

7.1.2 Myometrial relaxants

No.	ชื่อยา	รูปแบบยา	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Salbutamol sulfate	Tab, sterile sol	คัดออกจากบัญชี เหตุผล มี ยา Terbutaline ใช้ได้อยู่แล้ว
2	Terbutaline sulfate	Tab, sterile sol	บัญชี ก เงื่อนไข: (ไม่ระบุ)
3	Nifedipine	Tab, SR tab	คัดเลือก nifedipine รูปแบบ tab และ SR tab ไว้ในบัญชี ข เงื่อนไข: ใช้ใน uncomplicated premature labor ที่มีอายุครรภ์ 24-33 สัปดาห์ เหตุผล ยานี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในหญิงที่จะคลอดก่อนกำหนด คำแนะนำในการใช้ยา แนะนำให้ใช้ nifedipine โดยช่วงเริ่มให้ใช้ยาชนิดออกฤทธิ์ทันทีด้วยการอมใต้ลิ้น และใช้ยาในรูปแบบ sustained release ในช่วง maintenance จะช่วยเลื่อนการคลอดไปได้ 48 ชั่วโมง และมีเวลาพอที่จะใช้ corticosteroid สำหรับปรับสภาวะของทารกในครรภ์ ข้อควรระวัง - ให้หยุดยาหากผู้ป่วยเกิดปวดเค้นหัวใจ (ischaemic pain) หลังจากได้รับยา - ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคหัวใจ
4	Indomethacin	Tab	ไม่เลือก เหตุผล ยามีผลข้างเคียงสูง
5	Atosiban	Sterile sol	ไม่เลือก เหตุผล ยามีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ nifedipine แต่มีราคาแพงกว่า

1. ข้อมูลโดยสรุป

การคลอดก่อนกำหนด เป็นเหตุให้มีอัตราการเสียชีวิตของทารกมากกว่าการคลอดตามเวลาปกติ ทารกที่คลอดก่อนกำหนดมากจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมาก นอกจากนี้ยังอาจส่งผลกระทบต่อจิตใจ สังคม อารมณ์ของคนในครอบครัว และค่าใช้จ่ายทางด้านสุขภาพ⁽¹⁾

การรักษาการคลอดก่อนกำหนด มีเป้าหมายเพื่อเลื่อนระยะเวลาการตั้งครรภ์ให้เพียงพอสำหรับการปรับสภาวะของทารก โดยยาที่เป็นทางเลือกในการรักษา มีทั้ง beta-mimetics (เช่น salbutamol, terbutaline), nifedipine, indomethacin, atosiban เป็นต้น⁽²⁻⁴⁾ อย่างไรก็ตาม รายงานยาที่ถูกสนับสนุนมากที่สุดคือ nifedipine^(3, 5-7) ซึ่งมีประสิทธิภาพ (ในแง่สภาวะของทารก) และความปลอดภัยเหนือกว่า beta-mimetics⁽⁸⁻¹²⁾ ส่วน indomethacin นั้น แม้เป็นยาที่มีประโยชน์⁽¹²⁾ แต่ก็ยังมีข้อกังวลด้านความปลอดภัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องการปิด ductus arteriosus⁽²⁾ ก่อนกำหนด ทั้งนี้ ยาทั้ง 3 รายงานเป็นยาที่ไม่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ คลอดก่อนกำหนด

สำหรับ atosiban นั้น เป็นเพียงยารายการเดียวที่ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้สำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่จะคลอดก่อนกำหนด⁽²⁾ แต่ยังไม่มียาข้อมูลว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยเหนือไปกว่า nifedipine^(8, 13) อีกทั้งยังมีผลการศึกษาในเชิงลบ แม้ว่าผลการศึกษาดังกล่าวอาจเกิดจากปัจจัยกวนในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยในการทดลองก็ตาม⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีราคาแพง⁽⁸⁾ และไม่มีกรจำหน่ายในประเทศไทย⁽¹⁴⁾

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์แล้ว จึงคัดยา salbutamol ออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติแต่คง terbutaline ไว้เนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนมากกว่า นอกจากนี้ยังได้เพิ่ม nifedipine ไว้ในบัญชีเนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ อย่างไรก็ตาม คณะอนุกรรมการฯ ยังมีข้อกังวลด้านความปลอดภัยของยา nifedipine ที่ลดความดันเลือดอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงแรกที่ต้องใช้ยาในรูปแบบ immediate release เพื่ออมใต้ลิ้น⁽⁶⁾ และแพทย์ส่วนใหญ่ยังไม่คุ้นเคยต่อการใช้ nifedipine จึงจัดไว้ในบัญชีย่อยฯ พร้อมทั้งระบุคำแนะนำและข้อควรระวังในการใช้ยา

สำหรับยา indomethacin นั้นไม่เลือกไว้ในบัญชี เพราะแม้ยามีประโยชน์แต่ก็มีผลข้างเคียงมาก (ที่สำคัญคือ การปิด ductus arteriosus ก่อนกำหนด)⁽²⁾ ส่วน atosiban นั้นไม่เลือกเพราะมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ nifedipine^(8, 13) แต่ค่าใช้จ่ายสูงกว่า อีกทั้งยังไม่มียาจำหน่ายในประเทศไทย⁽¹⁴⁾

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

รายการยาสำหรับใช้ในหญิงตั้งครรภ์ที่จะคลอดก่อนกำหนด และอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ปี 2551 คือ salbutamol และ terbutaline ฝ่ายเลขานุการฯ เห็นว่ายาทั้งสองมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเหมือนกัน จึงได้จัดทำข้อมูลเพื่อประกอบการตัดสินใจว่าสามารถเลือกยาเพียงรายการใดรายการหนึ่งไว้ในบัญชีได้หรือไม่ จึงได้สืบค้นข้อมูลเบื้องต้นจาก Micromedex^(15, 16) และแนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศ⁽¹³⁾ แต่กลับพบว่า

- ข้อมูลจาก Micromedex ทั้ง salbutamol และ terbutaline มีข้อมูลขัดแย้งกัน โดย salbutamol ถูกประเมินประสิทธิภาพเป็น favors efficacy แต่ได้รับคำแนะนำระดับ III (ไม่แนะนำให้ใช้) ส่วน terbutaline ถูกประเมินประสิทธิภาพเป็น inconclusive แต่ได้รับคำแนะนำระดับ IIb (แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยบางราย)^(15, 16)
- ข้อเสนอแนะจากแนวเวชปฏิบัติประเทศอังกฤษ ไม่แนะนำให้ใช้ beta-mimetics⁽¹³⁾

ด้วยเหตุดังกล่าว ฝ่ายเลขานุการฯ จึงได้สืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลรวมทั้งรายการยาในต่างประเทศ ได้แก่ Micromedex, Clinical Pharmacology, WHO model formulary, BNF, Lothian Joint Formulary, PBS Australia, NICE, NHS evidence, Pubmed, Cochrane Library, BMJ clinical evidence และ Uptodate ทำให้พบรายการยาที่กล่าวถึงมากอีก 3 รายการ ได้แก่ nifedipine, indomethacin และ atosiban จึงได้สรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ตามรายละเอียดในหัวข้อ 3

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ข้อมูลจาก Drug Monographs

3.1.1 MicroMedex 2010⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

ตารางที่ 1 ข้อมูลการประเมินยา myometrial relaxants จาก MicroMedex 2010

Drug names	Indications	FDA approval	Efficacy	Recommendations	Strength of evidence
Salbutamol sulfate	Preterm labor; Prophylaxis	No	F	III	B
Terbutaline sulfate	Preterm labor; Prophylaxis	No	I	IIb	B
Terbutaline sulfate	Preterm labor	No	I	IIb	B
Nifedipine	Preterm labor	No	I	III	B
Indomethacin	Preterm labor; Prophylaxis	No	F	IIb	B
Atosiban	Preterm labor	No	F	III	B

หมายเหตุ: MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.1.2 ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 3.06⁽⁵⁾

มีเพียง terbutaline (ให้ยาโดยฉีดเข้าใต้หนัง) nifedipine (ให้ยาโดยรับประทาน) และ atosiban (ให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ) ที่มีข้อมูลขนาดยาและข้อบ่งใช้ (non-approval indications) ใน preterm labour ส่วน salbutamol และ indomethacin ไม่มีข้อมูลขนาดยาและข้อบ่งใช้ดังกล่าว

