

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูติหรือแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดและถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด

RTCOG Clinical Practice Guideline

Management of Preterm Labor and Preterm Prelabor Rupture of Membranes



เอกสารหมายเลข OB 66-033 (ใช้แทนเอกสารหมายเลข OB 64-027)

จัดทำโดย คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2565-2567

วันที่อนุมัติต้นฉบับ 15 กันยายน 2566

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์และผู้รับบริการทางการแพทย์ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อสถานการณ์ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ แนวทางเวชปฏิบัติไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติ วิธีการดูแลรักษา ผู้รับบริการทางการแพทย์ใด ๆ การปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาพของผู้รับบริการทางการแพทย์ รวมทั้งความต้องการของผู้รับบริการทางการแพทย์และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลรักษา หรือผู้เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วย ดังนั้นการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้มิได้ถือเป็นการทำเวชปฏิบัติที่ไม่ถูกต้องแต่อย่างใด แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ มิได้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย

ความเป็นมาของปัญหา

การคลอดก่อนกำหนดเป็นปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งของการดูแลสตรีตั้งครรภ์ ในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2019 อัตราการคลอดก่อนกำหนดเท่ากับร้อยละ 10.2⁽¹⁾ ข้อมูลของประเทศไทยพบอัตราการคลอดก่อนกำหนด (ช่วงอายุครรภ์ 24 สัปดาห์ถึง 36 สัปดาห์ 6 วัน) เท่ากับร้อยละ 12.5 ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2564⁽²⁾ ทารกที่คลอดก่อนกำหนดเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตและการทุพพลภาพในระยะยาว ความเสี่ยงเหล่านี้สูงขึ้นสัมพันธ์กับอายุครรภ์ที่คลอด การดูแลรักษาทารกคลอดก่อนกำหนดมีค่าใช้จ่ายที่สูง ใช้ทรัพยากรจำนวนมาก ต้องมีกุมารแพทย์ทารกแรกเกิดที่เชี่ยวชาญและส่วนใหญ่ทำในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป

วัตถุประสงค์

เพื่อลดอัตราการตายและทุพพลภาพของสตรีตั้งครรภ์และทารกจากการคลอดก่อนกำหนด

การครอบคลุม

แพทย์ที่ทำงานด้านสูติกรรม

คำจำกัดความ⁽³⁻⁶⁾

- การคลอดก่อนกำหนด (preterm birth) หมายถึงการคลอดทารกตั้งแต่อายุครรภ์ 20^{0/7} สัปดาห์ถึง 36^{6/7} สัปดาห์
- การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (preterm labor) หมายถึงการเจ็บครรภ์คลอดที่มีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งมีผลทำให้เกิดการบางตัวลง และ/หรือการเปิดของปากมดลูกในช่วงอายุครรภ์ 20^{0/7} สัปดาห์ถึง 36^{6/7} สัปดาห์
- การเจ็บครรภ์คลอดชนิด early preterm labor คือการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 33^{6/7} สัปดาห์
- การเจ็บครรภ์คลอดชนิด late preterm labor คือการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดตั้งแต่อายุครรภ์ 34^{0/7} สัปดาห์ถึง 36^{6/7} สัปดาห์
- ภาวะถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด (preterm prelabor rupture of membranes) หมายถึงภาวะถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนการเจ็บครรภ์ตั้งแต่อายุครรภ์ 20^{0/7} สัปดาห์ถึง 36^{6/7} สัปดาห์
- การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดคุกคาม (threatened preterm labor) คือการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดโดยที่ปากมดลูกไม่มีการเปิดและไม่พบว่ามีน้ำคร่ำรั่ว
- Low birthweight คือทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 1,500 กรัมถึงน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม
- Very low birthweight คือทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 1,000 กรัมถึงน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม
- Extremely low birthweight คือทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 500 กรัมถึงน้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม
- Periviable birth คือ การคลอดในช่วงอายุครรภ์ 20^{0/7} สัปดาห์ถึง 25^{6/7} สัปดาห์ ซึ่งการวางแผนดูแลรักษาให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป ขึ้นกับความสามารถในการให้การบริบาลทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยในสถานบริการนั้น ๆ ทั้งนี้กรณีอายุครรภ์ 24^{0/7} สัปดาห์ถึง 25^{6/7} สัปดาห์ทารกมีโอกาสรอดชีวิตสูงกว่าที่อายุครรภ์น้อยกว่านั้น

Threshold of viability ของทารกในแต่ละสถาบันอาจแตกต่างกัน ซึ่งทางราชวิทยาลัยสูติหรือแพทย์แห่งประเทศไทยแนะนำให้นับตั้งแต่อายุครรภ์ 24^{0/7} สัปดาห์ หรือที่

น้ำหนักทารกแรกเกิดตั้งแต่ 500 กรัมขึ้นไป กรณีที่ไม่ทราบอายุครรภ์หรืออายุครรภ์ไม่แน่นอน

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ จะกล่าวถึงการดูแลรักษาตั้งแต่อายุครรภ์ 24^{0/7} สัปดาห์ หรือที่น้ำหนักทารกแรกเกิดตั้งแต่ 500 กรัมขึ้นไป กรณีที่ไม่ทราบอายุครรภ์หรืออายุครรภ์ไม่แน่นอน

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด อาศัยลักษณะทางคลินิกดังนี้ คือ มีมดลูกหดรั่วตัวอย่างสม่ำเสมอร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกที่บางลงและ/หรือการเปิดขยายออกของปากมดลูกเพิ่มมากขึ้น หรือ มาด้วยอาการแสดงเริ่มแรกของการหดรั่วตัวอย่างสม่ำเสมอร่วมกับปากมดลูกเปิดขยายอย่างน้อย 2 เซนติเมตร⁽⁷⁾ โดยอาจร่วมกับมีมูกเลือดหรือถุงน้ำคร่ำรั่ว ตั้งแต่อายุครรภ์ 20^{0/7} สัปดาห์ (สำหรับในกรณีที่อายุครรภ์ไม่แน่นอนให้ยึดน้ำหนักตั้งแต่ 500 กรัมขึ้นไป) ถึงอายุครรภ์ 36^{6/7} สัปดาห์

ปัจจัยเสี่ยงของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Risk factors of preterm labor)⁽⁵⁾

ปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างอาจมีผลให้เกิดการคลอดก่อนกำหนด (ดังแสดงในตารางที่ 1) มีความพยายามใช้ risk scoring system โดยนำปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ มาให้คะแนน เพื่อใช้ทำนายการคลอดก่อนกำหนด มีการศึกษาแบบ systematic review พบว่า ยังไม่มี risk scoring system ใดที่มีประสิทธิภาพดีในการทำนายการคลอดก่อนกำหนดได้⁽⁸⁾ ส่วนมากมี positive predictive value ค่อนข้างต่ำ (เพียงร้อยละ 20-30) จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ อีกทั้งในเวชปฏิบัติพบว่า การคลอดก่อนกำหนดจำนวนมากเกิดขึ้นโดยที่ไม่พบปัจจัยเสี่ยง

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ประวัติทางสูติหรือเวช

- มีประวัติคลอดก่อนกำหนด
- เคยได้รับการผ่าตัดบริเวณปากมดลูก เช่น LEEP, conization
- เคยได้รับการขูดมดลูกหลายครั้ง
- มดลูกผิดปกติ (uterine anomalies)

ข้อมูลพื้นฐานของสตรีตั้งครรภ์

- อายุน้อยกว่า 17 ปี หรือ มากกว่า 35 ปี

- มีระดับการศึกษาต่ำ หรือมีเศรษฐกิจต่ำ
- ระยะห่างระหว่างการตั้งครรภ์สั้น เช่น น้อยกว่า 6 เดือน
- BMI < 19 กก./ม² หรือ น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์น้อยกว่า 50 กก.
- ภาวะโภชนาการไม่ดี (poor nutritional status)
- ทำงานหนัก เช่น มากกว่า 80 ชม.ต่อสัปดาห์ หรือ ยืนนานกว่า 8 ชม.ต่อวัน

ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ครั้งนี้

- ตั้งครรภ์โดยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technology)
- ครรภ์แฝด
- ทารกมีความผิดปกติ เช่น โครโมโซมผิดปกติ พิกัดแต่กำเนิด โตช้าในครรภ์ เสี่ยงชีวิต
- มีเลือดออกทางช่องคลอดขณะตั้งครรภ์ เช่น ในไตรมาสแรกหรือไตรมาสสอง มีรกเกาะต่ำหรือรกลอกตัวก่อนกำหนด
- น้ำคร่ำมากหรือน้อยผิดปกติ
- มีโรคทางอายุรกรรม เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไทรอยด์ หอบหืด
- ได้รับการผ่าตัดในช่องท้องในครรภ์นี้
- ปัญหาทางจิตใจ เช่น ภาวะเครียด หรือ ซึมเศร้า
- การใช้สารเสพติด เช่น สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ โคเคน เฮโรอีน
- การติดเชื้อ เช่น bacterial vaginosis, trichomoniasis, chlamydia, หนองใน ซิฟิลิส ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ติดเชื้อไวรัส การติดเชื้อของทารกในครรภ์
- ปากมดลูกสั้น ในช่วง 14-28 สัปดาห์
- Fetal fibronectin ให้ผลบวกในช่วง 22-34 สัปดาห์
- มีการหดรัดตัวของมดลูก

การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด (Prevention of preterm labor)

ในรายที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดแนะนำให้ตรวจวัดความยาวปากมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasound cervical length; TVCL) เป็นระยะทุก 1-4 สัปดาห์ ในช่วงอายุครรภ์ 16-24 สัปดาห์

ส่วนในรายที่ไม่มีประวัติคลอดก่อนกำหนด ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนเกี่ยวกับการทำ universal screening ซึ่งจะวัดความยาวของปากมดลูกในช่วงอายุครรภ์ 18-24 สัปดาห์เพียงครั้งเดียว และถึงแม้ว่าองค์กรระดับนานาชาติ เช่น The American College of Obstetricians and

Gynecologists (ACOG) และ Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) ไม่แนะนำให้ทำแต่ก็เสนอว่าอาจพิจารณาทำได้^(9;10) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับนโยบายของแต่ละสถาบัน และ ในปี ค.ศ. 2021 ACOG มีคำแนะนำเพิ่มเติมว่า ควรดูปากมดลูกด้วยในช่วงที่ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อดูความผิดปกติของทารกในครรภ์ โดยอาจตรวจทางหน้าท้องหรือทางช่องคลอดก็ได้⁽¹¹⁾ ถ้าพบว่าปากมดลูกมีลักษณะผิดปกติ เช่น สั้น หรือ มี funneling จากการตรวจทางหน้าท้อง ให้ทำคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดหรือทาง transperineal เพื่อประเมินปากมดลูกอย่างละเอียด^(11;12) นอกจากนี้การตรวจพบ debris หรือ sludge ในถุงน้ำคร่ำบริเวณปากมดลูกร่วมกับปากมดลูกสั้น จะเพิ่มความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดด้วย⁽¹¹⁾ มีการศึกษาในปี ค.ศ. 2017 พบว่า การตรวจวัดความยาวปากมดลูกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้องหากใช้เกณฑ์ cut-off ที่ 29 มม. จะสามารถตรวจพบปากมดลูกสั้นกว่าหรือเท่ากับ 25 มม. เมื่อวัดทางช่องคลอดทุกราย โดยมีความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 92.4⁽¹⁴⁾ ซึ่งหากใช้เกณฑ์ดังกล่าว ก็ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจทางช่องคลอดในสตรีตั้งครรภ์ที่วัดความยาวปากมดลูกทางหน้าท้องได้เท่ากับหรือมากกว่า 30 มม. ขึ้นไป

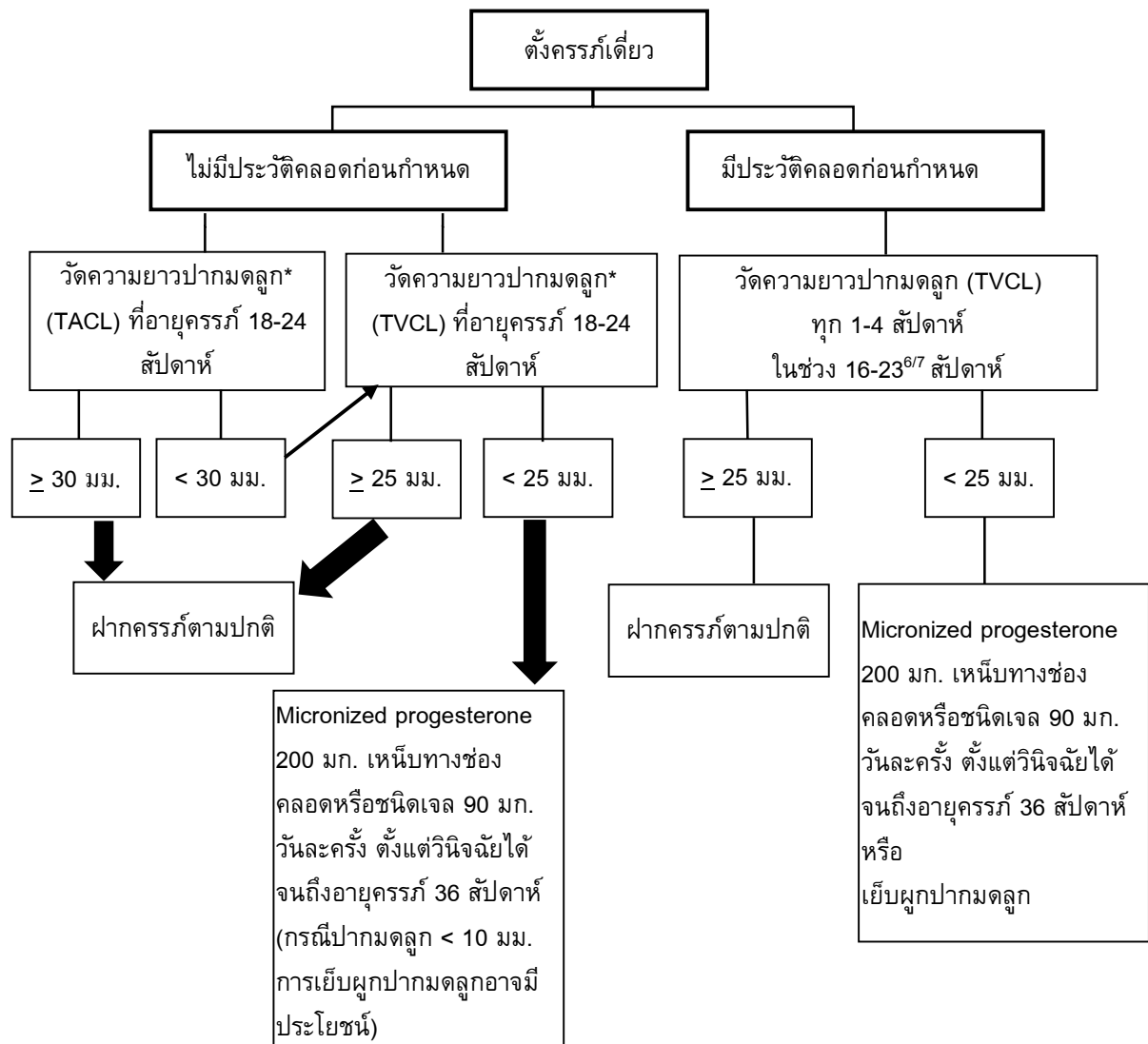
การให้ progesterone มีหลักฐานว่าสามารถป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้ โดยในปี ค.ศ. 2012 มีคำแนะนำของ SMFM ให้ฉีด 17-alpha-hydroxy-progesterone caproate (17OHP) 250 มก. สัปดาห์ละครั้ง ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนด โดยเริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์ไปจนถึง 36 สัปดาห์ และหากตรวจวัดความยาวปากมดลูกได้สั้นกว่า 25 มม. ก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์ แนะนำให้เย็บผูกปากมดลูกร่วมด้วย สำหรับสตรีตั้งครรภ์ที่ไม่เคยมีประวัติคลอดก่อนกำหนด หากตรวจพบว่ามีปากมดลูกสั้น ก็แนะนำให้ให้เป็น progesterone 200 มก. เหน็บทางช่องคลอดหรือ ชนิดเจล 90 มก.⁽¹⁵⁾ ซึ่งแนวปฏิบัตินี้ได้นำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศต่าง ๆ รวมถึงประเทศไทย ต่อมาในปี ค.ศ. 2023 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration; FDA) ได้ถอนการอนุมัติยา 17OHPC เนื่องจากไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนว่ายานี้ช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้ หลังจากนั้นไม่นาน ACOG จึงได้ปรับปรุงแก้ไขคำแนะนำดังนี้⁽¹⁶⁾

- ไม่แนะนำให้ใช้ 17OHPC ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดอีกต่อไป
- สตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดและมีปากมดลูกสั้นร่วมด้วย การให้ Vaginal progesterone เป็นทางเลือกในการรักษาเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด
- สตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดแต่ไม่มีปากมดลูกสั้น ไม่มีหลักฐานว่า Vaginal progesterone มีประสิทธิภาพในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

แนวทางการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในการตั้งครรภ์เดี่ยว ตามหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงในแผนภูมิที่ 1

สำหรับในครรภ์แฝด ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านการตรวจวัดความยาวปากมดลูกเพื่อประเมินความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนด แต่แนะนำให้ดูปากมดลูกด้วยในช่วงที่ทำอัลตราซาวด์ดูความผิดปกติของทารกในครรภ์เช่นเดียวกับครรภ์เดี่ยว⁽¹¹⁾

