

Tocolytic From Evidence to Everyday Practice

รศ.ดร.นพ.ภูดิศ เจต๊ะวรรณ

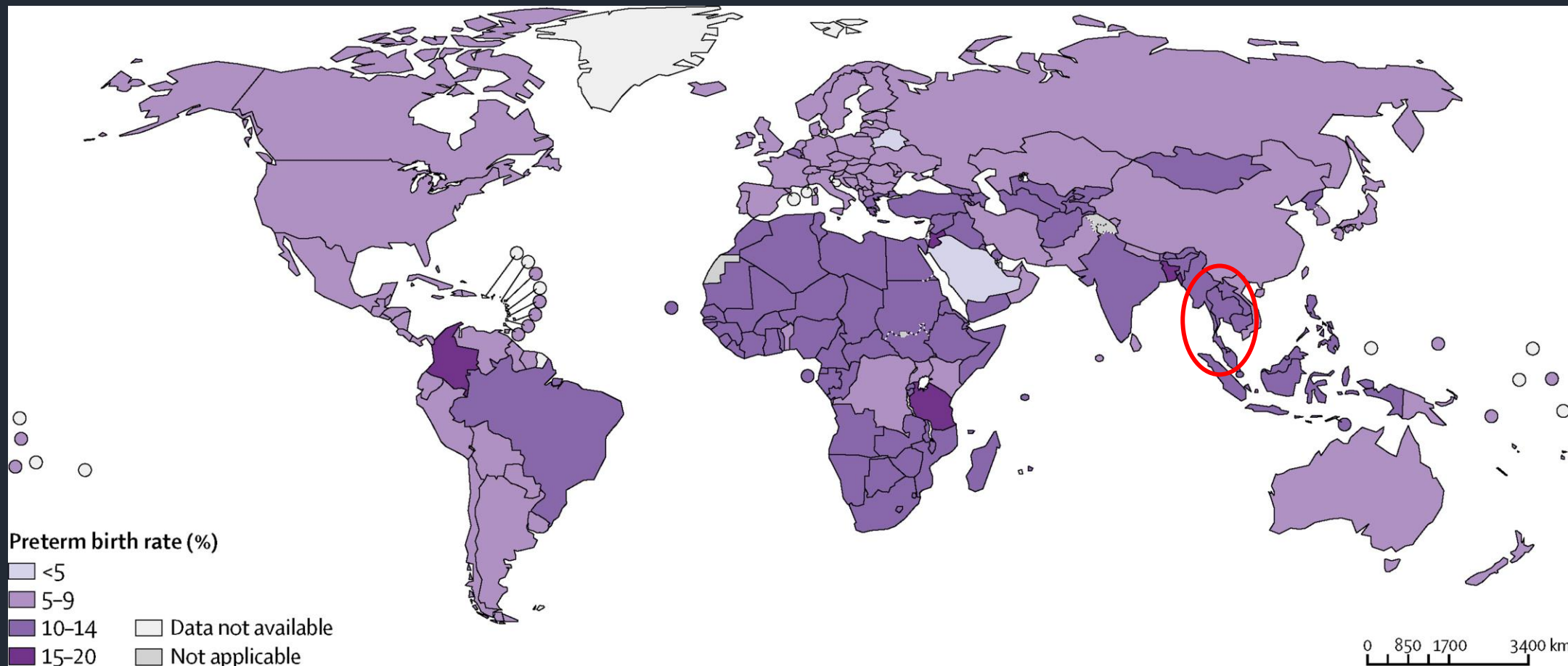
หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Contents

- Etiology of preterm
- Mechanism of preterm contraction
- Tocolytic drugs
- Recommendation
 - ACOG 2016
 - NICE 2022
 - WHO 2022
 - RCOG 2021
- Evidence base of tocolytic drug for threatened preterm labor and PPRM

Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014



คำนิยาม

- การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (**preterm labor**) หมายถึงการเจ็บครรภ์คลอด หรือมีการหดตัวของมดลูกอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งทำให้เกิดการบางตัวลง และ/หรือการเปิดของปากมดลูกในช่วงอายุครรภ์ 20 0/7 สัปดาห์ ถึง 36 6/7 สัปดาห์
 - **Early preterm labor** คือการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 33 6/7 สัปดาห์
 - **Late preterm labor** คือการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดก่อนอายุครรภ์ 34 0/7 สัปดาห์ ถึง 36 6/7 สัปดาห์

Threshold of viability ของทารกในแต่ละสถาบันอาจแตกต่างกัน ซึ่งทางราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยแนะนำให้นับตั้งแต่อายุครรภ์ 24 0/7 สัปดาห์หรือน้ำหนักทารกแรกเกิดตั้งแต่ 500 กรัมขึ้นไป กรณีที่ไม่ทราบอายุครรภ์หรืออายุครรภ์ไม่แน่นอน