3.1.3 ข้อมูลจาก BNF59^{th(2)}

ยาในกลุ่ม myometrial relaxants หรือ tocolytic agents ซึ่งใช้เลื่อนการคลอดยังไม่มีความปลอดภัยที่สนับสนุนว่าลดอัตราเสียชีวิตลงได้ ประโยชน์สูงสุดของการใช้ยากลุ่มนี้คือเลื่อนการคลอดออกไปเพื่อบริหารยา corticosteroid ให้ครบคอร์สซึ่งจะช่วยเพิ่มสุภาพะปริสูติการ

สหราชอาณาจักรอังกฤษอนุมัติ oxytocin receptor antagonist (atosiban) และ beta₂ agonist (ritodrine, salbutamol หรือ terbutaline) ในข้อบ่งใช้การคลอดก่อนกำหนดซึ่งไม่มีภาวะแทรกซ้อน (uncomplicated premature labour) ซึ่งมีอายุครรภ์ตั้งแต่ 24 – 33 สัปดาห์ โดย atosiban มีข้อดีกว่า beta₂ agonist ในเรื่องผลข้างเคียง และควรหลีกเลี่ยงการใช้ beta₂ agonist เพื่อยืดระยะเวลาการตั้งครรภ์ที่มากกว่า 48 ชั่วโมง เพราะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงโดย

ไม่มีประโยชน์ใดๆ เพิ่มเติม นอกจากนั้นไม่แนะนำให้ใช้ beta₂ agonist เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหลังจากได้แก้ไขช่วงที่จะคลอดก่อนกำหนดเฉียบพลันไปแล้ว (maintenance therapy is not recommended)

Dihydropyridine calcium-channel blocker (nifedipine) และ cyclo-oxygenase inhibitor (indomethacin) ทั้งคู่ไม่ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ แต่ nifedipine ก็มีผลข้างเคียงในข้อบ่งใช้นี้น้อยกว่า beta₂ agonist ส่วน indomethacin ก็มีประโยชน์ในสถานการณ์ซึ่งไม่อาจใช้ beta₂ agonist ได้ อย่างไรก็ตาม มีข้อกังวลที่สำคัญเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนต่อทารก เช่น การทำงานของไตลดลง หรือการปิด ductus arteriosus ก่อนกำหนด

3.2 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ (Formulary, Lists)

3.2.1 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2009⁽¹⁹⁾

ไม่พบข้อมูลการใช้ salbutamol, terbutaline, nifedipine, indomethacin และ atosiban ใน preterm labour

3.2.2 ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2010, Apr⁽²⁰⁾

ไม่พบข้อมูลการใช้ salbutamol, terbutaline, nifedipine, indomethacin และ atosiban ใน preterm labour

3.2.3 ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008⁽⁶⁾

ไม่พบข้อมูลการใช้ salbutamol, terbutaline, indomethacin และ atosiban ใน preterm labour แต่แนะนำการใช้ nifedipine ในข้อบ่งใช้นี้ สามารถเลื่อนการคลอดออกไปได้อย่างน้อย 48 ชั่วโมง โดยประโยชน์สูงสุดคือทำให้บริหารยา corticosteroid ได้จนครบคอร์สหรือใช้วิธีอื่นที่ช่วยเพิ่มสุภาพะปริสติการได้ โดยรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่ให้ในช่วงแรกคือ immediate release หลังจากนั้นให้ยารูปแบบ sustain release และปรับยาตามการบีบตัวของมดลูก

3.3 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

3.3.1 ข้อมูลจาก uptodate online 18.3

Simhan 2010⁽³⁾

Tocolytic therapy ในข้อบ่งใช้คลอดก่อนกำหนดช่วยปลงการบีบตัวของมดลูกได้ชั่วคราว แต่ไม่ได้แก้ไขสาเหตุที่ทำให้มดลูกบีบตัว และโดยรวมแล้วก็ไม่ได้ทำให้เลื่อนกำหนดคลอดออกไปได้หลายสัปดาห์หรือเป็นเดือนๆ

เป้าหมายของการรักษาการคลอดก่อนกำหนด คือ

- เลื่อนกำหนดคลอดออกไปอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ดังนั้นการใช้ glucocorticoids กับมารดาจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพได้สูงสุด ช่วยลดความเสี่ยงของทารกเช่น การเสียชีวิต กลุ่มอาการหายใจอึดอัด การตกเลือดภายในหลอดเลือด ลำไส้เล็กและใหญ่อักเสบตายเฉพาะส่วน
- ทำให้คลอดได้ในเวลาที่ปลอดภัย
- ช่วยยืดระยะเวลาดังครมเมื่อมีสาเหตุหรือภาวะที่ทำให้เกิดการคลอด เช่น กรวยไตอักเสบ หรือผ่าตัดช่องท้อง ซึ่งสาเหตุดังกล่าวไม่น่าจะทำให้การคลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นซ้ำ

การศึกษาเพื่อรักษาการคลอดก่อนกำหนดยากที่จะวิเคราะห์ เพราะการทดลองแบบควบคุมเทียบกับยาหลอก และที่เปรียบเทียบกับยาอื่นมักออกแบบไม่ดีและมีอำนาจทางสถิติน้อย หลายการทดลองมีความเสี่ยงของการเลือก

ผู้เข้าร่วมทดลอง performance, attrition และความล้มเหลว นอกจากนั้น การทดลองเหล่านี้ไม่ได้ให้ glucocorticoids อย่างเป็นทางการด้วย การเลื่อนกำหนดคลอดเป็นเวลา 48 ชั่วโมงดังกล่าวจึงไม่ได้แสดงประโยชน์ต่อทารกอย่างเต็มที่ และผลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่าประมาณ 30% ของผู้ที่คลอดก่อนกำหนดสามารถหายใจได้ และการศึกษาอื่นในผู้ที่เข้าโรงพยาบาลเนื่องจากจะคลอดก่อนกำหนด 50% พบว่าคลอดตามกำหนด (delivery at term)

ข้อวิพากษ์โดยทั่วไป ประสิทธิภาพของการรักษาการคลอดก่อนกำหนด ควรนิยามด้วย significant clinical endpoints (เช่น กลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก หรือการเสียชีวิตในครรภ์ ลดลง) มากกว่าการใช้ surrogate endpoints (เช่น ทำให้ตั้งครรภ์ได้นานขึ้น 48 ชั่วโมงหรือ 7 วัน เป็นต้น) ทั้งนี้ยังกล่าวถึงต้องปลอดภัยต่อแม่และทารกในครรภ์ด้วย

Meta-analysis จาก 58 การทดลอง tocolytic therapy แบบสุ่ม ในข้อบ่งใช้คลอดก่อนกำหนด พบว่า tocolytics ที่ใช้ทั่วไป มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกหรือการไม่รักษาด้วยวิธีใดๆ โดยเลื่อนการคลอดออกไปได้ 48 ชั่วโมง หรือ 7 วัน อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาที่ตั้งครรภ์มากขึ้นไม่ช่วยลดอัตราการเกิดกลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก หรืออัตราการตายของทารก

หาก tocolytic agent ที่ใช้ตัวแรกไม่สามารถยับยั้งการคลอดก่อนกำหนดได้ แพทย์อาจพิจารณาหยุดยานั้น และเริ่มการรักษาด้วยยาตัวที่สอง

ข้อสรุปและข้อแนะนำ

- ควรให้ tocolytic therapy ในข้อบ่งใช้การคลอดก่อนกำหนดในสตรีเฉพาะรายเท่านั้น
- เป้าหมายของการรักษาคือเพื่อเลื่อนการคลอดออกไป ดังนั้นควรให้ glucocorticoids เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพให้สูงสุด
- ควรเลือกยาจากประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยพิจารณาประสิทธิภาพจาก significant clinical endpoints (เช่น ลดกลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก หรืออัตราการตายของทารก) มากกว่าการใช้ surrogate endpoints (เช่น เลื่อนการคลอดออกไปได้ 48 ชั่วโมง) และมีความปลอดภัยที่ชัดเจนทั้งต่อมารดาและทารก
- หาก tocolytic agent ที่ใช้ตัวแรกไม่ได้ผล ควรหยุดใช้แล้วเริ่มรักษาด้วยตัวที่สอง (grade 2C) ให้หลีกเลี่ยงการใช้ tocolytic agents หลายชนิดร่วมกัน เนื่องจากไม่มีข้อมูลสนับสนุนด้านประสิทธิภาพในขณะที่ผลข้างเคียงนั้นเกิดขึ้นได้ชัดเจน

