

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

การดำเนินโรคและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย Patent Ductus Arteriosus
ณ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

Natural History & Clinical Outcomes of Patients with Patent Ductus
Arteriosus at Sunpasitthiprasong Hospital

อาวุธ แก้วภมร, พ.บ.*

Avut Kaewpamorn, M.D.*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ประเทศไทย 34000

*Department of Pediatric, Sunpasitthiprasong Hospital, Ubonratchathani Province, Thailand, 34000

Corresponding author, E-mail address: avutkaew@gmail.com

Received: 18 Aug 2023. Revised: 17 Oct 2023. Accepted: 27 Nov 2023

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : Patent ductus arteriosus (PDA) หรือเส้นเลือดหัวใจเกิน เป็นหนึ่งในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่พบบ่อยในเด็ก มีการดำเนินของโรคหลายแบบ แต่ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ยังไม่พบว่ามีการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินของโรค การรักษาและผลลัพธ์มาก่อน
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐานและอาการแสดงของผู้ป่วย PDA ปัจจัยที่มีผลต่อการปิดของ PDA และผลลัพธ์ของการรักษาด้วยวิธีการต่างๆในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาครั้งแรกที่อายุน้อยกว่า 15 ปี
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในคลินิกโรคหัวใจเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย PDA เพียงอย่างเดียวระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2557
- ผลการศึกษา** : มีผู้ป่วย 384 คน ค่ามัธยฐานของอายุในการวินิจฉัย 30 วัน (1-5,232) เพศหญิง 227 คน (ร้อยละ 59.1) มีความผิดปกติทางโครโมโซมร่วมด้วย 60 คน (ร้อยละ 15.6) ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ (ร้อยละ 96.7) มีอาการหัวใจล้มเหลว 211 คน (ร้อยละ 54.9) ได้รับการรักษาด้วยการปิดเส้นเลือด 153 คน (ร้อยละ 39.8) มีอัตราการปิดสำเร็จในครั้งเดียวร้อยละ 96.7 (148 คน) โดยใช้อุปกรณ์ปิด 104 คน (ร้อยละ 70.3) และผ่าตัดปิด 44 คน (ร้อยละ 29.7) มี 5 คน (ร้อยละ 3.3) ที่ต้องปิดซ้ำ ทั้งหมดนี้ไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ผู้ป่วยมีการปิดของเส้นเลือดได้เอง 143 คน (ร้อยละ 37.2) มีค่ามัธยฐานของอายุ 220 วัน (30-6,589) โดยพบความสัมพันธ์ของขนาดเฉลี่ย ≤ 3 มิลลิเมตร (เมื่อเทียบกับขนาดเฉลี่ย > 3 มิลลิเมตร) จะมีโอกาสปิดเองเพิ่มเป็น 5 เท่า (95%CI = 2.05-12.49)
- สรุป** : การดำเนินโรคของผู้ป่วย PDA สามารถปิดได้เองร้อยละ 37.2 โดยมีขนาด PDA เฉลี่ยขณะวินิจฉัยน้อยกว่ากลุ่มที่ยังไม่สามารถปิดเองอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าเมื่อ PDA มีขนาดน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร เป็นปัจจัยทำนายว่ามีโอกาสปิดเองเพิ่มเป็น 5 เท่า การรักษาขึ้นอยู่กับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ถ้าพิจารณาแล้วจำเป็นต้องปิดเส้นเลือด การตัดสินใจปิดโดยการผ่าตัดหรือใช้อุปกรณ์ปิดขึ้นอยู่กับลักษณะของเส้นเลือด อาการทางคลินิก อายุ น้ำหนักของผู้ป่วย และการยอมรับในวิธีการรักษาของญาติ โดยการรักษาทั้งสองวิธีได้ผลดี มีอัตราการปิดสำเร็จสูงและไม่มีความเสี่ยงที่รุนแรง
- คำสำคัญ** : เส้นเลือดหัวใจเกิน การดำเนินของโรค ผลลัพธ์ในการดูแลรักษา

