonatal Intensive Care Unit: NICU) ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ เกิดการติดเชื้อ และมีอัตราการเสียชีวิตสูง¹ พบว่าทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยซึ่งส่วนใหญ่เป็นทารกคลอดก่อนกำหนด เป็นสาเหตุถึงร้อยละ 40 ของการเสียชีวิตในทารกแรกคลอด โดยมีอัตราการเสียชีวิต 2.4 ราย ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย และทารกที่รอดชีวิตอาจมีภาวะแทรกซ้อนในหลายๆ ระบบของร่างกายที่นำไปสู่ความพิการ (disability) เมื่อเติบโตขึ้น ทำให้มีคุณภาพชีวิตที่แย่ง ความพิการเหล่านี้เกิดประมาณ ร้อยละ 6 ในทารกที่มีน้ำหนักตัวแรกคลอดน้อยกว่า 2,500 กรัม ในจำนวนนี้เป็นภาวะ cerebral palsy without intellectual disability ร้อยละ 25.9 severe hearing loss, moderate vision loss และ mild intellectual disability ร้อยละ 6 และภาวะปัญญาอ่อน (mental retardation) ร้อยละ 5²

มีรายงานเกี่ยวกับการคลอดก่อนกำหนดในประเทศไทย พบว่า ค่ารักษาพยาบาลสำหรับทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะแทรกซ้อน 1 ราย ประมาณ 175,000 บาท และประมาณค่ารักษาพยาบาลทารกคลอดก่อนกำหนดทั้งประเทศใน 1 ปี ประมาณ 1,992 ล้านบาท³ ทั้งนี้ ยังไม่รวมค่าใช้จ่ายทางด้านครอบครัว เช่น ค่าเดินทางมารับการรักษาพยาบาลหรือค่าใช้จ่ายการต้องหยุดงานของคนในครอบครัวและญาติ นอกจากนี้ยังมีรายงานภาวะเครียดซึมเศร้าของคนในครอบครัวทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนดด้วย ดังนั้นการคลอดก่อนกำหนดจึงเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญที่มีผลกระทบเป็นวงกว้าง⁴

การคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 35-40 เกิดจากการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเอง (spontaneous preterm labor) ร้อยละ 30-35 เป็นการคลอดก่อนกำหนดตามหลังภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ (Preterm Premature Rupture of Membranes: PPRM) และอีกร้อยละ 30 เป็นการคลอดก่อนกำหนดที่บุคลากรทางการแพทย์ผู้ดูแลสตรีตั้งครรภ์เป็นผู้กำหนดหรือชักนำให้เกิดขึ้น (indicated preterm birth) อันเนื่องมาจากภาวะผิดปกติ โรคหรืออาการต่างๆ ที่เกิดกับสตรีตั้งครรภ์และ/หรือทารกในครรภ์ อันจะก่อให้เกิดผลร้ายต่อมารดาหรือทารก ถ้าปล่อยให้การตั้งครรภ์ดำเนินต่อไป เช่น มารดามีภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ชนิดรุนแรง ทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ หรือภาวะรกเกาะต่ำ เป็นต้น⁵

เชื่อว่าการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่เกิดจากการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเอง และ PPRM เป็นผลจากกระบวนการพยาธิกำเนิดเดียวกัน⁶ รวมเรียกว่า การคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous preterm birth) ดังนั้นเมื่อกล่าวถึงประเด็นการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดจึงต้องแยกเป็น 2 บริบท คือ

1. การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง
2. การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดเนื่องจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์

การใช้อย่างยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอด (tocolytic agents) แก่สตรีตั้งครรภ์ที่มีการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแล้วอาจสามารถหน่วงเวลาการคลอดออกไปได้ก็จริง แต่ส่วนใหญ่พบว่า สามารถยืดเวลาคลอดออกไปได้เพียง 2 วันเท่านั้น หลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการใช้อย่างยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดสรุปได้ว่า ยาเหล่านี้ไม่ได้ทำให้ภาวะแทรกซ้อนในทารกแรกเกิดดีขึ้นและยังเพิ่มความเสี่ยงในมารดาด้วย⁷ ดังนั้น การป้องกันก่อนที่จะมีการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการลดจำนวนทารกคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง

โดยบทความนี้จะกล่าวถึงการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง ซึ่งเกิดจากการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเองและ PPRM เป็นหลัก

* โรงพยาบาลราชวิถี



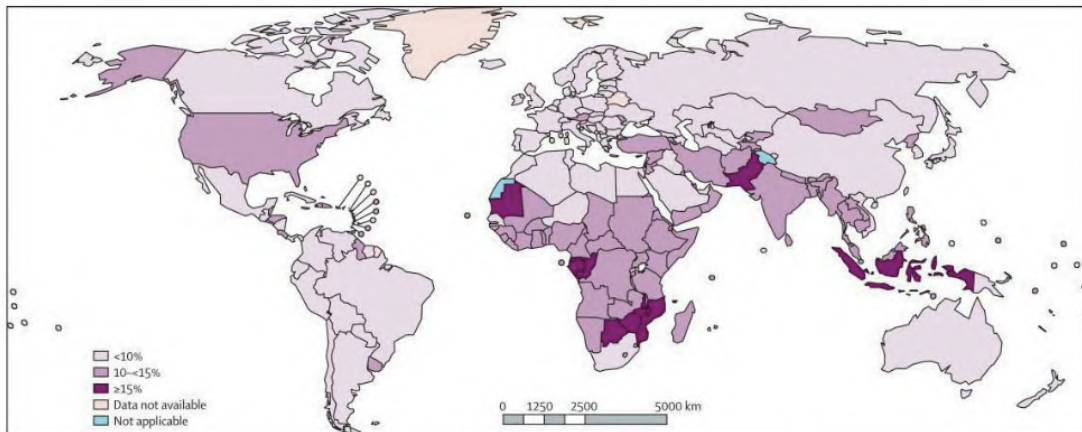
ระบาดวิทยา (Epidemiology)

1. อุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนด

ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก ในปี 2010⁸ พบว่าในเด็กเกิดมีชีวิตจำนวน 135 ล้านคน มีเด็กคลอดก่อนกำหนด 15 ล้านคนหรือคิดเป็นอัตราร้อยละ 11.1 ของการเกิดมีชีวิตทั้งหมด อุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดจะมีความแตกต่างกันไปในประชากรแต่ละกลุ่มภูมิภาคและชาติพันธุ์ โดยอุบัติการณ์ทั่วโลกของการคลอดก่อนกำหนด อยู่ในช่วงร้อยละ 5-18 ของการเกิดมีชีวิต (ภาพที่ 9.1) พบอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดน้อยที่สุดในทวีปยุโรป และพบอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดสูงสุดในทวีปแอฟริกา ทวีปเอเชียใต้ และทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยประเทศที่มีอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดสูงสุด คือ ประเทศมาลาวี (ทวีปแอฟริกา) มีอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดสูงถึงร้อยละ 18 อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดยังพบว่า ขาดความน่าเชื่อถือ เนื่องจากการบันทึกอายุครรภ์ที่ทารกคลอดอาจมีความคลาดเคลื่อน การกำหนดอายุครรภ์ที่ถือว่าการตั้งครรภ์มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศและในแต่ละระดับของสถานบริการ ข้อมูลส่วนใหญ่ไม่มีการแยกกว่าเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองหรือเป็นการคลอดก่อนกำหนดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ และระบบการเก็บรวบรวมข้อมูลที่ยังไม่ครบถ้วน

ในประเทศไทย มีการศึกษาเกี่ยวกับการคลอดก่อนกำหนดในเขตสุขภาพที่ 5 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่างปี 2552-2558 จากผู้คลอดที่มีบันทึกข้อมูลอายุครรภ์เมื่อคลอด จำนวน 52,924 ราย พบอัตราการคลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 8.1 และในจำนวนการคลอดก่อนกำหนดทั้งหมด ร้อยละ 89.5 เป็นการคลอดแบบ moderate to late preterm ร้อยละ 8.6 เป็นการคลอดแบบ very preterm และร้อยละ 1.8 เป็นการคลอดแบบ extremely preterm⁹

ส่วนในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ (tertiary care center) หรือโรงเรียนแพทย์ จะมีอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดค่อนข้างสูงเนื่องจากเป็นศูนย์รับส่งต่อในการดูแลสตรีตั้งครรภ์เสี่ยงสูง อัตราการคลอดก่อนกำหนดที่โรงพยาบาลศิริราช ในปี 2551-2553 เท่ากับ ร้อยละ 12.9 13.0 และ 13.7 ตามลำดับ¹⁰ และในโรงพยาบาลราชวิถี ในช่วง 3 ปีที่ผ่านมา (ปี 2557-2560) พบว่า มีอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดสูงถึงร้อยละ 16-18¹¹



ภาพที่ 9.1 ประมาณการอัตราการคลอดก่อนกำหนดในประเทศต่างๆ ทั่วโลก ในปี 2010⁸

2. สาเหตุและพยาธิกำเนิดของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง

ทั้งที่มีการศึกษาสาเหตุของการคลอดก่อนกำหนดอย่างลึกซึ้งในหลายมิติ แต่ปัจจุบันยังไม่สามารถระบุสาเหตุแท้จริงที่ทำให้เกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ ทราบเพียงว่ามีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่เพิ่มโอกาสการคลอดก่อนกำหนด (ดังแสดงในตารางที่ 9.1) การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ร่วมกับการศึกษาแบบทดลองมากมาย นำไปสู่สมมติฐานเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ที่มีหลักการพื้นฐานว่าการเจ็บครรภ์ และ PPROM ซึ่งจะนำไปสู่การคลอดก่อนกำหนดนั้น เป็นผลลัพธ์จากการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและพยาธิสภาพ^{6,12} ดังนี้

2.1 ระบบการทำงานร่วมกันของสมองส่วน hypothalamus ต่อมใต้สมอง และต่อมหมวกไตของมารดา หรือของทารกในครรภ์ (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

2.2 การอักเสบหรือการติดเชื้อ (inflammation/infection) ที่เยื่อโพรงมดลูกและถุงน้ำคร่ำ



2.3 การมีเลือดออกระหว่างชั้นเยื่อโพรงมดลูกและชั้นถุงน้ำคร่ำ (decidual hemorrhage)

2.4 การขยายตัวของมดลูกมากเกินไป (uterine overdistension)

การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและพยาธิสภาพข้างต้น ส่งผลให้เกิดหรือเพิ่มการหดตัวของมดลูก (uterine activity/contraction) มีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก (cervical ripening) ก่อนกำหนดหรือทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของชั้นถุงน้ำคร่ำ เป็นผลให้ถุงน้ำคร่ำเกิดการรั่วหรือแตก โดยที่พื้นฐานทางด้านพันธุกรรม (genetic) และภูมิคุ้มกัน (immunology) ของสตรีตั้งครรภ์แต่ละรายมีส่วนเกี่ยวข้องด้วย

3. ปัจจัยเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนด

ปัจจัยเสี่ยงที่พบว่า สัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดมีหลากหลายปัจจัย^{13,14} (ดังแสดงในตารางที่ 9.1) ในทางทฤษฎี การประเมินหาปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์หรือในระยะแรกของการตั้งครรภ์ น่าจะช่วยเพิ่มโอกาสในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้ แต่ในข้อเท็จจริงการคลอดก่อนกำหนดอาจเกิดขึ้นในสตรีตั้งครรภ์ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง อย่างไรก็ตาม การค้นหาปัจจัยเสี่ยงยังคงมีความสำคัญในทางปฏิบัติ เนื่องจากหากพบปัจจัยเสี่ยงที่สามารถป้องกันได้ การให้การป้องกันก่อนที่จะเกิดการเจ็บคลอดก่อนกำหนดหรือการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวจะช่วยลดโอกาสการคลอดก่อนกำหนดลงได้

ตารางที่ 9.1 ปัจจัยเสี่ยงที่พบว่าสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด

ปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้ยากหรือไม่ได้	ปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้
1. มีประวัติการคลอดก่อนกำหนด	1. การสูบบุหรี่
2. มีประวัติการแท้งในไตรมาสที่ 2	2. การใช้สารเสพติด ได้แก่ โคเคน ยาบ้า ยาไอซ์ ผิ่น กัญชา กระท่อม เป็นต้น
3. เชื้อชาติเผ่าพันธุ์ เช่น กลุ่มอเมริกันผิวดำมีความเสี่ยงสูงกว่าคนผิวขาว เป็นต้น	3. ระยะห่างของการตั้งครรภ์ (น้อยกว่า 18 เดือนหรือมากกว่า 59 เดือน)
4. การตั้งครรภ์วัยรุ่น (อายุน้อยกว่า 18 ปี) และการตั้งครรภ์อายุมาก (อายุมากกว่า 40 ปี)	4. การไม่เอาใจใส่ดูแลครรภ์หรือไม่ฝากครรภ์
5. ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) ก่อนตั้งครรภ์ และการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักในระหว่างตั้งครรภ์น้อยกว่าเกณฑ์	5. ภาวะโลหิตจาง (hemoglobin น้อยกว่า 10 g/dL)
6. เศรษฐฐานะทางสังคมต่ำ	6. การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ทั้งที่มีและไม่มีอาการ
7. ความยาวของปากมดลูกสั้น	7. โรคปริทันต์ (periodontal disease)
8. ปัญหาของปากมดลูก เช่น ผิดปกติโดยกำเนิด เคยถ่างขยายปากมดลูก ผ่าตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้ามาก่อน เป็นต้น	8. การติดเชื้อของระบบสืบพันธุ์ เช่น bacterial vaginosis, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhea</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Ureaplasma species</i> และ group B streptococcus (GBS) เป็นต้น
9. มดลูกขนาดใหญ่เกินไป เช่น ครรภ์แฝด ครรภ์แฝดน้ำ เป็นต้น	9. การทำงานหนักมากเกินไป เช่น ยืนนานมากกว่า 6 ชั่วโมงต่อวัน ทำงานหนักมากกว่า 42 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ หรือมีภาวะเครียดจัด เป็นต้น
10. มดลูกผิดปกติโดยกำเนิด รวมทั้งได้รับสาร diethylstilbestrol (DES) และเนื้องอกมดลูกโดยเฉพาะก้อนที่มีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร (ซม.) หรือเป็นชนิด submucous	
11. มีประวัติคนในครอบครัวเคยคลอดก่อนกำหนด โดยเฉพาะสตรีตั้งครรภ์ที่ตนเองเป็นทารกคลอดก่อนกำหนด	
12. ทารกพิการหรือเจริญเติบโตช้าในครรภ์	
13. มีภาวะเลือดออกจากโพรงมดลูกในระหว่างตั้งครรภ์	
14. มีภาวะรกเกาะต่ำหรือรกลอกตัวก่อนกำหนด	
15. การที่มดลูกมีการหดตัวบ่อยกว่าหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป	



4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดที่มีการศึกษาในประเทศไทย

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดในประเทศไทย มีผลการศึกษาดังนี้

การศึกษาของ Marisa Ip และคณะ¹⁵ ในปี 2010 ได้ทำการศึกษาแบบ case-control study ถึงปัจจัยเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดในสตรีคลอดก่อนกำหนด จำนวน 467 ราย เปรียบเทียบกับสตรีคลอดครบกำหนดจำนวนเท่ากัน โดยรวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลราชวิถี และโรงพยาบาลตำรวจ จากการศึกษาพบว่า

- มารดาที่มีอายุมากกว่า 35 ปี มีโอกาสคลอดก่อนกำหนดรวมถึง 2.27 เท่า (OR 2.27, 95% CI: 1.4-3.68) เมื่อเทียบกับมารดาอายุ 25-29 ปี หากแยกตามสาเหตุพบว่า มีโอกาสคลอดก่อนกำหนดจากการจูงใจชักนำคลอดเนื่องจากมีข้อบ่งชี้ทางมารดาหรือทารกสูงถึง 3.79 เท่า (OR 3.79, 95% CI: 1.89-7.59) ส่วนมารดาที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี พบว่ามีโอกาสคลอดก่อนกำหนดจากการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเอง 2.07 เท่า (OR 2.07, 95% CI: 1.19-3.61)

- มารดาที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน มีโอกาสคลอดก่อนกำหนดซ้ำ 3.64 เท่า (OR 3.64, 95% CI: 1.87-7.09)

- มารดาที่มี BMI ก่อนการตั้งครรภ์น้อยกว่า 18.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (กก./ม.²) มีโอกาสคลอดก่อนกำหนดรวม 1.70 เท่า (OR 1.70, 95% CI: 1.21-2.39) โดยมีโอกาสคลอดก่อนกำหนดจากการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเอง 2.16 เท่า (OR 2.16, 95% CI: 1.44-3.24)

- มารดาที่ไม่ได้ฝากครรภ์ มีโอกาสคลอดก่อนกำหนดรวม 4.34 เท่า (OR 4.34, 95% CI: 1.96-9.61) หากแยกตามสาเหตุพบว่า มีโอกาสคลอดก่อนกำหนดจากการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเอง 4.92 เท่า (OR 4.92, 95% CI: 2.00-12.11) มีโอกาสเป็น PPROM 5.53 เท่า (OR 5.53, 95% CI: 1.90-16.06) และมีโอกาสคลอดก่อนกำหนดจากการจูงใจชักนำคลอดเนื่องจากมีข้อบ่งชี้ทางมารดาหรือทารก 4.87 เท่า (OR 4.87, 95% CI: 1.56-15.23)

การศึกษาของ ชีระ ทองสง และคณะ¹⁶ ในปี 2538 ได้ทำการวัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ จำนวน 771 ราย ขณะตั้งครรภ์ 28-30 สัปดาห์ พบว่า หากความยาวปากมดลูกน้อยกว่า 35 มม. จะเกิดการคลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 20 แต่หากความยาวปากมดลูกมากกว่า 35 มม. จะเกิดการคลอดก่อนกำหนดเพียงร้อยละ 7 ต่อมาในปี 2558 การศึกษาของ ประภัทร วาณิชพงษ์พันธ์ และคณะ¹⁷ ในปี 2559 ได้ทำการศึกษาแบบ cohort analytical study ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด จำนวน 1,027 ราย ที่โรงพยาบาลศิริราช พบว่า การตรวจพบปากมดลูกสั้นน้อยกว่า 30 มม. ในช่วง mid trimester เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดต่อการคลอดก่อนกำหนด โดยมีความเสี่ยง 3.77 เท่า (OR 3.77, 95% CI: 1.24-11.49)