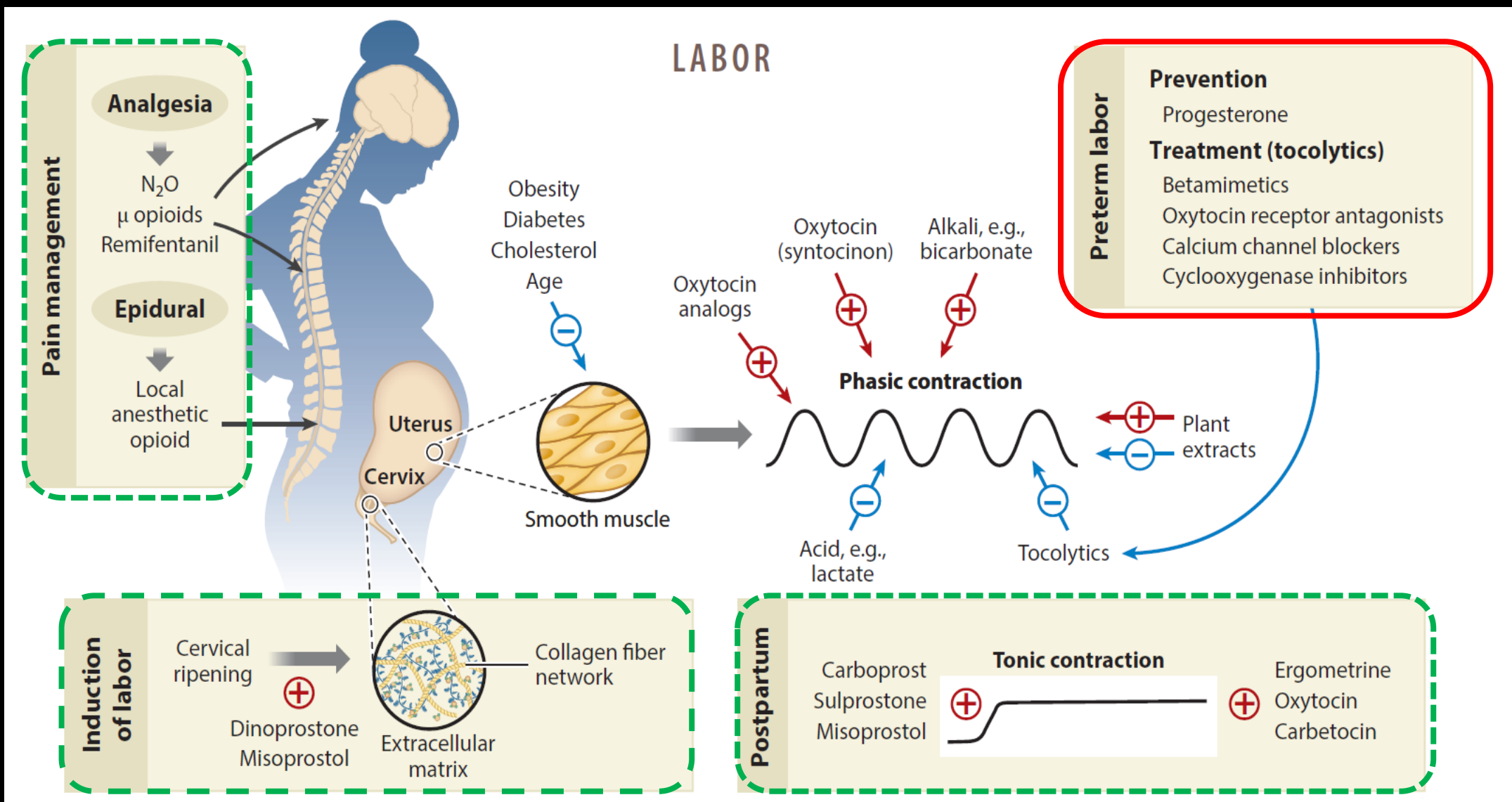
การวินิจฉัยภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

1. มดลูกหดตัวอย่างสม่ำเสมอ
2. การเปลี่ยนแปลงของปากมดลูก
 - มาด้วยอาการแสดงเริ่มแรกของการหดตัวสม่ำเสมอร่วมกับปากมดลูกเปิดขยายอย่างน้อย 2 เซนติเมตร
 - การบางลงและ/หรือการเปิดขยายออกของปากมดลูกเพิ่มมากขึ้น จากการตรวจติดตาม