ปัจจุบันมีการนำ cervical pessary มาใช้ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดโดยเชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงมุมของปากมดลูก (uterocervical angle) ซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกของ cervical pessary จะช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนด มีการนำมาใช้เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับการให้โปรเจสโตเจนหรือการเย็บปากมดลูก อย่างไรก็ตาม จาก systematic review และ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2020 ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่าการใช้ cervical pessary ช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนดหรือทำให้ perinatal outcome ดีขึ้นทั้งในครรภ์เดี่ยวและครรภ์แฝดที่มีปากมดลูกสั้น⁽¹⁷⁾ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ cervical pessary เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในเวชปฏิบัติ เนื่องจากยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม^(11;17) ปัจจุบัน SMFM แนะนำให้ใช้ cervical pessary เพื่อลดการคลอดก่อนกำหนดเฉพาะในการศึกษาวิจัยเท่านั้น⁽¹⁸⁾



*ถ้าสามารถทำได้

แผนภูมิที่ 1 การป้องกันการเกิดการคลอดก่อนกำหนด^(11;16;19)

การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด^(3;4)

ก. การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีคำแนะนำดังต่อไปนี้

เมื่อวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่แน่นอนและถูกต้องแล้ว

1. รับไว้ดูแลรักษาในโรงพยาบาล
2. ทบทวนประวัติฝากครรภ์และตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อ
 - 2.1 ประเมินอายุครรภ์ น้ำหนักทารกในครรภ์ ตลอดจนท่าและส่วนนำของทารกในครรภ์
 - 2.2 ประเมินสุขภาพมารดา ได้แก่ ความดันโลหิต อุณหภูมิกาย อัตราการหายใจ และตรวจร่างกายทั่วไปเบื้องต้น
3. ประเมินและตรวจติดตามการหดตัวของมดลูกอย่างใกล้ชิด
4. ประเมินและติดตามสุขภาพของทารกในครรภ์ด้วยการฟังอัตราการเต้นของหัวใจทารกและประเมินความสัมพันธ์กับการหดตัวของมดลูกโดยอาจใช้เครื่อง cardiotocography
5. ค้นหาสาเหตุของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
 - 5.1 ควรทำการเพาะเชื้อจากปากช่องคลอดและทวารหนัก (ano-vaginal swab culture) ในสถานที่ที่มีความพร้อมทางห้องปฏิบัติการ
 - 5.2 เก็บปัสสาวะส่งตรวจและเพาะเชื้อ
 - 5.3 ตรวจเลือด complete blood count (CBC)
 - 5.4 ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อค้นหาความพิการของทารก สภาวะรกตลอดจนตัวมดลูกและอาจรวมถึงรังไข่ทั้งสองข้าง รวมถึงช่วยในการประเมินท่า ส่วนนำของทารก และปริมาณน้ำคร่ำ
 - 5.5 ค้นหาสาเหตุทางมารดา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไข้ การติดเชื้อ โรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ตลอดจนโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุ
6. แจ้งข้อมูลเบื้องต้นแก่สตรีตั้งครรภ์เกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของโรคตลอดจนขั้นตอนการรักษาและการปฏิบัติตนขณะอยู่โรงพยาบาล
7. แจ้งให้ทีมผู้ดูแลรักษาการคลอดก่อนกำหนด ได้แก่ สูติแพทย์ กุมารแพทย์ พยาบาลห้องคลอดและพยาบาลหน่วยทารกแรกเกิด รับทราบข้อมูล
8. กรณีเป็นสถานพยาบาลปฐมภูมิ และทุติยภูมิที่ไม่สามารถให้การดูแลทารกแรกเกิด น้ำหนักน้อยได้ แนะนำให้ทำการส่งต่อสตรีตั้งครรภ์ (in-uteru transfer) ไปยังสถานพยาบาลตติยภูมิที่มีความพร้อมในการดูแลโดยอาจพิจารณาให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกก่อนส่งตัวไปยังสถานพยาบาลที่มีศักยภาพมากกว่า

9. แนะนำให้ทำการตัดสายสะดือช้า (delayed cord clamping) ทั้งในกรณีคลอดทางช่องคลอดหรือผ่าตัดคลอดโดยรอประมาณ 30 วินาทีถึง 3 นาที โดยตำแหน่งทารกควรอยู่ต่ำกว่าระดับรก ยกเว้นกรณีที่ทารกต้องการความรีบด่วนในการกู้ชีพ อาจใช้วิธีการรีดสายสะดือ (umbilical cord milking)^(20;21)

ข. สตรีตั้งครรภ์ช่วงอายุครรภ์ 34^{0/7} สัปดาห์ถึง 36^{6/7} สัปดาห์

ทารกในครรภ์มีการเจริญเติบโตของอวัยวะต่าง ๆ มากขึ้น การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ พบได้น้อยกว่าทารกที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 34^{0/7} สัปดาห์ เช่น ภาวะ respiratory distress syndrome (RDS), necrotizing enterocolitis (NEC) และ intraventricular hemorrhage (IVH) การดูแลรักษาให้ดำเนินการตามขั้นตอนในข้อ ก ดังกล่าว 9 หัวข้อข้างต้น ร่วมกับดำเนินการดังต่อไปนี้

1. ไม่ให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก
2. พิจารณาให้ corticosteroids แบบ single course หากไม่เคยได้มาก่อนในครรภ์นี้และมีโอกาสสูงที่จะคลอดภายใน 7 วัน และคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ โดยไม่ต้องให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อรอให้ยา corticosteroids ครบ⁽²²⁾ (โอกาสสูงที่จะคลอดภายใน 7 วัน เช่น ปากมดลูกเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ซม. บางตัวมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 75 ถุงน้ำคร่ำรั่ว หรือมีข้อบ่งชี้ให้คลอด)⁽²³⁾ ทั้งนี้ควรให้ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อทารกทั้งในระยะสั้นและระยะยาว (เช่น neonatal hypoglycemia, neurodevelopmental outcomes) และเป็น การตัดสินใจร่วมกันระหว่างสตรีตั้งครรภ์และทีมรักษา อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ ในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นเบาหวานมาก่อนตั้งครรภ์ (pregestational diabetes mellitus) เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิด neonatal hypoglycemia มากกว่าปกติ⁽²³⁾ และไม่แนะนำให้ในรายที่มี chorioamnionitis⁽²²⁾
3. ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ Group B Streptococci (GBS) เมื่อเข้าสู่ระยะคลอด (intrapartum) ในกรณีไม่ทราบผลเพาะเชื้อ GBS หรือผลเป็นบวก
4. ประเมินความก้าวหน้าของการคลอดเป็นระยะ ในกรณีที่การเจ็บครรภ์คลอด ดำเนินต่อไปให้พิจารณาวิธีการคลอดที่เหมาะสมและเตรียมทีมผู้ดูแลรักษาการคลอดก่อนกำหนดให้พร้อม
5. การเลือกวิธีการคลอด ในกรณีส่วนนำเป็นศีรษะแนะนำให้คลอดทางช่องคลอด การผ่าตัดคลอดขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ ในกรณีส่วนนำเป็นก้นให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป ขึ้นกับท่าทารก การเปิดขยายของปากมดลูก สุขภาพทารกในครรภ์ และประสบการณ์การทำคลอดทารกมีส่วนนำเป็นก้นของสูติ แพทย์

6. แนวทางการดูแลหลังคลอด

- 6.1 ให้การดูแลทารกเบื้องต้นที่ห้องคลอดโดยให้อยู่ในความดูแลของกุมารแพทย์อย่างใกล้ชิด
- 6.2 ให้การดูแลมารดาหลังคลอดตามปกติ สามารถเลี้ยงลูกด้วยนมมารดาได้ โดยพิจารณาเป็นราย ๆ ไป ซึ่งขึ้นกับสภาวะและน้ำหนักของทารกแรกเกิด