ตัวเลือกของยา

- แนะนำให้ใช้ nifedipine เป็นยาตัวแรกของ tocolysis เพราะสามารถให้ยาโดยรับประทานได้ ราคาถูก มีผลข้างเคียงต่ำและลดอัตราการตายของทารกได้เมื่อเทียบกับการศึกษาด้วย beta-adrenergic receptor agonists

แม้ว่า beta-adrenergic receptor agonists มีประสิทธิภาพสำหรับรักษาการคลอดก่อนกำหนด แต่ก็มีผลข้างเคียงสูง

- สำหรับตัวเลือกรักษาในการรักษาการคลอดก่อนกำหนดในสตรีที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ แนวทางที่สองในการรักษาการคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ 32 – 34 สัปดาห์ แนะนำให้ใช้ beta-adrenergic receptor agonists และหากมี atosiban ใช้ แนะนำให้ใช้ atosiban

Caritis 2010⁽²¹⁾

การจัดการหลังจากการแก้ปัญหาเรื่องการบีบตัวของมดลูกที่จะทำให้คลอดก่อนกำหนดได้แล้ว ยังไม่ชัดเจน ยังไม่มีการทดลองแบบ randomized controlled ขนาดใหญ่ที่ประเมินวิธีการทั้งหลายสำหรับเหตุการณ์เหล่านี้

การใช้ tocolysis เพื่อควบคุมอาการหลังจากผ่านเหตุการณ์ที่จะคลอดก่อนกำหนดไปแล้ว ยังเป็นที่ขัดแย้งกัน อยู่ แม้ว่าจะมีการทดลองแบบ randomized-controlled มากมาย แต่การทดลองเหล่านั้นก็มีขนาดเล็กและมีข้อจำกัด ด้านระเบียบวิจัย

การทบทวนโดย Cochrane ซึ่งรวบรวม 11 การทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบ beta-mimetics แบบรับประทาน กับวิธีการรักษาอื่นหรือยาหลอกสำหรับควบคุมอาการหลังจากจะคลอดก่อนกำหนด สรุปได้ว่าการให้ beta-mimetics แบบรับประทานไม่มีประโยชน์ใดๆ ซึ่งผลลัพธ์ที่ประเมินมีทั้ง NICU admission การคลอดก่อนกำหนด อัตราตายของทารก และพยาธิภาวะของทารก

ข้อสรุปและข้อแนะนำ เนื่องจากยังไม่มี การทดลองแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่มีระเบียบวิจัยที่ดี สำหรับประเมินการจัดการในสตรีหลังแก้ไขเหตุการณ์ที่จะคลอดก่อนกำหนดไปแล้ว จึงเห็นว่าการใช้ tocolytic agent สำหรับควบคุมและจัดการสตรีหลังแก้ไขเหตุการณ์จะคลอดก่อนกำหนดไปแล้วนั้นไม่เป็นประโยชน์ใดๆ

3.3.2 ข้อมูลจาก NICE guidance

จากการสืบค้นด้วยคำว่า preterm labour, preterm labor, preterm birth, premature labour, premature labor, premature birth เมื่อวันที่ 10 พฤษภาคม 2553 ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

3.3.3 Practice guidelines จากการสืบค้นใน Pubmed

จากการสืบค้น practice guidelines ใน pubmed ด้วยคำสำคัญ (("Terbutaline"[Mesh] OR "Albuterol"[Mesh]) AND ("Premature Birth"[Mesh] OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh])) AND "Practice Guideline "[Publication Type] เมื่อวันที่ 23 เมษายน 2553 ไม่พบผลลัพธ์ใดๆ

จากการสืบค้น practice guidelines ใน pubmed ด้วยคำสำคัญ ("Premature Birth"[Mesh] OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh]) AND "Practice Guideline "[Publication Type] เมื่อวันที่ 23 เมษายน 2553 พบที่เกี่ยวข้อง 5 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

American College of Obstetricians and Gynecologists 2003⁽⁴⁾

ACOG กล่าวถึงการใช้ progesterone ในสตรีตั้งครรภ์ที่เคยมีประวัติคลอดโดยอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์มาก่อน

Di Renzo, et al., 2006⁽²²⁾

แนวทางการรักษาการคลอดก่อนกำหนดซึ่งเกิดขึ้นเอง (spontaneous preterm labour) เปรียบเทียบ beta-agonists และ tocolytic agents อื่นๆ พบว่าส่วนใหญ่เลื่อนการคลอดออกไปได้มากกว่า 48 ชั่วโมง แต่ก็ไม่ช่วยลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตปริกำเนิดและพยาธิภาวะ และยังไม่มีการศึกษาใดที่มีอำนาจทางสถิติเพียงพอที่จะบอกประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้

เนื่องจากการทบทวนวรรณกรรมนี้ได้อภิปรายข้อค้นพบส่วนใหญ่สอดคล้องกับข้อมูลจาก BNF59⁽²⁾ แนวทางการรักษาโดยราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักร^(1, 13) และ Cochrane reviews^(9, 10, 23-28) อื่นๆ จึงขอให้ดูสรุปจากข้อสรุปโดยรวมแทน

American College of Obstetricians and Gynecologists 2003 ปรากฏเป็นแหล่งอ้างอิงใน National Guideline Clearinghouse 2008⁽²⁹⁾

แนวทางการรักษาผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนดมีข้อเสนอแนะหลักๆ ดังนี้ (Level A recommendations)

- ยังไม่มี tocolytic agents ใดที่ถือว่าควรใช้เป็นยาตัวแรกได้อย่างชัดเจน
- การใช้ tocolytic agents แบบ maintenance ไม่ช่วยให้ผลลัพธ์ประสิทธิภาพดีขึ้น จึงไม่ควรใช้ยาในลักษณะ maintenance therapy
- Tocolytic agents อาจเลื่อนการคลอดออกไปได้ 2 – 7 วัน ซึ่งมากพอที่จะบริหารยา corticosteroids เพื่อพัฒนาการทำงานของปอดทารก และมีเวลาพิจารณาส่งต่อสถานพยาบาล

3.3.4 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2002⁽¹³⁾

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักรได้แนะนำการใช้ tocolytic agents ในการคลอดก่อนกำหนดว่า

- ถือว่าสมเหตุสมผลที่จะไม่ใช้ tocolytic agents เพราะยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าช่วยเพิ่มผลลัพธ์ที่ดีในการคลอดได้ อย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาใช้ tocolytic agents หากมีพิจารณาแล้วว่าเป็นประโยชน์ในกรณีที่ต้องการบริหาร corticosteroids ให้ครบคอร์ส หรือ *in utero* transfer เป็นต้น
- Atosiban หรือ nifedipine เป็นยาที่ควรจะใช้ในข้อบ่งชี้นี้เนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า ในขณะที่ประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน โดย atosiban ได้รับการอนุมัติข้อบ่งชี้ในสหราชอาณาจักรแต่ nifedipine ไม่ได้รับการอนุมัติ
- ไม่แนะนำให้ใช้ tocolytic agents ในลักษณะ maintenance therapy เป็นประจำ

