

ประสิทธิภาพการรักษา Patent ductus arteriosus
ในทารกคลอดครบกำหนด ด้วยยา indomethacin
โดยบริหารยาทางปาก

Usefulness of oral Indomethacin for Patent Ductus
Arteriosus in Full-Term Neonates.

Somsak Leartveravat M.D.*

สมศักดิ์ เลิศวีระวัฒน์ พ.บ.*

ABSTRACT

- Background** : Indomethacin is an effective treatment to close patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates, and has been used for many years. Management of patent ductus arteriosus (PDA) in full-term neonates remain controversial. Recently, usefulness of indomethacin for patent ductus arteriosus in full-term neonates was reports.
- Objective** : to evaluated the effectiveness of oral indomethacin for patent ductus arteriosus (PDA) in full-term neonates.
- Setting** : Surin hospital
- Study design** : Descriptive retrospective study
- Method** : Review of pediatric patient data admitted during 1st January to 31th December 2009.
- Result** : The patient were 43 full-term neonates with PDA . All neonates were ≤ 2 days-old and has a gestation age ≤ 37 weeks. Patient with ductus-dependent congenital heart disease, severe pulmonary hypertension (gradient > 40 mmHg), respiratory failure or sepsis were excluded. The echocardiography evaluation was done confirm the diagnosis. The patient received indomethacin suspension (0.2mg/kg/dose. 3 dose 12 hours apart). Of the 43 neonates, 33 (76.7%) showed complete closure, and 10 (23.3%) showed no closure. Statistical analysis revealed no difference between the two groups regarding GA, Birth weight, Apgar score at 1 minute, minimum diameter of the DA before treatment, the average age at the initiation of treatment. There was no significant difference in blood urea nitrogen, creatinine levels or thrombocyte counts in either group before and after treatment with indomethacin ($p > 0.05$). No serious adverse reaction was observed in all neonates.
- Conclusion** : This study showed the efficacy medical treatment of oral indomethacin for earlier closure of PDA in full-term neonates.
- Keywords** : Patent ductus arteriosus, oral indomethacin, Gestational age. Echocardiography, Full-term neonates

* นายแพทย์เชี่ยวชาญ (ด้านเวชกรรม สาขากุมารเวชกรรม) กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์

บทคัดย่อ

- เหตุผลการวิจัย** : การรักษา Patent ductus arteriosus (PDA) ด้วย indomethacin ได้ผลดีในทารกคลอดก่อนกำหนด มีการศึกษาและได้ใช้รักษามานาน แต่การรักษา Patent ductus arteriosus (PDA) ในทารกคลอดครบกำหนดยังไม่มีข้อสรุปแน่นอน เริ่มมีรายงานถึงการได้ผลดีของการให้ยา indomethacin เพื่อรักษา Patent ductus arteriosus ในทารกคลอดครบกำหนด
- วัตถุประสงค์** : เพื่อประเมินผลของการให้ยา indomethacin โดยบริหารยาทางปาก ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่เป็น Patent ductus arteriosus เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานและใช้เป็นแนวทางในการปรับปรุงการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป
- สถานที่ศึกษา** : โรงพยาบาลสุรินทร์
- รูปแบบการวิจัย** : การวิจัยเชิงพรรณนา โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง
- วิธีการศึกษา** : รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลทารกที่มารักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552
- ผลการศึกษา** : ทารกในกลุ่มศึกษา มีจำนวน 43 ราย มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 2 วัน และอายุครรภ์เท่ากับหรือมากกว่า 37 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ไม่นำมาศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็น ductus-dependent congenital heart disease, pulmonary hypertension (gradient > 40 mmHg) หายใจล้มเหลว ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือมีอาการติดเชื้อในกระแสเลือด ให้ยา indomethacin ขนาด 0.2mg/kg/dose ทุก 12 ชั่วโมง เป็นจำนวน 3 dose โดยการบริหารยาทางปาก พบว่า 33 ราย (76%) มีการปิดของ patent ductus arteriosus, 10 ราย (23.3%) ไม่พบมีการปิดของ patent ductus arteriosus ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มที่มีการปิดและไม่มีการปิดของ ductus arteriosus เมื่อเปรียบเทียบกับอายุครรภ์ น้ำหนักตัวขณะให้ยา ค่า Apgar score ที่ 1 นาที ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางภายในของ ductus arteriosus ก่อนให้ยา อายุผู้ป่วยก่อนให้ยา ไม่พบมีความแตกต่างในค่า urea nitrogen, creatinine, จำนวนเกร็ดเลือด ก่อนและหลังการให้ยา ไม่มีผลแทรกซ้อนร้ายแรงในการศึกษานี้
- สรุป** : การใช้ยา indomethacin โดยบริหารยาทางปากได้ผลดีในการปิดของ ductus arteriosus ของทารกคลอดครบกำหนด
- คำสำคัญ** : Patent ductus arteriosus, oral indomethacin, Gestational age. Echocardiography, Full-term neonates