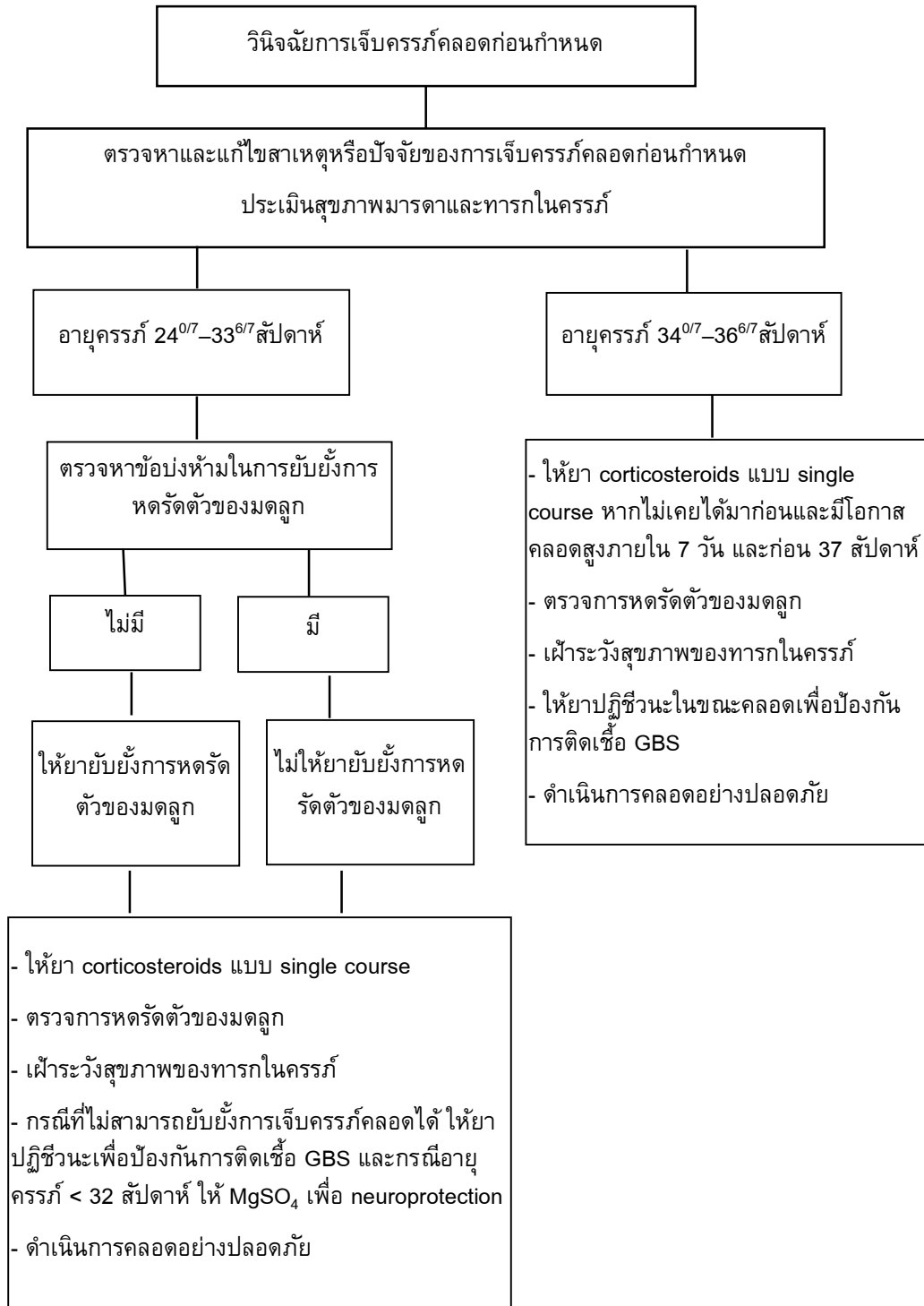
ค. สตรีตั้งครรภ์ช่วงอายุครรภ์ 24⁰⁷ ถึง 34⁰⁷ สัปดาห์

ให้ดำเนินการตามขั้นตอนในข้อ ก ดังกล่าว 9 หัวข้อข้างต้น ร่วมกับดำเนินการดังต่อไปนี้

1. ให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก (tocolysis)
 - ก. ก่อนการให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก
 - ชักประวัติความเจ็บป่วย โรคประจำตัวที่อาจเป็นข้อบ่งห้ามของการให้ยา
 - อธิบายให้สตรีตั้งครรภ์รับทราบถึงอาการข้างเคียงจากการให้ยาและ/หรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้
 - ส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการอีกครั้งในกรณีที่ไม่ได้ส่งตั้งแต่แรก เช่น electrolytes, blood sugar, BUN, Cr โดยขึ้นกับชนิดของยาที่ใช้และโรคประจำตัวของสตรีตั้งครรภ์
 - ข. ขณะได้รับยายับยั้งการหดตัวของมดลูก
 - ประเมินการหดตัวของมดลูกอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดของยาตามความเหมาะสม
 - ประเมินและติดตามสุขภาพของทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิดด้วยการฟังอัตราการเต้นของหัวใจทารกและประเมินความสัมพันธ์กับการหดตัวของมดลูก
 - เผื่อระวังสัญญาณชีพและอาการทั่วไปของมารดาอย่างใกล้ชิด
 - สามารถคงขนาดของยาที่ใช้สักระยะเมื่อการหดตัวของมดลูกเริ่มหายไป
 - กรณีที่เกิดภาวะแทรกซ้อนของยาควรต้องหยุดยาหรือลดขนาดของยา ลง หรือเปลี่ยนชนิดของยา
 - กรณีที่ทารกเกิดภาวะคับขัน (non-reassuring fetal status) ให้การช่วยเหลือเบื้องต้น (intrauterine resuscitation) ทันที ได้แก่ การนอนตะแคงซ้าย ให้ออกซิเจน และแจ้งให้สูติแพทย์และกุมารแพทย์ทราบโดยด่วน ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องหยุดยาหรือลดขนาดของยา

- บันทึกปริมาณสารน้ำที่มารดาได้รับและปริมาณปัสสาวะตลอดระยะเวลาที่ให้ยา
- ค. ภายหลังการยับยั้งการหดตัวของมดลูก
- หลังจากที่มีมดลูกหยุดการหดตัวอย่างน้อย 24 ชั่วโมง สามารถลดขนาดของยาหรือหยุดยาได้ตามชนิดของยานั้น ๆ
2. ให้ corticosteroids แบบ single course ในกรณีที่คาดว่าจะคลอดภายใน 7 วัน และอาจให้ซ้ำได้อีก 1 course^(20;22) โดยให้เป็น
- Rescue course ในกรณีที่ได้รับ corticosteroids มานานเกิน 7 วัน และมีแนวโน้มจะคลอดในระยะเวลาอันใกล้ เช่น ภายใน 48 ชั่วโมง
 - Single repeat course ในกรณีที่มีความเสี่ยงที่จะคลอดภายใน 7 วันและได้รับ corticosteroids มาก่อนหน้านี้นานเกิน 14 วัน และอายุครรภ์ยังคงไม่เกิน 34 สัปดาห์
3. ในกรณีที่ไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้ ให้เฝ้าประเมินความก้าวหน้าของการคลอด พิจารณาวิธีการคลอดที่เหมาะสมตลอดจนแจ้งทีมผู้ดูแลการคลอดก่อนกำหนดตั้งกล่าวข้างต้นให้เตรียมความพร้อมในการดูแลการคลอดก่อนกำหนดร่วมกับ
- ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS
 - ให้ Magnesium Sulfate (MgSO₄) เพื่อป้องกันระบบประสาท (neuroprotection) ของทารกที่คลอดก่อนกำหนด ลดความเสี่ยงในการเกิด cerebral palsy⁽²⁴⁾ โดยแนะนำให้ในอายุครรภ์ 24 ถึง 32 สัปดาห์ และให้ก่อนทารกคลอดอย่างน้อย 4 ชั่วโมง^(7;25)
 - การเลือกวิธีการคลอด ในกรณีส่วนน่าเป็นศิระะแนะนำให้คลอดทางช่องคลอด การผ่าตัดคลอดขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ ในกรณีส่วนน่าเป็นกันให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป ขึ้นกับอายุครรภ์ ทำทารก การเปิดขยายของปากมดลูก สุขภาพทารกในครรภ์ และประสบการณ์การคลอดทารกมีส่วนน่าเป็นกันของสูติแพทย์ พิจารณารังการผ่าตัดคลอดในอายุครรภ์น้อย ๆ เนื่องจาก lower uterine segment อาจยังไม่บางตัว ทำให้การผ่าตัดยาก และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้สูงขึ้น
4. แนวทางการดูแลหลังคลอด
- ให้การดูแลทารกเบื้องต้นที่ห้องคลอดโดยให้อยู่ในความดูแลของกุมารแพทย์อย่างใกล้ชิด
 - ให้การดูแลมารดาหลังคลอดตามปกติ สามารถเลี้ยงลูกด้วยนมมารดาได้ โดยพิจารณาเป็นราย ๆ ไป ขึ้นกับสภาวะและน้ำหนักของทารกแรกเกิด

และควรเฝ้าระวังการตกเลือดหลังคลอดอันเนื่องจากการหดตัวของมดลูก
ไม่ดี หลังจากที่ยุติยายับยั้งการหดตัวของมดลูกไม่นาน



แผนภูมิที่ 2 การดูแลรักษาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ภาวะถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนดในอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ (Preterm Prelabor Rupture of Membranes; PPROM)^(4;26;27)