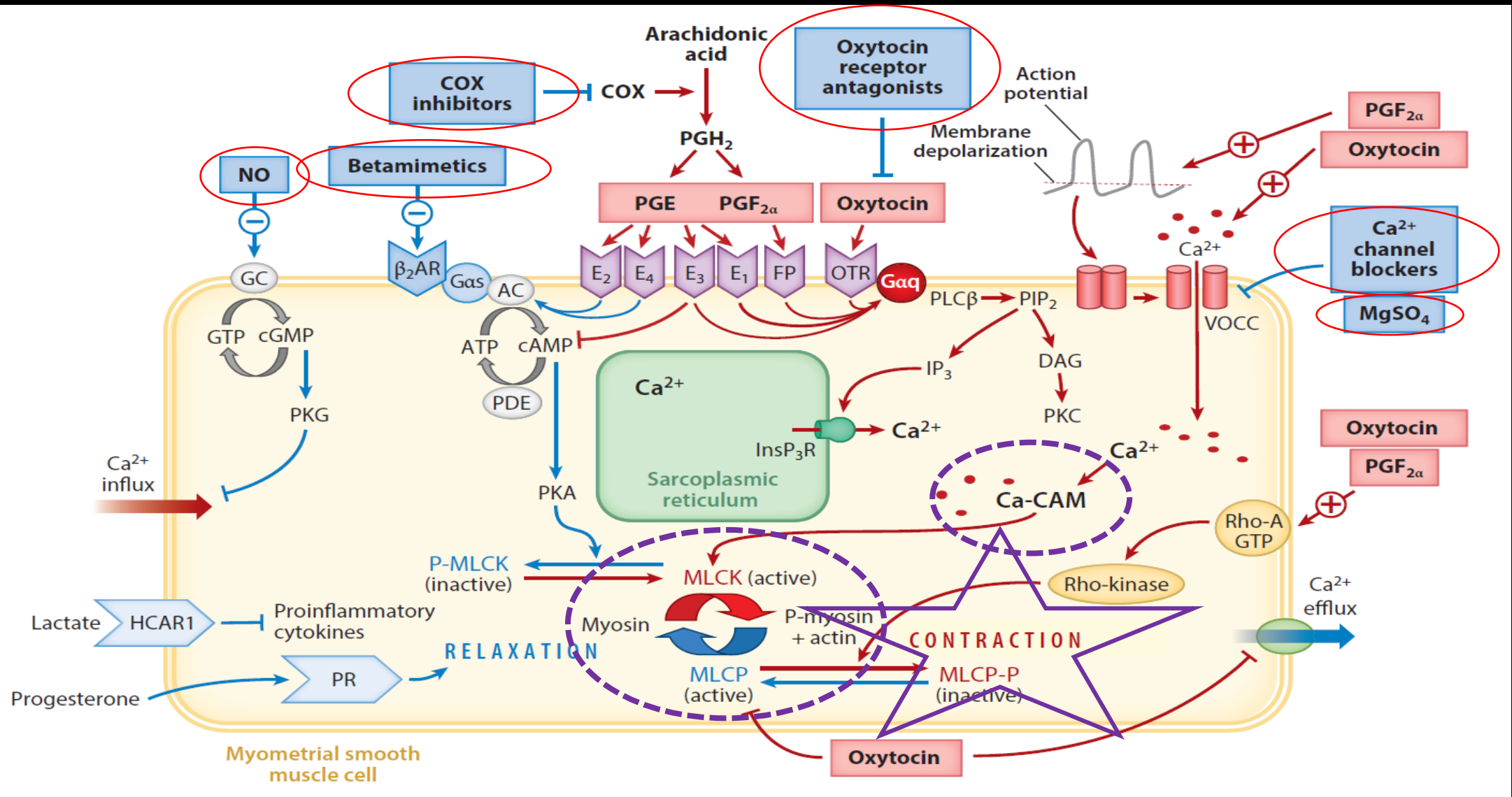
เป้าหมายในการให้ยายับยั้งการหดตัวของมดลูก (tocolytic drugs)

1. เพื่อป้องกันการคลอดในระหว่างการให้สเตียรอยด์ หรือคลอดภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้ยา
2. เพื่อยืดระยะเวลาในการนำส่งผู้ป่วยให้ถึงโรงพยาบาลที่สามารถดูแลได้ (inutero transfer)
3. เพื่อยืดอายุครรภ์ให้ใกล้เคียงกำหนดมากที่สุด?????

Schematic of the Main uses of Drugs in Labor



Mechanisms of Action of Uterotonics and Tocolytics



Tocolytic Drugs

1. Betamimetics (e.g. ritodrine, terbutaline)
2. Calcium channel blockers (e.g. nifedipine)
3. Magnesium sulphate
4. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors (e.g. indomethacin)
5. Oxytocin receptor antagonists (e.g. atosiban)
6. Nitric oxide donors (e.g. glyceryl trinitrate)
7. Combinations of tocolytics (e.g. betamimetics plus magnesium sulphate)



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 171, OCTOBER 2016

(Replaces Practice Bulletin Number 159, January 2016)

ACOG: 2016

Contraindications to Tocolysis

1. Intrauterine fetal demise
2. Lethal fetal anomaly
3. Non-reassuring fetal status
4. Severe preeclampsia or eclampsia
5. Maternal bleeding with hemodynamic instability
6. Chorioamnionitis
7. Preterm premature rupture of membranes*
8. Maternal contraindications to tocolysis (agent specific)

Common Tocolytic Agents and contraindication

Agent or Class	Contraindications
Calcium channel blockers	• Hypotension and preload-dependent cardiac lesions, such as aortic insufficiency
NSAID	• Platelet dysfunction or bleeding disorder • hepatic dysfunction • gastrointestinal ulcerative disease • renal dysfunction • Asthma • hypersensitivity to aspirin
Beta-adrenergic receptor agonist	• Tachycardia-sensitive maternal • cardiac disease • poorly controlled diabetes mellitus
Magnesium sulfate	• Myasthenia gravis

Summary of Recommendations: (Level A)

1. The **first-line tocolytic** treatment (up to 48 hours) prolongation of pregnancy to allow for the administration of antenatal steroids
 - Beta-adrenergic agonist therapy
 - Calcium channel blockers
 - NSAIDs for short-term
2. **Maintenance therapy with tocolytics** is **ineffective** for preventing preterm birth and improving neonatal outcomes and is **not recommended** for this purpose.