การศึกษาของ ระพี เณริญพัฒน์ และคณะ¹⁸ ในปี 2559 ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective study เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดที่โรงพยาบาลระนองในสตรีคลอดก่อนกำหนด จำนวน 145 ราย เปรียบเทียบกับสตรีคลอดครบกำหนดที่มีจำนวนเท่ากัน พบว่า น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์น้อยกว่าปกติ ประวัติการคลอดก่อนกำหนด ครรภ์ก่อน การไม่ฝากครรภ์ครบตามเกณฑ์ การตั้งครรภ์แฝด และน้ำหนักมารดาเพิ่มต่ำกว่าเกณฑ์ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการคลอดก่อนกำหนดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ ชลทิศ อุไรฤกษ์กุล¹⁹ ในปี 2560 ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective study เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่เหมาะสมในการคัดกรองการคลอดก่อนกำหนดในเขตสุขภาพที่ 5 พบว่า สตรีที่มาคลอดจำนวน 52,924 ราย มีสตรีคลอดก่อนกำหนด จำนวน 4,272 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.1 ของสตรีที่มาคลอดทั้งหมด เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มคลอดก่อนกำหนด โดยมีกลุ่มคลอดครบกำหนดเป็นกลุ่มควบคุม พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ มีประวัติการแท้งเองตั้งแต่ครั้งที่ 2 ขึ้นไป (OR 1.4, 95% CI: 1.2-1.8) ครรภ์แฝด (OR 9.5, 95% CI: 7.4-12.1) อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป (OR 1.3, 95% CI: 1.1-1.6) อายุน้อยกว่า 15 ปี (OR 2.1, 95% CI: 1.3-3.5) มีภาวะโลหิตจาง (Hematocrit มากกว่าร้อยละ 33) (OR 1.9, 95% CI: 1.2-2.9) BMI น้อยกว่า 18.5 กก./ม.² (OR 1.2, 95% CI: 1.1-1.3) ภาวะความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ (pregnancy induced hypertension) (OR 2.5, 95% CI: 1.8-3.5) และโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ (OR 2.4, 95% CI: 1.6-3.6) ซึ่งการศึกษานี้ พบว่า สตรีตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดมีถึงร้อยละ 53 ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง และร้อยละ 37.9 มีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อ และร้อยละ 9.1 มีปัจจัยเสี่ยง 2-4 ข้อ

จากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง จึงสามารถสรุปปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด ได้ดังนี้

1. อายุของมารดา
2. มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดมาก่อน
3. ดัชนีมวลกายต่ำ



4. ความยาวของปากมดลูกสั้น
5. ฝากครรภ์ไม่ครบตามเกณฑ์
6. ครรภ์แฝด
7. น้ำหนักมารดาเพิ่มต่ำกว่าเกณฑ์
8. แท้งเองตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป
9. ภาวะโลหิตจาง
10. ภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์
11. โรคเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์

กล่าวโดยสรุป ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง ที่ควรกล่าวถึง คือ

1. มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน (prior spontaneous preterm birth)
2. มีภาวะปากมดลูกสั้น
3. ตั้งครรภ์แฝด

ประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน

สตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน จะมีโอกาสคลอดก่อนกำหนดซ้ำในครรภ์ปัจจุบัน มากกว่าสตรีตั้งครรภ์ที่ไม่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดมาก่อน¹⁹ และมักเกิดในช่วงอายุครรภ์ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ ยังพบว่า หากมีการคลอดครบกำหนดตามหลังการคลอดก่อนกำหนด โอกาสจะเกิดการคลอดก่อนกำหนดซ้ำในครรภ์ถัดไปจะน้อยกว่า กรณีที่เป็นการคลอดก่อนกำหนดติดกันทั้ง 2 ท้อง¹⁴ (ดังตารางที่ 9.2 และ 9.3) แสดงโอกาสของการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ถัดไปในสตรีตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน

ตารางที่ 9.2 โอกาสของการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ถัดไปในสตรีตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน²⁰

ประวัติการตั้งครรภ์	โอกาสของการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ต่อไปที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ (ร้อยละ)
คลอดครรภ์แรกอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 35 สัปดาห์	5
คลอดครรภ์แรกอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์	16
คลอดครรภ์แรกและครรภ์ที่ 2 อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์	41

ตารางที่ 9.3 โอกาสของการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ที่ 3 ในสตรีตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน²¹

ประวัติการตั้งครรภ์	โอกาสของการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ที่ 3 (ร้อยละ)
คลอดก่อนกำหนด ทั้ง 2 ท้อง	42
คลอดที่อายุครรภ์ 32-36 สัปดาห์ ทั้ง 2 ท้อง	33
คลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ ทั้ง 2 ท้อง	57
คลอดครบกำหนดตามด้วยคลอดก่อนกำหนด	21
คลอดก่อนกำหนดตามด้วยคลอดครบกำหนด	13
คลอดครบกำหนด ทั้ง 2 ท้อง	5

ภาวะปากมดลูกสั้น (short cervix)

จากการศึกษาของ Koullali B และคณะ¹⁴ ในปี 2016 พบว่า สตรีตั้งครรภ์ที่ตรวจพบว่ามีปากมดลูกสั้น ในช่วงอายุครรภ์ 18-24 สัปดาห์ จะมีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น โดยความเสี่ยงจะแปรผกผันกับความยาวปากมดลูก คือ ปากมดลูกยิ่งสั้นความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดยิ่งสูงขึ้น²² สตรีตั้งครรภ์ที่มีความยาวปากมดลูกสั้นกว่าหรือเท่ากับ 25 มม. (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10) ในช่วง mid trimester มีความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 25-30 และพบว่า ความยาวปากมดลูกที่สั้นกว่าหรือเท่ากับ 20 มม. (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5) ในช่วง mid trimester มีความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 50 ดังนั้น ในทางปฏิบัติจึงใช้ค่าความยาวปากมดลูกที่สั้นกว่า 25 หรือ 20 มม. เป็นเกณฑ์วินิจฉัยภาวะปากมดลูกสั้น ซึ่งนำมาใช้ในการทำนายการคลอดก่อนกำหนด²³



การตั้งครรภ์แฝด

อุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดในครรภ์แฝดพบได้มากกว่าในครรภ์เดี่ยวอย่างชัดเจน ซึ่งในครรภ์แฝด 2 พบการคลอดก่อนกำหนดมากกว่าร้อยละ 50 ส่วนในครรภ์แฝด 3 พบว่าคลอดก่อนกำหนดเกือบทั้งหมด นอกจากนี้การคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ ยังพบได้บ่อยในครรภ์แฝดด้วย²⁴

เครื่องชี้วัดภาระโรค (Burden of Disease)

ทารกคลอดก่อนกำหนดจะมีภาวะแทรกซ้อนในหลายระบบของร่างกาย ยิ่งคลอดก่อนกำหนดมาก เช่น ในกลุ่มคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ ยังมีภาวะแทรกซ้อนและอัตราตายสูง ในระยะแรกคลอด ทารกที่คลอดก่อนกำหนดมักมีปัญหาในระบบทางเดินหายใจ เช่น Respiratory Distress Syndrome (RDS), Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), persistent fetal circulation, การติดเชื้อ (neonatal sepsis) ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (Intraventricular Hemorrhage: IVH) ปัญหาในระบบทางเดินอาหาร (Necrotizing Enterocolitis: NEC) เป็นต้น ซึ่งทารกคลอดก่อนกำหนดเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการรักษาใน NICU ต้องใส่ท่อและเครื่องช่วยการหายใจและต้องได้รับออกซิเจนเสริมเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้มีภาวะ retinopathy และทำให้เกิดความพิการทางสายตาตามมาได้ นอกจากนี้ ทารกคลอดก่อนกำหนดเหล่านี้หากรอดชีวิตมาได้อาจมีภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว เช่น respiratory problems, cerebral palsy, intellectual impairment, blindness, hearing loss เป็นต้น ตามมาได้²⁵

ข้อมูลรายงานในปี 2557 ประเทศไทยมีทารกเกิดมีชีพ จำนวน 711,805 คน ในจำนวนนี้ ร้อยละ 9.7 (68,656 คน) มีน้ำหนักแรกคลอดเท่ากับ 1,500-2,500 กรัม ร้อยละ 0.8 (5,689 คน) มีน้ำหนักแรกคลอด น้อยกว่า 1,500 กรัม ซึ่งส่วนใหญ่ทารกน้ำหนักน้อยเหล่านี้เป็นทารกคลอดก่อนกำหนด โดยมีการประมาณการว่าทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยที่ส่วนใหญ่เป็นทารกคลอดก่อนกำหนดนี้ เป็นต้นเหตุถึงร้อยละ 40 ของการเสียชีวิตในทารกแรกคลอด โดยมีอัตราการเสียชีวิต 2.4 ราย ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย และหากทารกเหล่านี้รอดชีวิตมาได้จะมีคุณภาพชีวิตที่แย่งจากภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยประมาณการว่าในปี 2557 มีทารกน้ำหนักน้อยที่มีความพิการ จำนวน 4,513 คน คำนวณเป็นจำนวนปีที่ใช้ชีวิตที่มีความพิการ (years lived with disability) เท่ากับ 40,799 ปี ความพิการที่เกิดในทารกที่รอดชีวิตเหล่านี้เป็นภาวะ cerebral palsy without intellectual disability ร้อยละ 25.9 severe hearing loss, moderate vision loss และ mild intellectual disability ร้อยละ 6 และภาวะปัญญาอ่อน (mental retardation) ร้อยละ 5²

เด็กคลอดก่อนกำหนดที่ได้เสียชีวิตไปตั้งแต่ในระยะแรกเกิด เมื่อเติบโตขึ้นจะมีพัฒนาการทางร่างกายและการเรียนรู้ที่แย่กว่าเด็กที่ได้คลอดก่อนกำหนด^{26,27} เด็กที่คลอดก่อนอายุครรภ์ครบ 28 สัปดาห์ และที่คลอดก่อนอายุครรภ์ครบ 32 สัปดาห์ ร้อยละ 30-40 จะมีปัญหาเกี่ยวกับพัฒนาการด้านสติปัญญาและการเรียนรู้^{28,29} จากการศึกษา meta-analysis ของ Twilhaar ES และคณะ³⁰ ที่รวบรวมผลการศึกษากับระดับ IQ ของเด็กและผู้ใหญ่ เมื่ออายุมากกว่า 5 ปี ในผู้ที่คลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ (extremely preterm and very preterm) จำนวน 7,752 คน เปรียบเทียบกับผู้ที่คลอดครบกำหนด (full term) จำนวน 5,155 คน พบว่า ผู้ที่คลอดก่อนกำหนด ระดับ IQ จะต่ำกว่ากลุ่มที่คลอดครบกำหนดถึง 0.86 (Standard Deviation: SD) (95% CI:-0.94-0.78, P<.001) นอกจากนี้ ยังมีผลการศึกษา meta-analysis ที่เปรียบเทียบผลการเรียนของเด็กที่คลอดก่อนกำหนด จำนวน 2,390 คน เทียบกับเด็กที่คลอดครบกำหนด จำนวน 1,549 คน พบว่า เด็กที่คลอดก่อนกำหนดมีผลคะแนนด้านคณิตศาสตร์ต่ำกว่าเด็กคลอดครบกำหนด 0.71 SD ผลคะแนนด้านการอ่านต่ำกว่า 0.44 SD ผลคะแนนด้านการสะกดคำต่ำกว่า 0.52 SD และต้องได้รับการช่วยเหลือด้านการเรียนมากกว่าเด็กที่คลอดครบกำหนดถึง 2.85 เท่า³¹ และเมื่อเข้าสู่ผู้ใหญ่จะมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคเบาหวาน และโรคทางระบบประสาทมากกว่าผู้ใหญ่ที่มีได้เป็นผู้คลอดก่อนกำหนดอีกด้วย³²⁻³⁴

รายงานการศึกษาเกี่ยวกับการคลอดก่อนกำหนดในประเทศไทย พบว่าค่ารักษาพยาบาลสำหรับทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีภาวะแทรกซ้อน 1 ราย ประมาณ 175,000 บาท และประมาณค่ารักษาพยาบาลทารกคลอดก่อนกำหนดทั้งประเทศใน 1 ปี ประมาณ 1,992 ล้านบาท³ ทั้งนี้ ยังไม่รวมค่าใช้จ่ายทางด้านครอบครัว เช่น การเดินทาง การต้องหยุดงานของครอบครัว และญาติ เป็นต้น^{35,36} นอกจากนี้ ยังมีรายงานภาวะเครียดซึมเศร้าของคนในครอบครัวทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนดด้วย^{37,38}



กิจกรรมเพื่อการแก้ไขปัญหาและความคุ้มค่าของกิจกรรม (Cost Effectiveness and Intervention)

สำหรับการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด แบ่งออกเป็น การป้องกันในระยะปฐมภูมิ (primary prevention) และการป้องกันในระยะทุติยภูมิ (secondary prevention)

1. การป้องกันในระยะปฐมภูมิ

1.1 การป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงหรือลดปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนหรือควบคุมได้

การหลีกเลี่ยง ลด หรือ เลิก ปัจจัยเสี่ยง บางอย่างย่อมสามารถลดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ เช่น การเลิกสูบบุหรี่ การไม่ใช้สารเสพติด การมีโภชนาการที่เหมาะสมทั้งก่อนและระหว่างตั้งครรภ์ การให้ธาตุเหล็กเสริมระหว่างตั้งครรภ์เพื่อป้องกันภาวะโลหิตจาง การลดความเครียดจากการทำงาน การวางแผนการตั้งครรภ์ในช่วงอายุที่ไม่น้อยหรือมากเกินไป การเว้นระยะของการตั้งครรภ์ให้มากกว่า 12 เดือน หากตั้งครรภ์โดยใช้เทคโนโลยีการเจริญพันธุ์ควรใส่ตัวอ่อนเพียง 1 ตัว เพื่อลดการตั้งครรภ์แฝด การได้รับบริการฝากครรภ์ที่มีคุณภาพ การเฝ้าระวังการติดเชื้อและให้การรักษาแต่เนิ่นๆ ในรายที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ (มารดาเป็นโรคเบาหวาน หรือมารดาที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน) เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม การคลอดก่อนกำหนดจำนวนมากเกิดขึ้นในมารดาที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงที่ไม่อาจแก้ไขได้ เช่น มารดาที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน เคยผ่าตัดปากมดลูก ปากมดลูกสั้น เป็นต้น

1.2 การป้องกันด้วยการให้สารโปรเจสเตอโรน

1.2.1 แนวความคิด

โปรเจสเตอโรนเป็นฮอร์โมนสำคัญที่ทำหน้าที่พองการตั้งครรภ์ เมื่อเริ่มตั้งครรภ์จะมีการสร้างฮอร์โมนมาจาก corpus luteum ที่รังไข่ ต่อมาเมื่อมีการฝังตัวของตัวอ่อนและมีการสร้างรก รกก็จะทำหน้าที่สร้างโปรเจสเตอโรนแทน สตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับสารที่มีคุณสมบัติต้านโปรเจสเตอโรน เช่น RU486 จะทำให้เกิดการแท้งได้ นอกจากนี้ โปรเจสเตอโรนยังมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพที่ปากมดลูกของสตรีตั้งครรภ์ โดยทำให้ปากมดลูกนุ่มและพร้อมที่จะเปิดเพื่อการคลอด และมีหน้าที่ระงับยับยั้งการหดตัวของมดลูก (maintain uterine quiescence) ในช่วงครึ่งหลังของการตั้งครรภ์ จึงมีข้อสมมุติฐานว่าการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดอาจเกิดจากการขาดสารโปรเจสเตอโรนหรือสารนี้ทำงานได้ไม่เต็มที่ ในสตรีตั้งครรภ์รายนั้นๆ³⁹ นำไปสู่การเริ่มศึกษาเกี่ยวกับการให้สารโปรเจสเตอโรนเสริมแก่สตรีตั้งครรภ์เพื่อลดการคลอดก่อนกำหนด ในช่วงทศวรรษ ปี 1960 และปี 1970 หลายการศึกษา ต่อมาในปี 1990 มีการศึกษาของ Keirse และคณะ⁴⁰ ได้วิเคราะห์รวบรวมผลการศึกษาเหล่านี้และได้ข้อสรุปว่าการให้โปรเจสเตอโรนเสริมขณะตั้งครรภ์อาจช่วยลดการคลอดก่อนกำหนดได้ ต่อมาในปี 2003 มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial 2 การศึกษาสำคัญ รายงานออกมาในปีเดียวกัน การศึกษาแรกโดย Meis และคณะ⁴¹ ทำการศึกษาในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่เคยมีประวัติการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน มีการให้สารโปรเจสเตอโรนที่เรียกว่า 17-hydroxyprogesterone caproate (17OHP) ขนาด 250 มิลลิกรัม (มก.) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ จนกระทั่งอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ ในกลุ่มทดสอบ และให้สาร placebo ในกลุ่มควบคุม พบว่า กลุ่มที่ได้รับสารโปรเจสเตอโรนมีอัตราการคลอดก่อนกำหนดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบอีกว่า อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในทารกแรกเกิดมีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย สำหรับการศึกษาที่ 2 ศึกษาโดย Da Fonseca และคณะ⁴² ทำการศึกษาในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด โดยให้สารโปรเจสเตอโรนที่สกัดจากธรรมชาติ ขนาด 100 มก. ทางช่องคลอด เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 24 สัปดาห์ จนกระทั่งอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ ในกลุ่มทดสอบ และให้สาร placebo ในกลุ่มควบคุม พบว่า กลุ่มที่ได้รับสารโปรเจสเตอโรนมีอัตราการคลอดก่อนกำหนดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งรายงานผลการศึกษาทั้งสองนี้ ต่อมาได้นำไปสู่การศึกษาทดลองอีกมากมายเกี่ยวกับการให้สารโปรเจสเตอโรนในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

1.2.2 หลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการใช้สารโปรเจสเตอโรนในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