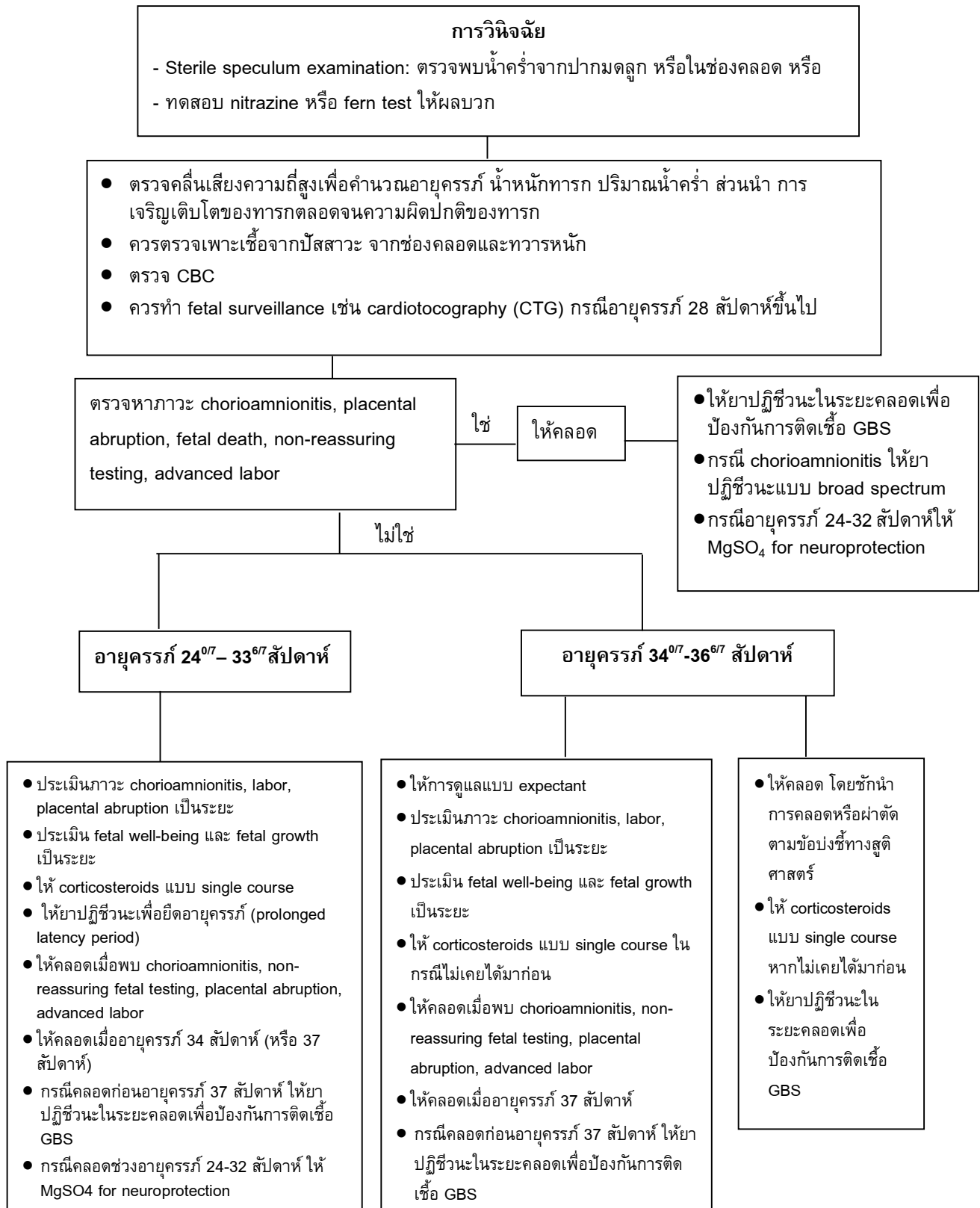
ในภาวะถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด มีปัจจัยที่ควรนำมาพิจารณาเพื่อวางแผนการดูแลรักษา ได้แก่ อายุครรภ์ การติดเชื้อของสตรีตั้งครรภ์หรือทารกในครรภ์ มีอาการเจ็บครรภ์ร่วมด้วย ทำ ทารก สุขภาพทารกในครรภ์ การเจริญของปอดทารก (พิจารณาจากอายุครรภ์) การเปิดของปาก มดลูก ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด สายสะดือย้อย ความพร้อมของสถานบริการในการดูแลทารก แรกเกิด เป็นต้น

การดูแลภาวะถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด (preterm prelabor rupture of membranes; PPROM) มีหลักการดังต่อไปนี้

1. ให้การวินิจฉัยภาวะน้ำเดินและประเมินการเปิดของปากมดลูกโดยตรวจดูภายในช่องคลอดด้วย sterile speculum
2. ไม่ตรวจภายในด้วยนิ้วมือและไม่สวนอุจจาระ
3. รับสตรีตั้งครรภ์เข้าดูแลรักษาในโรงพยาบาล
4. ประเมินสุขภาพมารดา ได้แก่ ชีพจร ความดันโลหิต อุณหภูมิร่างกาย อัตราการหายใจ การตรวจครรภ์ และการตรวจร่างกายทั่วไปเบื้องต้น
5. ประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์ด้วยการฟังอัตราการเต้นของหัวใจทารกด้วยหูฟัง หรือเครื่อง Doppler หรือ cardiotocography ร่วมกับประเมินการหดตัวของมดลูก
6. ประเมินอายุครรภ์และน้ำหนักทารกในครรภ์ตลอดจนท่าและส่วนนำของทารก
7. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดูปริมาณน้ำคร่ำ สภาพรก น้ำหนักทารก ความผิดปกติของทารก ท่าและส่วนนำของทารก ตลอดจนตัวมดลูกและอาจรวมถึงรังไข่ทั้งสองข้าง
8. ประเมินสาเหตุของการมีถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด
 - 8.1. ควรทำการเพาะเชื้อจากช่องคลอดและทวารหนัก (ano-vaginal swab culture) ในสถานที่ที่มีความพร้อมทางห้องปฏิบัติการ
 - 8.2. เก็บปัสสาวะส่งตรวจและเพาะเชื้อ
 - 8.3. เจาะเลือด complete blood count (CBC)
 - 8.4. ค้นหาสาเหตุทางมารดา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไข้ และการติดเชื้อ เป็นต้น
9. แจ้งให้ทีมผู้ดูแลรักษาการคลอดก่อนกำหนด ได้แก่ สูติแพทย์ กุมารแพทย์ พยาบาล ห้องคลอดและพยาบาลหน่วยทารกแรกเกิดรับทราบล่วงหน้าในกรณีที่น่าจะจะมีการคลอดก่อนกำหนด
10. สำหรับในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถให้การดูแลทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยได้ แนะนำให้ส่งต่อสตรีตั้งครรภ์ (in-utero transfer) ไปยังสถานพยาบาลที่มีศักยภาพในการดูแลทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย

11. กรณีที่มี chorioamnionitis แนะนำให้คลอดโดยไม่คำนึงถึงอายุครรภ์ และต้องให้ยาปฏิชีวนะแบบ broad spectrum โดยอาจวินิจฉัยจากอาการทางคลินิก เช่น มารดามีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส ร่วมกับมดลูกกดเจ็บ มารดาหรือทารกมีหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) โดยไม่พบมีหลักฐานการติดเชื้ออื่น
12. กรณีที่มี non-reassuring fetal status สายสะดือย้อย รกลอกตัวก่อนกำหนด แนะนำให้คลอด
13. **กรณีที่อายุครรภ์ 34⁰⁷-36⁶⁷ สัปดาห์**
 - 13.1. อาจพิจารณาให้คลอด (โดยชักนำการคลอดหรือผ่าตัดคลอดตามข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์) หรือให้การดูแลแบบ expectant ก็ได้ ทั้งนี้ควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และสตรีตั้งครรภ์และไม่ควรยืดอายุครรภ์ไปเกิน 37⁰⁷ สัปดาห์
 - 13.2. ไม่ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อยืดอายุครรภ์ (prolonged latency period)
 - 13.3. ไม่ให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก
 - 13.4. พิจารณาให้ corticosteroids แบบ single course ในกรณีที่ไม่เคยได้มาก่อนและคาดว่าจะคลอดภายในเวลามากกว่า 24 ชั่วโมงและไม่เกิน 7 วันโดยไม่ต้องให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกเพื่อรอให้ยา corticosteroids ครบ อย่างไรก็ตามก็ไม่แนะนำให้ในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นเบาหวานมาก่อนตั้งครรภ์ (pregestational diabetes mellitus) เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิด neonatal hypoglycemia มากกว่าปกติ⁽²³⁾ และไม่แนะนำให้ในรายที่มี chorioamnionitis⁽²²⁾
 - 13.5. กรณีดูแลแบบ expectant เผื่อระวังการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ภาวะ chorioamnionitis และสุขภาพทารกในครรภ์ โดย
 - 13.5.1. ประเมินภาวะไข้และอัตราการเต้นของหัวใจมารดาและทารก
 - 13.5.2. ประเมินการกดเจ็บของมดลูก
 - 13.5.3. ประเมินการหดตัวของมดลูก
 - 13.5.4. ตรวจเฝ้าระวังสุขภาพทารกในครรภ์ด้วย cardiotocography (CTG) ทุกวัน ถ้าผิดปกติให้ทำ biophysical profile ต่อ
 - 13.5.5. เจาะเลือดตรวจ complete blood count เป็นระยะๆ
 - 13.5.6. ให้คลอดเมื่อตรวจพบว่ามี chorioamnionitis, non-reassuring fetal testing รกลอกตัวก่อนกำหนด, advanced labor หรือเมื่ออายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์
 - 13.6. กรณีพิจารณาให้คลอด
 - 13.6.1. ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ในกรณีไม่ทราบผลหรือผลเพาะเชื้อ GBS เป็นบวก
14. **กรณีที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 24⁰⁷-33⁶⁷ สัปดาห์**