NICE National Institute for
Health and Care Excellence

Improving health and social care
through evidence-based
guidance

NICE: 2022

NICE Recommendation: 2022

1. Consider **nifedipine for tocolysis** for women between **24+0 and 33+6 weeks** of pregnancy who have intact membranes and are in suspected preterm labor.
2. If nifedipine is contraindicated, offer **oxytocin receptor antagonists** for tocolysis.
3. **Do not offer betamimetics for tocolysis**



WHO recommendation on
**Tocolytic therapy for
improving preterm
birth outcomes**

WHO: 2022

WHO Recommendation: 2022

1. Main objective
 - Permits a single course of antenatal corticosteroids to be administered
 - Enables transfer of the mother to a facility
2. Gestational age is accurately assessed to be between 24 – 33+6 weeks
3. Nifedipine is recommended for acute and maintenance tocolytic therapy for preterm birth
4. There is no evidence that tocolysis is contraindicated (such as vaginal bleeding, placental abruption or intrauterine infection)

WHO Recommendation: 2022

5. Adequate birth care is available (including capacity to recognize and safely manage preterm labor and birth)
6. Women and families receive adequate information about the benefits and risks of tocolysis, including the lack of information on long-term outcomes

WHO Recommendation by GDG evidence: 2022

1. Nifedipine to be the preferred option as the balance of benefits was superior to other tocolytic agents.
 - initial oral dose of 20 mg followed by 10 mg every 6 hours for 3–7 days
2. Oxytocin receptor antagonists and nitric oxide donors
 - not available in many countries and can be more costly
3. COX inhibitors
 - Delaying birth up to 48 hours
 - Preterm labor prior to 28 weeks
 - Contraindicated in the third trimester (premature closure of the ductus arteriosus and the potential for renal dysfunction leading to oligohydramnios)

WHO Recommendation by GDG evidence: 2022

4. Magnesium sulfate has a tocolytic effect (delaying birth by 48 hours), other tocolytic agents have greater benefits and fewer side-effects.
5. Betamimetics appear effective in delaying birth, their use is **associated with a risk of serious maternal adverse effects**, which may **sometimes be life-threatening**.
6. Combination therapy does **not have more benefits** than monotherapy options.
7. The GDG therefore agreed that **acute plus maintenance tocolysis with nifedipine is optimal** in the management of preterm labor, though further research is required.

WHO Recommendation by evidence: 2022

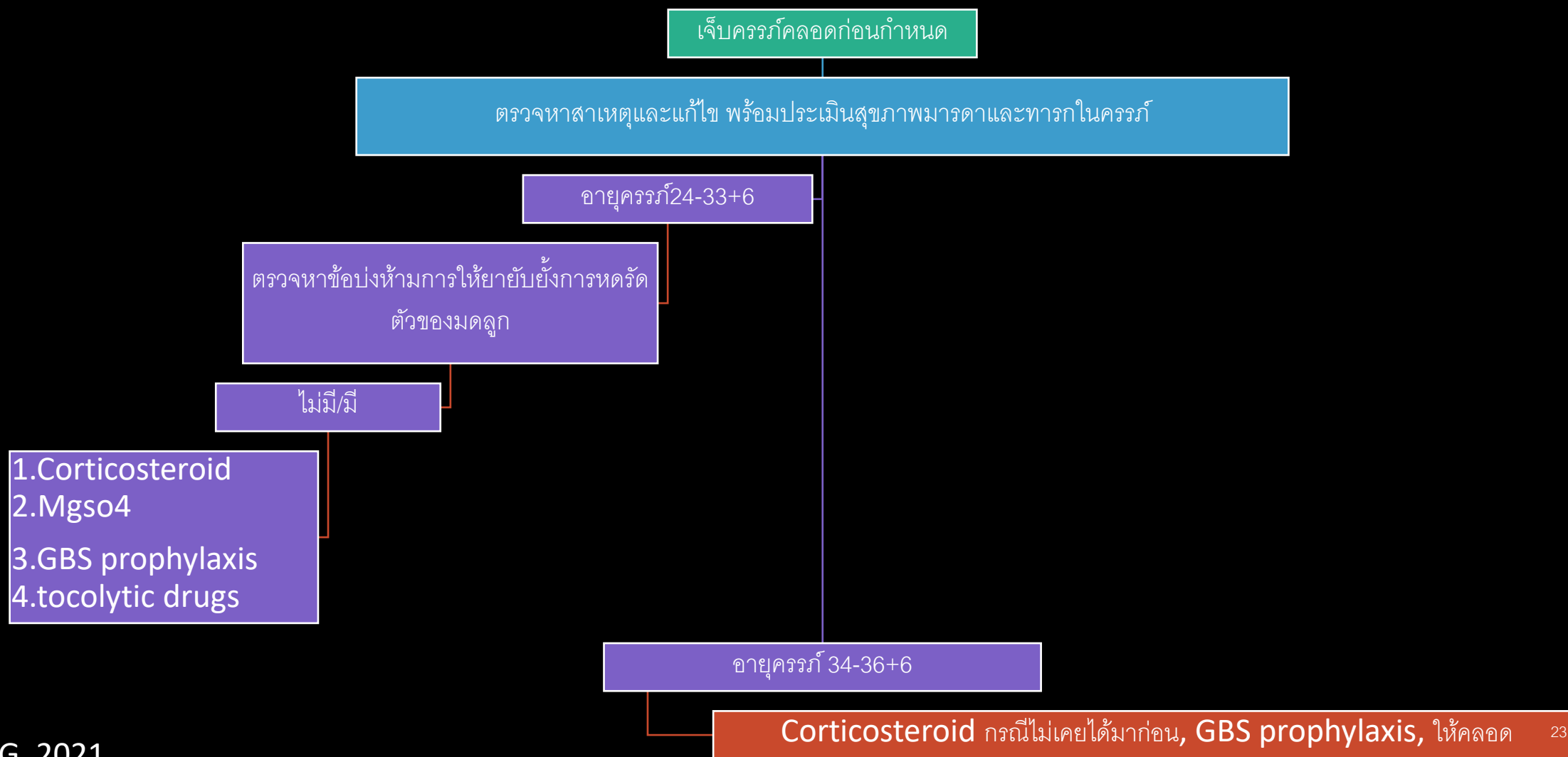
8. Tocolytics can be considered in women with ruptured membranes, if there are no contraindications such as intrauterine infection.
9. While it was not possible to draw conclusions on the effects of tocolytics in women with multiple pregnancies, they are likely to benefit from tocolysis.