นับตั้งแต่เริ่มแนวความคิดเกี่ยวกับการใช้สารโปรเจสเตอโรนในการป้องกันการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจนถึงปัจจุบันมีผลการศึกษามากมายที่เกี่ยวข้องกับเรื่องนี้ การศึกษาเหล่านี้มีการใช้สารโปรเจสเตอโรนที่แตกต่างกัน ทั้งชนิด ขนาด และการบริหารยา วิธีการศึกษา ทำการศึกษาในกลุ่มที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดการคลอดก่อนกำหนดที่แตกต่างกัน ศึกษาในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันทั้งเชื้อชาติ สภาวะความเป็นอยู่ อาหารการกิน สภาพปัจจัยเสี่ยงที่มีและความแตกต่างในอุบัติการณ์ของการเกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งผลของการศึกษาเหล่านี้ ทั้งหมดที่มีจนถึงปัจจุบัน ได้มีผู้รวบรวมและทำการศึกษาแบบ meta-analysis และ systematic review โดยทำการรวบรวมและวิเคราะห์ผลจากการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือทั้งหมดที่มีรายงานมา⁴³⁻⁵⁰ พอดีข้อสรุป ดังต่อไปนี้ คือ



1) สารโปรเจสเตอโรนสามารถป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองในสตรีตั้งครรภ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ คือ

- (1) สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดเองในครรภ์ก่อน
- (2) สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ตรวจพบว่าปากมดลูกสั้น ในระยะไตรมาสที่ 2 ของ

การตั้งครรภ์

หมายเหตุ นอกจากกลไกการคลอดก่อนกำหนดแล้วยังลดอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในทารกแรกเกิดด้วย

2) สารโปรเจสเตอโรนไม่สามารถป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะเหล่านี้ คือ

- (1) ครรภ์แฝด
- (2) PPRM
- (3) ครรภ์ที่สงสัยว่ามีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดหรือมีอาการเจ็บครรภ์

คลอดก่อนกำหนดแล้ว

(4) ครรภ์ที่สงสัยว่ามีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและต่อมาไม่มีการบีบรัดตัวของมดลูกแล้ว (maintenance therapy after threatened preterm labor)

หมายเหตุ มีผลการศึกษาในครรภ์แฝดที่ตรวจพบปากมดลูกสั้นด้วย พบว่าสามารถลดการคลอดก่อนกำหนดได้ แต่เป็นผลจาก secondary analysis ที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย จึงยังไม่อาจสรุปประสิทธิภาพได้ในประเด็นนี้ได้ชัดเจนในขณะนี้ ยังต้องรอผลการศึกษาที่จะมีมาเพิ่มเติมอีก

ตารางที่ 9.4 ประสิทธิภาพการใช้ยาโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด⁴³

ผลลัพธ์การศึกษา	ข้อบ่งใช้	จำนวนการศึกษา	จำนวนหญิงตั้งครรภ์	OR/RR (95% CI)
คลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์	- ประวัติคลอดก่อนกำหนดเอง	5	602	0.31 (0.14-0.69)
	- ปากมดลูกสั้น	2	438	0.64 (0.45-0.90)
คลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์	- ประวัติคลอดก่อนกำหนดเอง	10	1,750	0.55 (0.42-0.74)
	- ปากมดลูกสั้น	3	1,303	0.97 (0.82-1.15)
อัตราการตายในช่วงปริกำเนิด	- ประวัติคลอดก่อนกำหนดเอง	6	1,453	0.5 (0.33-0.75)
	- ปากมดลูกสั้น	3	1,389	0.74 (0.42-1.29)
อัตราการตายทารกแรกเกิด	- ประวัติคลอดก่อนกำหนดเอง	6	1,453	0.45 (0.27-0.76)
	- ปากมดลูกสั้น	4	1,571	0.55 (0.26-1.13)

1.2.3 ประเภทของสารโปรเจสเตอโรน

สารโปรเจสเตอโรนที่ใช้ทางการแพทย์ แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1) สารสังเคราะห์ เป็นสารที่ทำการสังเคราะห์ขึ้นเพื่อให้มีโครงสร้างคล้ายกับโครงสร้างหลักของสารโปรเจสเตอโรนในร่างกายมนุษย์ แต่อาจมีการปรับแต่งโมเลกุลเพื่อให้มีการออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น และมีผล androgenic effect ซึ่งเป็นฤทธิ์ด้านที่ไม่ต้องการลดลง เรียกสารกลุ่มนี้ว่า progestogens สารเหล่านี้ที่นำมาใช้มีหลายชนิด ใช้เป็นส่วนประกอบในยาเม็ดคุมกำเนิด ยาฉีดคุมกำเนิด ยาปรับระดู ยาควบคุมอาการของโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ปัจจุบันสาร progestogens ที่นำมาใช้ในการป้องกันการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดคือ 17OHPG ซึ่งได้รับการรับรองโดย Food and Drug Administration (FDA) ของประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว

2) สารธรรมชาติ เป็นสารโปรเจสเตอโรนที่ได้จากธรรมชาติ สามารถสกัดได้ทั้งจากพืชและสัตว์ เรียกสารประเภทนี้ว่า progesterone มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ในร่างกายมนุษย์ได้ดี แต่ก็มีค่าใช้จ่ายสูงในการผลิตให้ได้ปริมาณมาก สามารถดูดซึมได้ดีทั้งจากระบบทางเดินอาหารและทางเยื่อบุช่องคลอด หากให้ทางระบบทางเดินอาหารต้องมีการดูดซึมผ่านตับแล้วจึงไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมาย จึงอาจทำให้มีการออกฤทธิ์ได้น้อยลง แต่หากดูดซึมผ่านทางเยื่อบุช่องคลอด



ก็ไม่ต้องไปผ่านตับ ทำให้ออกฤทธิ์ที่มดลูกและปากมดลูกได้โดยตรง และเพื่อให้มีการดูดซึมได้ดีขึ้นไปอีกสารเหล่านี้ได้ถูกป้อนให้เป็นผงขนาดเล็กมากเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการดูดซึม เรียกว่า micronized progesterone⁵¹ หรืออาจเป็นลักษณะผสมในเจลใช้สอดทางช่องคลอด

หลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการใช้โปรเจสเตอโรนแก่สตรีตั้งครรภ์เพื่อลดอัตราการคลอดก่อนกำหนด นำไปสู่คำแนะนำการให้การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์เพื่อลดการคลอดก่อนกำหนดจากหลายองค์กร (ดังแสดงในตารางที่ 9.5) จะเห็นได้ว่าคำแนะนำที่แสดงเหล่านี้มีรายละเอียดที่แตกต่างกันอยู่พอสมควร แสดงว่ายังคงมีความไม่กระจ่างชัดในหลายประเด็น ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมต่อไป

ตารางที่ 9.5 คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้สารโปรเจสเตอโรนในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดจากองค์กรต่างๆ

กลุ่มสตรีตั้งครรภ์	ACOG สหรัฐอเมริกา ^{52,53}	NICE สหราชอาณาจักร ⁵⁴	CNGOF ฝรั่งเศส ⁵⁵	ราชวิทยาลัย สูติรีแพทย์แห่ง ประเทศไทย ⁵⁶
สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อนๆ	17OHP 250 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์	Vaginal progesterone หรือ Prophylactic cervical cerclage ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนด หรือเคยแท้งบุตรในระลอกไตรมาสที่ 2 และตรวจพบว่าปากมดลูกสั้นกว่า 2.5 เซนติเมตร (ชม.)	ไม่แนะนำให้ใช้ทั้ง 17OHP และ natural progesterone	17OHP 250 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ หรือโปรเจสเตอโรนเหน็บช่องคลอด 100 มก. ก่อนนอน วันละครั้ง ตั้งแต่อายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์
สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ไม่มีประวัติหรือความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด ที่ตรวจพบความยาวปากมดลูกสั้น ในระยะไตรมาสที่ 2	Short cervix (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.0 ซม.) Natural progesterone 90-200 มก. สอดทางช่องคลอด วันละครั้ง ตั้งแต่เริ่มพบปากมดลูกสั้นจนอายุครรภ์ 36 สัปดาห์	Short cervix (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 ซม.) at 16-24 สัปดาห์ Vaginal progesterone (ไม่ระบุวิธีบริหารยา)	Short cervix (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.0 ซม.) at 16-24 สัปดาห์ Micronized progesterone (ไม่ระบุขนาด) สอดทางช่องคลอด วันละครั้ง ตั้งแต่เริ่มพบปากมดลูกสั้นจนอายุครรภ์ 36 สัปดาห์	เหน็บโปรเจสเตอโรนทางช่องคลอด 200 มก. หรือ เจล 90 มก. วันละครั้ง โดยให้ตั้งแต่วินิจฉัยได้ จนถึง 36 ^{6/7} สัปดาห์

หมายเหตุ: ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists, NICE = National Institute for Health and Care Excellence, CNGOF = French College of Gynaecologists and Obstetricians

1.2.4 แนวทางการเลือกใช้สารโปรเจสเตอโรน

1) สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีภาวะปากมดลูกสั้น (singleton with short cervix)

สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ตรวจพบปากมดลูกสั้น จากการคัดกรองในช่วงอายุครรภ์ 18-24 สัปดาห์ แนะนำให้ยา micronized progesterone ขนาด 100-200 มก. สอดทางช่องคลอดวันละครั้ง ตั้งแต่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 36+6 สัปดาห์⁵⁷

2) สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน (prior spontaneous preterm birth)

สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดเองมาก่อน และมีได้มีการตรวจวัดความยาวปากมดลูก แนะนำการฉีดยา 17OHP ขนาด 250 มก. ทางกล้ามเนื้อ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เริ่มฉีดเมื่ออายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ จนกระทั่ง 36+6 สัปดาห์ หรือใช้ micronized progesterone ขนาด 100-200 มก. สอดทางช่องคลอดวันละครั้ง ตั้งแต่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 36+6 สัปดาห์



อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางการแพทย์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน พบว่า การใช้โปรเจสเทอโรนไม่สามารถลดการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์แฝด สตรีตั้งครรภ์ที่ไม่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อนหรือสตรีตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะปากมดลูกสั้นในไตรมาสที่ 2 จึงไม่แนะนำให้ใช้สารโปรเจสเทอโรนในสตรีตั้งครรภ์เหล่านี้⁵³⁻⁵⁵

3) การผูกมัดปากมดลูก (cervical cerclage)

ภาวะปากมดลูกหลวม (cervical insufficiency) ทำให้เกิดการแท้งบุตรในระยะไตรมาสที่ 2 และการคลอดก่อนกำหนดแบบ extremely preterm birth เนื่องจากปากมดลูกสั้นลงและเปิดออกเองโดยไม่เจ็บครรภ์ ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานการวินิจฉัยที่แน่นอน บางครั้งปากมดลูกมีการเปิดขยายและบางตัวมากจนถุงน้ำคร่ำไหลพ้นระดับปากมดลูกลงมา การผูกมัดปากมดลูกอาจช่วยลดการคลอดก่อนกำหนด และการแท้งบุตรในสตรีเหล่านี้ได้ ซึ่งการผูกมัดปากมดลูกมักทำใน 2 กรณี⁵⁶ คือ

(1) กรณีเพื่อการรักษา (therapeutic or rescue cerclage) ทำในกรณีที่ปากมดลูกมีการบางตัว สั้นลง หรือเปิดออก จนบางครั้งอาจมองเห็นถุงน้ำคร่ำ

(2) กรณีเพื่อป้องกัน (prophylactic cerclage) ทำเพื่อป้องกันการแท้งในระยะไตรมาสที่ 2 หรือการคลอดก่อนกำหนดในระยะกลางของการตั้งครรภ์ (mid pregnancy preterm birth) ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติการแท้งในระยะไตรมาสที่ 2 หรือมีประวัติภาวะปากมดลูกหลวมในครรภ์ก่อนหรือในรายที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อนและตรวจพบปากมดลูกสั้นในครรภ์ปัจจุบัน

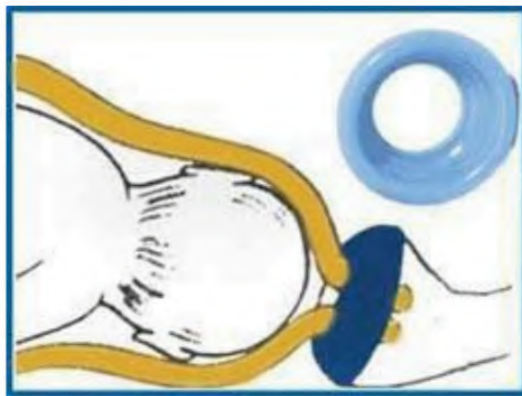
การศึกษาวิเคราะห์แบบ meta-analysis พบว่า หากมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม การผูกมัดปากมดลูกสามารถยืดเวลาการตั้งครรภ์ออกไปและลดภาวะแทรกซ้อนในทารกแรกเกิดได้^{59,60} จากการศึกษา Cochrane review ของ Alfrevic Z และคณะ⁵⁹ ในปี 2560 เรื่องการผูกมัดปากมดลูก ได้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจาก 15 การศึกษา ในสตรีตั้งครรภ์รวม 3,490 ราย การศึกษาส่วนใหญ่ทำในรายที่มีประวัติการคลอดในครรภ์ก่อนในช่วงไตรมาสที่ 2 หลายครั้ง (recurrent spontaneous mid trimester losses) หรือตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในครรภ์นี้พบปากมดลูกสั้น พบว่า การผูกมัดปากมดลูกช่วยลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ 37 สัปดาห์ และ 34 สัปดาห์ลง โดยคุณภาพข้อมูลมีคุณภาพสูง (ค่าเฉลี่ย RR 0.77, 95% CI 0.66-0.89) แต่ไม่ช่วยลดอัตราการตายปริกำเนิด (RR 0.82, 95% CI 0.65-1.04) และอัตราการตายทารกแรกเกิด (RR 0.85, 95% CI 0.53-1.39) แต่ข้อมูลที่ได้มีคุณภาพต่ำ

หากต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยาโปรเจสเทอโรนและการผูกมัดปากมดลูกในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ปัจจุบันการศึกษาทดลองยังมีจำนวนไม่เพียงพอที่จะวิเคราะห์ข้อมูลได้ จึงสรุปได้ว่าการผูกมัดปากมดลูกสามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยง แต่ยังไม่มีการสรุปว่าการผูกมัดปากมดลูกจะดีกว่าหรือแย่กว่าการป้องกันวิธีอื่นๆ โดยเฉพาะการใช้ยาโปรเจสเทอโรน แต่การผูกมัดปากมดลูกควรใช้ในรายที่มีประวัติเสี่ยงต่อภาวะปากมดลูกหลวม

4) การใช้ห่วงครอบปากมดลูก (cervical pessary)

มีการศึกษาเกี่ยวกับการนำห่วงครอบปากมดลูก (ดังภาพที่ 9.2) เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด โดยมีสมมติฐานว่า ห่วงจะรัดปากมดลูกไม่ให้เปิดออก และการใส่ห่วงครอบปากมดลูกในช่องคลอดจะเปลี่ยนแนวแรงดันภายในโพรงมดลูกที่กระทำต่อปากมดลูก อันจะส่งผลป้องกันการเปิดของปากมดลูกก่อนเวลาอันควรได้มีการศึกษาทั้งในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่ปากมดลูกสั้น ครรภ์แฝด และครรภ์แฝดที่มีปากมดลูกสั้น ผลการศึกษาบางรายงานพบว่า ได้ผลดี แต่บางรายงานไม่ได้ผลลดการคลอดก่อนกำหนด รายงานการวิเคราะห์การใช้ห่วงรัดปากมดลูกแบบ meta-analysis ในกลุ่มที่กล่าวถึงทั้งหมดยังไม่พบว่าสามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดได้⁶¹⁻⁶³ แต่การศึกษาทดลองเกี่ยวกับการใช้ห่วงครอบปากมดลูกยังคงมีออกมาเป็นระยะ เมื่อมีการศึกษามากพอผลที่ได้อาจเปลี่ยนแปลงไปจากปัจจุบัน





ภาพที่ 9.2 การใช้ห่วงครอบปากมดลูก ชนิด Arabin® pessary

ที่มา: <https://incostress1.wordpress.com/2015/04/06/dr-arabin-cerclage-pessaries-for-preventing-preterm-birth-in-asymptomatic-singleton-pregnant-women/>

5) การวัดความยาวปากมดลูก

จากข้อมูลข้างต้นพบว่า การให้ยาโปรเจสเตอโรนมีประโยชน์ในหญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในครรภ์ที่พบปากมดลูกสั้น ดังนั้นจึงมีคำถามว่า ควรจะค้นหาภาวะปากมดลูกสั้นเฉพาะในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงหรือตรวจในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย มีข้อมูลแสดงว่าในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่ไม่เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนด ถ้าใช้ภาวะปากมดลูกสั้นเป็นตัวคัดกรองโอกาสคลอดก่อนกำหนด จะมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 35-45^{23,64} และมีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 20-30^{65,66} ในขณะที่หญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดมาก่อน มีความไว ร้อยละ 70⁶⁷ มีการศึกษาของ Son และคณะ⁶⁸ ในปี 2559 ได้วัดความยาวปากมดลูกในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่ไม่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดเองในครรภ์ก่อน จำนวน 64,207 ราย เปรียบเทียบในช่วงก่อนให้ยาเหน็บโปรเจสเตอโรนและในช่วงที่ให้ยาเหน็บโปรเจสเตอโรนเมื่อปากมดลูกสั้นกว่า 20 มม. พบว่า ช่วยลดการคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ (adjusted odds ratio [AOR] 0.82, 95% CI: 0.76-0.88) ลดการคลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ (AOR 0.74, 95% CI: 0.64-0.85) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกรณีที่คัดกรองเฉพาะหญิงตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงจะทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะปากมดลูกสั้นร้อยละ 40 เมื่อคำนวณจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่ต้องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเพื่อวินิจฉัยภาวะปากมดลูกสั้น 1 ราย พบว่าในกรณีตรวจเฉพาะในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อ จะต้องตรวจหญิงตั้งครรภ์จำนวน 473 ราย และในหญิงตั้งครรภ์ปกติที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงจำนวน 913 ราย⁶⁹ ในปี 2015 Werner และคณะ⁷⁰ ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อวิเคราะห์ต้นทุนและผลิตผลของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อวัดความยาวปากมดลูกพบว่า เมื่อมีอุบัติการณ์ภาวะปากมดลูกสั้นร้อยละ 0.83 การวัดปากมดลูกในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายมีความคุ้มค่าของต้นทุนและผลิตผลมากกว่าการตรวจเฉพาะในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงหรือการที่ไม่ตรวจคัดกรองเลย อย่างไรก็ตาม ในปี 2013 มีการศึกษาวิเคราะห์แบบ meta-analysis ใน cochrane review พบว่า ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการแนะนำให้ทำการคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย เนื่องจากยังมีข้อจำกัด ในการกำหนดความยาวปากมดลูกที่สั้น อายุครรภ์ที่ตรวจคัดกรอง การรักษาที่ยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน และข้อมูลในกลุ่มศึกษาที่มีความแตกต่างกัน⁷¹