บทนำ

Ductus arteriosus (DA) เป็นเส้นเลือดที่ต่อระหว่างเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงที่ปอด (pulmonary artery) กับเส้นเลือดแดงใหญ่ descending aorta เมื่อหลังคลอดความดันในปอดจะลดลง ทำให้มีเลือดไปปอดมากขึ้น และไหลผ่าน ductus arteriosus ลดลง ระดับ prostaglandin ลดลง และออกซิเจนในเลือดสูงขึ้น จะกระตุ้นให้กล้ามเนื้อ ductus arteriosus มีการบีบรัดตัว ทำให้เกิด functional closure ภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังคลอด ในทารกครบกำหนด^(1,2) การที่ ductus arteriosus ขาดเลือดไปเลี้ยง ทำให้มีภาวะ hypoxia เซลล์เกิดตาย มีการหลั่ง vascular endothelin growth factor (VEGF) และ transforming growth factor B กระตุ้นให้ smooth muscle ภายในผนัง ductus arteriosus เกิดการ proliferation และ migration ขึ้น เกิดเป็น fibrosis โดยเริ่มเกิดจาก pulmonary end ไปยัง aortic end เปลี่ยนเป็น ligamentum arteriosum ทำให้ ductus ปิดอย่างถาวร เรียกว่า anatomical closure ใช้เวลานานประมาณ 2 สัปดาห์ ถึง 3 เดือน หลังคลอด ช่วงระยะเวลาที่ยังไม่เกิดการปิดอย่างสมบูรณ์ ductus arteriosus สามารถเปิดขึ้นมาได้อีก (reopening) โดยพบได้บ่อยในทารกอายุน้อยกว่า 27 สัปดาห์⁽²⁾

การเปิดของ ductus arteriosus อยู่หลายวัน เรียกว่า patent ductus arteriosus (PDA) อุบัติการณ์ มีความแตกต่างในแต่ละสถาบันที่ทำการศึกษา พบว่ามีความสัมพันธ์แบบผกผันกับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ คือ ทารกน้ำหนักตัวน้อย และทารกคลอดก่อนกำหนด มีโอกาสเกิด PDA มากกว่า ทารกคลอดครบกำหนด เพราะความหนาของกล้ามเนื้อในชั้น media ของ ductus arteriosus มีความไวในการตอบสนองต่อภาวะ hypoxia โดยหดตัวได้น้อยกว่า นอกจากนี้ ductus arteriosus ของทารกคลอดก่อนกำหนดมีความไว

ต่อการตอบสนองของ PGE2 และสารที่มีคุณสมบัติคล้ายไนตริกออกไซด์ (NO-like substance) ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้ ductus arteriosus เกิดการขยายตัว^(3,4)