แนวทางเวชปฏิบัติ
ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดและ
ถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด
RTCOG Clinical Practice Guideline
Management of Preterm Labor and
Preterm Prelabor Rupture of Membranes



เอกสารหมายเลข	OB 64-027 (ใช้แทนเอกสารหมายเลข OB 014)
จัดทำโดย	คณะกรรมการอนามัยแม่และเด็ก พ.ศ. 2562-2564 คณะกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2562-2564
วันที่อนุมัติต้นฉบับ	18 พฤศจิกายน 2564

แนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด



กลุ่ม calcium channel blockers – nifedipine (Adalat®)

รูปแบบ	ยาเม็ด ขนาด 10 มิลลิกรัม
วิธีบริหารยา	รับประทานโดยการกลืน (การเคี้ยวบด หรือทำให้ยาแตกอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพความคงตัวของยา)
Loading dose	- ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานทันที หากมดลูกยังหดตัวให้อีก 10 มิลลิกรัม รับประทานซ้ำทุก 15 นาที ให้ได้สูงสุดจำนวน 4 ครั้ง - หรือ - ขนาด 10-20 มิลลิกรัม รับประทานทันที หากมดลูกยังหดตัวให้อีก 20 มิลลิกรัม รับประทานซ้ำทุก 30 นาที ให้ได้สูงสุดจำนวน 3 ครั้ง
Maintenance dose	- ให้รับประทานยาชนิด control release 60-160 มิลลิกรัม/วัน - หรือ - ให้รับประทานยาขนาด 20-40 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 160 มิลลิกรัม/24 ชั่วโมงการพิจารณาหยุดให้ยาขึ้นกับ อายุครรภ์การได้รับยา corticosteroids เพื่อกระตุ้นปอดทารก และศักยภาพของโรงพยาบาลโดยทั่วไปไม่ควรให้เกิน 7 วัน

กลุ่ม calcium channel blockers – nifedipine (Adalat®)

รูปแบบ	ยาเม็ด ขนาด 10 มิลลิกรัม
อาการที่ไม่พึงประสงค์	• Transient hypotension • Transient tachycardia • Flushing • Headache, dizziness • Nausea • Transient fetal hypoxia จากการที่มี maternal hypotension
การเฝ้าระวังหลังให้ยา	• วัดความดันโลหิต อุณหภูมิ ชีพจรอัตราการหายใจ ทุก 1 ชั่วโมงในระยะแรกที่เริ่มให้ยา หลังจากนั้น หากสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติให้วัดห่างออกได้แต่ต้องไม่น้อยเกิน 4 ชั่วโมง • รายงานแพทย์หาก systolic BP < 100 mmHg, PR > 100/min, BT > 37.5C ถ้าการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ด้วยเครื่อง electronic fetal monitoring ผล reactive ให้บันทึก FHR ทุก 1 ชั่วโมงในระยะแรกที่เริ่มให้ยา หลังจากนั้น ห่างออกเป็นอย่างน้อยทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

กลุ่ม calcium channel blockers – nifedipine (Adalat®)

รูปแบบ	ยาเม็ด ขนาด 10 มิลลิกรัม
อาการและอาการแสดง เมื่อได้รับยาเกินขนาด	• ระดับความรู้สึกตัวลดลงจนถึงขั้นโคม่า • ความดันโลหิตต่ำ • Tachycardia • Hyperglycemia • Metabolic acidosis • Hypoxia • Cardiogenic shock with pulmonary edema

กลุ่ม NSAIDs: Indomethacin

รูปแบบ	ยาเม็ด ขนาด 25 มิลลิกรัม
วิธีบริหารยา	รับประทานโดยการกลืน
Loading dose	รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม
Maintenance dose	รับประทานขนาด 25-50 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ไม่เกินวันละ 200 มิลลิกรัม ***ก่อนให้ยาควรตรวจวัดปริมาณน้ำคร่ำ หากน้ำครำน้อยไม่ควรเลือกใช้ยากลุ่มนี้ ***ก่อนให้ยาควรวัดขนาดของหลอดเลือด ductus arteriosus ไว้ก่อน เพื่อไว้ติดตามเปรียบเทียบหลังให้ยา