3.3.5 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2010 (draft)⁽¹⁾

โดยภาพรวม การแนะนำการใช้ยายังเป็นใจความเดียวกับแนวทางการรักษาในปี 2002

3.3.6 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2011⁽⁸⁾

Tocolysis for women in preterm labour

Green-top Guideline No. 1b

February 2011

No.	Guidance	Level of evidence
4.1	There is no clear evidence that tocolytic drugs improve outcome and therefore it is reasonable not to use them. However, tocolysis should be considered if the few days gained would be put to good use, such as completing a course of corticosteroids or in utero transfer.	A
4.2	Use of a tocolytic drug is not associated with a clear reduction in perinatal or neonatal mortality, or neonatal morbidity.	A
5.	Tocolysis may be considered for women with suspected preterm labour who have had an otherwise uncomplicated pregnancy. It is reasonable not to use any tocolytic drug.	B
	Women most likely to benefit from use of a tocolytic drug are those who are in very preterm labour, those needing transfer to a hospital which can provide neonatal intensive care and those who have not yet completed a full course of corticosteroids.	✓
	Tocolysis should not be used where there is a contraindication to prolonging pregnancy.	✓
6.	Nifedipine and atosiban have comparable effectiveness in delaying birth for up to seven days.	A
	Compared with beta-agonists , nifedipine is associated with improvement in neonatal outcome, although there are no long-term data.	A
7.	Beta-agonists have a high frequency of adverse effects. Nifedipine , atosiban and the COX inhibitors have fewer types of adverse effects, and they occur less frequently than for beta-agonists but how they compare with each other is unclear.	A
	Using multiple tocolytic drugs appears to be associated with a higher risk of adverse effects and so should be avoided.	B
8.	The comparative effects for the baby of alternative drugs are unclear. Most drugs have been compared with beta-agonists . There are insufficient data on long-term follow-up for reliable conclusions about the effects on the baby for any of these tocolytic drugs.	B
9.	The suggested dose of nifedipine is an initial oral dose of 20 mg followed by 10–20 mg three to four times daily, adjusted according to uterine activity for up to 48 hours. A total dose above 60 mg appears to be associated with a three- to four-fold increase in adverse events.	✓
	A suggested dose of atosiban of an initial bolus dose of 6.75 mg over 1 minute, followed by an infusion of 18 mg/hour for 3 hours, then 6 mg/hour for up to 45 hours (to a maximum of 330 mg).	✓
10.	Cost effectiveness has not been reported but the purchase price of atosiban is <u>nearly ten times</u> that of nifedipine .	
11.	There is insufficient evidence for any firm conclusions about whether or not tocolysis leads to any benefit in preterm labour in multiple pregnancy.	✓
12.	There is insufficient evidence for any firm conclusions about whether or not maintenance tocolytic therapy following threatened preterm labour is worthwhile. Thus, maintenance therapy is not recommended.	A

3.4 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

3.4.1 Cochrane Library⁽³⁰⁾

เนื่องจากการสืบค้นข้อมูลจาก Pubmed และ NHS evidence เชื่อมโยงกับ Cochrane database ด้วย จึงนำข้อมูลทั้งหมดมาสรุปทั้งหมด 9 ผลลัพธ์ สรุปได้ ดังนี้

Anotayanonth, et al., 2004⁽²³⁾

ทำการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อประเมินผลของ betamimetics ในการใช้กับสตรีที่จะคลอดก่อนกำหนด ผลการศึกษาจาก 17 RCT รวม 1320 คน เปรียบเทียบ betamimetics กับยาหลอก พบว่า betamimetics ลดการคลอดก่อนกำหนดภายใน 48 ชั่วโมงได้ (RR 0.63; 95%CI 0.53 – 0.75) แต่ไม่สามารถลดการคลอดก่อนกำหนดภายใน 7 วันได้ ไม่ลดอัตราการตายปริกำเนิด การตายของทารกแรกคลอด กลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก ลำไส้เล็กและใหญ่อักเสบตายเน่า นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังต้องหยุดใช้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ เช่น เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น มือสั่น ปวดศีรษะ โภชนาการในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดสูง คลื่นไส้หรืออาเจียน คัดจมูก และหัวใจเต้นเร็วในทารก ผู้วิจัยสรุปว่า betamimetics ช่วยเลื่อนกำหนดคลอดออกไปเพื่อให้รับ corticosteroids ได้ครบจำนวน อย่างไรก็ตามควรพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ควบคู่กันไปด้วย และข้อมูลที่มีอยู่ไม่อาจสนับสนุนการใช้ betamimetic ตัวใดตัวหนึ่งได้

Crowther, et al., 1998⁽²⁴⁾

ทำการศึกษา meta-analysis ประเมินผลของการให้ magnesium เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหลังจากได้แก้ไขช่วงที่จะคลอดก่อนกำหนดเฉียบพลันไปแล้ว (acute preterm labour) ในขั้นต้นพบว่ามี 3 การทดลอง รวม 303 คนที่เกี่ยวข้อง แต่มี 2 การทดลองที่คุณภาพระเบียบวิจัยไม่ดีและไม่ได้ติดตามทารกในระยะยาว ผลการศึกษาพบว่าการให้ magnesium เทียบกับยาหลอกหรือไม่ให้การรักษาก็เปรียบเทียบกับวิธีการรักษาอื่นๆ (เช่น ritodrine, terbutaline) ไม่แตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นอัตราการคลอดก่อนกำหนดหรืออัตราการตายปริกำเนิด ในด้านอาการไม่พึงประสงค์พบว่าสตรีที่ได้รับ magnesium เกิดใจสั่นหรือหัวใจเต้นเร็วน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ แต่ก็ท้องร่วงมากกว่า ผู้วิจัยได้สรุปว่ายังไม่มีความสนับสนุนการใช้ magnesium ยาหลอก การไม่รักษา หรือวิธีการรักษาอื่นๆ (ritodrine, terbutaline) ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหลังจากได้แก้ไขช่วงที่จะคลอดก่อนกำหนดเฉียบพลันไปแล้ว

Dodd, et al., 2006⁽²⁵⁾

ทำการศึกษา meta-analysis ประเมินผลของยาขับประทุกัน betamimetics เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหลังจากได้แก้ไขช่วงที่จะคลอดก่อนกำหนดเฉียบพลันไปแล้ว (acute preterm labour) ผลการศึกษาจาก 11 RCT ไม่พบความแตกต่างของการให้ยาขับประทุกัน betamimetics เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ไม่ว่าจะเป็นอัตราการเข้า neonatal intensive care unit อัตราการคลอดก่อนกำหนด อัตราการตายปริกำเนิด และพยาธิภาวะต่างๆ ในทางตรงกันข้าม กลับพบอาการไม่พึงประสงค์เช่น หัวใจเต้นเร็วมากกว่ากลุ่มควบคุม ผู้วิจัยได้

สรุปว่ายังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ยาต้าน betamimetics สำหรับป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหลังจากได้แก้ไขช่วงที่จะคลอดก่อนกำหนดเรียบร้อยแล้ว

King, et al., 2003⁽⁹⁾

ทำการศึกษา meta-analysis เพื่อประเมินการใช้ calcium channel blockers (CCBs) ในข้อบ่งใช้คลอดก่อนกำหนด ผลการศึกษาจาก 12 RCTs รวม 1029 คน เปรียบเทียบกับวิธีการรักษาอื่นๆ (หลักๆ คือ betamimetics) พบว่า CCBs ลดการคลอดก่อนกำหนดภายใน 7 วัน (RR 0.76; 95%CI 0.60 – 0.97) ลดการคลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ (RR 0.83; 95%CI 0.69 – 0.99) ลดอาการไม่พึงประสงค์ (RR 0.14; 95%CI 0.05 – 0.36) ลดความถี่ของกลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก (RR 0.63; 95%CI 0.46 – 0.88) ลำไส้ใหญ่และเล็กอักเสบเน่าตาย (RR 0.21; 95%CI 0.05 – 0.96) เลือดตกในหลอดเลือด (RR 0.59; 95%CI 0.36 – 0.98) ดีซ่านในทารกแรกเกิด (RR 0.73; 95%CI 0.57 – 0.93) ผู้วิจัยได้สรุปว่า หากมีข้อบ่งใช้การคลอดก่อนกำหนดด้วย tocolysis พบว่า CCBs เป็นยาที่ควรใช้เมื่อเปรียบเทียบกับ betamimetics

Nanda, et al., 2002⁽²⁶⁾

ทำการศึกษา meta-analysis เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ terbutaline pump maintenance therapy ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหลังจากได้แก้ไขช่วงที่จะคลอดก่อนกำหนดเรียบร้อยแล้ว (acute preterm labour) ผลการศึกษาจาก 2 การทดลอง พบว่า terbutaline pump maintenance therapy ไม่มีประโยชน์ไปกว่ายาหลอก (saline pump) หรือยาต้าน terbutaline ไม่ว่าจะเป็นการเลื่อนการคลอด หรือภาวะแทรกซ้อนจากการคลอดก่อนกำหนด ผู้วิจัยได้สรุปเพิ่มอีกเต็มว่า ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยอย่างเพียงพอในขณะที่มีค่าใช้จ่ายสูง จึงเป็นข้อโต้แย้งในการใช้วิธีนี้เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหลังจากได้แก้ไขช่วงที่จะคลอดก่อนกำหนดเรียบร้อยแล้ว