ทารกที่คลอดในที่สูงจากระดับน้ำทะเลมาก ๆ (high altitude) ทารกที่คลอดจากมารดาซึ่งติดเชื้อหัดเยอรมันในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ มารดาที่ใช้สารเสพติดประเภท alcohol, amphetamine หรือได้รับยา dilantin, ทารกที่ได้รับ theophylline ภายใน 4 วันหลังคลอด พบอุบัติการณ์ของ PDA เพิ่มขึ้น บางส่วนมีความสัมพันธ์กับ chromosome abnormalities และ genetic factor ด้วย โดยพบว่าอัตราส่วนโรคนี้เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 2-3 : 1

การหดตัวและปิดของเส้นเลือด ductus arteriosus เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการปรับตัวเกี่ยวกับการหายใจและการหมุนเวียนของหลอดเลือดในทารกแรกเกิด⁽¹⁾ อุบัติการณ์การเกิด PDA ในทารกคลอดครบกำหนดพบได้ประมาณ 1/2,000 ถึง 1/2,500⁽⁵⁾ และพบ PDA ประมาณร้อยละ 80 ของทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 750 กรัม หลังอายุแรกเกิดได้สามวัน⁽⁶⁾ พบอุบัติการณ์ของโรค PDA ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยโรคหัวใจแต่กำเนิดทั้งหมด พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย การป่วยโรคนี้จะเพิ่ม mortality และ morbidity ของผู้ป่วย⁽³⁾

ปัจจุบันการตรวจหัวใจด้วยคลื่นสะท้อนเสียงหัวใจความถี่สูง (echocardiogram) โดยวิธี Two dimension Doppler echocardiography เป็นวิธีที่มีความไวสูง (sensitivity) และแม่นยำ (accuracy) ในการตรวจ PDA รวมทั้งไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย^(7,8) (noninvasive) จึงถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคนี้ให้ทำการวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็ว และนำสู่การรักษาได้รวดเร็วขึ้น

การรักษา PDA ประกอบด้วย การรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การจำกัดสารน้ำ

โดยอาจลดเหลือประมาณร้อยละ 80 ของความต้องการปกติ เพื่อลด preload ต่อ left ventricle ร่วมกับเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิดและปรับเปลี่ยนปริมาณสารน้ำตามอาการของผู้ป่วย อาจรวมกับการให้ยาขับปัสสาวะ furosemide ในรายที่มีน้ำเกิน ต้องป้องกันและแก้ไขภาวะขาดออกซิเจน รักษาตุลย์กรดต่างให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ แก้ไขภาวะชืด ให้มี Hct ประมาณ 45-60%

ถ้ารักษาด้วยเกณฑ์ข้างต้นไป 24 ชั่วโมงแล้วอาการไม่ดีขึ้นหรือกลับเลวลง ให้พิจารณาปิด PDA โดยการให้ยา หากไม่สำเร็จควรพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัด

ปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะปิด PDA เร็วขึ้น โดยเฉพาะในทารกคลอดก่อนกำหนด ภายใน 2-3 วันแรกหลังคลอด ที่มีอาการ (Early Symptomatic PDA) เนื่องจากมีหลายการศึกษาพบว่าได้ผลดีและพบว่ามี การเปิดใหม่ ของ PDA น้อยกว่า⁽⁹⁾ และเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจาก symptomatic PDA น้อยกว่า การปิด PDA ที่ปลายสัปดาห์แรก ซึ่งผู้ป่วยมีภาวะของหัวใจล้มเหลวชัดเจนแล้ว (Late symptomatic PDA)

ปี 1970 Heymann และ Friedman⁽¹⁰⁾ ได้เริ่มศึกษาการให้ยา indomethacin เพื่อรักษา PDA เป็นครั้งแรก เนื่องจากพบว่า prostaglandin มีบทบาทสำคัญในการเกิด PDA โดย indomethacin เป็น cyclooxygenase inhibitor สามารถลดระดับ PGE2 ในหลอดเลือดได้ ทำให้ ductus arteriosus มีการหดตัว พบว่า indomethacin สามารถช่วยปิด ductus arteriosus ได้แม้จะอายุมากกว่า 20 วัน แต่การตอบสนองต่อยาจะดี ถ้าให้ขณะ postnatal age น้อย ๆ^(11,12)