ABSTRACT

- Background** : Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most common congenital heart diseases (CHDs) found in children. However, its natural history, treatment, and outcomes have not been previously studied at Sunpasitthiprasong Hospital.
- Objective** : To study patients diagnosed with isolated PDA for the first time before 15 years of age.
- Methods** : A retrospective descriptive study was conducted by collecting and analyzing the medical records of patients diagnosed with isolated PDA in the pediatric cardiology clinic from January 1st, 2005, to December 31st, 2014.
- Results** : In this study, 384 patients were enrolled. The median age of diagnosis was 30 days (range: 1-5,232). Among the participants, 227 patients(59.1%) were female. We identified an associated chromosomal abnormality in 60 cases(15.6%), the majority of which were associated with Down syndrome(96.7%). Clinical congestive heart failure was present in 211 patients(54.9%). Regarding the modes of management, duct closure was achieved through catheter-based procedures in 70.3% of cases, while surgical intervention was utilized in 29.7% of patients, totaling 148 individuals .The successful occlusion rate was 96.7%, with only 5 patients (3.3%) requiring a second closure, none of whom experienced serious complications. Patients who experienced spontaneous closure accounted for 37.2% of cases, with a median age of 220 days(range: 30-6,589). Additionally, a significant association was observed between a PDA size of ≤ 3 mm(in comparison to sizes >3 mm) and spontaneous closure, exhibiting an unadjusted odds ratio(95% CI) of 5(2.05-12.49).
- Conclusion** : In the natural history of PDA, spontaneous closure was observed in 37.2% of cases, particularly associated with a mean PDA size smaller than that in the clinical follow-up group. A PDA size of ≤ 3 mm could serve as a predictor for subsequent spontaneous closure, displaying an odds ratio of 5. The choice of management modalities relies on clinical manifestations. If duct closure becomes necessary, the decision-making process for surgical or catheter-based intervention depends on several factors including PDA type, age, body size, clinical status, and parental acceptance. Both procedures demonstrated good outcomes and a high occlusion rate without serious complications.
- Keywords** : Patent Ductus Arteriosus, natural history, outcomes of treatment.

หลักการและเหตุผล

Patent ductus arteriosus (PDA) หรือเส้นเลือดหัวใจเกินคือ การคงอยู่ของเส้นเลือด ductus arteriosus (DA) ซึ่งเชื่อมระหว่าง pulmonary artery (PA) และส่วนต้นของ descending aorta (DAO)⁽¹⁻⁵⁾ เป็นเส้นเลือดที่จำเป็นใน fetal circulation โดยปกติเมื่อทารกคลอดเลือดจะไหลผ่านปอดแทน DA และระดับ prostaglandins จาการลดลง ทำให้ DA หดตัวและการที่มีระดับ oxygen ในเลือดที่สูงขึ้น DA ก็ะหดตัวเกิด functional closure และฝ่อปิดไปเป็น ligamentum arteriosum เกิด anatomical closure ภายใประยะเวลา 2-3 สัปดาห์⁽²⁾ ถ้า DA ไม่ปิด จะทำให้เลือดบางส่วนไหลจาก aorta กลับมายัง PA ทำให้อัตราส่วนปริมาตรเลือดในร่างกายที่ไหลไปปอด (pulmonary blood flow) มากกว่าไปเลี้ยงร่างกาย (systemic blood flow) เกิดเลือดไปปอดมากและกลับสู่หัวใจห้องบนซ้ายมากกว่าปกติและมีอาการหัวใจวายได้ อุบัติการณ์ของ PDA เฉลี่ย 0.8 คน ต่อทารกแรกเกิดมีชีพ 1,000 คน โดยพบได้ร้อยละ 5-10 เป็นอันดับที่ 2 ถึง 4 ในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ซึ่งขึ้นกับวิธีการและกลุ่มในการศึกษา⁽⁶⁻⁹⁾ เมื่อแพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะมี PDA เช่นจากประวัติแม่มีการใช้ยากันชักหรือติดเชื้อหัดเยอรมันระหว่างตั้งครรภ์เป็นเด็กคลอดก่อนกำหนดหรือเด็กกลุ่มที่มีความผิดปกติทางโครโมโซมที่มีโอกาสพบโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดร่วมด้วยมาก^(10,11) และจากการตรวจร่างกายทางหัวใจที่พบเสียงฟู่ (murmur) ร่วมกับคลำชีพจรได้แรงแบบ bounding pulse มีข้อบ่งชี้ในการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจความถี่สูง (echocardiogram) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและหาว่าไม่มีความผิดปกติอื่นร่วมด้วย (isolated PDA) อีกทั้งใช้ประเมินเป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาด้วย