การวัดความยาวปากมดลูกมีมาตรฐานในการวัด ผู้ตรวจจำเป็นต้องศึกษาถึงวิธีการวัดที่ถูกต้องก่อนทำการวัด เกณฑ์การวินิจฉัยปากมดลูกสั้นจากการศึกษาในต่างประเทศ นิยมใช้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 มม. ในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดมาก่อน และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 มม. ในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่ไม่เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนด สำหรับในประเทศไทย ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับค่าความยาวปากมดลูกที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการคัดกรองน้อย ผลการศึกษาในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่ไม่มีความเสี่ยง พบเกณฑ์ความยาวปากมดลูกสูงกว่าที่มีรายงานในต่างประเทศ คือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 มม. แต่การศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างไม่มาก จึงยังไม่อาจสรุปเกณฑ์ที่เหมาะสมกับประชากรไทยได้ การวัดความยาวปากมดลูกควรคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายหรือเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน ควรจะมีการศึกษาในบริบทประเทศไทย โดยเฉพาะในเรื่องการวิเคราะห์ต้นทุนและผลิตผลว่าจะมีความคุ้มค่าหรือไม่



ปัจจุบันมีสถานบริการที่เริ่มให้บริการการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งรายละเอียดขั้นตอนการให้บริการอาจมีความแตกต่างกันตามบริบทของสถานบริการ ตัวอย่างแนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลราชวิถี (แสดงไว้ในภาคผนวก)

2. การป้องกันในระยะทุติยภูมิ

เป็นการให้การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีอาการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดเกิดขึ้นแล้ว โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอัตราการตายและอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในทารกที่จะคลอดก่อนกำหนด มีดังต่อไปนี้คือ

2.1 การใช้ยาสเตียรอยด์เพื่อกระตุ้นการทำงานของปอดทารกในครรภ์

จากงานวิจัยชิ้นแรกเมื่อปี 2515 ศึกษาโดย Liggins และ Howie⁷² ได้ทำการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ 282 รายที่มีความเสี่ยงคลอดก่อนกำหนด พบว่า การให้ยาสเตียรอยด์ช่วยลดความรุนแรงของการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบาก (Respiratory Distress syndrome: RDS) และการเสียชีวิตของทารก หลังจากนั้นได้มีหลายการศึกษาต่อมา เช่น การศึกษาในปี 2003 ของ Roberts D และ Dalziel S⁷³ พบว่า ยังช่วยลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (Intraventricular Hemorrhage: IVH) และลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก (necrotizing enterocolitis) ในทารกที่คลอดก่อนกำหนดได้

ในปี 2549 ได้มีการศึกษาแบบ systematic review of randomized trials⁷³ เปรียบเทียบระหว่างทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับยาสเตียรอยด์กับในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือได้ยาหลอกพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์

- ลดอัตราการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากลง 0.66 เท่า (95% CI: 0.59-0.73 จาก 21งานวิจัย จำนวนทารก 4,038 ราย)

- ลดความรุนแรงกลุ่มอาการหายใจลำบาก ที่ความรุนแรงมากและปานกลางลง 0.55 เท่า (95% CI: 0.43-0.71 จาก 6 งานวิจัย จำนวนทารก 1,686 ราย)

- ลดการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมอง 0.54 เท่า (95% CI: 0.43-0.69 จาก 13 งานวิจัย จำนวนทารก 2,872 ราย)

- ลดลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก 0.46 เท่า (95% CI: 0.29-0.74 จาก 8 งานวิจัย จำนวนทารก 1,675 ราย)

- ลดอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิด 0.69 เท่า (95% CI: 0.58-0.81 จาก 18 งานวิจัย จำนวนทารก 3,956 ราย)

- ลดอัตราการเกิดการติดเชื้อแบบ systemic ใน 48 ชั่วโมงแรกหลังคลอด 0.56 เท่า (95% CI 0.38-0.85 จาก 5 งานวิจัย จำนวนทารก 1,319 ราย)

ช่วงอายุครรภ์ที่ให้นยาแนะนำให้ในช่วง 23-34 สัปดาห์ ในช่วงก่อนอายุครรภ์ 22 สัปดาห์การให้ยาสเตียรอยด์ยังไม่มีประโยชน์ เนื่องจากยาจะไปมีผลที่ primitive alveoli และอายุครรภ์ก่อน 22 สัปดาห์ยังมีการสร้างน้อยมาก ส่วนอายุครรภ์ที่มากกว่า 34 สัปดาห์ พบว่าอัตราการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากแบบรุนแรงพบได้น้อยมาก

ยาที่มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นปอดทารกที่ยอมรับ มีเพียง 2 ตัวได้แก่ betamethasone และ dexamethasone โดยให้เป็น single course ดังนี้

- betamethasone 12 มก. ทุก 24 ชั่วโมง ทางกล้ามเนื้อ 2 เข็ม

- dexamethasone 6 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ทางกล้ามเนื้อ 4 เข็ม

จากฐานข้อมูล cochrane ในปี 2556 ได้ทบทวนงานวิจัยทั้งหมด 12 การศึกษา⁷⁴ เปรียบเทียบระหว่าง betamethasone และ dexamethasone (จำนวนหญิงตั้งครรภ์ 1,157 ราย และทารกในครรภ์ 1,661 ราย) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการลดเรื่องของกลุ่มอาการหายใจลำบาก ทารกแรกเกิดเสียชีวิต ในกลุ่มที่ได้รับ dexamethasone พบภาวะเลือดออกในโพรงสมองน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในแง่ความรุนแรงของภาวะเลือดออกในโพรงสมองหรือการเกิดความผิดปกติที่เนื้อขาวของสมอง เรียกว่า Periventricular Leukomalacia (PVL) ไม่มีความแตกต่างกัน

การให้ยาสเตียรอยด์แบบ single course พบว่า มีความปลอดภัยต่อทั้งหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ ทารกแรกคลอด แต่พบผลข้างเคียงบ้าง ได้แก่ การเต้นของหัวใจทารกมีการเปลี่ยนแปลง ที่พบได้บ่อยคือการลดลงของ variability ในช่วง 2-3 วันแรกหลังได้รับยา⁷⁵⁻⁷⁸ นอกจากนี้พบว่า มีการลดลงของการหายใจและการเคลื่อนไหวของทารกในครรภ์ ทำให้คะแนน biophysical profile ลดลง⁷⁸⁻⁸⁰ ภาวะดังกล่าวจะเป็นชั่วคราวและจะกลับสู่ภาวะปกติใน 4-7 วัน⁸¹ หลังได้รับยา ดังนั้นในช่วงเวลาดังกล่าว ถ้าพบความผิดปกติของการเต้นของหัวใจทารกหรือคะแนน biophysical profile ลดลง



อาจเป็นจากยาหรือสารที่มีภาวะเครียด การตัดสินใจเฝ้าระวัง ติดตามการเต้นของหัวใจใกล้ชิด หรือให้คลอดเลย ต้องใช้อาการและอาการแสดงทางคลินิกอื่นๆ ช่วยในการตัดสินใจด้วย ส่วนผลข้างเคียงต่อทารกแรกเกิดและเมื่อติดตามต่อไปถึงอายุ 30 ปี ก็ไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ผลข้างเคียงต่อหญิงตั้งครรภ์ ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการตายของหญิงตั้งครรภ์ การติดเชื้อถุงน้ำคร่ำ การติดเชื้อเข้ากระแสเลือด⁷³ อาจพบมีน้ำตาลในกระแสเลือดสูงขึ้น หลังได้รับยาเข็มแรกประมาณ 12 ชั่วโมง-5 วัน ดังนั้น ในรายที่จะตรวจคัดกรองภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ควรรอน้อย 5 วัน นับจากได้ยาสเตียรอยด์เข็มแรก ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นเบาหวาน การให้สเตียรอยด์ต้องมีการเฝ้าติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ ยังพบจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นได้ ร้อยละ 30 ใน 24 ชั่วโมงแรก หลังได้รับยาแต่จะกลับสู่ภาวะปกติใน 3 วัน

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย (The American College of Obstetricians and Gynecologists) ได้ออกคำแนะนำในปี 2555 และทบทวนซ้ำอีกครั้งในปี 2557⁸² แนะนำการให้ยาสเตียรอยด์ซ้ำอีก 1 คอร์ส ที่เรียกว่า a single rescue course of corticosteroid ในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยได้สเตียรอยด์เพื่อกระตุ้นปอดทารกไปแล้วเกิน 1 สัปดาห์และอายุครรภ์ยังน้อยกว่า 34 สัปดาห์ ในรายที่มีความเสี่ยงที่จะคลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นอีก แต่ไม่แนะนำการให้ซ้ำทุกๆ สัปดาห์หรือมากกว่า 2 คอร์ส ดังนั้นการให้ rescue course จึงควรให้เฉพาะในรายที่คาดว่าจะคลอดก่อนกำหนดจริงๆ

2.2 การให้สเตียรอยด์ใน late preterm birth (อายุครรภ์ 34⁺0-36⁺6 สัปดาห์)

ในปี 2559 ได้มีการศึกษาแบบ meta-analysis⁸³ ในการให้สเตียรอยด์ใน late preterm birth พบว่าช่วยลดความรุนแรงกลุ่มอาการหายใจลำบากที่ความรุนแรงมากถึง 0.6 เท่า (95% CI: 0.24-0.98) ลดภาวะหายใจเร็วชั่วคราวในทารกแรกเกิด (transient tachypnea of the newborn) แต่พบว่า เพิ่มภาวะทารกแรกเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มมากขึ้น 1.6 เท่า (95% CI: 1.16-2.12) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาอื่นยืนยันผลดังกล่าวโดยการวิจัย the Antenatal Late Preterm Steroids Trial (ALPS)⁸⁴ เปรียบเทียบการให้ยา betamethasone 2 เข็มห่างกัน 24 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับยาหลอก ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงที่จะคลอดก่อนกำหนดที่ไม่เคยได้รับยาสเตียรอยด์เพื่อการกระตุ้นปอดทารกมาก่อน โดยไม่ได้ให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก พบว่า ผลลัพธ์การศึกษาหลัก ได้แก่ ทารกแรกเกิดได้รับการรักษาเนื่องจากภาวะหายใจภายใน 72 ชั่วโมง (โดยต้องใช้ continuous positive airway pressure, high-flow nasal cannula นานมากกว่า 2 ชั่วโมง ต้องได้รับออกซิเจนที่ FIO₂ มากกว่า 0.30 นานมากกว่า 4 ชั่วโมง extracorporeal membrane oxygenation หรือใส่เครื่องช่วยหายใจ) ในทารกแรกเกิดที่เสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมง พบว่า ในกลุ่มที่ได้สเตียรอยด์พบได้น้อยกว่า (RR 0.80; 95% CI: 0.66-0.97) แต่พบทารกแรกเกิดมีภาวะน้ำตาลต่ำได้มากกว่า (RR 1.60; 95% CI: 1.37-1.87) กลุ่มที่ได้ยาหลอก อย่างไรก็ตาม การใช้สเตียรอยด์ดังกล่าว ยังไม่มีการศึกษาระยะยาวถึงผลข้างเคียงต่อการพัฒนาระบบประสาทของเด็กเหล่านี้ เนื่องจากการมีข้อมูลการใช้ยาสเตียรอยด์ในทารกแรกเกิดพบว่า ยับยั้งการเจริญเติบโตของสมองทารกด้านการแบ่งเซลล์ ส่งผลต่อการพัฒนาระบบประสาท นอกจากนี้ ข้อจำกัดที่สำคัญคือ ร้อยละ 25 ของการศึกษาได้รับยา betamethasone ช่วงอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ 6 วัน ร้อยละ 40 ของหญิงตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับยา betamethasone คลอดก่อนที่จะได้รับยาครบ 2 เข็ม และมากกว่าร้อยละ 50 หลังได้รับยาไปแล้วคลอดหลัง 36 สัปดาห์ ร้อยละ 15 คลอดครบกำหนด

จากข้อมูลดังกล่าวสำหรับบริบทประเทศไทย การศึกษายังอยู่ในช่วงเริ่มแรก ผลข้างเคียงระยะยาว ยังไม่มีการกล่าวถึง การทดลองใช้ยา betamethasone ซึ่งไม่มีใช้ในประเทศไทย ในประเทศไทยมีใช้แต่ยา dexamethasone ซึ่งมีการศึกษาในสัตว์ทดลองว่ามีผลรุนแรงต่อการพัฒนาสมองจึงยังไม่แนะนำการให้ยาสเตียรอยด์ในช่วงอายุครรภ์ 34-36 สัปดาห์

2.3 ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก

การให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก จุดประสงค์เพื่อยืดอายุครรภ์ออกไปประมาณ 48 ชั่วโมง เพื่อให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์กระตุ้นการเจริญเติบโตของปอดทารกหรือเพื่อชะลอการคลอดเพื่อให้มีเวลาส่งตัวผู้ป่วยไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลตติยภูมิที่มีศักยภาพการดูแลทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนดหรือให้ในรายที่ทราบชัดเจนว่าการเกิดทารกหดตัวของมดลูกเกิดจากสาเหตุใดและถ้ารักษาสาเหตุดังกล่าวแล้ว การหดตัวของมดลูกจะกลับมาปกติ เช่น จากการผ่าตัด การติดเชื้อกรวยไต เป็นต้น ดังนั้น ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกที่ถือว่ามีประสิทธิภาพคือ สามารถชะลอการคลอดออกไปได้ 48 ชั่วโมงในช่วงอายุครรภ์ 24-34 สัปดาห์ ในรายที่ไม่มีข้อบ่งห้าม ได้แก่ ทารกในครรภ์เสียชีวิต ทารกในครรภ์พิการรุนแรง ไม่มั่นใจว่าสุขภาพทารกในครรภ์ปกติหรือไม่ มารดามีภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรงหรือชัก มารดามีการเสียเลือดจนทำให้การไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ มีภาวะติดเชื้อถุงน้ำคร่ำ มารดามีข้อบ่งห้ามในการใช้ยาหดตัวของมดลูกยายับยั้งการหดตัวของมดลูกที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ Cyclooxygenase (COX) inhibitors (indomethacin), calcium channel blockers



(nifedipine), beta-agonists (ritodrine และ terbutaline), oxytocin receptor antagonists (Atosiban), magnesium sulfate การเลือกใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งขึ้นกับประสิทธิภาพยาในการยืดอายุครรภ์ออกไปได้ 48 ชั่วโมงหรือไม่ ผลข้างเคียงต่อมารดา ทารก ขณะอยู่ในครรภ์และทารกแรกเกิด ข้อบ่งห้ามในการใช้ยาดังแสดงในตารางที่ 9.6

ตารางที่ 9.6 ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกที่มีการใช้บ่อย ⁸²

ยา/ยาในกลุ่ม	ผลข้างเคียงต่อหญิงตั้งครรภ์	ผลข้างเคียงต่อทารก	ข้อบ่งห้ามในการใช้ยา
calcium channel blockers	เวียนศีรษะ หน้าแดง ความดันโลหิตต่ำ ถ้าใช้ร่วมกับยา magnesium sulfate จะลดอัตราการเต้นของหัวใจ การบีบตัวของหัวใจและความดันหัวใจ ห้องล่างซ้ายและเพิ่มเอนไซม์ตับ	ไม่พบผลข้างเคียง	- ความดันโลหิตต่ำ - โรคหัวใจที่เป็นแบบ preload-dependent เช่น ลิ้นหัวใจ aortic รั่ว เป็นต้น
cyclooxygenase inhibitors	คลื่นไส้ อาเจียน กรดไหลย้อน กระเพาะอักเสบ เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (พบน้อยมากที่จะมีผลทางคลินิกยกเว้นในรายที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด)	เส้นเลือด ductus arteriosus ปิดตั้งแต่อยู่ในครรภ์* น้ำคร่ำน้อย* ถ้าใส่ยากับ เน่าตายในทารกและ เส้นเลือด ductus arteriosus ไม่ปิดหลังคลอด	- เกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ หรือมีปัญหาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด - ตับหรือไตทำงานผิดปกติ - ทางเดินอาหารมีแผล - หอบที่ไวต่อยาแอสไพริน
beta-adrenergic receptor agonist	ชีพจรเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ ใจสั่น ตัวสั่น หายใจไม่สะดวก แขนงหน้าอก ปวดบวม น้ำโพแทสเซียมในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดสูง	ชีพจรเต้นเร็ว	- โรคหัวใจที่จะมีปัญหา ถ้าเกิดภาวะชีพจรเต้นเร็ว - เบาหวานควบคุมไม่ดี
magnesium sulfate	หน้าแดง เหงื่อออก คลื่นไส้ กัดกร่อนหายใจ หัวใจล้มเหลว	ซึม	- Myasthenia gravis

*เพิ่มความเสี่ยงในรายที่ใช้นานกว่า 48 ชั่วโมง

2.4 การประเมินความคุ้มค่าของยาด้านประสิทธิภาพในการยืดอายุครรภ์ออกไปได้ 48 ชั่วโมง

Cyclooxygenase (COX) inhibitors (indomethacin)

การศึกษา Cochrane systematic review จากการทดลองแบบสุ่มของ Reinebrant และคณะ⁸⁵

ในปี 2015 วิเคราะห์ข้อมูลจาก 20 การศึกษา หญิงตั้งครรภ์จำนวน 1,509 ราย พบว่า ข้อมูลมีคุณภาพปานกลางถึงต่ำ มีการศึกษาขนาดเล็ก 3 การศึกษา (หญิงตั้งครรภ์จำนวน 102 ราย) ในปี 2523 พบว่า ไม่สามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้อย่างน้อย 48 ชั่วโมง (RR 0.20, 95% CI: 0.03-1.28) เมื่อเทียบกับยาหลอกหรือยายับยั้งการหดตัวของมดลูกตัวอื่น เนื่องจากมีข้อจำกัด คือ การศึกษายังมีจำนวนน้อย และคุณภาพวิจัยต่ำ ผู้วิจัยจึงไม่สามารถสรุปได้ว่า Cox inhibitors มีประสิทธิภาพเพียงพอหรือไม่ ซึ่งต้องรองานวิจัยเพิ่มเติม

calcium channel blockers (nifedipine)