การรักษาด้วย indomethacin อาจมีผลข้างเคียง เช่น ทำให้การทำงานของเกร็ดเลือดลดลง เนื่องจากออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง Thromboxane และมีฤทธิ์กระตุ้นให้มีการตีบตัวของหลอดเลือดที่ไป

เลี้ยงอวัยวะภายใน ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงสมอง ไต และลำไส้ลดลง^(13,14,15)

มีรายงานการใช้ยา indomethacin, acyclooxygenase (COX) inhibitor อัตราการปิดของ ductus arteriosus ประมาณร้อยละ 80 หลังจากให้ยา indomethacin ทางเส้นเลือดดำ ในขนาด 0.1-0.2 mm/kg ทุก 12-24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก (LBW)^(16,17)

ทารกคลอดครบกำหนด เส้นเลือด ductus arteriosus ส่วนใหญ่จะปิดภายในสอง-สามวันหลังคลอด การไม่ปิดของเส้นเลือด (patent ductus arteriosus) ในทารกคลอดครบกำหนด ส่วนใหญ่จะตรวจได้โดยพบเสียงฟู่ผิดปกติของหัวใจภายในสองสามวันแรกจนหลายสัปดาห์หลังคลอด และเมื่อมีอาการของเลือดล้นดวงจรจากด้านซ้ายไปขวาเพิ่มมากขึ้น อาจจะมีอาการทางระบบหายใจ และขนาดของหัวใจโตขึ้น การรักษาโดยทั่วไปใช้วิธีการผ่าตัด หรือใส่อุปกรณ์ขณะทำการสวนหัวใจ แต่ยังไม่มีการขออนุญาตที่ชัดเจนในการรักษาผู้ป่วย patent ductus arteriosus ในทารกคลอดครบกำหนด McCarthy et al.⁽¹⁸⁾ รายงานถึงผลของการให้ indomethacin ในทารก 4 ราย น้ำหนักตัว 1,500-2,075 กรัม ที่มีอายุครรภ์มากกว่า 35 สัปดาห์ Watanabe et al.⁽¹⁹⁾ รายงานถึงผลการให้ indomethacin ได้ผล 4 ใน 7 ราย ของทารกน้ำหนักตัวมากกว่า 2,500 กรัม รายงานทั้งสองขนาดของการให้ indomethacin อยู่ระหว่าง 0.1-0.6mg/kg/dose และไม่มีผลการตรวจ echocardiography ดังนั้นการให้ indomethacin ในทารกคลอดครบกำหนดยังสรุปแนวทางการรักษาไม่ได้แน่นอน

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินผลของการให้ยา indomethacin โดยการบริหารยาทางปากในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่เป็น Patent ductus arteriosus

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยทารกที่ทำการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ กุมารแพทย์เป็นผู้ตรวจพบความผิดปกติเกณฑ์การศึกษาผู้ป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยคลอดครบกำหนด น้ำหนักตัว $\geq 2,500$ กรัม อายุครรภ์ ≥ 37 สัปดาห์ ผู้ปกครองยินยอมให้การรักษามาทำการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 ผู้ป่วยที่ไม่ได้นำมาศึกษาในการวิจัยนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรง มีความผิดปกติอื่นของโรคหัวใจ มีภาวะหายใจล้มเหลวต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ มีความผิดปกติระบบอื่นที่ร้ายแรงของร่างกาย มี congenital anomalies, chromosome abnormality, congenital heart อื่น ๆ หรือมีข้อห้ามในการให้ยา indomethacin ได้แก่ มีเลือดออกใน ventricle ภายใน 7 วัน, เลือดหยุดยาก (bleeding diathesis) เกร็ดเลือดต่ำกว่า $60,000/\text{cumm}$, Necrotizing enterocolitis, bilirubin สูงกว่า $12 \text{ mg}\%$, ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 cc/kg/hr ใน 8 ชั่วโมงก่อนให้ยา, creatinine เท่ากับหรือเกิน 1.8 mg/dl , BUN เท่ากับหรือเกิน 30 mg/dl กุมารแพทย์ซึ่งดูแลผู้ป่วยเป็นผู้ตรวจพบความผิดปกติ มีจำนวนผู้ป่วย 43 ราย อาการนำที่ตรวจพบ