การดำเนินของโรค (natural history) ผู้ป่วย PDA มีโอกาสที่จะปิดได้เอง (spontaneous closure) หรือ ไม่ปิดเลย โดยหลังอายุ 3 เดือนอัตราการปิดน้อยกว่าร้อยละ 0.6 ต่อปี มีโอกาสเกิด Infective arteritis ประมาณร้อยละ 0.45-1 ต่อปี อาจเกิดเป็น aneurysm ได้สูงถึงร้อยละ 8 มี calcification ได้ถึงร้อยละ 1.5 ซึ่ง

เพิ่มความเสี่ยงต่อการแตกขณะรับการรักษาด้วยการผ่าตัดผูกได้ และในรายที่ PDA มีขนาดใหญ่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการปิดจะมีโอกาสเกิด pulmonary vascular obstructive disease (PVOD) และ Eisenmenger's syndrome ได้⁽¹²⁾

การรักษาผู้ป่วย PDA ควรปิดเส้นเลือดทุกราย เพราะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่จะตามมา แต่ความเร่งด่วนพิจารณาตามอาการและโอกาสในการที่จะปิดเอง ซึ่งขึ้นกับอายุครรภ์และอายุหลังคลอดถ้าเป็นเด็กคลอดก่อนกำหนด มักจะตอบสนองต่อการใช้ยาปิด (medical closure) จึงมักพิจารณาใช้ยาปิดก่อน ส่วนผู้ป่วยคลอดครบกำหนด มักไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาปิด ในรายที่มีอาการหัวใจล้มเหลวจะมีการรักษาด้วยการจำกัณน้ำ การใช้ยาขับปัสสาวะและยาช่วยการบีบตัวของหัวใจ มักทำให้อาการดีขึ้น ถ้ายังไม่ดีขึ้น อาจต้องพิจารณารักษาโดยการปิดด้วยการผ่าตัดหรือใช้อุปกรณ์ปิด ซึ่งการผ่าตัดปิดสามารถทำได้ในทุกกลุ่มอายุ แต่ถ้าสามารถรักษาประคับประคองได้อาจรอให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวที่เหมาะสมในการปิดด้วยอุปกรณ์ผ่านทางสายสวนหัวใจจากเส้นเลือดที่ขาหนีบได้ (catheterized device closure)⁽¹³⁻¹⁵⁾ ซึ่งวิธีการนี้ในปัจจุบันได้เข้ามามีบทบาทมากในการทดแทนการผ่าตัด เนื่องจากลดความเสี่ยงจากการผ่าตัดลดระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลและผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็ว⁽¹⁶⁾ ได้มีการศึกษาพบว่าผลการปิดทั้ง 2 วิธีมีประสิทธิภาพได้ผลดีเท่าๆ กัน แต่การเปรียบเทียบประสิทธิผลกับความคุ้มค่า (cost effectiveness) ขึ้นกับปัจจัยที่นำมาศึกษา⁽¹⁷⁻²⁰⁾ ดังนั้นการจะเลือกใช้วิธีใดในการรักษาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ ลักษณะเส้นเลือดและตัวของผู้ป่วยรวมทั้งการเลือกของญาติด้วย