- 14.1. ให้การดูแลแบบ expectant เผื่อระวังการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ภาวะ chorioamnionitis และสุขภาพทารกในครรภ์ โดย
- 14.1.1. ประเมินภาวะไข้และอัตราการเต้นของหัวใจมารดาและทารก
 - 14.1.2. ประเมินการกดเจ็บของมดลูก
 - 14.1.3. ประเมินการหดตัวของมดลูก
 - 14.1.4. ตรวจเฝ้าระวังสุขภาพทารกในครรภ์ด้วย cardiotocography (CTG) ทุกวัน ถ้าผิดปกติให้ทำ biophysical profile ต่อ
 - 14.1.5. เจาะเลือดตรวจ complete blood count เป็นระยะๆ
 - 14.1.6. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อวัดปริมาณน้ำคร่ำทุก 1-2 สัปดาห์
 - 14.1.7. ให้คลอดเมื่อตรวจพบว่ามี chorioamnionitis, non-reassuring fetal testing รกออกตัวก่อนกำหนด, advanced labor หรือเมื่ออายุครรภ์ครบ 34 สัปดาห์ (หรือ 37 สัปดาห์ ซึ่งเป็นการตัดสินใจร่วมกันของแพทย์และสตรีตั้งครรภ์)
- 14.2. ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อยืดอายุครรภ์ (prolonged latency period)
- 14.3. หากมีการหดตัวของมดลูก อาจพิจารณาให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูกได้ ถ้าไม่มีข้อห้าม
- 14.4. ให้ corticosteroids แบบ single course ในกรณีที่คาดว่าจะคลอดภายใน 7 วัน และอาจให้ซ้ำได้อีก 1 course^(20;22) โดยให้เป็น
- Rescue course ในกรณีที่ได้รับ corticosteroids มานานเกิน 7 วัน และมีแนวโน้มจะคลอดในระยะเวลาอันใกล้ เช่น ภายใน 48 ชั่วโมง
 - Single repeat course ในกรณีที่มีความเสี่ยงที่จะคลอดภายใน 7 วันและได้รับ corticosteroids มาก่อนหน้านี้นานเกิน 14 วัน และอายุครรภ์ยังคงไม่เกิน 34 สัปดาห์
- 14.5. ในกรณีที่คลอด ให้ยาปฏิชีวนะในระยะคลอด (intrapartum) เพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS
- 14.6. กรณีที่คลอดก่อนอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ พิจารณาให้ MgSO₄ for neuroprotection



แผนภูมิที่ 3 การดูแลรักษาภาวะถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนดในอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ (PPROM)

สรุป

ในการดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดและ/หรือภาวะถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนดในอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ควรต้องได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอน ค้นหาสาเหตุ ประเมินอายุครรภ์ น้ำหนักทารก และสุขภาพของทารกในครรภ์ การรักษาประกอบด้วย การเลือกให้ยาระงับการหดตัวของมดลูกที่เหมาะสม ให้ยา corticosteroids แบบ single course ให้ยาปฏิชีวนะในขณะคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ควรมีการเฝ้าระวังติดตามอาการของมารดาและทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิด หากไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้และจำเป็นต้องคลอดก่อนกำหนด ต้องเลือกวิธีการคลอดที่เหมาะสม เลือกสถานที่คลอดที่มีศักยภาพในการดูแลทารกคลอดก่อนกำหนด และต้องมีกุมารแพทย์ที่ชำนาญในการดูแลรักษาทารกคลอดก่อนกำหนด กรณีเป็นสถานพยาบาลที่ไม่สามารถให้การดูแลทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยได้ แนะนำให้ทำการส่งต่อสตรีตั้งครรภ์ (in-utero transfer) ไปยังสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการดูแล

.....

ภาคผนวก

ยาที่ใช้ในการรักษา preterm labor และ preterm prelabor rupture of membranes (ขนาด และวิธีบริหารยาอาจแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับแนวทางของแต่ละสถานพยาบาล)

A. ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก (tocolysis) ใช้ในอายุครรภ์ 24^{0/7}–33^{6/7} สัปดาห์

1. กลุ่ม calcium channel blockers – nifedipine (Adalat®)

แนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรก ยกเว้นมีข้อห้าม

| รูปแบบ | ยาเม็ด ขนาด 10 มิลลิกรัม |
|-----------------------|--|
| วิธีบริหารยา | รับประทานโดยการกลืน (การเคี้ยว บด หรือทำให้ยาแตก อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพความคงตัวของยา) |
| Loading dose | - ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานทันที หากมดลูกยังหดตัว ให้อีก 10 มิลลิกรัม รับประทานซ้ำ ทุก 15 นาที ให้ได้สูงสุดจำนวน 4 ครั้ง ^(28;29) หรือ - ขนาด 10-20 มิลลิกรัม รับประทานทันที หากมดลูกยังหดตัว ให้อีก 20 มิลลิกรัม รับประทานซ้ำ ทุก 30 นาที ให้ได้สูงสุดจำนวน 3 ครั้ง ⁽³⁰⁾ |
| Maintenance dose | - รับประทานยาชนิด control release 60-160 มิลลิกรัม/วัน หรือ - รับประทานยาขนาด 20-40 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 160 มิลลิกรัม/24 ชั่วโมง การพิจารณาหยุดให้ยาขึ้นกับ อายุครรภ์ การได้รับยา corticosteroids เพื่อกระตุ้นปอดทารก และศักยภาพของโรงพยาบาล โดยทั่วไปไม่ควรให้เกิน 7 วัน |
| อาการที่ไม่พึงประสงค์ | <ul style="list-style-type: none"> ● Transient hypotension ● Transient tachycardia ● Flushing ● Headache, dizziness ● Nausea ● Transient fetal hypoxia จากการที่มี maternal hypotension |
| การเฝ้าระวังหลังให้ยา | <ul style="list-style-type: none"> ● วัดความดันโลหิต อุณหภูมิ ชีพจรอัตราการหายใจ ทุก 1 ชั่วโมง ในระยะแรกที่เริ่มให้ยา หลังจากนั้นหากสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ ให้วัดห่างออกได้ แต่ต้องไม่น้อยเกิน 4 ชั่วโมง |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • รายงานแพทย์หาก systolic BP < 100 mmHg, PR > 100/min, BT > 37.5°C • ถ้าการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ด้วยเครื่อง electronic fetal monitoring ผล reactive ให้บันทึก FHR ทุก 1 ชั่วโมง ในระยะแรก ที่เริ่มให้ยา หลังจากนั้น ห่างออกเป็นอย่างน้อยทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง |
| อาการและอาการแสดงเมื่อได้รับยาเกินขนาด | <ul style="list-style-type: none"> • ระดับความรู้สึกตัวลดลงจนถึงขั้นโคม่า • ความดันโลหิตต่ำ • Tachycardia • Hyperglycemia • Metabolic acidosis • Hypoxia • Cardiogenic shock with pulmonary edema |

2. กลุ่ม NSAIDs: Indomethacin

ยาที่มีการศึกษาและแนะนำคือยา Indomethacin⁽³⁾ แนะนำให้ใช้ในอายุครรภ์ที่น้อยกว่า 32 สัปดาห์ และให้นานไม่เกิน 48 ชั่วโมง เนื่องจากเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อทารกในครรภ์ได้ เช่น การตีบของหลอดเลือด ductus arteriosus และ/หรือภาวะน้ำคร่ำน้อย เป็นต้น

| รูปแบบ | ยาเม็ด ขนาด 25 มิลลิกรัม |
|-----------------------|--|
| วิธีบริหารยา | รับประทานโดยการกลืน |
| Loading dose | รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม |
| Maintenance dose | <p>รับประทานขนาด 25-50 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ไม่เกินวันละ 200 มิลลิกรัม</p> <ul style="list-style-type: none"> • ก่อนให้ยาควรตรวจวัดปริมาณน้ำคร่ำ หากน้ำคร่ำน้อยไม่ควรเลือกใช้อายากลุ่มนี้ • ก่อนให้ยาควรวัดขนาดของหลอดเลือด ductus arteriosus ไว้ก่อน เพื่อไว้ติดตามเปรียบเทียบหลังให้ยา |
| อาการที่ไม่พึงประสงค์ | <p>ทางด้านทารกในครรภ์</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oligohydramnios • Closure of the patent ductus arteriosus <p>ทางด้านแม่</p> |

| | |
|----------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● Nausea, vomiting ● Dyspepsia ● Gastric irritation ● Hypersensitivity reaction |
| การแพ้ระวังหลังให้ยา | <ul style="list-style-type: none"> ● การให้ยาเกิน 48 ชั่วโมงควรพิจารณาเฉพาะรายและควรตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงติดตามดูปริมาณน้ำคร่ำ รวมทั้งการตีบแคบของหลอดเลือด ductus arteriosus ของทารกในครรภ์ หากพบต้องรีบหยุดยา ● ไม่แนะนำการให้ซ้ำ (repeated course) |

3. กลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist

ยา terbutaline หรือ salbutamol เฉพาะในรูปแบบฉีด (injectable form) ใช้ในการยับยั้งการหดตัวของมดลูก แนะนำให้ใช้ในคนไข้ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น และไม่ควรให้นานกว่า 48-72 ชั่วโมง ในปัจจุบันบางองค์กร เช่น **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** และ **World Health Organization (WHO)** ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากอาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อมารดาและทารกในครรภ์ได้^(20;25) แต่อาจพิจารณาใช้เฉพาะในระยะเวลาสั้น ๆ หรือในกรณีเร่งด่วน เช่น ไข้แก้ไขภาวะ uterine tachysystole มีการบริหารยาได้ 2 วิธีคือ⁽³¹⁾

1.1. วิธีหยดเข้าหลอดเลือด

| รูปแบบ | Terbutaline (Bricanyl®) ampule (0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) |
|---------------------------------------|--|
| วิธีบริหารยา | Continuous intravenous infusion การบริหารยาควรใช้เครื่อง controlled infusion เพื่อควบคุมขนาดยาและปริมาณสารละลาย |
| ขนาดยาเริ่มต้น | ผสม Bricanyl® 5 ampules (เท่ากับ 2,500 ไมโครกรัม) ในสารละลาย 5% DW หรือ 0.9% NSS 500 มิลลิลิตรหยดเข้าหลอดเลือดในอัตรา 2.5-5 ไมโครกรัม/นาที (7.5-15 drops/นาที) |
| หากมดลูกยังหดตัวหลังให้ยาแล้ว 30 นาที | ปรับยาขึ้นครั้งละ 2.5-5 ไมโครกรัม/นาที (7.5-15 drops/นาที) ทุก 20-30 นาที จนถึงขนาดสูงสุด 25 ไมโครกรัม/นาที (75 drops/นาที) หรือมดลูกไม่มีการหดตัว |
| หากมดลูกไม่มีการหดตัวแล้ว | <ul style="list-style-type: none"> ● ให้ค่อย ๆ ลดขนาดยาลงครั้งละ 2.5-5 ไมโครกรัม/นาที จนถึงขนาดยาต่ำสุดที่สามารถทำให้มดลูกไม่มีการหดตัว |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● การพิจารณาหยุดให้ยาขึ้นกับ อายุครรภ์ การได้รับ corticosteroids เพื่อกระตุ้นปอดทารก และศักยภาพของโรงพยาบาล แต่โดยทั่วไปไม่ควรให้นานเกิน 48-72 ชั่วโมง ● FDA มีคำเตือนให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงกับประโยชน์หากจะใช้ยาในกลุ่มนี้นานเกินกว่า 48-72 ชั่วโมง |
| หากชีพจรแม่ > 140 ครั้ง/นาที่ หรือชีพจรทารกในครรภ์ > 180 ครั้ง/นาที่ | ให้หยุดยาหรือปรับลดอัตราการให้ยาจนกระทั่งชีพจรแม่ หรือ ชีพจรทารกในครรภ์ ลดลงต่ำกว่าระดับดังกล่าว |
| อาการที่ไม่พึงประสงค์ | <ul style="list-style-type: none"> ● Tremor, anxiety, nervousness, sweating ● Palpitation, arrhythmia, tachycardia ● Headache ● Myocardial ischemia ● Dyspnea, pulmonary edema ● Muscle cramp, hypokalemia ● Hyperglycemia |
| การเฝ้าระวังหลังให้ยา | <ul style="list-style-type: none"> ● วัดความดันโลหิต ชีพจรอัตราการหายใจ ทุกครั้งหลังเพิ่มยา หลังจากนั้นหากสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ ให้วัดห่างออกได้ แต่ต้องไม่นานเกินกว่า 4 ชั่วโมง ● บันทึก fluid intake/output, urine output ● สังเกตอาการหายใจลำบาก เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว ● ถ้าการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ด้วยเครื่อง electronic fetal monitoring ผล reactive ให้บันทึก FHR ทุก 1 ชั่วโมง ทุกครั้งหลังเพิ่มยา ในระยะแรกที่เริ่มให้ยา หลังจากนั้น ห่างออกเป็นอย่างน้อยทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง |
| ข้อห้ามในการให้ยา | <ul style="list-style-type: none"> ● สตรีที่มีโรคหัวใจ หรือ ชีพจรเต้นเร็วเกิน 120 ครั้ง/นาที่ ● สตรีที่มีปัญหาเลือดออก หรือมีภาวะ hypovolemia ● Poorly controlled hyperthyroidism ● Poorly controlled diabetes mellitus |

1.2. วิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

| | |
|--|--|
| รูปแบบ | Terbutaline (Bricanyl®) ampule (0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) |
| วิธีบริหารยา | Intermittent subcutaneous injection |
| ขนาดยาเริ่มต้น | 0.25 มิลลิกรัม หรือ 250 ไมโครกรัม (0.5 มิลลิลิตร) ฉีดใต้ผิวหนัง |
| หากมดลูกยังหดตัว หลังให้ยาแล้ว 30 นาที | ฉีดซ้ำในขนาด 0.25 มิลลิกรัม ได้ทุก 20-30 นาที จนถึง 4 ครั้งหรือจนมดลูกไม่มีการหดตัว |
| หากมดลูกไม่มีการหดตัวแล้ว | ฉีดยาในขนาด 0.25 มิลลิกรัม ห่างออกเป็นทุก 3-4 ชั่วโมง จนกระทั่งมดลูกไม่มีการหดตัวเป็นเวลา 24 ชั่วโมง |

ข้อควรระวังในการให้ tocolysis

- ควรระมัดระวังการใช้ beta-adrenergic receptor agonists หรือ calcium channel blockers ร่วมกับ magnesium sulfate
- ระยะเวลาของการให้ tocolysis ไม่ควรเกิน 48-72 ชั่วโมง
- ในกรณีที่ยังคงมีการหดตัวของมดลูกแม้ว่าจะให้ tocolysis แล้ว ควรประเมินซ้ำ ถ้าปากมดลูกเปิดมากกว่า 4 เซนติเมตร ควรหยุดให้ tocolysis
- ในราย PPRM ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ไม่มี chorioamnionitis และไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น การให้ tocolysis อาจมีประโยชน์ในการช่วยยืดอายุครรภ์ไป 48 ชั่วโมงเพื่อรอให้ corticosteroids ออกฤทธิ์เต็มที่ก่อน หรือเพื่อให้มีเวลาในการส่งตัวสตรีตั้งครรภ์ไปรักษาต่อยังสถานพยาบาลระดับทุติยภูมิ

Maintenance tocolysis

ไม่แนะนำการให้ maintenance tocolysis ชนิดรับประทานต่อระยะยาว หลังจากสามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้แล้ว เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงประโยชน์ในการป้องกัน preterm birth หรือช่วยเพิ่ม neonatal outcome ให้ดีขึ้น

B. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)⁽²²⁾

ให้เพื่อกระตุ้น lung maturity ลดการเกิดและลดความรุนแรงของ intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis

1. แบบคอร์สเดียว (single course) ใช้ได้ทั้งใน preterm labor และ PPRM สามารถเลือกใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่ง
 - Betamethasone ขนาด 12 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 24 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง
 - Dexamethasone ขนาด 6 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้ง หรือให้ขนาด 12 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อทุก 24 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง⁽³²⁾

2. แบบ single repeat course อาจพิจารณาให้ในกรณีที่มีความเสี่ยงจะคลอดภายใน 7 วัน และได้รับยาคอร์สแรกมานานเกิน 14 วันแล้ว และอายุครรภ์ยังน้อยกว่า 34^{0/7} สัปดาห์
3. แบบ rescue course การให้ยาซ้ำอีกครั้งสามารถใช้ทั้งชนิดและขนาดของยาแบบเดียวกับ single course ใช้ในการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 34^{0/7} สัปดาห์ที่ได้รับยาครั้งแรกมานานเกิน 7 วันและมีโอกาสคลอดภายในระยะเวลาอันใกล้ เช่น ภายใน 48 ชั่วโมง⁽²⁰⁾