1. ฟังได้ heart murmur จำนวน 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.8
2. ภาพรังสีทรวงอก พบ cardiomegaly, increase vasculature จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.2

ทุกรายได้รับการตรวจยืนยันด้วย Two-dimension Doppler flow echocardiography เพื่อยืนยันสาเหตุของโรค โดยกุมารแพทย์โรคหัวใจ

ทำการตรวจผลเลือดดูค่า blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, electrolyte, thrombocyte count ในผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษาด้วยการให้ยา indomethacin, ทำการชั่งน้ำหนักทุกวัน

ยา indomethacin ที่ใช้ในการศึกษานี้เตรียมโดยเภสัชกรโรงพยาบาลสุรินทร์ ให้มีความเข้มข้น $1 \text{ ml} = 1 \text{ mg}$ โดยบริหารยาทางปาก ขนาด 0.2 mg/kg/dose ทุก 12 ชม. จำนวน 3 ครั้ง ถ้าไม่มีข้อห้ามในการให้ยาได้แก่ $\text{BUN} > 40 \text{ mg/dl}$, serum creatinine $> 1.8 \text{ mg/dl}$, urine output $< 0.6 \text{ ml/kg/hr}$, thrombocytopenia $< 40,000/\text{mm}^3$, activebleeding, necrotizing enterocolitis (NEC), coagulation defects

การตรวจ Two-dimension color Doppler echocardiography ทำครั้งแรกในวันที่มีการวินิจฉัยผู้ป่วยและทำครั้งที่สองภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากให้ยา dose สุดท้าย และทำครั้งต่อไปเมื่อมีปัญหาในการรักษา เช่น การให้ยาซ้ำในกรณีที่ไม่ได้ผลในการปิดของ PDA นัดผู้ป่วยเพื่อติดตามดูผลการรักษา 2 สัปดาห์ต่อมา หลังจากการรักษา ได้แก่ การปิดของ PDA, การเปิดใหม่ (reopening) ของ PDA

สถิติที่ใช้ในการคำนวณ คือ student's unpaired t-test เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ผลมีการปิดของ PDA และกลุ่มที่ไม่ได้ผลไม่มีการปิดของ PDA โดยพิจารณาจากค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีจำนวน 43 ราย อายุครรภ์เท่ากับหรือมากกว่า 37-41 สัปดาห์ (38.9 ± 1.4), น้ำหนักเท่ากับหรือมากกว่า 2,500-4,400 กรัม ($2,960.8 \pm 450$) เป็นเพศชาย 17 ราย เพศหญิง 26 ราย Apgar score ที่ 1 นาที และ 5 นาที อยู่ระหว่าง 1 ถึง 10 คือ 7.6 ± 2.2 , และ 8.1 ± 1.1 ตามลำดับ อายุขณะที่ได้รับการรักษาอยู่ระหว่าง 2-10 วัน (เฉลี่ย 3.1 ± 1.5 วัน) ไม่พบประวัติการเป็นโรคหัวใจแต่กำเนิดในครอบครัว

พบ มีการปิดของเส้นเลือด ductus arteriosus เมื่อทำการให้ indomethacin จำนวน 3 dose ใน

ผู้ป่วยที่ศึกษาในผู้ป่วย 33 ราย จากทั้งหมด 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.7 และผู้ป่วยกลุ่มนี้ เมื่อติดตามการรักษาใน 2 สัปดาห์ต่อมา ไม่พบการเปิดใหม่ของ ductus arteriosus