Papatsonis, et al., 2005⁽¹⁰⁾

ทำการศึกษา meta-analysis เพื่อประเมินผลของ oxytocin receptor antagonists ในข้อบ่งใช้การคลอดก่อนกำหนด เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือไม่ให้การรักษาหรือยา tocolytic อื่นๆ ผลการศึกษาจาก 2 การทดลอง รวม 651 คน เปรียบเทียบ atosiban กับยาหลอก พบว่า atosiban ไม่ลดความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนด และไม่เพิ่มประโยชน์ใดๆ ต่อทารก มี 1 การทดลอง (ทารก 583 คน) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ atosiban มีทารกตายที่ 12 เดือนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (RR 6.51; 95%CI 1.39 – 27.22) อย่างไรก็ตาม การทดลองดังกล่าวสุ่มให้สตรีได้รับ atosiban มีสัดส่วนของผู้ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์มากกว่ากลุ่มควบคุม การใช้ atosiban ยังทำให้ทารกมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า (weighted mead difference 138.31 g; 95%CI -248.76 to -27.86) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในมารดามากกว่า (RR 4.02; 95%CI 2.05 – 7.85, จาก 2 การทดลอง, 613 คน)

มี 4 การทดลอง (1044 คน) เปรียบเทียบ atosiban กับ betamimetics พบว่า atosiban เพิ่มจำนวนทารกที่น้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 1500 g (RR 1.96; 95%CI 1.15 – 3.35, 2 การทดลอง, 575 คน) แต่มีอาการไม่พึงประสงค์จากยาจนต้องหยุดใช้ยาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ betamimetics (RR 0.04; 95%CI 0.02 – 0.11, NNT = 6; 95%CI 5 – 7, 4 การทดลอง 1035 คน) ผู้วิจัยสรุปว่า การรวบรวมข้อมูลนี้ไม่อาจแสดงประโยชน์ของ atosiban ที่เหนือกว่า betamimetics ได้ และข้อค้นพบว่า atosiban ทำให้ทารกตายได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอกก็เป็นข้อควรระวังที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังมี Cochrane review ที่มีผลการทบทวนชื่อว่า calcium channel blockers (ส่วนใหญ่คือ nifedipine) เป็นให้ผลต่อทารกดีกว่า betamimetics และมีผลข้างเคียงต่อมารดาน้อยกว่า betamimetics แม้ว่าจะไม่มีการทดลองเปรียบเทียบ nifedipine และ betamimetics โดยตรงก็ตาม

Whitworth, et al., 2008⁽²⁷⁾

ทำการศึกษา meta-analysis เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาขับประทาน betamimetics สำหรับป้องกันการคลอดก่อนกำหนดและการเกิดในสตรีที่มีความเสี่ยงซึ่งจะคลอดก่อนกำหนด ผลการศึกษาจาก 1 การทดลอง (64 คน) เปรียบเทียบยาขับประทาน betamimetics (isoxuprine) กับยาหลอก ไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายปริกำเนิด ไม่มีหลักฐานว่ายาขับประทาน betamimetics ลด spontaneous onset of preterm labour ไม่ลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดที่น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ไม่มีความสัมพันธ์กับการหยุดใช้ยาเนื่องจากผลข้างเคียง หรือผลลัพธ์ของทารกใดๆ เช่น น้ำหนักแรกคลอดที่น้อยกว่า 2500 g หรือการตายของทารกแรกเกิด การทดลองนี้มีคุณภาพระเบียบวิจัยเพียงพอแต่จำนวนตัวอย่างไม่พอที่จะทำให้เกิดความแตกต่างทางสถิติได้ ผู้วิจัยสรุปว่า ยังไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนหรือไม่สนับสนุนยาขับประทาน betamimetics ในการใช้ป้องกันในสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด

Yamasmit, et al., 2005⁽²⁸⁾

ทำการศึกษา meta-analysis เพื่อประเมินผลของการใช้ betamimetics ในสตรีที่ตั้งครรภ์ลูกแฝด ผลการศึกษาจาก 5 การทดลอง รวม 344 ครรภ์ซึ่งมีลูกแฝด ทั้งหมดเปรียบเทียบยาขับประทาน betamimetics กับยาหลอก พบว่าลดอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนดได้ (RR 0.40; 95%CI 0.19 – 0.86, 1 การทดลอง, 50 ครรภ์แฝด) อย่างไรก็ตาม betamimetics ไม่ลดอัตราการคลอดก่อนกำหนดที่ 37 สัปดาห์ หรือ 34 สัปดาห์ ส่วนน้ำหนักทารกแรกคลอดเฉลี่ยในกลุ่ม betamimetics มากกว่า (weighted mean difference 111.2 g; 95%CI 22.2 – 200.2, 3 การทดลอง, ทารก 478 คน) แต่กระนั้นก็ไม่มีความแตกต่างทางสถิติหากเปรียบเทียบเฉพาะทารกแฝด และมี 3 การทดลอง (ทารก 452 คน) พบว่าไม่มีหลักฐานสนับสนุน betamimetics ในการลดอัตราการตายของทารก

มี 2 การทดลอง (ทารก 388 คน) พบว่า betamimetics ลดอุบัติการณ์กลุ่มอาการหายใจขัดในทารก (ทารก 388 คน) แต่ผลนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติหากเปรียบเทียบเฉพาะทารกแฝด และมี 3 การทดลอง (ทารก 452 คน) พบว่าไม่มีหลักฐานสนับสนุน betamimetics ในการลดอัตราการตายของทารก

ผู้วิจัยได้สรุปว่า ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนหรือปฏิเสธการใช้ยาขับประทาน betamimetics ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีที่ตั้งครรภ์แฝดได้

3.4.2 BMJ clinical evidence⁽³¹⁾

พบ 1 ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง สรุปได้ดังนี้

Haas 2009⁽¹¹⁾

บทสรุปสำคัญ

- Calcium-channel blockers อาจมีประสิทธิภาพในการเลื่อนการคลอดมากกว่า tocolytics อื่นๆ
- Beta mimetics และ magnesium sulphate ไม่สามารถป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้ และอาจเพิ่มผลข้างเคียงต่อมารดาและทารกเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก
- Oxytocin receptor antagonists (เช่น atosiban) และ prostaglandin inhibitors (เช่น indometacin) อาจป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้
- การรักษาด้วย tocolytic ส่วนใหญ่ไม่สามารถป้องกันการตายและพยาธิภาวะปริสูติการได้ ซึ่งส่วนใหญ่มีอำนาจทางสถิติไม่เพียงพอที่จะแสดงความแตกต่างของผลลัพธ์ทางคลินิกได้

Tocolytics ส่วนใหญ่ที่กล่าวมานั้น ไม่นับรวม nifedipine เนื่องจาก Haas ได้สรุปว่า nifedipine สามารถลดพยาธิภาวะ (morbidity) บางอย่างของทารกที่มีปัญหาการคลอดก่อนกำหนดได้

“...CALCIUM-CHANNEL BLOCKERS...”

Morbidity

Compared with other tocolytics Calcium-channel blockers are more effective at reducing neonatal morbidity, including respiratory distress syndrome, necrotising enterocolitis, and intraventricular haemorrhage (high-quality evidence)...

STOPPING CONTRACTIONS DURING PRETERM LABOUR

↑? Likely to be beneficial

- Calcium-channel blockers
- Prostaglandin inhibitors (prostaglandin inhibitors are more effective than other tocolytics at reducing the proportion of women delivering before 37 weeks' gestation)

?? Unknown effectiveness

- Atosiban

?↓ Unlikely to be beneficial

- Beta mimetics
- Magnesium sulphate

3.4.3 ข้อมูลจาก NHS evidence (คัดเลือกเฉพาะ systematic review)

Salbutamol: จากการสืบค้นข้อมูลเฉพาะ NHS evidence ด้วยคำสำคัญ “preterm salbutamol” เมื่อวันที่ 23 เมษายน 2553 พบ 36 ผลลัพธ์ เมื่อคัดเลือกรายการเฉพาะ systematic review ที่เกี่ยวข้อง และไม่ใช่ Cochrane review เหลือ 1 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Honest, et al., 2009⁽¹²⁾

ทำการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบเพื่อประเมินเทคโนโลยีสุขภาพ ภายใต้คณะกรรมการคัดกรองแห่งชาติ (National Screening Committee) ทดสอบในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนด และการรักษาที่ป้องกันหรือเลื่อนการคลอดซึ่งช่วยให้ผลลัพธ์การคลอดของทารกดีขึ้น ผลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมนี้จะใช้ในแนวทางเวชศาสตร์เพื่อหากกลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุด

การทบทวนเกี่ยวกับ betamimetics (ritodrine, terbutaline, isoxuprine, fenterol, hexoprenaline) สำหรับป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ประกอบไปด้วย 16 RCTs (N = 21,782) ซึ่งมีคุณภาพงานวิจัยแตกต่างกันไป และมีเพียงส่วนน้อยที่รายงาน allocation concealment อย่างเพียงพอ ผลการศึกษาไม่พบประโยชน์ในการลดความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดของ betamimetics เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่ม พบว่า terbutaline ลดความเสี่ยงของการคลอดก่อน 37 สัปดาห์ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็เป็นการศึกษาขนาดเล็ก 2 การทดลอง ซึ่งหนึ่งในนั้นมีความน่าเชื่อถือที่ยังคลุมเครืออยู่ เมื่อเปรียบเทียบกับ ritodrine พบว่า terbutaline ลดอุบัติการณ์การคลอดภายใน 48 วันได้ แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ทั้ง ritodrine และ terbutaline ลดความเสี่ยงของการคลอดภายใน 7 วันได้เมื่อเทียบกับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบ terbutaline กับ ritodrine พบว่าไม่แตกต่างกันในลดความเสี่ยงการคลอดภายใน 7 วัน แต่ทั้ง betamimetics หรือยาหลอกก็ไม่ลดอัตราการตายของทารกได้ รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะบอกว่า betamimetics ตัวใดเหนือกว่ากัน แม้จะมีการทดลองที่เปรียบเทียบกันโดยตรงก็ตาม โดยสรุปแม้ว่า betamimetics สามารถเลื่อนการคลอดออกไปได้ถึง 7 วันเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ต้องพิจารณาความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ด้วย อันที่จริงแล้ว ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักรก็ได้แนะนำให้ใช้ betamimetics เป็น tocolysis อีกต่อไปเพราะความเสี่ยงต่อผลอาการไม่พึงประสงค์

ยาคลายกล้ามเนื้อตามดลูกในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ประกอบไปด้วย nifedipine และ nifedipine ใช้เพื่อการรักษาการคลอดก่อนกำหนด CCBs มีประสิทธิภาพมากกว่า betamimetics ในการศึกษาซึ่งใช้ยาเพื่อควบคุมป้องกันการคลอดก่อนกำหนดก่อน 37 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพมากกว่า tocolytic อื่นๆ ในการป้องกันการคลอดก่อน 34 สัปดาห์ อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพมากกว่า tocolytic อื่นๆ รวมทั้ง betamimetics ในการเลื่อนการคลอดภายใน 7 วันได้ แต่ไม่สามารถเลื่อนการคลอดภายใน 48 ชั่วโมงได้ จำนวนเด็กในกลุ่ม CCBs ที่ต้องเข้า neonatal intensive care ก็น้อยกว่า tocolytics อื่นๆ แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายในทารกหลังจากให้การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีที่จะคลอดก่อนกำหนดด้วย CCBs โดยภาพรวมสรุปได้ว่า CCBs มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่สมเหตุสมผลเมื่อเปรียบเทียบกับ tocolytics อื่นๆ และเหนือกว่า betamimetics ทั้งสองมิติ

การทบทวนที่เกี่ยวข้องกับ Non-steroidal anti-inflammatory COX inhibitors ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์ แห่งสหราชอาณาจักรไม่แนะนำให้ใช้ NSAIDs เป็น tocolytic เพราะคำนึงถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในทารก การ ประเมินนี้จึงรวม NSAIDs เพื่อป้องกันและรักษาการคลอดก่อนกำหนดไว้ด้วย ผลการทบทวนพบว่า COX inhibitors มี ประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอกในการป้องกันการคลอดภายใน 48 สัปดาห์ ภายใน 7 วัน และก่อน 37 สัปดาห์ มี ประสิทธิภาพสูงกว่า betamimetics ในการป้องกันการคลอดภายใน 48 ชั่วโมง และก่อน 37 สัปดาห์ แต่ไม่แตกต่าง จาก magnesium sulphate ในผลลัพธ์หลัก ทั้งนี้ COX inhibitors มีผลข้างเคียงต่อมารดาน้อยกว่า tocolytic อื่นๆ ทั้ง ในภาพรวมและการหยุดยา (เนื่องจากผลข้างเคียง)

ข้อเสนอแนะในทางปฏิบัติ

- ควรใช้ Tocolysis ในสตรีที่มีอาการจะคลอดก่อนกำหนดเพื่อป้องกันหรือเลื่อนการคลอดนั้นออกไป
- NSAIDs และ CCBs น่าจะเป็นยาที่ดีในการเลื่อนการคลอดในสตรีที่มีอาการจะคลอดก่อนกำหนด อย่างไรก็ตาม ต้องพิจารณาหลักฐานที่เกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงต่อแม่และทารกด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งราชวิทยาลัย สูตินรีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักรไม่แนะนำให้ใช้ NSAIDs
- ยังไม่มีหลักฐานที่เพียงพอในการสนับสนุนการใช้ oxytocin receptor antagonists เช่น atosiban อย่างเป็นทางการ ประจำ
- การให้ corticosteroids ก่อนเกิดเป็นการรักษาที่พึงประสงค์สูงสุดในสตรีที่จะคลอดก่อนกำหนด เพื่อป้องกัน ภาวะแทรกซ้อนจากความไม่สมบูรณ์ของทารก

Terbutaline: จากการสืบค้นข้อมูลเฉพาะ NHS evidence ด้วยคำสำคัญ “preterm terbutaline” เมื่อวันที่ 23 เมษายน 2553 พบ 36 ผลลัพธ์ เมื่อคัดเลือกเฉพาะ systematic review ที่เกี่ยวข้อง และไม่ใช้ Cochrane review เหลือ 4 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Honest, *et al.*, 2009⁽¹²⁾ ข้อมูลเดียวกับกับ salbutamol

Sanchez-Ramos, *et al.*, 1999⁽³²⁾ ดูหัวข้อ 2.4.4 ข้อมูลจาก systematic review จาก Pubmed

Gyetvai, *et al.*, 1999⁽³³⁾

ทำการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบเพื่อประเมินประสิทธิผลของ tocolytic เทียบกับยาหลอกหรือไม่ให้การ รักษาในผู้ที่คลอดก่อนกำหนด โดยสืบค้นจาก MEDLINE ตั้งแต่ปี 1966 – 1998 โดยจำกัดเฉพาะงานวิจัยแบบ RCT ซึ่งได้รับการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น จากการรวบรวม 17 งานวิจัย รวมมารดา 1184 คน (ทารก 1232 คน) ในกลุ่มทดลอง และมารดา 1100 คน (ทารก 1155 คน) ในกลุ่มควบคุม พบว่า tocolytics เกี่ยวข้องกับการลดการ คลอดภายใน 24 ชั่วโมงได้ (OR 0.47; 95%CI 0.29 – 0.77), 48 ชั่วโมงได้ (OR 0.57; 95%CI 0.38 – 0.83), และ 7 วันได้ (OR 0.60; 95%CI 0.38 – 0.95) โดยยาที่แสดงผลเหล่านั้นได้แก่ betamimetics, indomethacin, atosiban และ ethanol แต่ไม่ใช่ magnesium sulfate อย่างไรก็ตาม tocolytics ไม่เกี่ยวข้องกับการลดอัตราการคลอด

ก่อน 30, 32 หรือ 37 อย่างไรก็ตาม มีเพียง 1 การทดลองของ indomethacin ที่ลดการคลอดก่อนกำหนดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนั้น tocolytics ยังไม่เกี่ยวข้องกับการลดอัตราการตายของทารก กลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารกเลือดตกในหลอดเลือด ลำไส้เล็กและใหญ่อักเสบตายเน่า patent ductus arteriosus ภาวะพิษเหตุติดเชื้อในทารก ชักหรือน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2500 กรัม ซึ่งพบว่าผลดังกล่าวที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับการใช้ betamimetics มากที่สุด ผลข้างเคียงต่อมารดาซึ่งเกี่ยวข้องกับ tocolytic ได้แก่ ใจสั่น คลื่นไส้ มือสั่น chorioamnionitis น้ำตาลในเลือดสูง โภชนาการในเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังพบผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดยา (OR 10.09; 95%CI 4.91 – 20.74) แต่ไม่เกี่ยวข้องกับการปวดบวมหน้า เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเสียจังหวะ หายใจลำบาก อาเจียน ปวดศีรษะ เยื่อจมูกอักเสบ หรือความดันโลหิตสูง

ผู้วิจัยสรุปว่า แม้ว่า tocolytics ทำให้เลื่อนการคลอดออกไปได้ แต่ก็ไม่ได้ทำให้ผลลัพธ์อื่นๆ ของทารกดีขึ้น และยังคงเกิดการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยอีกด้วย