การศึกษา Cochrane systematic review และ meta-analysis จากการทดลองแบบสุ่มของ

Flenady และคณะในปี 2014⁸⁶ พบว่ายา Calcium channel blockers เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกช่วยยืดอายุครรภ์ออกไปได้อย่างน้อย 48 ชั่วโมง (RR 0.30, 95% CI: 0.21-0.43; 2 การศึกษา จำนวนศึกษา 173 ราย) และยังพบว่า มีประสิทธิภาพดีกว่ายา beta-agonists เนื่องจากสามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้นานกว่า 4.38 วัน (95% CI: 0.25-8.52)

beta-agonists

การศึกษา Cochrane systematic review จากการทดลองแบบสุ่มของ Neilson และคณะ⁸⁷

ในปี 2014 พบว่า ยา beta-agonist เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกสามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้ 48 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.68, 95% CI: 0.53-0.88; 10 การศึกษา จำนวนศึกษา 1,209 ราย)



oxytocin receptor antagonists (Atosiban®)

การศึกษา Cochrane systematic review และ meta-analysis จากการทดลองแบบสุ่มของ Flenady และคณะ⁸⁸ ในปี 2014 พบว่า ยา oxytocin receptor antagonists เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกไม่สามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้ 48 ชั่วโมง (RR 1.05, 95% CI: 0.15-7.43; 2 การศึกษา จำนวนศึกษา 152 ราย)

ยาแมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulfate)

การศึกษา Cochrane systematic review จากการทดลองแบบสุ่ม ของ Crowther และคณะ⁸⁹ ในปี 2014 พบว่า ยา magnesium sulfate เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกไม่สามารถยืดอายุครรภ์ออกไปได้ 48 ชั่วโมง (RR 0.56, 95% CI: 0.27-1.14; 3 การศึกษา จำนวนศึกษา 182 ราย)

อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ยังไม่พบว่ายายังยั้งการหดตัวของมดลูกตัวใดที่ดีที่สุด เนื่องจากยาไม่สามารถไปรักษาที่สาเหตุการเกิดการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดจริง นอกจากนี้ การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก ยังมีข้อจำกัดด้านจำนวนศึกษา การเปรียบเทียบกับยาหลอก ความแตกต่างของการให้ยาสแตเดียรด์ จึงทำให้การนำมาประเมินประสิทธิภาพโดย meta-analysis นั้นทำได้ยาก การตัดสินใจเลือกยาตัวใดเป็นยาตัวแรกที่ใช้ จะขึ้นกับผู้ป่วยเป็นหลัก ได้แก่ อายุครรภ์ ประวัติทางด้านอายุครรภ์ (โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา ผลข้างเคียงที่พบจากการที่เคยใช้ยา) โดยในหญิงตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ แนะนำให้ใช้ยา indomethacin เป็นยาตัวแรก เนื่องจากประสิทธิภาพการบริหารยาที่ง่าย ผลข้างเคียงพบได้น้อย และสามารถให้ร่วมกับยาแมกนีเซียมซัลเฟต ซึ่งนำมาใช้เป็นยาป้องกันระบบประสาททารกที่กำลังจะคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ ในหญิงตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 32-34 สัปดาห์ แนะนำให้ยาคีเฟดิพีน เป็นยาตัวแรก เนื่องจากเมื่ออายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์การใช้ยา indomethacin จะมีผลข้างเคียงเพิ่มมากขึ้นและยา nifedipine บริหารยาได้ง่าย ผลข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist^{90,91}

ในกรณีที่พบยาตัวแรกที่ไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูก แนะนำให้หยุดยา และเปลี่ยนยาอีกตัวแทน ส่วนการตรวจหาสาเหตุของการติดเชื้อที่ไม่มีอาการแสดงของไข้ เช่น เม็ดเลือดขาวสูง หญิงตั้งครรภ์หรือทารกในครรภ์ซึ่งพบเร็วโดยไม่ทราบสาเหตุ เจ็บมดลูก ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ บางรายแนะนำการเจาะตรวจน้ำคร่ำเพื่อส่งตรวจย้อม gram stain กลูโคส เพาะเชื้อก่อนจะเปลี่ยนกลุ่มยายับยั้งการหดตัวของมดลูก

เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่ให้อายับยั้งการหดตัวของมดลูกตัวแรกไปแล้ว ไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้เมื่อน้ำคร่ำไปเพาะเชื้อ จะให้ผลบวกถึงร้อยละ 65⁹²

เมื่อให้ยาสแตเดียรด์ครบ 48 ชั่วโมง แนะนำให้หยุดยายับยั้งการหดตัวของมดลูก และอาจมีการใช้ซ้ำในกรณีที่มีการเจ็บครรภ์ซ้ำและต้องการให้สแตเดียรด์อีกครั้งแบบ rescue course

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ปี 2012 และทบทวนซ้ำปี 2014⁸² แนะนำให้อายับยั้งการหดตัวของมดลูกเป็นตัวแรก ได้แก่ beta-adrenergic receptor agonist, calcium channel blockers, cyclooxygenase inhibitors เพื่อยืดเวลาการคลอดออกไป 48 ชั่วโมง และไม่แนะนำการให้ยาต่อหลังจากนั้น

cochrane database review⁹³ ได้มีการศึกษาทบทวนงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกร่วมกันมากกว่า 1 ตัว พบว่า ยังมีการศึกษาน้อย ขาดจำนวนตัวอย่างที่พอเพียงและรูปแบบงานวิจัยยังไม่ดี จึงยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนในการให้อายับยั้งการหดตัวของมดลูกมากกว่า 1 ตัว ยังคงต้องรอนงานวิจัยในอนาคตต่อไปก่อนจะสามารถสรุปได้ว่าควรใช้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกมากกว่า 1 ตัวหรือไม่

2.5 ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcal ในทารกแรกเกิดในระยะแรก (prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns)

การติดเชื้อ Group B Streptococcus (GBS) หรือ *Streptococcus agalactiae* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปร่างกลม จะอยู่ประจำที่ทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ พบได้ร้อยละ 15-40 ของหญิงตั้งครรภ์⁹⁴ ไม่ทำให้ก่อโรคในหญิงตั้งครรภ์แต่จะมีความรุนแรงถ้าติดไปสู่ทารกในครรภ์หรือทารกแรกเกิดที่อายุน้อยกว่า 90 วัน การติดต่อทางแม่สู่ลูกพบเชื้อผ่านจากช่องคลอดเข้าสู่สูดน้ำคร่ำในรายที่มีการเจ็บครรภ์หรือน้ำเดิน แต่ก็สามารถพบได้บ้างในรายที่ยังไม่มีน้ำเดิน⁹⁵ ในช่วงกลางปี 2543 ได้มีการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะ เพนิซิลลินหรือแอมพิซิลลิน เข้าทางหลอดเลือดดำ ช่วยลดการเกิดการติดเชื้อ GBS ในระยะแรก (0-6 วันแรกเกิด) ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีเชื้อแฝงอยู่^{96,97} จากหลักฐานการศึกษาดังกล่าวศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา จึงได้ออกคำแนะนำเรื่องการป้องกันการติดเชื้อ GBS ในทารกแรกเกิดระยะแรกออกมาในปี 2545⁹⁵ และปรับปรุงใหม่ในปี 2553⁹⁸ ในการประชุมเพื่อหาแนวทางดังกล่าว ได้มีการเชิญราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยร่วมวางแผนแนวทางด้วย ซึ่งในประเทศไทยได้นำแนวทางดังกล่าวมาปรับใช้ด้วย ดังนี้



2.5.1 การค้นหาหญิงตั้งครรภ์ที่มีเชื้อแฝง

ในประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำการตรวจคัดกรองหาเชื้อแฝงในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่อายุครรภ์ 35-37 สัปดาห์ โดยทำการเพาะเชื้อจากช่องคลอดส่วนล่างหรือบริเวณปากช่องคลอด (introitus) และที่ทวารหนัก โดยผ่านหลอดทวารหนัก โดยต้องใช้ media เฉพาะ ได้แก่ nonnutritive transport medium (stuart or amies media with or without charcoal) ส่วนในประเทศไทย ยังไม่มีการทำการตรวจคัดกรองหาเชื้อแฝงในหญิงตั้งครรภ์ การให้ยาจึงพิจารณาให้แบบในกลุ่มที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อ

2.5.2 เกณฑ์การพิจารณาให้และไม่ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกัน GBS

พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันในกรณี ดังนี้

- (1) หญิงตั้งครรภ์ที่เพาะเชื้อทางช่องคลอดหรือทางทวารหนักพบว่ามีเชื้อ GBS แฝง
- (2) ทารกที่คลอดก่อนครบกำหนด 37 สัปดาห์
- (3) มีประวัติท้องก่อน ทารกแรกเกิดมีการติดเชื้อ GBS
- (4) พบเชื้อ GBS จากการเพาะเชื้อจากปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 10^4 ในครรภ์นี้
- (5) ในรายที่ไม่ทราบผลเพาะเชื้อให้ในกรณี
 - มีไข้สูงในช่วงคลอดมากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส
 - ใช้น้ำคร่ำแตกนานมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ชั่วโมง

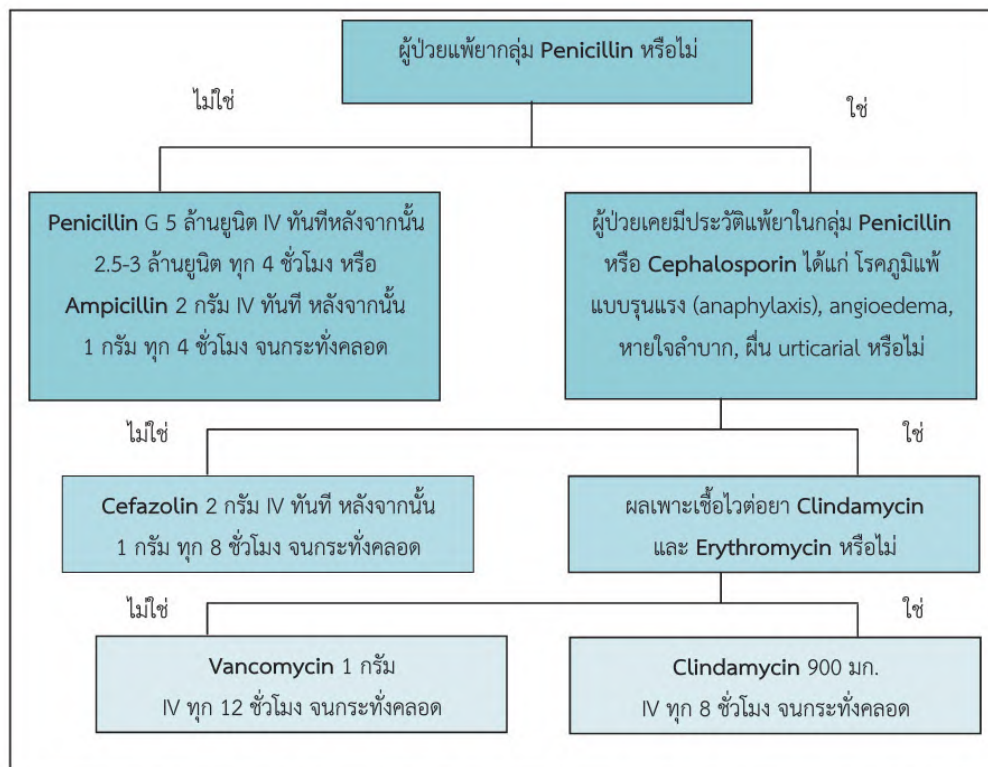
โดยไม่แนะนำให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันในกรณี ดังนี้

- (1) มีประวัติเพาะเชื้อทางช่องคลอดหรือทางทวารหนักพบว่ามีเชื้อ GBS แฝงหรือพบเชื้อ GBS จากการเพาะเชื้อจากปัสสาวะในครรภ์ก่อนและไม่มีเกณฑ์การให้ยาดังข้างต้นที่กล่าวมาแล้ว
- (2) ผลเพาะเชื้อทางช่องคลอดหรือทางทวารหนักพบว่ามีเชื้อ GBS แฝงแต่มีการวางแผนผ่าตัดคลอดโดยที่ยังไม่มีการเจ็บครรภ์หรือน้ำเดินโดยไม่คำนึงถึงอายุครรภ์
- (3) ผลเพาะเชื้อทางช่องคลอดหรือทางทวารหนักที่อายุครรภ์ 35-37 สัปดาห์ ไม่พบว่ามีเชื้อ GBS แฝง แม้จะมีความเสี่ยงคือ มีไข้สูงในช่วงคลอดมากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส ใช้น้ำคร่ำแตกนานมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ชั่วโมง ทารกที่คลอดก่อนครบกำหนด 37 สัปดาห์

2.5.3 แนวทางการให้ยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะที่แนะนำเป็นอันดับแรกคือ เพนนิซิลินหรือแอมพิซิลิน ในกรณีแพ้ยา กลุ่มเพนนิซิลินเดิม แนะนำให้ใช้ยา erythromycin แต่เนื่องจากปัจจุบันพบการดื้อยาของเชื้อ GBS ต่อยา erythromycin เป็นร้อยละ 32 จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา erythromycin อีก ส่วนยา clindamycin ยังสามารถใช้ได้ในรายที่ผลเพาะเชื้อพบว่า เชื้อยังไวต่อยาทั้ง clindamycin และ erythromycin ในกรณีแพ้ยา กลุ่มเพนนิซิลินแบบไม่รุนแรงแนะนำให้ใช้ยา cefazolin แทน แต่ถ้าแพ้ยา กลุ่มเพนนิซิลินแบบรุนแรงและเชื้อดื้อต่อยา clindamycin แนะนำให้ใช้เป็นยา vancomycin การให้ยาทุกตัวต้องให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น (ภาพที่ 9.3)





ภาพที่ 9.3 แนวทางการให้ยาปฏิชีวนะในช่วงคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ระยะแรก (ในกรณีที่มีการติดเชื้อเยื่อหุ้มและ
ถุงน้ำคร่ำต้องให้ยาปฏิชีวนะกว้าง รวมการป้องกัน GBS ด้วย) คำย่อ IV: intravenous (การให้ยาผ่านทางหลอดเลือดดำ)

2.6 ยาแมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อป้องกันระบบประสาท

หลักฐานการนำแมกนีเซียมซัลเฟตมาใช้เพื่อป้องกันระบบประสาท มักอ้างอิงมาจากการศึกษาหลัก 3 การศึกษา (the Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulfate (ACTOMgSO4)⁹⁹, the Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Sulfate (BEAM) trial¹⁰⁰ and the PREMAG trial^{101,102} ซึ่งข้อมูลยังมีความต่างแบบกัน (heterogeneity) อยู่อย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 9.7

ตารางที่ 9.7 งานวิจัยหลักของการใช้ยาแมกนีเซียมซัลเฟตป้องกันระบบประสาท

การศึกษา (จำนวนและอายุครรภ์ ที่ศึกษา)	ขนาดยา	ผลลัพธ์ที่ศึกษา		
		ตาย	สมองพิการ	รวมตายและสมองพิการ
ACTOMgSO4 (1,062 ราย น้อยกว่า 30 สัปดาห์)	ให้ 4 กรัมซ้ำๆ ทันที แล้วให้ 1 กรัม/ชั่วโมง ต่อเนื่อง ไม่เกิน 24 ชั่วโมง	RR 0.83 (95% CI: 0.64-1.09)	RR 0.83 (95% CI: 0.54-1.27)	RR 0.83 (95% CI: 0.66-1.03)
BEAM (2,241 ราย 24-31 สัปดาห์)	ให้ 6 กรัมซ้ำๆ ทันที แล้ว ให้ 2 กรัม/ชั่วโมงต่อเนื่อง ไม่เกิน 12 ชั่วโมง	RR 1.12 (95% CI: 0.85-1.47)	รุนแรงปานกลางถึงมาก RR 0.55 (95% CI: 0.32-0.95*)	ตายแรกคลอดหรือทารกตาย ภายใน 1 ปีแรก หรือสมอง พิการรุนแรงปานกลางถึงมาก ภายใน 2 ปีแรก RR 0.97 (95% CI: 0.77-1.23)
PREMAG (573 ราย น้อยกว่า 33 สัปดาห์)	ให้ 4 กรัมซ้ำๆ ทันที			OR 0.65 (95% CI: 0.42-1.03)

* เมื่อศึกษาเฉพาะในกลุ่มอายุครรภ์ที่น้อยกว่า 28 สัปดาห์พบว่าช่วยลดการเกิดสมองพิการรุนแรงปานกลางถึงมากได้อย่างมีนัยสำคัญ



จากการศึกษาหลักข้างต้น พบว่าการให้ยาแมกนีเซียมซัลเฟตในการป้องกันระบบประสาทยังมีความต่างกันในเรื่องของขนาดยา อายุครรภ์ที่ให้ และผลลัพธ์การศึกษา แม้ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ปี 2010 แนะนำให้ใช้ยาแมกนีเซียมซัลเฟตในการป้องกันระบบประสาททารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์¹⁰³ แต่สำหรับประเทศไทย น่าจะรอให้ข้อมูลชัดเจนหรือมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนการนำไปใช้จริง

ระบบข้อมูลและการติดตาม

ปัจจุบันข้อมูลเกี่ยวกับการคลอดก่อนกำหนดมีความคลุมเครือ ไม่แม่นยำ ไม่มีข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็น ทั้งที่มีการบันทึกผลการคลอดบุตรในสตรีตั้งครรภ์ที่คลอดในสถานบริการทุกราย ในบันทึกการเจ็บครรภ์และการคลอด และบันทึกสรุปจำหน่ายผู้ป่วยหลังคลอด และข้อมูลเหล่านี้มีการส่งให้ส่วนกลางด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นเพื่อกำหนดนโยบาย แผนงาน และประเมินผล