ผู้ป่วยอีกกลุ่มจำนวน 10 ราย ไม่พบมีการปิดของเส้นเลือด ductus arteriosus หลังจาก

ให้ยา indomethacin dose สุดท้าย 24 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 23.3 ผู้ป่วยกลุ่มนี้ เมื่อติดตามผลการรักษาใน 2 สัปดาห์ต่อมา พบ 7 ราย ductus arteriosus สามารถปิดได้เอง ตามตารางที่ 1 และได้ทำการยืนยันด้วยการตรวจร่างกาย และตรวจ Two-dimension color Doppler flow echocardiography

ตารางที่ 1 แสดงผลการรักษา

Times	Closed PDA (%)	Non closed PDA (%)
Day 4	33 (76.7)	10 (23.3)
Day 14	7 (16.2)	3 (6.9)
Total	40 (93.0)	3 (7.0)

ศึกษาเปรียบเทียบทางสถิติ ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการปิดของ ductus arteriosus และไม่มี การปิดของ ductus arteriosus พบว่าไม่มีความ

แตกต่างกัน ในด้านเพศ อายุครรภ์ น้ำหนักตัว แรกเกิด, Apgar score ที่ 1 นาที อายุเมื่อเริ่มต้น ทำการให้ยารักษา ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 clinical and biochemical parameter in neonate treated with oral indomethacin

Parameter	closed PDA	non closed PDA	P-value
Male (no [%]) : Female (no [%])	13/20 = 0.65	3/7 = 0.43	0.442
Age in days (mean $\pm$ SD)	3.0 $\pm$ 1.2	3.1 $\pm$ 1.7	0.985
Weight in grams (mean $\pm$ SD)	2,900 $\pm$ 573	2,980 $\pm$ 586	0.322
Pulse rate (mean $\pm$ SD)	152 $\pm$ 18.0	160 $\pm$ 23.5	0.867
Cardiomegaly (no[%])	6 (14.3)	4(9.3)	0.578
BUN(mg%) before treatment	16.6 $\pm$ 8.72	14.2 $\pm$ 5.62	0.310
BUN(mg%) after treatment	15.13 $\pm$ 7.55	12.14 $\pm$ 11.16	0.878
Creatinine (mg%) before treatment	0.57 $\pm$ 0.36	0.71 $\pm$ 0.47	0.917
Creatinine(mg%) after treatment	0.56 $\pm$ 0.22	0.63 $\pm$ 0.30	0.31
Platelets (x 1000) before treatment	160.167 $\pm$ 60.139	184.803 $\pm$ 20.200	0.341
Platelets (x 1000) after treatment	178.714 $\pm$ 60.238	133.600 $\pm$ 20.200	0.342
Pretreatment diameter of DA	2.8 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.4	0.067

วิจารณ์

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย patent ductus arteriosus จำนวน 43 ราย ซึ่งมารักษาที่โรงพยาบาล สุรินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 รักษาด้วย indomethacin โดยการบริหารยาทางปาก พบว่าหลังจากให้ยาที่ทำการรักษาครบ 24 ชั่วโมง มีการปิดของ ductus arteriosus จำนวน 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.7 ไม่พบมีการปิดของ ductus arteriosus 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.3 เมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อีก 2 สัปดาห์ต่อมา พบว่าในกลุ่มที่ PDA ปิดไปแล้ว ไม่มีรายใดเปิดขึ้นมาใหม่ และในกลุ่มที่ PDA ไม่ปิด จำนวน 10 ราย มี 7 ราย สามารถปิดได้เอง เหลือผู้ป่วยที่เป็น PDA อีก 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.9 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา โดยการให้ยา oral indomethacin และไม่ได้ผล ในสองสัปดาห์ Sheng-Ling Jan et al.⁽²⁰⁾ รายงานผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังสามารถมีการปิดของ PDA ได้เอง เมื่ออายุมากขึ้น จนอายุประมาณ 6 เดือน การปิดของ PDA จึงจะมีการปิดได้น้อยมาก แต่ยังไม่มีการสรุปแน่นอนของการดำเนินของโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในการศึกษานี้ไม่พบผลแทรกซ้อนที่ร้ายแรง เช่น เลือดออกในกะโหลกศีรษะ หรือเลือดออก รุนแรงในลำไส้ ผู้ป่วยทุกรายสามารถได้รับยา ครบถ้วน ไม่มีข้อขัดแย้งหรืออาการแสดงที่ต้องหยุด ยาก่อนกำหนดจากผลแทรกซ้อนจากยา ผู้ป่วยทั้ง 43 ราย ได้รับยา indomethacin จำนวน 1 course เนื่องจากการให้ยา course ที่สอง ในกรณี ductus ไม่ปิด เมื่อปรึกษากับผู้ปกครองของผู้ป่วยไม่ ต้องการรักษาเพิ่มเติม