กลุ่ม NSAIDs: Indomethacin

รูปแบบ	ยาเม็ด ขนาด 25 มิลลิกรัม
อาการที่ไม่พึงประสงค์	<u>ทางด้านทารกในครรภ์</u> • Oligohydramnios • Closure of the patent ductus arteriosus <u>ทางด้านแม่</u> • Nausea, vomiting • Dyspepsia • Gastric irritation • Hypersensitivity reaction
การเฝ้าระวังหลังให้ยา	การให้ยาเกิน 48 ชั่วโมงควรพิจารณาเฉพาะรายและควรตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงติดตามดูปริมาณน้ำคร่ำรวมทั้งการตีบแคบของหลอดเลือด ductus arteriosus ของทารกในครรภ์หากพบต้องรีบหยุดยาไม่แนะนำการให้ซ้ำ (repeated course)

กลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist

รูปแบบ	Terbutaline (Bricanyl®) ampule (0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)
วิธีบริหารยา	Continuous intravenous infusionการบริหารยาควรใช้เครื่อง controlled infusionเพื่อควบคุมขนาดยาและปริมาณสารละลาย
Loading dose	ผสม Bricanyl® 5 ampules (เท่ากับ 2,500 ไมโครกรัม) ในสารละลาย 5% D/W หรือ 0.9% NSS 500 มิลลิลิตรหยดเข้าหลอดเลือดในอัตรา 2.5-5 ไมโครกรัม/นาที (7.5-15 drops/นาที)
หากมดลูกยังหดรัดตัว หลังให้ยาแล้ว 30 นาที	ปรับยาขึ้นครั้งละ 2.5-5 ไมโครกรัม/นาที (7.5-15 drops/นาที) ทุก 20-30 นาที จนถึงขนาดสูงสุด 25 ไมโครกรัม/นาที (75 drops/นาที) หรือมดลูกไม่มีการหดรัดตัว
หากมดลูกไม่มีการหดรัดตัวแล้ว	ค่อย ๆ ลดขนาดยาลงครั้งละ 2.5-5 ไมโครกรัม/นาที จนถึงขนาดยาต่ำสุดที่สามารถทำให้มดลูกไม่มีการหดรัดตัว โดยทั่วไปไม่ควรให้นานเกิน 48-72 ชั่วโมง

FDA มีคำเตือนให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงกับประโยชน์หากจะใช้ยาในกลุ่มนี้นานเกินกว่า 48-72 ชั่วโมง

กลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist

รูปแบบ	Terbutaline (Bricanyl®) ampule (0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)
หากชีพจรแม่ > 140 ครั้ง/นาที หรือชีพจรทารกในครรภ์ > 180 ครั้ง/นาที	ให้หยุดยาหรือปรับลดอัตราการให้ยาลงจนกระทั่งชีพจรแม่ หรือชีพจรทารกในครรภ์ลดลงต่ำกว่าระดับดังกล่าว
อาการที่ไม่พึงประสงค์	• Tremor, anxiety, nervousness, sweating • Palpitation, arrhythmia, tachycardia • Headache, Myocardial ischemia • Dyspnea, pulmonary edema • Muscle cramp, hypokalemia, Hyperglycemia
ข้อห้ามในการให้ยา	1. สตรีที่มีโรคหัวใจ หรือ ชีพจรเต้นเร็วเกิน 120 ครั้ง/นาที 2. สตรีที่มีปัญหาเลือดออก หรือมีภาวะ hypovolemia 3. Poorly controlled hyperthyroidism 4. Poorly controlled diabetes mellitus

กลุ่ม beta-adrenergic receptor agonist

รูปแบบ	Terbutaline (Bricanyl®) ampule (0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)
การเฝ้าระวังหลังให้ยา	• วัดความดันโลหิต ชีพจร อัตราการหายใจ ทุกครั้งหลังเพิ่มยาหลังจากนั้นหากสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติให้วัดห่างออกได้แต่ต้องไม่น้อยเกินกว่า 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

วิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

รูปแบบ	Terbutaline (Bricanyl®) ampule (0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร หรือ 500 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)
วิธีบริหารยา	Intermittent subcutaneous injection
Loading dose	0.25 มิลลิกรัม หรือ 250 ไมโครกรัม (0.5 มิลลิลิตร) ฉีดใต้ผิวหนัง
หากมดลูกยังหดรัศตัวหลังให้ยาแล้ว 30 นาที	ฉีดซ้ำในขนาด 0.25 มิลลิกรัม ได้ทุก 20-30 นาที จนถึง 4 ครั้ง หรือจนมดลูกไม่มีการหดรัศตัว
หากมดลูกไม่มีการหดรัศตัวแล้ว	ฉีดยาในขนาด 0.25 มิลลิกรัม ห่างออกเป็นทุก 3-4 ชั่วโมง จนกระทั่งมดลูกไม่มีการหดรัศตัวเป็นเวลา 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 PPROM ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ไม่มี chorioamnionitis และไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น การให้ tocolysis อาจมีประโยชน์ในการช่วยยืดอายุครรภ์ไป 48 ชั่วโมงเพื่อรอให้ corticosteroids ออกฤทธิ์ หรือเพื่อให้มีเวลาในการส่งตัวสตรีตั้งครรภ์ไปรักษาต่อยังสถานพยาบาลระดับทุติยภูมิ