C. ยาปฏิชีวนะ (antibiotics)

การให้ยาปฏิชีวนะ มี 2 วัตถุประสงค์ คือ

1. เพื่อยืดเวลา latency period ใน PPROM⁽²⁶⁾
 - ยา ampicillin ขนาด 2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับ erythromycin ขนาด 250 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง ให้ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้รับประทานยา amoxicillin 250 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา erythromycin base 333 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมง จนคลอดหรือครบ 7 วัน
 - ในกรณีที่ไม่มียา erythromycin อาจให้รับประทานยา azithromycin ขนาด 1 กรัม วันละครั้งแทน
 - ไม่แนะนำให้ยา amoxicillin-clavulanic acid เนื่องจากอาจทำให้ทารกในครรภ์เกิด necrotizing enterocolitis (NEC) ได้
2. เพื่อป้องกันการติดเชื้อ Group B streptococci โดยให้ในช่วง active phase ของการเจ็บครรภ์ในรายที่มีความเสี่ยงสูง เช่น อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ถุงน้ำคร่ำแตก นานเกิน 18 ชั่วโมง ผลเพาะเชื้อ GBS เป็นบวก เป็นต้น⁽³³⁾
 - ยา penicillin G ขนาด 5 ล้านยูนิต (Loading dose) ให้ทางหลอดเลือดดำ ต่อด้วย ขนาด 2.5-3 ล้านยูนิตทุก 4 ชั่วโมงจนคลอด หรือ ยา ampicillin ขนาดเริ่มต้น 2 กรัม (Loading dose) ให้ทางหลอดเลือดดำต่อด้วยขนาด 1 กรัมทุก 4 ชั่วโมงจนคลอด
 - กรณีที่แพ้ยา penicillin ให้ประเมินว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด anaphylaxis reaction เป็น low risk (maculopapular rash ที่ไม่คัน/ไม่มีอาการทาง systemic, คันแต่ไม่มีผื่น, อาการไม่จำเพาะ เช่น ปวดศีรษะ อาการทางระบบทางเดินอาหาร) หรือ high risk (ผื่นคัน ลมพิษ หน้าแดงทันทีหลังได้ยา ความดันโลหิตต่ำ angioedema หายใจติดขัด anaphylaxis มีอาการทาง systemic หรือทางผิวหนังรุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)
 - Low risk: ยา Cefazolin ขนาด 2 กรัม (Loading dose) ให้ทางหลอดเลือดดำต่อด้วยขนาด 1 กรัมทุก 8 ชั่วโมงจนคลอด

- High risk: ให้ทดสอบว่าเป็น Clindamycin-susceptible GBS หรือ Clindamycin-resistant GBS
 - Clindamycin-susceptible GBS: ยา clindamycin ขนาด 900 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมงจนคลอด
 - Clindamycin-resistant GBS: ยา vancomycin ขนาด 20 มก./กก. ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมงจนคลอด (ขนาดสูงสุดไม่เกินครั้งละ 2 กรัม)
 - Unknown risk: อาจทำการทดสอบการแพ้ penicillin หรือ ให้ cefazolin หรือให้ clindamycin (ถ้าเป็น Clindamycin-susceptible GBS) หรือให้ vancomycin (ถ้าเป็น Clindamycin-resistant GBS)
 - ไม่แนะนำให้ยา amoxicillin-clavulanic acid เนื่องจากอาจทำให้ทารกในครรภ์เกิด necrotizing enterocolitis (NEC) ได้
3. กรณีที่ได้รับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเพื่อรักษาภาวะ chorioamnionitis แล้วไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนทั้งชนิดหรือขนาดของยา

D. ยาป้องกันระบบประสาทของทารกในครรภ์ (neuroprotection)

ในปัจจุบันมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ยา magnesium sulfate ($MgSO_4$) ก่อนคลอดสามารถลดอุบัติการณ์ของ cerebral palsy ในทารกคลอดก่อนกำหนดได้^(24;34;35) องค์การระดับนานาชาติหลายแห่งจึงมีคำแนะนำการให้ยา $MgSO_4$ ในสตรีที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ที่มีแนวโน้มจะคลอดในเวลาอันใกล้ เช่น มดลูกหดรัดตัวถี่ร่วมกับปากมดลูกเปิดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เซนติเมตร โดยอาจมีถุงน้ำคร่ำแตกร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้^(7;25)

ขนาดยาให้ $MgSO_4$ 4 กรัมทางหลอดเลือดดำมากกว่า 20-30 นาที (loading dose) ตามด้วย 1 กรัม/ชั่วโมง (maintenance dose) จนกว่าจะคลอดหรือไม่เกิน 24 ชั่วโมง^(25;36) โดยแนะนำให้เฝ้าระวังตรวจวัดอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต อัตราการหายใจ deep tendon reflex ในกรณีที่มึนสวามิภักดิ์ หรือมีอาการไตวาย หรือมีอาการ magnesium toxicity ให้พิจารณาลดขนาดหรือหยุดยา

เมื่อพิจารณาให้ $MgSO_4$ เพื่อเป็น neuroprotection แล้ว ควรหยุด tocolytic agent เนื่องจากไม่มีข้อบ่งชี้แล้ว และจะต้องระมัดระวังภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นจาก magnesium sulfate ที่ไปเสริมฤทธิ์กับ tocolytic agent

.....

เอกสารอ้างอิง

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2019. NCHS Data Brief 2020;(387):1-8.
2. ร้อยละหญิงไทยคลอดก่อนกำหนดในปีงบประมาณ 2564 .กลุ่มรายงานมาตรฐานอนามัยแม่และเด็ก. Available from: https://hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/page.php?cat_id=1ed90bc32310b503b7ca9b32af425ae5. (Access on Nov 13, 2021)
3. Simhan HN, Berghella V, Iams JD. Prevention and Management of Preterm Parturition. In: Resnik R, Lockwood C, Moore T, Greene M, Copel J, Silver R, editors. Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine : Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 679-711.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al., editors. Williams Obstetrics. 25th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 803-34.
5. Robinson J, Norwitz E. Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis. In: UpToDate, Lockwood C, Barss V, editors. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 30, 2021)
6. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. Obstet Gynecol 2017;130(4):e187-e199.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstet Gynecol 2016;128(4):e155-e164.
8. Meertens LJE, van MP, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, Aardenburg R, Langenveld J, et al. Prediction models for the risk of spontaneous preterm birth based on maternal characteristics: a systematic review and independent external validation. Acta Obstet Gynecol Scand 2018;97(8):907-20.
9. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. Obstet Gynecol 2012;120(4):964-73.
10. 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(3):B2-B7.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol* 2021;138(2):e65-e90.
12. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med* 2018;37(11):E13-E24.
13. Friedman AM, Srinivas SK, Parry S, Elovitz MA, Wang E, Schwartz N. Can transabdominal ultrasound be used as a screening test for short cervical length? *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):190-7.
14. Nambiar JM, Pai MV, Reddy A, Kumar P. Can Transabdominal Scan Predict a Short Cervix by Transvaginal Scan? *Obstet Gynecol Int* 2017;2017:3035718.
15. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(5):376-86.
16. ACOG Practice Advisory. Updated Clinical Guidance for the Use of Progesterone Supplementation for the Prevention of Recurrent Preterm Birth. April 2023. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/04/updated-guidance-use-of-progesterone-supplementation-for-prevention-of-recurrent-preterm-birth#> (Access on 13Nov2021)
17. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(1):42-65.
18. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. The role of cervical pessary placement to prevent preterm birth in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):B8-B10.
19. Jain V, McDonald SD, Mundle WR, Farine D. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2020;42(6):806-12.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth (NICE guideline 25). London: NICE; 2019.
21. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, Syed S, Shah PS. Association of Umbilical Cord Management Strategies With Outcomes of Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175(4):e210102.

22. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):e102-e109.
23. Reddy UM, Deshmukh U, Dude A, Harper L, Osmundson SS. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery: Replaces SMFM Statement #4, Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery, August 2016. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):B36-B42.
24. Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010;115(3):669-71.
25. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2015.
26. Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2020;136(5):1061.
27. Mercer BM, Chien EKS. Premature Rupture of the Membranes. In: Resnik R, Lockwood C, Moore T, Greene M, Copel J, Silver R, editors. *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine : Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 712-22.
28. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(2):134-20.
29. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):230-4.
30. Chawanpaiboon S, Sutantawibul A, Pimol K, Sirisomboon R, Worapitaksanond S. Preliminary Study : Comparison of the Efficacy of Progesterone and Nifedipine in Inhibiting Threatened Preterm Labour in Siriraj Hospital. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;17:23-9.
31. Simhan HN, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. In: UpToDate, Lockwood C, Barss V, editors. *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on April 30, 2021.)
32. Norman J, Shennan A, Jacobsson B, Stock SJ. FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroids to improve outcomes

- and minimize harm in babies born preterm. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(1):26-30.
33. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol* 2020;135(2):e51-e72.
34. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
35. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020;127(10):1180-8.
36. Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von DP. No. 376-Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41(4):505-22.