แนวทางในการรักษา PDA ในทารกคลอด ครบกำหนดยังไม่ชัดเจน แตกต่างกันแต่ละสถาบัน Park MK⁽²¹⁾ แนะนำให้เฝ้าดูอาการ โดยไม่ต้องให้ยา เพราะมีความเห็นว่ายา indomethacin ไม่ได้ผลใน ผู้ป่วยทารกคลอดครบกำหนดที่เป็น PDA Takeshi T. et al.⁽²²⁾ รายงานการให้ intravenous indomethacin ในทารกแรกเกิดครบกำหนด ได้ผลดีร้อยละ 64 ไม่ได้ผลร้อยละ 36 Hamid et al.⁽²³⁾ รายงานการใช้ oral ibuprofen ในทารกคลอดครบกำหนด พบว่า หลังจากติดตามผู้ป่วย 2 สัปดาห์ ร้อยละ 73.7 สามารถปิด PDA ได้ แต่กลุ่มไม่ได้รับยา มีการปิด PDA ได้เองร้อยละ 42.9 หรือยังมี PDA อยู่ ร้อยละ 47.1

ขนาดยา indomethacin ที่ผู้ป่วยได้รับ ในการศึกษานี้เท่ากับขนาดที่มีรายงานใช้ในทารก คลอดก่อนกำหนดที่ใช้รักษา PDA เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ทำการวัดระดับยาในเลือด ดังนั้น effective dose ที่แท้จริง จึงไม่สามารถบอกได้ ข้อสังเกตประการหนึ่ง ในทางปฏิบัติในทารกคลอด ครบกำหนด ที่เป็นโรคหัวใจแต่กำเนิด ชนิด ductal dependent พบว่า การให้ prostaglandin E1 สามารถทำให้ ductus arteriosus เปิดได้ แสดงว่า ductal arteriosus ในทารกคลอดครบกำหนด ยังสามารถ sensitive ต่อ prostaglandin ดังนั้น เป็นไปได้มากที่ indomethacin ยังมีบทบาทในการ ทำให้ ductus arteriosus หดตัวและปิดไปด้วย กลไกของ prostaglandin synthesis inhibitor



สรุป

ทำการศึกษาการให้ยา indomethacin โดยบริหารยาทางารกินในทารกคลอดครบกำหนดจำนวน 43 ราย พบ 33 ราย (ร้อยละ 76.7) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา มีการปิดของ ductus arteriosus ผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 23.3) ไม่พบการปิดของเส้นเลือด ductus arteriosus หลังจากให้ยาครบกำหนดเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และเมื่อทำการศึกษาต่อไปอีก 2 สัปดาห์ พบว่ามีการปิดของ ductus arteriosus เพิ่มขึ้นอีก 7 ราย รวมจำนวนที่มีการปิดของ ductus arteriosus ใน 2 สัปดาห์ 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.0 ไม่มีการปิด 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.0 ในการศึกษาไม่พบผลแทรกซ้อนร้ายแรง แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่นำศึกษานี้มีจำนวนน้อย ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมด้วยจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น เพื่อให้ได้ข้อสรุปของการใช้ indomethacin โดยทางกิน ในทารกคลอดครบกำหนดสมบูรณ์ขึ้น สามารถใช้เป็นแนวทางการรักษาและประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ ผู้ป่วยต่อไปจนสามารถนำผลการวิจัยมาประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ในทางปฏิบัติต่อไป