Meirowitz, *et al.*, 1999⁽³⁴⁾

ทำการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบ ประเมินประสิทธิภาพของ tocolytic ชนิดรับประทาน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของการคลอดก่อนกำหนดและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้อง โดยรวบรวมข้อมูลจาก MEDLINE ตั้งแต่ปี 1966 (ถึง 1999) เฉพาะงานวิจัยที่ผ่านการตีพิมพ์ฉบับเต็มเป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น ผลการศึกษาจาก 7 งานวิจัย รวม 820 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในการทดลอง 456 คน เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือการไม่รักษา โดย 5 การทดลองใช้ terbutaline (ในจำนวนนี้มี 1 การทดลองเปรียบเทียบกับยารับประทาน magnesium chloride) และมี 2 การทดลองใช้ ritodrine (ในจำนวนนี้มี 1 การทดลองเปรียบเทียบกับยารับประทาน magnesium chloride) หากพิจารณาในแต่ละการทดลอง พบว่าไม่มีการทดลองใดที่แสดงความแตกต่างของการให้ tocolytic กับกลุ่มควบคุม ในแง่ของอุบัติการณ์การคลอดก่อนกำหนด อุบัติการณ์การเป็นซ้ำของการคลอดก่อนกำหนด การเข้าหน่วย ICN อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก อุบัติการณ์เส้นเลือดตกในหลอดเลือด อัตราการตายของทารก และอายุครรภ์เมื่อคลอด ผู้วิจัยได้สรุปว่า “เราไม่เชื่อว่าผลการทบทวนของเราแก้ไขข้อสงสัยเรื่องผลการควบคุมด้วย tocolysis ต่อผลของการคลอด แต่ช่วยให้ทิศทางของงานวิจัยกระจ่างมากขึ้น”

3.4.4 ข้อมูลจาก systematic review จาก Pubmed

จากการสืบค้นใน pubmed ด้วยคำสำคัญ ("Albuterol"[Mesh] AND ("Premature Birth"[Mesh] OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh])) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] เมื่อวันที่ 23 เมษายน 2553 พบ 1 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Papatsonis, *et al.*, 2005⁽¹⁰⁾ ดู Cochrane review

จากการสืบค้นใน pubmed ด้วยคำสำคัญ (("Terbutaline"[Mesh] AND ("Premature Birth"[Mesh] OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh])) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] เมื่อวันที่ 23 เมษายน 2553 พบ 5 ผลลัพธ์ สรุปลงได้ดังนี้

Nanda, et al., 2002⁽²⁶⁾, Anothayanonth, et al., 2004⁽²³⁾, Papatsonis, et al., 2005⁽¹⁰⁾ ดู Cochrane review

Sanchez-Ramos, et al., 1999⁽³²⁾

ทำการศึกษาระบบ meta-analysis เพื่อประเมินประสิทธิผลของการควบคุมอาการด้วย tocolytic therapy หลังจากผู้ป่วยผ่านการแก้ไข acute preterm labor มาแล้ว จากการวิเคราะห์ใน 12 การศึกษา รวมผู้ป่วย 1590 คน แบ่งเป็น 855 คนที่ได้รับยาเพื่อควบคุมอาการและ 735 คนได้รับยาหลอกหรือไม่ใช้ยาควบคุมอาการ ไม่พบความแตกต่างทั้งในด้าน การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด (OR 0.95; 95%CI 0.77 – 1.17) และการคลอดก่อนกำหนดกลับเป็นซ้ำ (OR 0.81; 95%CI 0.64 – 1.03) นอกจากนั้น การใช้ tocolytic therapy เพื่อควบคุมอาการ ไม่ได้ลดกลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก อัตราการตายเมื่อคลอด (perinatal deaths) หรือความแตกต่างของน้ำหนักตัวในทั้งสองกลุ่ม ผู้วิจัยสรุปว่า การให้ tocolytic therapy เพื่อควบคุมอาการหลังจากแก้ไข acute preterm labor นั้น ไม่ได้ช่วยให้ผลการคลอดดีขึ้น และผลจากการวิเคราะห์ meta-analysis นี้ไม่สนับสนุนการใช้ยาในลักษณะดังกล่าว

Haas, et al., 2009⁽⁷⁾

ทำการศึกษาระบบ systematic review โดยสืบค้นข้อมูลซึ่งเกี่ยวข้องกับ tocolytic จาก MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database, CINAHL โดยสืบค้นจนถึงปี 2008 ผลการศึกษาจาก 136 บทความ มี 58 บทความที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก โดยสรุปพบว่า Tocolytic agents เห็นอกว่ายาหลอกหรือกลุ่มควบคุมในการเลื่อนการคลอดออกไปอย่างน้อย 48 ชั่วโมงและอย่างน้อย 7 วัน อย่างไรก็ตาม ไม่มียาใดที่เลื่อนการคลอดออกไปให้มีอายุครรภ์นานกว่า 37 สัปดาห์ โดยมีสัดส่วนของผู้ที่ใช้ยาแล้วพบอาการไม่พึงประสงค์จนต้องหยุดใช้ยามีพอๆ กันในทุกกลุ่ม ยกเว้น betamimetics ซึ่งหยุดใช้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ายาอื่นๆ

หากจะพิจารณาความเป็นไปได้ว่ายาใดควรเลือกใช้เป็นลำดับแรกด้วย decision model พบว่า prostaglandin inhibitors ให้ผลที่ดีในทุกด้าน ยกเว้นการเลื่อนการคลอดให้ถึง 37 สัปดาห์ ในขณะที่ calcium-channel blockers เป็นยาที่เห็นอกว่า (ตรงที่มีสัดส่วนสำเร็จในการเลื่อนการคลอดได้ถึง 37 สัปดาห์มากกว่า?) การใช้ prostaglandin inhibitors เกิดความล้มเหลวน้อยที่สุดในทุกๆ ผลลัพธ์ที่ศึกษายกเว้นการเลื่อนคลอดไปให้ถึง 37 สัปดาห์ ในขณะที่ calcium-channel blockers เห็นอกว่า (ตรงที่มีสัดส่วนสำเร็จในการเลื่อนการคลอดได้ถึง 37 สัปดาห์มากกว่า?)

ผู้วิจัยได้สรุปว่า tocolytic agents เห็นอกว่ายาหลอกหรือกลุ่มควบคุมในการเลื่อนการคลอดออกไป 48 ชั่วโมง และ 7 วัน และมีความแตกต่างเล็กน้อยต่อผลเรื่องกลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารกหรือการตายของทารกแรกเกิด การศึกษาโดย desion analysis พบว่า prostaglandin inhibitors อาจเป็นยาที่ควรใช้เป็นตัวแรกในกรณีที่อายุครรภ์

น้อยกว่า 32 สัปดาห์ เพื่อเลื่อนการคลอดออกไป 48 ชั่วโมงและ 7 วัน ในขณะที่ calcium-channel blockers เหนือกว่าหากพิจารณาเลื่อนการคลอดให้ถึง 37 สัปดาห์ โดยพิจารณาพร้อมไปถึงความทนต่อยา ประสิทธิภาพ และควรพิจารณาเป็นตัวเลือกแรกของ tocolysis

3.4.5 ข้อมูล randomized controlled trial จาก Pubmed

เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนที่เพียงพอทั้งจาก systematic review & meta-analysis และ practice guidelines จึงไม่ได้สรุปข้อมูลเพิ่มเติมในส่วนนี้

3.5 การพิจารณาตามเกณฑ์ Off-labeled use

- 1) ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาดำเนินการประสานกับผู้ประกอบการ เพื่อให้ข้อบ่งใช้ที่ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนมาขึ้นทะเบียนให้เรียบร้อย
- 2) ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการตามข้อ 1 หรืออยู่ระหว่างดำเนินการ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดเกณฑ์ดังต่อไปนี้ ในการพิจารณาข้อบ่งใช้ที่ไม่ขึ้นทะเบียนโดยต้องมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ต่อไปนี้ทุกข้อ
 - 2.1 เป็นอาการหรือโรคที่มีความรุนแรง
 - 2.2 มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าว
 - 2.3 ประโยชน์ที่ได้จากยามีเหนือความเสี่ยง การรักษามาตรฐานไม่ได้ผลหรือไม่เหมาะสม
- 3) ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการติดตามข้อมูลในการใช้ยาเป็นพิเศษ