เดิมที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์มีการปิด PDA โดยการผ่าตัดวิธีเดียว จนกระทั่งมีห้องสวนหัวใจและหลอดเลือด (Cardiac Catheterization Laboratory) ซึ่งพร้อมกับการได้รับการประกาศแต่งตั้งให้เป็นศูนย์ความเป็นเลิศด้านหัวใจ (cardiac excellence center) ในปีพ.ศ.2548 จึงเริ่มการรักษา PDA ผ่านการสวนหัวใจตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา ผู้ป่วยจึงไม่ต้องรอคิวผ่าตัดนานและมีทางเลือกในการพิจารณาวิธีให้การรักษาคัดเส้นเลือด

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบข้อมูลพื้นฐานและการดำเนินของโรคของผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด PDA
2. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการปิดเองของ PDA (spontaneous closure)
3. เพื่อทราบอัตราส่วนและผลลัพธ์ของการรักษาด้วยวิธีการต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษา

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study)

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา ผู้ป่วยในคลินิกโรคหัวใจเด็กของศูนย์ความเป็นเลิศด้านหัวใจโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ที่ได้รับการวินิจฉัย PDA ตาม ICD-10 รหัส Q250 ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2557 (10 ปีแรกหลังได้รับการแต่งตั้งเป็น cardiac excellence center)

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากการทำ echocardiogram ว่าเป็น PDA ชนิดเดียว โดยไม่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดอื่นร่วมด้วยและอายุที่วินิจฉัยครั้งแรกน้อยกว่า 15 ปี

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) ผู้ป่วยที่ PDA ปิดภายในช่วง neonatal period อายุไม่เกิน 28 วัน

วิธีทำการศึกษา รวบรวมข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลการดูแลรักษาตลอดจนการดำเนินของโรคของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลทางเวชระเบียนของโรงพยาบาลหลังได้รับการวินิจฉัยเป็นระยะเวลา 5 ปี ซึ่งเป็นช่วงที่พิจารณาให้การรักษาคัดเส้นเลือดทั้งการผ่าตัดและใช้อุปกรณ์ปิด

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทางคลินิก วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงปกติ และใช้ค่ามัธยฐาน (median) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงไม่ปกติ ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) และข้อมูลเชิงคุณภาพรายงานเป็นร้อยละหรือความถี่ วิเคราะห์ความแตกต่างโดยใช้ Student t-test หาความสัมพันธ์ความเสี่ยงเป็น odds ratio (OR), p-value และ 95% confidence interval (CI) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 26

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม วิจัยนี้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ รหัสโครงการ 093/64 R

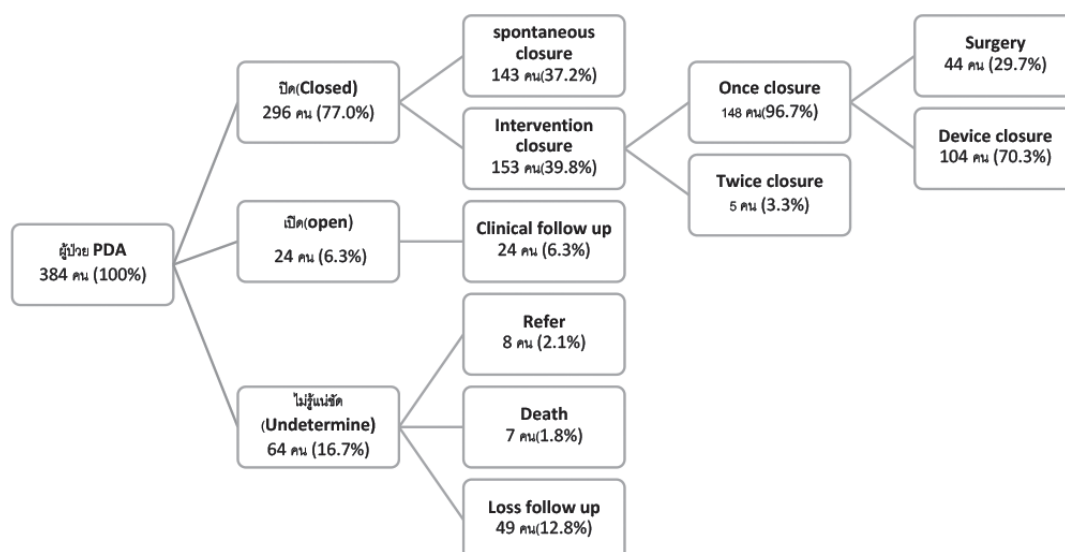
ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีจำนวน 384 คน โดยคัดผู้ป่วยที่ PDA ปิดได้เองและเข้าปิดได้ภายใน 28 วันออก พบว่าเป็นผู้หญิง 227 คน (ร้อยละ 59.1) คิดเป็นอัตราส่วนหญิงต่อชายเท่ากับ 1.5 : 1 ผู้ป่วยมีภูมิลำเนาในจังหวัดอุบลราชธานีมากที่สุด (ร้อยละ 60.2) อายุในการวินิจฉัยมีอายุ 1 วันถึง 14 ปี (median = 30 วัน) และวินิจฉัยภายในอายุไม่เกิน 1 เดือนมากที่สุด (ร้อยละ 49.7) โดยสงสัยจากการตรวจพบว่ามีเสียงฟู่ (murmur) ร้อยละ 97.4 และจากการคัดกรองร้อยละ 2.6 (silent PDA) มีอาการหัวใจล้มเหลวร้อยละ 54.9 มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัย 1.0-12.0 มิลลิเมตร (mean $\pm$ SD = 3.6 ± 1.8) และมี associated chromosome anomaly เป็นกลุ่มอาการดาวน์ ร้อยละ 96.7 และ Trisomy 18 ร้อยละ 3.3 (ตารางที่ 1) และสามารถแบ่งผู้ป่วยที่ทำการรักษา (แผนภูมิที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย PDA (n=384)