Maintenance tocolysis

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

Role of Tocolytic Drugs in PROM

Role of Tocolytic Drugs in PROM



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Tocolytics for preterm premature rupture of membranes (Review)

Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V

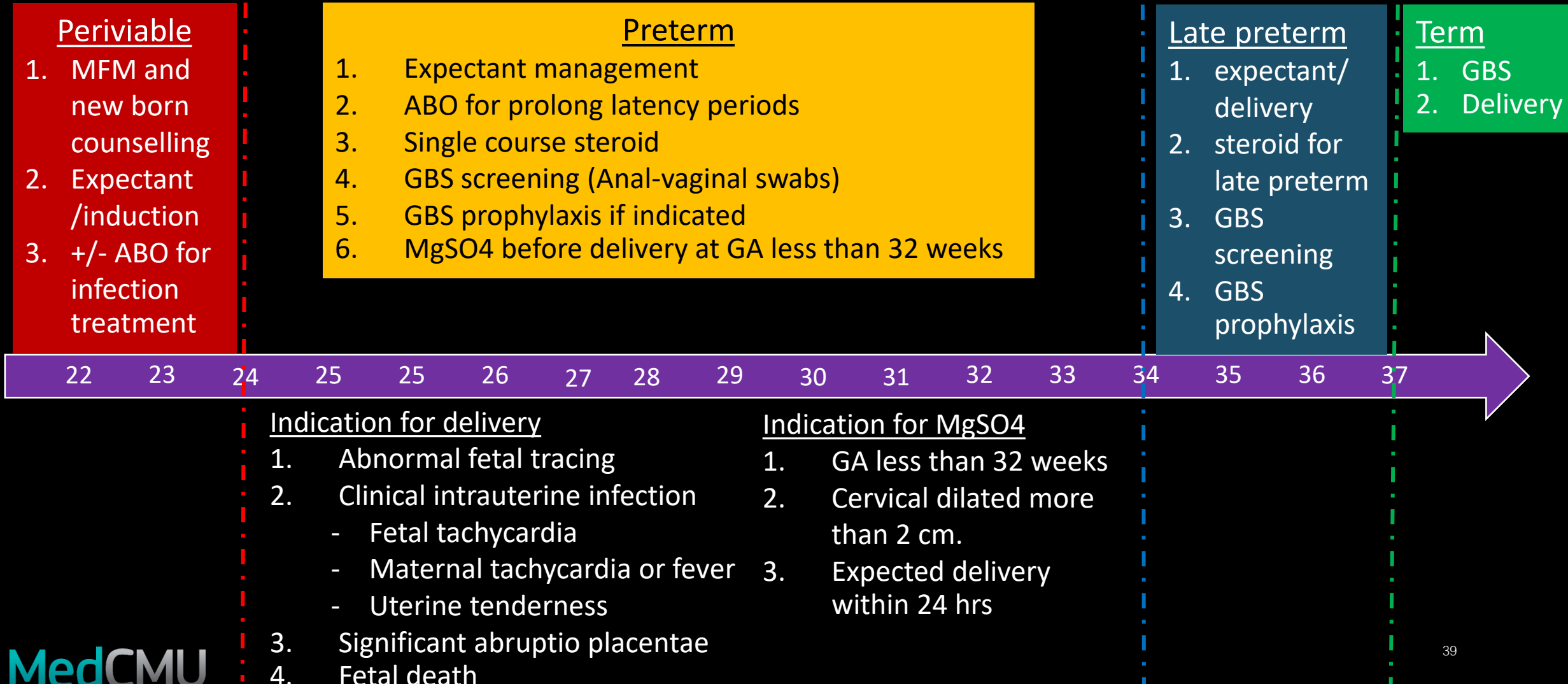
Role of Tocolytic Drugs in PROM

- Insufficient evidence to support tocolytic therapy for women with PPRM, as there was an **increase in maternal chorioamnionitis without significant benefits to the infant** (*Cochrane Database 2011*)
- A Cochrane review of 8 trials PPRM (2014)
 - Associated with longer latency period (mean difference 73 h)
 - fewer births within 48 hours of PPRM (RR 0.55)
 - increased risks for Apgar score <7 at 5 minutes
 - Increased need for ventilation support
 - Increased chorioamnionitis

Medication in PPRM

Lab	ACOG 2020	RCOG 2019	SOGC 2022	Queensland 2022	RTCOC
Progesterone	follow preterm prevention guideline	?	?	?	?
Tocolytic drug	May be at GA 24-34 weeks	Not recommend	Not recommend	Not recommend	In utero transfer
Dexamethasone	Single course	Single course	Single course	Single course	Single course
Magnesium sulfate	At GA 24-32 weeks	plan delivery in 24 hrs (GA 24-33+6weeks)	+	At GA 24-30 weeks	+
Antibiotics	Macrolides+GBS coverage	Erythromycin for 10 days	Macrolides+GBS coverage	Macrolides+GBS coverage	+
Antibiotic continuous	Not recommend	Not recommend	Not recommend	Not recommend	Not recommend