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

- 1) จากการตรวจสอบข้อมูลทะเบียนยา salbutamol, terbutaline, nifedipine, indomethacin และ atosiban สรุปได้ว่า
 - 1.1) Salbutamol จากทะเบียนยาเดี่ยวทั้งหมด 220 ทะเบียน ไม่พบทะเบียนใดที่มีข้อบ่งใช้ preterm labor หรือ premature labour
 - 1.2) Terbutaline จากทะเบียนยาเดี่ยวทั้งหมด 184 ทะเบียน พบ 1 ทะเบียน ที่มีข้อบ่งใช้ใน preterm labor ได้แก่ 1A 181/50 (Terbutaline sulfate injection)
 - 1.3) Nifedipine จากทะเบียนยาเดี่ยวทั้งหมด 118 ทะเบียน ไม่พบทะเบียนใดที่มีข้อบ่งใช้ preterm labor หรือ premature labour
 - 1.4) Indomethacin จากทะเบียนยาเดี่ยวทั้งหมด 266 ทะเบียน ไม่พบทะเบียนใดที่มีข้อบ่งใช้ preterm labor หรือ premature labour
 - 1.5) Atosiban จากทะเบียนยาเดี่ยวทั้งหมด 4 ทะเบียน พบ 2 ทะเบียน (อีก 2 ทะเบียนผู้ประกอบการขอยกเลิกตำรับ) คือ 1C 35/50 (Tractocile 7.5 mg/mL concentrate for solution for infusion)

และ 1C 36/50 (Tractocile 7.5 mg/mL solution for infusion) ระบุข้อบ่งใช้ว่า “ช่วยลดความถี่และความแรงในการบีบตัวของมดลูกในสตรีมีครรภ์ เพื่อทำการคลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นช้าลง”

2) พิจารณาตามรายละเอียดในข้อย่อย ดังนี้

2.1) ความรุนแรงของโรค จากแนวทางการรักษาของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์ (ฉบับร่าง)⁽¹⁾ สรุปได้ว่า

ในสหราชอาณาจักร ปี 2005 อัตราการตายของทารกซึ่งคลอดก่อนกำหนดอยู่ที่ 42 คนต่อเด็กเกิดมีชีวิตพันคน เปรียบเทียบกับอัตราการตายปกติที่ 5 คนต่อเด็กเกิดมีชีวิตพันคน สำหรับเด็กที่คลอดก่อนกำหนดมากๆ (ก่อน 32 สัปดาห์ของอายุครรภ์) อัตราการตายในปีแรกสูงถึง 144 คนต่อเด็กเกิดมีชีวิตพันคน เทียบกับอัตราการตายในเด็กซึ่งคลอดตามเวลาปกติ (38 – 41 สัปดาห์) ที่ 1.8 คนต่อเด็กเกิดมีชีวิตพันคน ยิ่งไปกว่านั้น เด็กที่คลอดก่อนกำหนดมากๆ มีสัดส่วนเพียง 1.4% ของอัตราเกิด แต่มีอัตราเสียชีวิตเป็น 51% ของอัตราตายของทารก นอกจากนั้นความเสี่ยงของการตายหรือพิการของประสาทสัมผัสยังเพิ่มขึ้นโดยสัมพันธ์กับอายุครรภ์ที่ลดลง การคลอดก่อนกำหนดอาจมีผลใหญ่หลวงต่อจิตใจ สังคม และอารมณ์ของครอบครัว รวมทั้งค่าใช้จ่ายของการบริการสุขภาพ

2.2) มีหลักฐานยืนยันในประสิทธิผลและความปลอดภัยของ tocolytics ในกลุ่ม COX inhibitors และ Calcium Channel Blockers ทั้ง systematic review และ meta-analysis อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาในกลุ่ม betamimetics (ดูหัวข้อ 3.3 **ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม** และ 3.4 **ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์**)

2.3) ประโยชน์ที่ได้จากยามีเหนือความเสี่ยง ซึ่งนอกเหนือจากข้อมูลข้อ 2.2 ด้านบนแล้ว แม้กระทั่งองค์การอนามัยโลกยังบรรจุ nifedipine ใน WHO Model Formulary 2008⁽⁶⁾ โดยเน้นไปที่ ประโยชน์สูงสุดคือสามารถให้ corticosteroids จนครบคอร์สหรือให้การรักษาอื่นๆ ที่ช่วยให้ผลลัพธ์ของการคลอดดีขึ้น ส่วน indomethacin ได้รับการสนับสนุนด้วย meta-analysis ที่มีการศึกษาแบบ decision analysis ด้วย⁽⁷⁾

3) ในประเด็นการติดตามความปลอดภัย อาจไม่ต้องการติดตามอย่างเข้มงวด เนื่องจากมี systematic review และ meta-analysis ที่อธิบายเรื่องนี้ไว้อย่างชัดเจนและเพียงพอแล้ว (ดูหัวข้อ 3.3 **ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม** และ 3.4 **ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์**)

3.6 ข้อมูลด้านราคา

ตารางที่ 2 ราคายาในกลุ่ม tocolytic agents

ชื่อยา	ราคาต่ำสุดเฉลี่ย original (บาท)	ราคาต่ำสุดเฉลี่ย generic (บาท/หน่วย)
Salbutamol tab 2 mg	-	0.12
Salbutamol cap SR 4 mg	-	1.50
Terbutaline tab 2.5 mg	-	0.10
Terbutaline amp 0.5 mg/mL (1 mL)	-	2.00
Nifedipine tab 10 mg	-	1.62
Nifedipine cap 10 mg	-	4.79
Nifedipine tab SR 20 mg	-	0.98
Nifedipine cap SR 20 mg	-	2.54
Indomethacin tab 25 mg	-	0.16
Indomethacin cap 25 mg	-	0.16
Indomethacin amp 50 mg (2 mL)	-	107.00
Atosiban	ไม่พบข้อมูลราคา, ไม่พบข้อมูลปริมาณการนำเข้า	

References:

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour (Peer review draft): Green-top Guideline No. 1b March 2010 (Revision). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
2. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 59 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2010 Apr 22]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
3. Simhan HN. Inhibition of acute preterm labor [online]. 2010 [updated 2010 Feb 3; cited 2010 Apr 23]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5 Pt 1):1115-6.
5. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.06. [cited 22 Apr 2010]; Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2010.
6. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
7. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585-94.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labor. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011.
9. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.
10. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub2.
11. Haas DM. Preterm birth. *Clin Evid.* 2010;01:1404.
12. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technology Assessment.* 2009;13(43):DOI: 10.3310/hta13430.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour: Clinical Guideline No. 1(B). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2002.
14. Thai Food and Drug Administration. Office automation. Nonthaburi: Thai Food and Drug Administration; 2010.
15. Reuters T. Albuterol [online]. 2010 [updated 2010 Feb 5; cited 2010 Apr 22]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
16. Reuters T. Terbutaline [online]. 2010 [updated 2010 Mar 22; cited 2010 Apr 22]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
17. Reuters T. Nifedipine [online]. 2010 [updated 2010 Apr 7; cited 2010 Apr 30]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
18. Reuters T. Indomethacin [online]. 2010 [updated 2010 Mar 31; cited 2010 Apr 30]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
19. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. *Lothian Joint Formulary.* Edinburgh: Stevenson House; Mar 2009.

20. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Apr 2010.
21. Caritis S. Management of pregnant women after inhibition of acute preterm labor [online]. 2010 [updated 2010 Jan 21; cited 2010 Apr 23]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
22. Di Renzo GC, Roura LC, the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on "Preterm Birth". Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med*. 2006;34(5):359-66.
23. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub2.
24. Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD000940. DOI: 10.1002/14651858.CD000940.
25. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub2.
26. Nanda K, Cook LA, Gallo MF, Grimes DA. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003933. DOI: 10.1002/14651858.CD003933.
27. Whitworth M, Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006395. DOI: 10.1002/14651858.CD006395.pub2.
28. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004733. DOI: 10.1002/14651858.CD004733.pub2.
29. National Guideline Clearinghouse. Management of preterm labor. 2010 [updated 2010 Apr 26; cited 2010 Apr 28]; Available from: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?s=15&doc_id=3993&nbr=3130.
30. The Cochrane Collaboration. Cochrane review [online]. The Cochrane Collaboration; 2010 [updated 2010; cited 2010 Apr 22]; Available from: <http://www.cochrane.org>.
31. BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2010 [updated 2010; cited 2010 Apr 22]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
32. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):484-90.
33. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999;94(5 Part 2):869-77.
34. Meirowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Value of maintenance therapy with oral tocolytics: a systematic review. *J Matern Fetal Med*. 1999;8(4):177-83.