1.1 อายุครรภ์ที่คลอด

ข้อมูลอายุครรภ์ที่คลอดได้มีการตรวจสอบว่าเชื่อถือได้หรือไม่ ในรายที่มีการฝากครรภ์ไม่ดี การคะเนอายุครรภ์มักไม่แม่นยำ หากมีการนำเข้าสู่ข้อมูลที่ไม่มีความแม่นยำมารวมวิเคราะห์กำหนดนโยบายและติดตามผล อาจมีความคลาดเคลื่อนสูง มีเพียงข้อมูลน้ำหนักทารกแรกเกิดเท่านั้นที่ค่อนข้างแม่นยำ แต่ไม่สามารถนำมาแทนข้อมูลอายุครรภ์ที่คลอดได้ จึงควรต้องมีการบันทึกการรายงานว่าการคะเนอายุครรภ์คลอดในการคลอดแต่ละรายนั้นมีความน่าเชื่อถือหรือไม่ เพื่อสามารถตัดข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือต่ำออกไปจากการวิเคราะห์วางแผน

1.2 ประเภทของการคลอดก่อนกำหนด

ไม่มีข้อมูลในระดับประเทศ ว่ามีการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองจำนวนเท่าไร เกิดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์จำนวนเท่าไร ด้วยข้อบ่งชี้ ความผิดปกติ หรือโรคอะไร มีสัดส่วนมากน้อยเพียงใด เป็นการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์เดียวหรือครรภ์แฝด จึงต้องมีการปรับปรุงให้มีรายงานข้อมูลเหล่านี้เข้าสู่ส่วนกลางเพื่อรวบรวมและวิเคราะห์ด้วย

2. วิธีการรายงานเพื่อให้สามารถใช้ข้อมูลในการวางแผน ติดตาม และประเมินผล

ปัจจุบันการรวบรวมและแสดงข้อมูลเกี่ยวกับการคลอดก่อนกำหนดได้มีการแสดงข้อมูลในรูปแบบที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ ควรมีการปรับปรุงโดยแบ่งการคลอดก่อนกำหนดออกเป็นกลุ่มที่คลอดก่อนกำหนดเองและกลุ่มที่คลอดก่อนกำหนดด้วยข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ และจำแนกกลุ่มตามอายุครรภ์ที่คลอด คือ อายุครรภ์น้อยกว่า 37, 34, 32 และ 28 สัปดาห์ เนื่องจากผลการคลอดและสภาพปัญหาความหนักเบาแตกต่างกันมาก ต้องแยกแสดงข้อมูลของกลุ่มครรภ์แฝด 2 และครรภ์แฝดทารกมากกว่า 2 คน รวมทั้งข้อมูลในสตรีที่ตั้งครรภ์โดยใช้เทคโนโลยีการเจริญพันธุ์ด้วย นอกจากนี้ ยังต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนด ทั้งในระยะแรกคลอด เช่น อัตราการตาย สัดส่วนการต้องอยู่ใน NICU ระยะเวลาที่ต้องรักษาตัวใน NICU และในโรงพยาบาล ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ เป็นต้น และข้อมูลเมื่อทารกรอดชีวิตขึ้น เช่น ระดับสติปัญญา ความพิการที่อาจเกิดขึ้นภายหลัง เป็นต้น

3. การปนเปื้อนของข้อมูลจากตัวแปรแรงงานต่างชาติ

ปัจจุบันมีแรงงานต่างชาติเข้ามาอยู่ในระบบเป็นจำนวนมาก อาจทำให้ข้อมูลปะปนกัน อุบัติการณ์และลักษณะการคลอดก่อนกำหนดในกลุ่มแรงงานต่างชาติอาจแตกต่างจากประชากรไทย หากข้อมูลปะปนกันอาจทำให้การวิเคราะห์และแปลผลผิดพลาด ก็อาจจะส่งผลต่อการกำหนดนโยบายและแผนงาน

คุณภาพการบริการ (Quality of Care)

คุณภาพการบริการในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองแบ่งตามขั้นตอนการให้บริการ ดังต่อไปนี้

1. การป้องกันตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์ ประกอบด้วย

1.1 การให้ความรู้แก่ประชาชนและสตรีที่วางแผนจะตั้งครรภ์ เพื่อหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด เช่น การเว้นระยะห่างการตั้งครรภ์ที่เหมาะสม การงดการตั้งครรภ์ระหว่างป่วยด้วยโรคที่มีความเสี่ยงสูงต่อการคลอดก่อนกำหนด (ในสตรีที่ป่วยด้วยโรค Systemic Lupus Erythematosus (SLE) โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หรือสตรีกำลังป่วยด้วยโรคหัวใจ) เป็นต้น จำเป็นต้องมีการให้ความรู้ ความเข้าใจ ในระดับชุมชน และครอบครัว เพื่อหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการคลอดก่อนกำหนด คือ การที่ต้องทำให้เกิด health literacy ในประเด็นนี้เอง ผู้ให้บริการด้านสุขภาพในระดับสถานที่ทำงาน (โรงงาน บริษัท สถานประกอบการธุรกิจ) หมู่บ้าน และชุมชน ต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง และสามารถถ่ายทอดความรู้ความเข้าใจนี้ให้แก่ชุมชนได้อย่างเป็นระบบ



และสม่ำเสมอ ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในประเด็นนี้ในทุกระดับของการให้บริการ การให้คำปรึกษาก่อนการตั้งครรภ์ อาจใช้เป็นยุทธศาสตร์หนึ่งได้ แต่คู่สมรสไทยมีการรับคำปรึกษาก่อนการตั้งครรภ์น้อยมาก ดังนั้น การรณรงค์ให้ความรู้ในชุมชน และสถานประกอบการธุรกิจ การให้ความรู้แก่อาสาสมัครสาธารณสุขประจำหมู่บ้าน การจัดสัปดาห์รณรงค์ป้องกันการคลอดก่อนกำหนดอย่างสม่ำเสมอ อาจเป็นอีกกลยุทธ์ที่ช่วยสนับสนุนได้

1.2 การป้องกันการตั้งครรภ์แฝด และครรภ์แฝดมากกว่าสองคน (higher ordered pregnancy) ในรายที่มีการตั้งครรภ์โดยใช้เทคโนโลยีการเจริญพันธุ์ ควรใส่ตัวอ่อนเพียง 1 ตัว และไม่เกิน 2 ตัว (กรณีจำเป็น) ในแต่ละรอบ จึงทำให้ลดปัญหาในกลุ่มดังกล่าว แต่การตั้งครรภ์แฝดที่เกิดขึ้นเองยังไม่มีมาตรการที่สามารถลดการตั้งครรภ์แฝดมากกว่า 2 คนได้ชัดเจน

1.3 การลดการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการคลอดก่อนกำหนด ในการนี้ผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ได้เห็นความสำคัญ และมีนโยบายและแผนดำเนินการเพื่อลดอัตราการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น

2. การป้องกันเมื่อมีการตั้งครรภ์แล้ว แต่ยังไม่มีการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ประกอบด้วย

2.1 การคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยง

ปัจจุบันมีการคัดกรองความเสี่ยงทางสูติกรรมในสตรีตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์ทุกราย โดยส่วนใหญ่ ใช้สมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็ก เล่มสีชมพู มีส่วนที่บุคลากรผู้ให้บริการฝากครรภ์ใช้คัดกรองปัจจัยเสี่ยงอยู่แล้ว ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดจากประวัติคือ สตรีตั้งครรภ์เคยคลอดก่อนกำหนดในการตั้งครรภ์ครั้งก่อนๆ หรือไม่ เนื่องจากสตรีตั้งครรภ์ที่มีการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อนจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์นี้ และการให้สารโปรเจสเตอโรน สามารถลดอุบัติการณ์ของการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงที่เคยคลอดก่อนกำหนดจากการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองได้ ปัญหาการให้บริการคัดกรองประเด็นนี้คือ สตรีตั้งครรภ์เองไม่ทราบว่ามีการคลอดในครรภ์ก่อนๆ ของตนนั้น เป็นการคลอดก่อนกำหนดหรือไม่ สตรีตั้งครรภ์ไม่ทราบว่าการคลอดก่อนกำหนดคือ การคลอดก่อนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ ส่วนใหญ่เมื่อมีการถามประวัติเพียงว่ามีการคลอดก่อนกำหนดหรือไม่ หากสตรีตั้งครรภ์ผู้นั้นคลอดที่อายุครรภ์ 38 สัปดาห์ ซึ่งเป็นการคลอดก่อนวันคะเนการคลอด (expected date of confinement) ถึง 2 สัปดาห์ มารดาอาจแจ้งว่าเป็นการคลอดก่อนกำหนดได้ จึงมีความจำเป็นต้องปรับปรุงวิธีการซักประวัติหรือบันทึกประวัติในครรภ์ก่อนๆ ให้ชัดเจนเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้อง นอกจากนี้ สตรีบางรายคลอดก่อนกำหนดโดยข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ เช่น มีภาวะครรภ์เป็นพิษแทรกซ้อน ภาวะรกเกาะต่ำ หรือทารกในครรภ์มีการเจริญเติบโตช้า แพทย์จึงต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อนกำหนด แต่อาจซักประวัติได้เพียงว่าเป็นการคลอดก่อนกำหนด และเข้าใจผิดว่าเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง จึงต้องมีการเน้นย้ำกับบุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการซักและสอบถามประวัติด้านปัจจัยเสี่ยงในประเด็นเหล่านี้ด้วย

2.2 การตรวจคัดกรองวัดความยาวปากมดลูกในระยะไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์

สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความยาวปากมดลูกสั้นในระยะไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด และการสูดปากมดลูกหรือการใช้ยาโปรเจสเตอโรนชนิดสอดทางช่องคลอดสามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้ได้ แต่การให้ยาในสตรีตั้งครรภ์แฝดที่ปากมดลูกสั้นไม่ได้ช่วยลดการคลอดก่อนกำหนด ประเด็นเกี่ยวกับการให้บริการการตรวจวัดความยาวปากมดลูก ประกอบด้วย

2.2.1 ควรทำการตรวจเฉพาะในรายสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยง (cervical length screening in high risk group) ต่อการคลอดก่อนกำหนดหรือควรทำการตรวจในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวทุกราย (universal cervical length screening)

สตรีตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง ส่วนใหญ่ไม่พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดที่ชัดเจน หากทำการตรวจคัดกรองเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงเท่านั้น จะไม่ครอบคลุมผู้ที่เกิดการคลอดก่อนกำหนดได้มากพอ ทำให้ผลการตรวจคัดกรองไม่มีประสิทธิภาพที่เพียงพอ การศึกษาผลการตรวจคัดกรองความยาวปากมดลูกในไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวทุกราย (universal screening)¹⁰⁴ คำนวณได้ว่า หากทำการตรวจอัลตราซาวด์วัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ 10,000 ราย และให้ยาโปรเจสเตอโรนสอดในรายที่ปากมดลูกสั้น จะสามารถป้องกันการคลอดก่อนอายุครรภ์ 33-34 สัปดาห์ ได้ 17-25 ราย กล่าวคือ ต้องทำการตรวจอัลตราซาวด์วัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ 588-400 ราย เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 33-34 สัปดาห์ 1 ราย^{64,104} ซึ่งตัวเลขจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่ต้องรับการตรวจอัลตราซาวด์วัดความยาวปากมดลูกอาจดูสูง แต่หากเปรียบเทียบกับ การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธีการตรวจ pap smear มีการประมาณการว่า จะต้องทำการตรวจ pap smear จำนวน 1,140 ราย



เพื่อที่จะตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 1 ราย¹⁰⁵ ตัวเลขดังกล่าวข้างต้นจึงสนับสนุนการตรวจคัดกรองวัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายหากสามารถทำได้

2.2.2 การจัดการบริการการตรวจวัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์

1) เกณฑ์ความยาวปากมดลูกที่เหมาะสม (cervical length cut off value)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนสำหรับเกณฑ์ความยาวปากมดลูก การศึกษาส่วนใหญ่ใช้ค่าความยาวปากมดลูกจากการตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดที่ระดับน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.0 ซม. หรือ 2.5 ซม. การใช้เกณฑ์ความยาวที่ยาวที่สุดจะทำให้ตรวจพบสตรีที่จะคลอดก่อนกำหนดได้ครอบคลุมมากที่สุด (high sensitivity) แต่จะให้ positive predictive value ต่ำ ทำให้มีสตรีตั้งครรภ์ที่ต้องได้รับสารโปรเจสเตอโรนจำนวนมากขึ้น หากใช้เกณฑ์ความยาวที่สั้นที่สุดจะทำให้สตรีตั้งครรภ์ที่ต้องได้รับยาที่มีจำนวนน้อยลง แต่จะเพิ่มจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนด นอกจากนี้เกณฑ์ที่ใช้ยังต้องปรับตามลักษณะประชากรและพฤติกรรมการคลอดก่อนกำหนดในประชากรกลุ่มนั้นๆ ด้วย ปัจจุบันสำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาที่ใช้ขนาดตัวอย่างที่ใหญ่พอที่จะระบุเกณฑ์ของประชากรไทยเองได้ จึงต้องอ้างอิงเกณฑ์ของการศึกษานานาชาติ ในต่างประเทศไปก่อน เกณฑ์ที่เหมาะสมน่าจะอยู่ที่ความยาวปากมดลูกที่วัดจากการตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.0 หรือ 2.5 ซม.

2) สามารถวัดความยาวปากมดลูกด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องแทนการตรวจทางช่องคลอดได้หรือไม่

เนื่องจากในระหว่างฝากครรภ์ สตรีตั้งครรภ์มักได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องเพื่อตรวจดูสุขภาพทารกในครรภ์อยู่แล้ว จึงมีคำถามว่าสามารถตรวจวัดความยาวปากมดลูกขณะตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องไปเลยได้หรือไม่ มีการศึกษาพบว่า การตรวจวัดความยาวปากมดลูกทางหน้าท้องมีความสัมพันธ์กับความยาวปากมดลูกที่วัดจากการตรวจทางช่องคลอด แต่วิธีการตรวจทางหน้าท้องยังไม่มีวิธีมาตรฐานที่ยอมรับ ภาพปากมดลูกที่ได้จากการตรวจอาจไม่ชัดเจนเนื่องจากมีเงาจากส่วนอวัยวะทารก เช่น ศีรษะหรือแขนขาบดบังภาพปากมดลูกอาจยาวขึ้นหรือสั้นลงขึ้นกับปริมาณปัสสาวะในกระเพาะปัสสาวะ และหากสงสัยว่าปากมดลูกสั้นก็ต้องการตรวจทางช่องคลอดเพื่อยืนยันอยู่ดี จึงไม่แนะนำให้ตรวจวัดความยาวปากมดลูกทางหน้าท้อง¹⁰⁶

ปัจจุบันเครื่องตรวจอัลตราซาวด์มีใช้ในสถานบริการตั้งแต่ระดับโรงพยาบาลชุมชนขึ้นไปทุกแห่ง แต่บางเครื่องอาจไม่มีหัวตรวจทางช่องคลอด หากมีการจัดหาหัวตรวจทางช่องคลอดมาก็จะสามารถทำการตรวจได้ โดยหัวตรวจทางช่องคลอดชนิดใช้งานทั่วไปจะมีราคาประมาณ 100,000-200,000 บาท

3) มาตรฐานวิธีการตรวจวัดความยาวปากมดลูก การให้การรับรองวิธีการตรวจและบุคลากรที่ทำการตรวจ

การตรวจวัดความยาวปากมดลูกจำเป็นต้องทำการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานเดียวกัน โดยบุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรม เพื่อค่าที่ได้มีความแม่นยำและสามารถใช้อ้างอิงระหว่างกันได้ ในต่างประเทศมีการจัดการฝึกอบรมให้แก่บุคลากรที่ทำอัลตราซาวด์ทางสูติกรรม นอกจากนี้ ยังมีระบบการฝึกอบรมด้วยตนเองผ่านระบบ online training ที่ไม่คิดค่าใช้จ่ายและยังมีหลายสถาบันที่มีการให้ใบรับรองผู้ทำการตรวจ (certification) โดยต้องส่งภาพการตรวจวัดความยาวปากมดลูกที่ตนทำการตรวจให้สถาบันตรวจสอบว่าเป็นไปตามมาตรฐานการวัดที่กำหนดไว้หรือไม่ หากส่งภาพการวัดที่ได้มาตรฐานครบตามจำนวนทางสถาบันก็จะออกใบรับรอง (certificate of cervical length measurement) ให้ ซึ่งการรับรองนี้สามารถทำได้ผ่านระบบคอมพิวเตอร์ online และเปิดกว้างให้ผู้ทำการตรวจอัลตราซาวด์จากนานาประเทศส่งภาพเพื่อขอการรับรองได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

การตรวจวัดความยาวปากมดลูกทางช่องคลอดด้วยวิธีมาตรฐานนั้น ในผู้ที่สามารถทำการตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดได้อยู่แล้วสามารถจะเรียนรู้ได้ไม่ยาก สามารถใช้ online training ได้ แต่หากไม่เคยตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดมาก่อน ควรต้องมีการฝึกอบรมและฝึกปฏิบัติอย่างเป็นระบบ ในประเทศไทยมีสูติแพทย์ทำงานอยู่ตามเขตสุขภาพทั้ง 12 เขต ซึ่งสามารถเป็นแกนหลักในการฝึกอบรมได้ หากเขตสุขภาพใดมีปัญหาด้านกำลังคนทรัพยากร หรือสื่อการสอน อาจขอสนับสนุนบุคลากรจากส่วนกลางไปทำการสอนและฝึกอบรมให้ได้

การต้องตรวจวัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายอาจเพิ่มงานให้กับสูติแพทย์ซึ่งมีงานประจำมากอยู่แล้ว จึงอาจต้องมีผู้ช่วย เช่น sonographer ทำการวัดและบันทึกภาพไว้แล้วให้สูติแพทย์ตรวจสอบความถูกต้องของการวัดจากภาพ จะทำให้ลดปริมาณงานและประหยัดเวลาของสูติแพทย์ได้มาก



4) การจัดเครือข่ายการตรวจวัดความยาวปากมดลูกในระดับจังหวัดหรือเขตสุขภาพ การเก็บข้อมูล การตรวจสอบความถูกต้อง

หากมีการกำหนดให้มีการตรวจคัดกรองวัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย จำเป็นต้องมีการสร้างระบบเครือข่ายระดับจังหวัดหรือเขตสุขภาพ เนื่องจากสถานบริการบางแห่งอาจไม่สามารถทำการตรวจได้ เนื่องจากขาดแคลนบุคลากรหรือเครื่องมือ ต้องได้ขอรับการสนับสนุนจากสถานบริการอื่นหรือส่งต่อสตรีตั้งครรภ์ไปยังสถานบริการอื่น นอกจากนี้ ต้องมีระบบการเก็บภาพและข้อมูลที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน และควรมีระบบการตรวจสอบความถูกต้องและประเมินผลการตรวจคัดกรองเป็นระยะด้วย