Conclusion

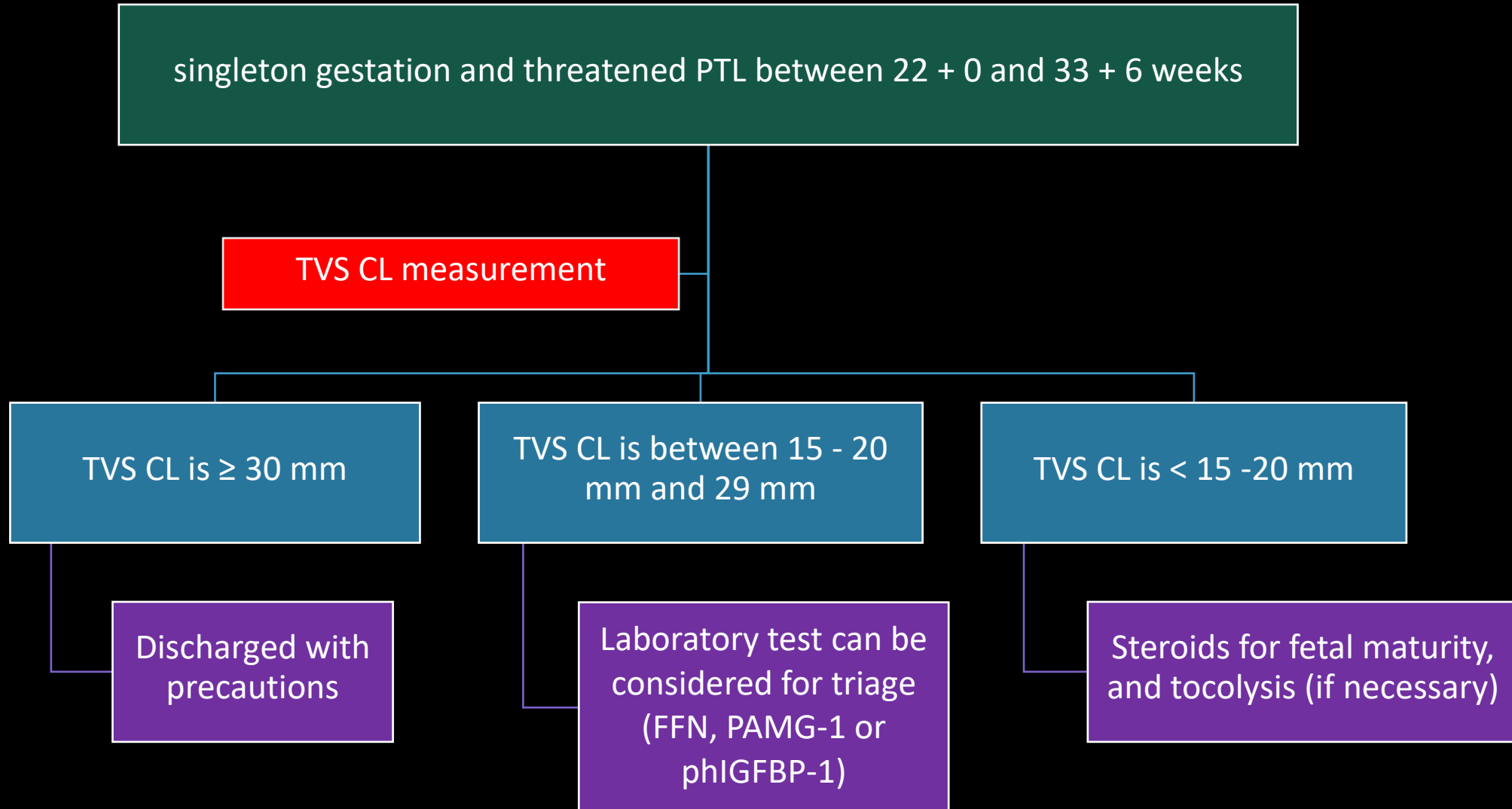


Role of Tocolytic Drugs in Threatened Preterm Labor

Definition

-Regular uterine contraction but no cervical progression

ISOUG Recommendation 2022: *Threatened PTL*



Conclusion by Recommendation for Preterm

Periviable

1. MFM and new born counselling
2. Expectant /stop labor?
3. Single course steroid (GA $\geq$ 23 wk)

Preterm

1. Stop labor by tocolytic drugs
2. Single course steroid
3. GBS screening (Anal-vaginal swabs)
4. GBS prophylaxis if indicated
5. MgSO₄ before delivery at GA less than 32 weeks

Late preterm

Just only in-utero-transfer

22 23 24 25 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37

Indication for delivery

1. Abnormal fetal tracing
2. Severe fetal anomaly
3. Significant abruptio-placentae
4. Fetal death
5. Maternal instability

Indication for MgSO₄

1. GA less than 32 weeks
2. Cervical dilated more than 2 cm.
3. Expected delivery within 24 hrs



Thank you OB•GYN
CMU