บรรณานุกรม

- Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971; 43:323-32.
- Fyler DC. Patent ductus arteriosus In : Fyler DC (ed) *Nadas' Pediatric Cardiology*. Hanley & Belfus : Philadelphia ; 1992 : 525-34.
- Rudolph AM. The ductus arteriosus and persistent patency of the ductus arteriosus. In: Rudolph AM. (ed) *Congenital diseases of the heart*. 2nd ed. Armonk, Futura, NY ; 2001 : 155-96.
- Clymann RI, Chan CY, Mauray F, et al. Permanent anatomic closure of ductus arteriosus in newborn baboons : the roles of postnatal constriction, hypoxia and gestation, *Pediatr Res* 1999 ; 45 : 19-29.
- Slassi I, Ghosh P, Lubliner J. et al. Prospective analysis of one consecutively born infant. Incidence and clinical lectures for PDA in preterms. *Pediatrics* 1976; 57:347-51.
- Jones RW, Pickering D. Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1977 ; 52:274-81
- Hiraishi S, Horiguchi Y, Misawa H, et al. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of shunt flow dynamics of the ductus arteriosus. *Circulation* 1987;75: 1146-53.
- Mandoria S. The ductus arteriosus in healthy newborn infants studied by continuous Doppler guided by two-dimensional Doppler color echocardiography. *G Ital Cardiol* 1990; 20: 705-12.
- Weiss H, Cooper B, Brook M, Schleuter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closures with indomethacin. *J Pediatr* 1995; 127: 466-71
- Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostoglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530-3.

11. McCarthy JS, Zies LG, Gelband H. Age-dependent closure of the patent ductus arteriosus by indomethacin. *Pediatrics* 1978 ; 62:706-12.
12. McCarthy JS, Zies LG, Gelband H. Age-dependent closure of the patent ductus arteriosus by indomethacin. *Pediatrics* 1978 ; 62:706-712.
13. Van Bel F, Van de Bor M, stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effect. *Pediatrics* 1989; 84: 802-7.
14. Van Bel F, Guit GL, Schipper J, Van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr* 1991; 118: 621-6.
15. Lai TH, Soong WJ, Hwang B. Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants (Abstract). *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1990; 31: 17-23.
16. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 205-11.
17. Lai TH, Soong WJ, Hwang B. Indomethacin for the prevention of symptomatic patent ductus arteriosus in very low birth weight infants (Abstract). *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1990; 31: 17-23.
18. McCarthy JS, Zies LG, Gelband H. Age-dependent closure of the patent ductus arteriosus by indomethacin. *Pediatrics* 1978; 62:706-12
19. Watanabe K, Tomita H, Ono Y, et al. Intravenous indomethacin therapy in infants with a patent ductus arteriosus complicating other congenital heart defects. *Circ J* 2003; 67:750-752
20. Sheng-Ling Jan et al. Prediction of ductus arteriosus closure by neonatal screening echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2004; 20: 255-62.
21. Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 4th ed. Mosby elserier ; 2008; 2002:141-44.
22. Takeshi T, Hitoshi Y, Tadashi K, Hideshi Y, Toshio N, Makoto N. et al. Usefulness of indomethacin for PDA in full-term infants. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 46-50.
23. Amooagar H, Ghodsteh M, Pishva N. Oral Ibuprofen and Ductus Arteriosus Closure in Full-Term Neonates: A Prospective Case-Control *Pediatr Cardiol* 2010 ; 31: 40-3.