5) ค่าใช้จ่าย

การตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอด หากมีเครื่องตรวจและหัวตรวจอยู่แล้ว ไม่ได้มีค่าใช้จ่ายด้านเครื่องมือเพิ่มขึ้นมากนัก จะมีเพียงค่าถุงมือหรือถุงยางอนามัยที่ใช้คลุมหัวตรวจทางช่องคลอด ค่าเจลตรวจอัลตราซาวด์ และค่ากระดาษสำหรับบันทึกภาพผลการตรวจ การจะคิดค่าบริการจากสตรีตั้งครรภ์ที่มารับการตรวจคัดกรองหรือไม่ เป็นจำนวนเท่าไร และการตรวจนี้สามารถเบิกได้ตามสิทธิการรักษาประเภทต่างๆ หรือไม่ เป็นเรื่องทางนโยบายการบริหารที่ต้องทำการตกลงกัน

2.3 การให้ยาโปรเจสเตอโรน การผูกรัดปากมดลูก และการใช้ห่วงครอบปากมดลูก

2.3.1 การให้ยาโปรเจสเตอโรนชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์

สตรีตั้งครรภ์ที่เคยคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง หากได้รับยาโปรเจสเตอโรนชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์จนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ จะลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดซ้ำได้ ประเทศไทยมีอัตราการคลอดก่อนกำหนดประมาณร้อยละ 10 ของการคลอดทั้งหมด ในจำนวนนี้เป็น การคลอดก่อนกำหนดเนื่องจากมีโรคหรือข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ประมาณ 1 ใน 3 ที่เหลือประมาณ 2 ใน 3 (ร้อยละ 6-7 ของการคลอดทั้งหมด) จะเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองที่ควรได้รับยา หากประมาณว่ามีการตั้งครรภ์เดี่ยวใหม่ในประเทศเฉพาะประชากรชาวไทย ประมาณ 700,000 รายต่อปี จะมีสตรีตั้งครรภ์ที่ต้องได้รับยาประมาณ 42,000-49,000 ราย หากประมาณว่าอายุครรภ์เฉลี่ยที่เริ่มให้ยาอยู่ที่ 16 สัปดาห์ หากมีการให้ยาครอบคลุมทั้งหมดจะต้องมีการใช้ยาราว 840,000-980,000 โดส ประมาณราคายาต่อโดส รวมค่าอุปกรณ์การฉีดยาเท่ากับ 100 บาท ต้องมีค่าใช้จ่ายสำหรับการนี้ประมาณ 80-100 ล้านบาทต่อปี อนึ่งการฉีดยาต้องมีคำแนะนำการฉีดให้แก่บุคลากรที่ให้บริการฉีดยาที่เหมาะสมเนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในรูปน้ำมันจำเป็นต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น ยานี้เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องปกติ จึงสามารถให้สตรีตั้งครรภ์นำไปให้สถานบริการใกล้บ้านฉีดได้เพื่อความสะดวกไม่ต้องเดินทาง

2.3.2 การให้ยาโปรเจสเตอโรนชนิดสอดช่องคลอดทุกวัน

หากมีการตรวจคัดกรองความยาวปากมดลูกในระยะไตรมาสที่ 2 ในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวทุกราย คาดคะเนว่าจะมีสตรีตั้งครรภ์ที่ปากมดลูกสั้นกว่า 20 มม. ร้อยละ 1-5 จะมีสตรีตั้งครรภ์ที่ต้องได้รับยาประมาณ 7,000-35,000 ราย หากประมาณว่าอายุครรภ์เฉลี่ยที่เริ่มให้ยาอยู่ที่ 22 สัปดาห์ ใช้ยาโปรเจสเตอโรนชนิดสอด ขนาด 200 มก. วันละครั้งจนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ จะมีค่ายาต่อคนราว 2,940 บาท (ประมาณราคายาเม็ดละ 30 บาท) หากมีการให้ยาครอบคลุมทั้งหมด (ร้อยละ 100) จะมีค่าใช้จ่ายค่ายาสอดประมาณ 20,580,000-102,900,000 บาทต่อปี ขณะนี้ยาเม็ดชนิดสอดช่องคลอดยังไม่สามารถเบิกได้จากสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าและสิทธิประกันสังคม สตรีตั้งครรภ์บางรายอาจปฏิเสธการใช้ยาหากต้องจ่ายเงินเอง นอกจากเรื่องค่าใช้จ่ายแล้ว การกระจายและการบริหารจัดการเกี่ยวกับยายังต้องมีการวางระบบให้สามารถจ่ายได้ในสถานบริการระดับชุมชน ซึ่งในปัจจุบันยาชนิดนี้มีใช้เฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่บางโรงพยาบาลเท่านั้น เนื่องจากคาดว่ามีความถี่ของสตรีตั้งครรภ์เพียงร้อยละ 1-5 เท่านั้นที่จำเป็นต้องได้รับยา ดังนั้นในสถานบริการบางแห่งที่มีจำนวนสตรีตั้งครรภ์มารับบริการน้อยอาจมีปัญหในการบริหารยา ด้านการจัดเก็บยาคลัง ยามหมดอายุเนื่องจากไม่มีการจ่ายยา เป็นต้น จึงต้องมีเครือข่ายด้านการบริหารยาโปรเจสเตอโรนชนิดสอดด้วย สำหรับวิธีการสอดยานั้นไม่ยุ่งยาก สตรีตั้งครรภ์สามารถทำเองได้ภายหลังได้รับคำแนะนำ

2.3.3 การเย็บผูกปากมดลูก (cervical cerclage)

สตรีตั้งครรภ์รายที่มีประวัติแท้งบุตรซ้ำและเป็นการแท้งในระยะไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ หรือรายที่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดเองในครรภ์ก่อนและตรวจพบปากมดลูกสั้นในครรภ์ปัจจุบัน หรือปากมดลูกเปิดโดยไม่มีอาการเจ็บครรภ์ พึงได้รับการเย็บผูกปากมดลูกเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งต้องทำโดยสูติแพทย์ หลังจากนั้นต้องมีการติดตามผลเป็นระยะ และเมื่อสตรีตั้งครรภ์ที่ได้เย็บผูกรัดปากมดลูกไว้มีอาการเจ็บครรภ์ต้องมีการตัดไหมที่เย็บรัดปากมดลูกไว้ออก ซึ่งปกติจะกระทำโดยสูติแพทย์ แต่หากสตรีตั้งครรภ์ที่อยู่ในชุมชนเดินทางไม่สะดวกและประสงค์จะคลอด



ที่โรงพยาบาลใกล้บ้านที่ไม่มีสูติแพทย์ประจำ อาจต้องมีการฝึกอบรมให้ความรู้แก่บุคลากรในท้องถิ่นเพื่อจัดการกับสตรีตั้งครรภ์เหล่านี้

2.3.4 การใช้ห่วงครอบปากมดลูก (cervical pessary)

การใช้ห่วงครอบปากมดลูกในรายสตรีตั้งครรภ์ที่มีปากมดลูกสั้น หรือปากมดลูกเปิดโดยไม่มีอาการเจ็บครรภ์ เป็นทางเลือกหนึ่งซึ่งอาจใช้แทนการเย็บผูกปากมดลูกหรือการใช้ยาโปรเจสเตอโรนชนิดสอดช่องคลอด โดยราคาประมาณอันละ 3,000 บาท โดยปกติจะใช้เพียง 1 อัน ปัจจุบันยังไม่มีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย คงมีใช้ในโรงพยาบาลของโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลขนาดใหญ่บางโรงพยาบาลเท่านั้น ปัจจุบันข้อมูลทางการแพทย์ยังไม่สนับสนุนให้ใช้เป็นการทั่วไป คงต้องรอรายงานผลการวิจัยที่มีมากขึ้นเรื่อยๆ ในระยะต่อไป

3. การป้องกันเมื่อมีการตั้งครรภ์แล้วและมีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (symptomatic preterm labor) ประกอบด้วย

- 3.1 การใช้สารสเตียรอยด์เพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโตปอดทารกในครรภ์
- 3.1 การให้ยาช่วยป้องกันการหดตัวมดลูก
- 3.3 การให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ beta strep
- 3.4 การให้แมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อป้องกันสมองทารกในครรภ์

สตรีตั้งครรภ์ที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดพึงได้รับการดูแลจากทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สูติแพทย์ และกุมารแพทย์ เพื่อวางแผนการดูแลรักษาและพิจารณาให้การดูแลในประเด็นข้างต้นเป็นรายกรณี การส่งต่อสตรีตั้งครรภ์ที่มีอาการไปยังสถานบริการที่มีความพร้อมที่มีทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทั้งด้านสูติกรรมและกุมารเวชกรรม ในเวลาที่รวดเร็วเหมาะสม เป็นยุทธศาสตร์ที่สำคัญของคุณภาพการบริการในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดแล้ว จึงจำเป็นต้องมีการสร้างระบบเครือข่ายการส่งต่อที่มีประสิทธิภาพในแต่ละเขตบริการสุขภาพ

4. การให้บริการหลังคลอดที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

การให้บริการหลังคลอดมีความสำคัญต่อการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในหลายมิติ กล่าวคือ

4.1 การให้ข้อมูลแก่มารดาและครอบครัวหลังคลอด

หลังคลอดบุคลากรทางการแพทย์สามารถให้ข้อมูลที่ถูกต้องแก่มารดาหลังคลอดและครอบครัวได้ว่าการคลอดที่เกิดขึ้นนั้นเป็นการคลอดก่อนกำหนดหรือไม่ หากเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง หรือเป็นการคลอดก่อนกำหนดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ เพื่อที่จะสามารถคัดแยกความเสี่ยงได้ในการตั้งครรภ์ถัดๆ ไป ปัจจุบันยังไม่มีภาระเน้นในประเด็นเท่าที่ควร จึงอาจต้องให้มีการบันทึกลงในสมุดอนามัยมารดาและทารก เพื่อจะได้ตรวจสอบย้อนกลับได้ นอกจากนี้ ยังต้องมีการเพิ่มเติมประเด็นนี้ในระบบรายงานการคลอดของทางราชการเพื่อใช้ประโยชน์ในการอ้างอิงข้อมูลที่เกี่ยวข้องความเป็นจริงมากยิ่งขึ้น

4.2 การให้บริการแนะนำวางแผนการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป ระยะห่างการมีบุตรและการคุมกำเนิดที่เหมาะสม

ในรายที่มารดาคลอดครบกำหนด การเว้นระยะห่างการตั้งครรภ์ที่เหมาะสม การตั้งครรภ์ขณะมีความพร้อมสามารถลดการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ต่อไปได้ ในรายที่ครรภ์นี้เป็น การคลอดก่อนกำหนดหากมารดาหลังคลอดได้รับรู้ว่าการคลอดก่อนกำหนดของตนเองเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองหรือเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ จะทำให้การตั้งครรภ์ครั้งต่อไปสามารถวางแผนการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดซ้ำอีกได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ดังนั้น บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการดูแลมารดาหลังคลอดจึงต้องให้ความสำคัญกับประเด็นเหล่านี้ ในรายที่มีการคลอดก่อนกำหนดอาจต้องให้มีการบันทึกข้อมูลที่เป็นลงในสมุดบันทึกสุขภาพมารดาและทารก และต้องมีการบวกรับการให้คำปรึกษาแนะนำอย่างเป็นระบบ

สรุปประเด็นหลักด้านคุณภาพการบริการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง แสดงไว้ในตารางที่ 9.8



ตารางที่ 9.8 ประเด็นหลักในแง่คุณภาพการบริการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง

การให้บริการ (quality of care)	ปัญหาและช่องว่างในการให้บริการ	ยุทธศาสตร์แนวทางปรับปรุงแก้ไข
ระยะก่อนตั้งครรภ์ การตั้งครรภ์ต้องมีการวางแผนล่วงหน้า (planned pregnancy) และได้รับการปรึกษา ก่อนตั้งครรภ์ (pre-conception counselling) ลดจำนวนการตั้งครรภ์ในสตรีที่มีโรคทางอายุรกรรม ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด ให้มีการตั้งครรภ์ในช่วงอายุที่เหมาะสม สตรีวัยเจริญพันธุ์ได้สารโฟเลตอย่างน้อย 1-3 เดือน ก่อนการตั้งครรภ์	คู่สมรสที่ตั้งครรภ์โดยมีการวางแผนล่วงหน้า และได้รับคำปรึกษาก่อนตั้งครรภ์มีจำนวนน้อย 1. สตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีโรคทางอายุรกรรมตั้งครรภ์ขณะโรคยังไม่สงบและยังไม่เหมาะที่จะตั้งครรภ์ 2. สตรีที่มีโรคทางอายุรกรรมไม่ได้รับการคุมกำเนิดที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพเพียงพอ มีการตั้งครรภ์ในวัยรุ่นสูง และอายุมารดาขณะตั้งครรภ์สูงขึ้น ทำให้มีโรคทางอายุรกรรมมากขึ้น สตรีตั้งครรภ์ได้รับสารโฟเลตตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์น้อย	1. มีการรณรงค์ที่เป็นรูปธรรม และสม่ำเสมอในระดับชุมชนหรือสถานประกอบการธุรกิจ 2. จัดส่วนให้บริการปรึกษา ก่อนตั้งครรภ์ที่เป็นรูปธรรม เข้าถึงได้สะดวก และไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายหรือมีค่าใช้จ่ายต่ำ 1. เน้นย้ำกับอายุรแพทย์หรือแพทย์ผู้ดูแลสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีโรคประจำตัว เกี่ยวกับการเฝ้าระวังและป้องกันการตั้งครรภ์ 2. สร้างเครือข่ายกับราชวิทยาลัยต่างๆ สมาคมหรือชมรมที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยโรคไต โรคหัวใจ หรือ โรคภูมิคุ้มกัน และจัดกิจกรรมกระตุ้นความสำคัญของการคุมกำเนิดในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ป่วยด้วยโรคนั้นๆ 3. บูรณาการการบริการคุมกำเนิดในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้กับทางอายุรแพทย์หรือแพทย์สาขาอื่น ลดการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น 1. รณรงค์ให้ทราบว่าหากได้รับสารโฟเลตตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ จะสามารถป้องกันความพิการแต่กำเนิดบางชนิดในทารกได้ 2. มีการสนับสนุนสารโฟเลตให้สตรีที่วางแผนว่าจะตั้งครรภ์
ระยะฝากครรภ์ มีการตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงที่ถูกต้องแม่นยำโดยเฉพาะปัจจัยเสี่ยงเรื่อง เคยคลอดก่อนกำหนดเองมาก่อน มีการตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอดเพื่อคัดกรองวัดความยาวปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวทุกราย	มีการคัดกรองปัจจัยเสี่ยงทุกรายอยู่แล้วแต่ข้อมูลเรื่องเคยคลอดก่อนกำหนดหรือไม่ และเป็น การคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองหรือเกิดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ยังไม่ถูกต้องชัดเจน 1. ยังไม่มีนโยบายที่ชัดเจน 2. ยังไม่มีการกำหนดมาตรฐานและควบคุมคุณภาพการตรวจวัด 3. ยังไม่มีค่าเกณฑ์มาตรฐานความยาวปากมดลูกสำหรับประชากรไทย 4. บางแห่งอาจขาดแคลนบุคลากรที่สามารถทำการตรวจได้ หรือขาดแคลนเครื่องมือสำหรับตรวจ (หัวตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอด) 5. ค่าใช้จ่ายในการตรวจอัลตราซาวด์ทางช่องคลอด	1. ให้ความรู้แก่บุคลากรที่ให้บริการฝากครรภ์เกี่ยวกับประเด็นเหล่านี้ 2. มีการบันทึกผลการคลอดที่ชัดเจนในสมุดสุขภาพมารดาและทารก เพื่อให้สามารถตรวจสอบย้อนกลับได้ 1. ผลักดันนโยบาย 2. ทำการฝึกอบรมการวัดความยาวปากมดลูกโดยใช้มาตรฐานเดียว อาจจัดให้มีการฝึกอบรมการฝึกปฏิบัติ หรือ ส่งเสริมให้มีการฝึกอบรมผ่านทางระบบ online 3. กำหนดให้มีระบบการตรวจสอบและประกันคุณภาพการวัดความยาวปากมดลูก 4. สร้างระบบเครือข่ายเพื่อช่วยเหลือ สนับสนุน หรือส่งต่อ ในระดับจังหวัด หรือระดับเขตสุขภาพ 5. ทำงานวิจัยเพื่อหาค่าเกณฑ์มาตรฐานความยาวปากมดลูกสำหรับประชากรไทย



ตารางที่ 9.8 ประเด็นหลักในแง่คุณภาพการบริการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง (ต่อ)

การให้บริการ (quality of care)	ปัญหาและช่องว่างในการให้บริการ	ยุทธศาสตร์แนวทางการปรับปรุงแก้ไข
ให้ยาโปรเจสเตอโรนชนิดฉีดหรือชนิดสอดช่องคลอดในรายที่เคยคลอดก่อนกำหนดมาก่อน	ยังไม่มีกำหนดว่าเป็นมาตรฐานการบริการที่ต้องได้รับ	1. ประสานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์เพื่อออก clinical practice guideline 2. กำหนดเป็นนโยบายระดับชาติและจัดสรรงบประมาณลงในส่วนที่เกี่ยวข้อง 3. ประสานหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับสิทธิประโยชน์ เช่น กรมบัญชีกลาง สปสช หรือ สปส เกี่ยวกับขอบข่ายสิทธิประโยชน์ที่ควรได้รับ 4. สร้างระบบเครือข่ายการจัดการให้ยา การจัดหา และการบริหารคลังยา ในระดับจังหวัด และระดับเขตสุขภาพ
ระยะหลังคลอด บันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการคลอดก่อนกำหนด ให้ถูกต้อง เพื่อให้สามารถนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนและประเมินผลได้ สตรีหลังคลอดควรทราบว่า การคลอดของตนนั้น เป็นการคลอดก่อนกำหนดหรือไม่ และเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองหรือเกิดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ให้บริการคุมกำเนิด เพื่อเว้นระยะห่างการตั้งครรภ์ที่เหมาะสมและไม่มีการตั้งครรภ์ที่มีได้วางแผนไว้ก่อน (unplanned pregnancy) โดยเฉพาะในรายที่โรคประจำตัว ต้องปรึกษาแพทย์ก่อนตั้งครรภ์เสมอ	1. ยังไม่มีการบันทึกอายุครรภ์คลอดที่แม่นยำ 2. ยังไม่มีการระบุว่าการคลอดที่เกิดขึ้นเป็นการคลอดก่อนกำหนดหรือไม่ 3. ยังไม่มีการระบุว่าการคลอดก่อนกำหนดเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองหรือเกิดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ และด้วยข้อบ่งชี้อะไร ยังไม่มีมีการให้ข้อมูลสรุปที่เป็นรูปธรรม ชัดเจน แก่สตรีหลังคลอด 1. ยังมีการตั้งครรภ์โดยมิได้วางแผนไว้ก่อนในสตรีที่เคยคลอดบุตรมาก่อน 2. ยังมีการตั้งครรภ์โดยมิได้วางแผนไว้ก่อนในสตรีที่มีโรคประจำตัว	1. ปรับปรุงระบบบันทึกข้อมูลการเจ็บครรภ์ และการคลอด ให้มีการบันทึกอายุครรภ์และระดับความแม่นยำของการประเมินอายุครรภ์ในแต่ละราย 2. เพิ่มการบันทึกว่าการคลอดนั้นๆ เป็นการคลอดก่อนกำหนดหรือไม่ และเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองหรือเกิดจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ด้วยข้อบ่งชี้ใด 3. บันทึกข้อมูลในข้อที่ 1 และ 2 ลงในสมุดสุขภาพมารดาและทารก เพื่อให้มีการตรวจสอบย้อนกลับได้เมื่อตั้งครรภ์ครั้งต่อไป 4. ส่งข้อมูลเข้าส่วนกลางเพื่อใช้วางแผนงาน และประเมินผล มีการให้คำแนะนำแก่มารดาหลังคลอด และแจ้งว่ามีการบันทึกประวัติไว้ในสมุดสุขภาพมารดาและทารก 1. ให้คำแนะนำหลังคลอดเกี่ยวกับการคุมกำเนิด และการเว้นระยะการตั้งครรภ์ 2. ประสานอายุรแพทย์ หรือแพทย์ที่ดูแลสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีโรคประจำตัว ให้มีการเน้นย้ำ และตรวจสอบเรื่องการคุมกำเนิดเมื่อระยะโรคยังไม่เหมาะที่จะมีการตั้งครรภ์

ข้อเสนอแนะเพื่อการศึกษา วิจัย และจัดการความรู้

ข้อเสนอแนะเพื่อการศึกษา วิจัย

- ประสิทธิภาพของการใช้สารโปรเจสเตอโรนในการลดการคลอดก่อนกำหนดอ้างอิงจากการศึกษาในประชากรต่างประเทศ ประสิทธิภาพอาจแตกต่างกันไปหากใช้กับประชากรชาวไทย จึงควรต้องทำการศึกษาวิจัยประเด็นนี้ในประเทศไทย โดยต้องเป็นการศึกษาวิจัยที่มีการใช้ระเบียบวิธีวิจัยที่เหมาะสมสำหรับการหาคำตอบในระดับชาติได้
- ทำการวิจัยรูปแบบการให้บริการ (service delivery) การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดโดยใช้สารโปรเจสเตอโรนที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางมาตรฐานชัดเจน ในต่างประเทศเองก็ยังมี ความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ และเนื่องจากอัตราการคลอดก่อนกำหนดอาจแปรผันไปตามพื้นที่และชาติพันธุ์ จึงอาจต้องมีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบรูปแบบการให้บริการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่ใช้รูปแบบแตกต่างกัน เช่น ค่า cut off ความยาวปากมดลูก อายุครรภ์ที่ควรคัดกรอง อายุครรภ์ที่ควรเริ่มให้ยา และศึกษาเปรียบเทียบ หรือมีการศึกษานำร่องในแต่ละภูมิภาค เพื่อหา รูปแบบที่เหมาะสมที่สุดที่ปฏิบัติได้ทั้งประเทศ และมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ โดยอาจเลือกทำโครงการในเขตสุขภาพที่มีปัญหาการคลอดก่อนกำหนดมากที่สุด หรือเลือกทำในเขตที่มีความพร้อมด้านเครื่องมือ บุคลากร และการจัดการเครือข่ายมากที่สุดก่อนก็ได้



ข้อเสนอแนะเพื่อการจัดการความรู้

ต้องทำให้เกิด health literacy ว่า การคลอดก่อนกำหนดสามารถป้องกันได้ทั้งในกลุ่มบุคลากรด้านสาธารณสุข และกลุ่มประชาชนทั่วไป

1. บุคลากรด้านสาธารณสุข ยังมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดไม่ดีพอ

เนื่องจากความรู้เกี่ยวกับการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในประเด็นสำคัญ เช่น ความสำคัญของผู้ที่มีความรู้เกี่ยวกับความรู้ที่ค่อนข้างใหม่ บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการให้บริการบางส่วนอาจยังไม่รับทราบองค์ความรู้นี้ หรือมีการรับฟังมาบ้างแต่ยังไม่มีความกระตือรือร้นที่จะใช้องค์ความรู้ในการให้บริการได้อย่างเหมาะสม จึงต้องมีการให้ความรู้และทำความเข้าใจกับบุคลากรทุกระดับ โดยให้องค์ความรู้ที่เป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วประเทศ ปรับระดับความลึกของการเรียนรู้ให้เหมาะสมกับสถานะของบุคลากร เช่น สูติแพทย์ แพทย์ทั่วไป พยาบาล หรือ นักวิชาการสาธารณสุข เป็นต้น จึงต้องมีระบบการจัดการองค์ความรู้ (knowledge management) เกี่ยวกับเรื่องนี้ในระดับประเทศ

2. health literacy สำหรับประชาชน

ประชาชนส่วนใหญ่ยังไม่มีความตระหนักว่า ตนเองหรือญาติเมื่อมีการตั้งครรภ์จะมีโอกาสคลอดก่อนกำหนดได้ร้อยละ 10 และหากคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ยังน้อย ทารกอาจมีปัญหาต่างๆ มากมายทั้งในระยะสั้นและระยะยาว และบางรายอาจต้องเป็นภาระแก่ครอบครัวในการดูแล แต่โอกาสที่จะคลอดก่อนกำหนดนั้นสามารถทำให้ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากมีการวางแผนการตั้งครรภ์ที่ดี ได้รับการตรวจคัดกรองประวัติเสี่ยง ได้รับการตรวจคัดกรองวัดความยาวปากมดลูก และได้รับยาโปรเจสเตอโรนที่เหมาะสม หากเพิ่มการรับรู้ประเด็นเหล่านี้แก่ชุมชนและสังคมให้กว้างขวาง เช่นเดียวกับความรู้ที่ว่าหากตั้งครรภ์มารดาที่มีอายุมากจะมีความเสี่ยงต่อทารกตัวน้อย สามารถทำการวินิจฉัยก่อนคลอดได้ ก็จะทำให้คู่สมรสมีการวางแผนการตั้งครรภ์และเข้าหาบริการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดด้วยตนเอง จะลดการคลอดก่อนกำหนดไปได้มาก

บทสรุป

การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเองทำได้โดย

1. ลดหรือหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น การเลิกสูบบุหรี่ การใช้สารเสพติด การควบคุมน้ำหนัก ทั้งก่อนและระหว่างตั้งครรภ์ หลีกเลี่ยงความเครียดทั้งทางจิตใจและทางร่างกาย ฝึการวิ่งและรักษาการติดเชื้อ หากวางแผนการตั้งครรภ์โดยใช้เทคโนโลยีการเจริญพันธุ์ช่วย ไม่ควรใส่ตัวอ่อนมากเกินไป และถ้าเป็นไปได้ก็ไม่ควรตั้งครรภ์ขณะอายุมาก หรือน้อยเกินไป และเว้นระยะห่างของการตั้งครรภ์ให้เหมาะสม
2. สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่เคยคลอดก่อนกำหนดจากการเจ็บครรภ์คลอดเองหรือภายหลังมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตก ก่อนการเจ็บครรภ์ อาจให้สารโปรเจสเตอโรน 17OHP 250 มก. ฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ ตั้งแต่อายุครรภ์ 16-24 สัปดาห์ หรือใช้ micronized progesterone ขนาด 100-200 มก. สอดทางช่องคลอดวันละครั้ง ไปจนถึงอายุครรภ์ 36+6 สัปดาห์
3. สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่ไม่มีประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อนและตรวจพบว่าปากมดลูกสั้นกว่า 20 หรือ 25 มม. ขณะอายุครรภ์ 16-24 สัปดาห์ ควรได้รับสารโปรเจสเตอโรน micronized progesterone ขนาด 100-200 มก. สอดทางช่องคลอดทุกวัน จนถึงอายุครรภ์ 36+6 สัปดาห์
4. สตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติการแท้งในไตรมาสที่สองเป็นอาเจียนหรือเคยคลอดก่อนกำหนดเองในครรภ์ก่อน และตรวจพบปากมดลูกสั้นในครรภ์นี้ หรือตรวจพบปากมดลูกเปิดจนมองเห็นถุงน้ำคร่ำก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์ ควรพิจารณาทำการผูกมัดปากมดลูก
5. สตรีตั้งครรภ์แฝดและสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีภาวะเสี่ยงที่กล่าวข้างต้นปัจจุบันยังไม่มีมาตรการที่สามารถลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดได้อย่างมีประสิทธิภาพเพียงพอ
6. มีระบบตรวจคัดกรองความเสี่ยงในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย
7. มีระบบบันทึก และรายงาน ข้อมูล ในประเด็นเกี่ยวกับการคลอดก่อนกำหนด และภาวะแทรกซ้อนในทารกคลอดก่อนกำหนด ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ที่มีความเชื่อถือได้
8. มีการรณรงค์ส่งเสริมให้บุคลากรสาธารณสุขทุกระดับและประชาชนมี health literacy เกี่ยวกับเรื่องป้องกันการคลอดก่อนกำหนด



เอกสารอ้างอิง (References)

1. The global burden of preterm birth. *Lancet* 2009;374:1214.
2. Estimated Burden of Premature Death and Morbidity from Low Birth Weight Infants in Thailand. *International Journal of TROPICAL DISEASE & Health* 2018;31:1-10.
3. Coratat T. Preterm birth: recent situation and effect. In: Integration of maternal and child health care system. Mother and Child Health Project Network. 1st ed. Bangkok: Ammarin Printing; 2008.
4. Petrou S, Sach T, Davidson L. The long-term costs of preterm birth and low birth weight: results of a systematic review. *Child Care Health Development* 2001;27:97-115.
5. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva; 2015.
6. Esplin MS. Overview of spontaneous preterm birth: a complex and multifactorial phenotype. *Clin Obstet Gynecol* 2014;57:518-30.
7. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6226.
8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-72.
9. ชลทิศ อุไรฤกษ์กุล. ปัจจัยเสี่ยงที่เหมาะสมในการคัดกรองการคลอดก่อนกำหนด. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2560;26:64-9.
10. Chawanpaiboon S, Kanokpongsakdi S. Preterm birth at Siriraj Hospital: A 9-year period review (2002-2010). *Siriraj Med J* 2011;63:143-6.
11. Obstetric Report: 2015, 2016, 2017. Rajavithi Hospital. Bangkok, Thailand.
12. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, Zhang H, et al. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:487 e1- e11.
13. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol* 2001;98:709-16.
14. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:80-8.
15. Ip M, Peyman E, Lohsoonthorn V, Williams MA. A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:34-44.
16. Tongsong T, Kamprapanth P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86:184-7.
17. Wanitpongpan P, Phattanajindakun B, Russameecharoen K, Chuchotiro M. Prediction of spontaneous preterm delivery at Siriraj Hospital, Thailand. *Siriraj Med J* 2015;67:155-9.
18. ระพี เณลิมาพัฒนานนท์, เอื้อมพร ราชภูติ, ศิโรรัตน์ โชติกสถิต. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดของหญิงตั้งครรภ์ โรงพยาบาลระนอง จังหวัดระนอง. *วารสารวิชาการแพทย์เขต 11* 2559;30:291.
19. Grantz KL, Hinkle SN, Mendola P, Sjaarda LA, Leisher K, Albert PS. Differences in risk factors for recurrent versus incident preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2015;182:157-67.
20. Cunningham FG LK, Bloom SL, Hauth JC, Spong CY, Dashe JS, et al. . *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.



21. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:576. e1-6.
22. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:B2-7.
23. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
24. Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London;2011.
25. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:465-71.
26. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children. *Pediatrics* 2013;131:e1053-61.
27. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA* 2009;302:2235-42.
28. Pugliese M, Rossi C, Guidotti I, Gallo C, Della Casa E, Bertocelli N, et al. Preterm birth and developmental problems in infancy and preschool age Part II: cognitive, neuropsychological and behavioural outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1653-7.
29. Serenius F, Kallen K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmstrom G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013;309:1810-20.
30. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr* 2018;172:361-7.
31. Twilhaar ES, de Kieviet JF, Aarnoudse-Moens CS, van Elburg RM, Oosterlaan J. Academic performance of children born preterm: a meta-analysis and meta-regression. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F322-F30.
32. Crump C, Sundquist K, Sundquist J. Adult outcomes of preterm birth. *Prev Med* 2016;91:400-1.
33. Higa Diez M, Yorifuji T, Kado Y, Sanada S, Doi H. Preterm birth and behavioural outcomes at 8 years of age: a nationwide survey in Japan. *Arch Dis Child* 2016;101:338-43.
34. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol* 2017;44:305-14.
35. Ahmadzadeh N, Rezapour A, Ghanavatinejad Z, Nouhi M, Karimi S, Saravani A, et al. Estimation of economic burden of preterm and premature births in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2017;31:78.
36. Hodek JM, von der Schulenburg JM, Mittendorf T. Measuring economic consequences of preterm birth - Methodological recommendations for the evaluation of personal burden on children and their caregivers. *Health Econ Rev* 2011;1:6.
37. Treyvaud K, Doyle LW, Lee KJ, Roberts G, Cheong JL, Inder TE, et al. Family functioning, burden and parenting stress 2 years after very preterm birth. *Early Hum Dev* 2011;87:427-31.
38. Treyvaud K, Lee KJ, Doyle LW, Anderson PJ. Very preterm birth influences parental mental health and family outcomes seven years after birth. *J Pediatr* 2014;164:515-21.
39. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:15-26.



40. Keirse MJ. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149-54.
41. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New Engl J Med* 2003;348:2379-85.
42. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
43. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD004947.
44. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Beyene J, Dodd JM, Barrett J, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2017;124:1176-89.
45. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S, et al. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124:1163-73.
46. Oler E, Eke AC, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17alpha-hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138:12-6.
47. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:308-17.
48. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RPV, Krebs VLJ, et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:82 e1- e9.
49. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:272-80.
50. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
51. Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric* 2012;15:18-25.
52. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications C. The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:B11-B3.
53. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics TACoO, Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;120:964-73.
54. Sarri G, Davies M, Gholitabar M, Norman JE. Preterm labour: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015;351:h6283.
55. Sentilhes L, Senat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:217-24.



56. ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย. การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดและถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด. ใน: แนวทางเวชปฏิบัติ : ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย/ ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย, บรรณาธิการ.แนวทางเวชปฏิบัติ. พิมพ์ครั้งที่ 2 . กรุงเทพฯ: คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย; 2558.
57. Iams JD. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 2014;370:1861.
58. Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecology* 2016;59:237-40.
59. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD008991.
60. Bachmann LM, Coomarasamy A, Honest H, Khan KS. Elective cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:398-404.
61. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications C. The role of cervical pessary placement to prevent preterm birth in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:B8-B10.
62. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, D'Antonio F, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2918-25.
63. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017;36:1535-43.
64. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31.
65. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Das AF, et al. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:652-5.
66. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol* 2009;33:317-24.
67. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-8.
68. Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:365 e1-5.
69. Miller ES, Tita AT, Grobman WA. Second-Trimester Cervical Length Screening Among Asymptomatic Women: An Evaluation of Risk-Based Strategies. *Obstet Gynecol* 2015;126:61-6.
70. Werner EF, Hamel MS, Orzechowski K, Berghella V, Thung SF. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: an update. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:554 e1-6.
71. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007235.
72. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
73. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004454.
74. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD006764.



75. Subtil D, Tiberghien P, Devos P, Therby D, Leclerc G, Vaast P, et al. Immediate and delayed effects of antenatal corticosteroids on fetal heart rate: a randomized trial that compares betamethasone acetate and phosphate, betamethasone phosphate, and dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:524-31.
76. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1239-47.
77. Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:493-500.
78. Rotmensch S, Lev S, Kovo M, Efrat Z, Zahavi Z, Lev N, et al. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing: a blinded longitudinal study. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:371-6.
79. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound* 2000;28:224-6.
80. Katz M, Meizner I, Holcberg G, Mazor M, Hagay ZJ, Insler V. Reduction or cessation of fetal movements after administration of steroids for enhancement of lung maturation. I. Clinical evaluation. *Isr J Med Sci* 1988;24:5-9.
81. Verdurmen KM, Renckens J, van Laar JO, Oei SG. The influence of corticosteroids on fetal heart rate variability: a systematic review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68:811-24.
82. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012;119:1308-17.
83. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016;355:i5044.
84. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *New Engl J Med* 2016;374:1311-20.
85. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001992.
86. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD002255.
87. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004352.
88. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004452.
89. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD001060.
90. Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:77-87.
91. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585-94.
92. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:135-76.
93. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006169.
94. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:604-10.
95. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-22.



96. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *New Engl J Med* 1986;314:1665-9.
97. Easmon CS, Hastings MJ, Deeley J, Bloxham B, Rivers RP, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:633-5.
98. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-36.
99. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669-76.
100. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New Engl J Med* 2008;359:895-905.
101. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG* 2007;114:310-8.
102. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, et al. [Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:278-88.
103. American College of O, Gynecologists Committee on Obstetric P, Society for Maternal-Fetal M. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115:669-71.
104. Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:101-6.
105. Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician* 2001;63:513-22.
106. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1682-9.



ภาคผนวก



ภาพที่ 9.4 แนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวด้วยสารโปรเจสเตอโรน ของโรงพยาบาลราชวิถี