Characteristics	ภูมิภาค			Total
	อุบลราชธานี	นอกจังหวัด อุบลราชธานี	ประเทศลาว	
Age of diagnosis (day), n (%)				
0-30	137	49	5	191 (49.7%)
> 30-365	49	46	3	98 (25.6%)
> 365	45	47	3	95 (24.7%)
Total, n (%)	231 (60.2%)	142 (37.0%)	11 (2.8%)	384 (100%)
Median (min-max)				30 (1-5,232)
Sex, n(%)				
Female				227 (59.1%)
Male				157 (40.9%)
Female : Male ratio				1.5 : 1
Clinical feature, n (%)				
Murmur				374 (97.4%)
Silent PDA (CHD screening)				10 (2.6%)
Congestive heart failure (Hemodynamic significant shunt)				211 (54.9%)
Size at diagnosis (mm)				
Min-Max				1.0-12.0
Mean $\pm$ SD				3.6 $\pm$ 1.8
Associated chromosome anomaly, n (%)				60 (15.6%)
Down syndrome				58 (96.7%)*
Trisomy 18				2 (3.3%)*

*percentage within group



แผนภูมิที่ 1 Flow chart study แสดงข้อมูลของผู้ป่วย PDA เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

จากแผนภูมิที่ 1 แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามสถานะของ ductus arteriosus(DA) เป็นปิด (closed) เปิด (open) และไม่รู้แน่ชัดเนื่องจากประเมินสถานะ DA ไม่ได้ (Undetermine) และแบ่งตามสถานะของผู้ป่วยเป็น 6 กลุ่มคือ

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่เส้นเลือดปิดได้เอง (Spontaneous closure) มี 143 คน (ร้อยละ 37.2) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 2.6 ± 1.1 มิลลิเมตร

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ได้รับการปิดเส้นเลือด (Intervention closure) มี 153 คน (ร้อยละ 39.8) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 4.6 ± 1.8 มิลลิเมตร โดยปิดสำเร็จในครั้งเดียว 148 คน (ร้อยละ 96.7) เป็นการผ่าตัดปิด (Surgery) 44 คน (ร้อยละ 29.7) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 4.4 ± 2.1 มิลลิเมตร ใช้อุปกรณ์ปิด (PDA device closure) 104 คน (ร้อยละ 70.3) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 4.6 ± 1.7 มิลลิเมตร ต้องปิด 2 ครั้ง (Twice closure) 5 คน (ร้อยละ 3.3) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัย เฉลี่ย 6.4 ± 2.5 มิลลิเมตร

กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่ต้องติดตามดูอาการต่อเนื่อง (Clinical follow up) เนื่องจาก DA ยังไม่ปิดและยังไม่ประสงค์รับการปิด มี 24 คน (ร้อยละ 6.3) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 3.9 ± 1.6 มิลลิเมตร

กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่อื่น (Refer) มี 8 คน (ร้อยละ 2.1) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 3.2 ± 1.9 มิลลิเมตร

กลุ่มที่ 5 ผู้ป่วยที่เสียชีวิต (Death) มี 7 คน (ร้อยละ 1.8) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 3.4 ± 1.6 มิลลิเมตร

กลุ่มที่ 6 ผู้ป่วยที่ขาดการรักษาต่อเนื่องไม่มาตามนัด (Loss follow up) มี 49 คน (ร้อยละ 12.8) มีขนาด PDA เมื่อวินิจฉัยเฉลี่ย 3.2 ± 1.7 มิลลิเมตร

รายละเอียดข้อมูลผู้ป่วยตามสถานะของ DA และสถานะของผู้ป่วยจากการศึกษา (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลผู้ป่วยตามสถานะของ DA และสถานะของผู้ป่วยจากการศึกษา

Status		Number (%)	PDA size at diagnosis(mm) (mean $\pm$ SD)	p-value* (significant < 0.05)
DA	Patient			
Closed		296 (77%)		
	Spontaneous closure	143 (37.2%)	2.6 ± 1.1	<0.001
	Intervention closure	153 (39.8%)	4.6 ± 1.8	
	Twice closure	5 (3.3%) [†]	6.4 ± 2.5	
	Once closure	148 (96.7%) [†]	4.6 ± 1.8	0.028
	Device	104 (70.3%) [‡]	4.6 ± 1.7	
Open	Surgery	44 (29.7%) [‡]	4.4 ± 2.1	0.390
	Clinical follow up	24 (6.3%)	3.9 ± 1.6	
Undetermine		64 (16.7%)		
	Refer	8 (2.1%)	3.2 ± 1.9	0.487
	Death	7 (1.8%)	3.4 ± 1.6	
	Loss follow up	49 (12.8%)	3.2 ± 1.7	
Total		384 (100%)	3.6 ± 1.8	

*p-value of mean PDA size at diagnosis, †, ‡percentage within group

สำหรับผู้ป่วยที่เส้นเลือดปิดได้เอง (spontaneous closure) เมื่อนำระยะเวลาที่ใช้ในการปิดมาคิดเป็นช่วง ระยะเวลาหลังการวินิจฉัยครั้งแรกจากปีที่ได้รับการวินิจฉัย (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลผู้ป่วยสถานะ spontaneous closure

Duration of closure (after first diagnosis)	Total=143 (number (%))	Age of closure(day) (median (min-max))	PDA size at diagnosis(mm) (mean $\pm$ SD)	p-value (significant < 0.05)
0-1 year	90 (62.9%)	142.5 (30-1,238)	2.5 $\pm$ 0.9	
>1-2 year	26 (18.2%)	509 (392-5,192)	2.9 $\pm$ 1.3	
>2-3 year	12 (8.4%)	890.5 (746-1,656)	2.5 $\pm$ 0.7	
>3-4 year	10 (7.0%)	1,362.5 (39-6,589)	2.9 $\pm$ 2.1	
>4-5 year	5 (3.5%)	1,703 (1,567-2,326)	2.8 $\pm$ 1.6	
Total (%)	143 (100%)	220 (30-6,589)	2.6 $\pm$ 1.1	0.251*

*one-way ANOVA test of mean PDA size at diagnosis

สำหรับผู้ป่วยที่เส้นเลือดปิดตัวเอง (Spontaneous closure) ผู้ป่วยที่เส้นเลือดยังไม่ปิดต้องนัดติดตามต่อเนื่อง (Clinical follow up) และผู้ป่วยที่ได้รับการปิดเส้นเลือด (Intervention closure) เมื่อนำข้อมูลมาเปรียบเทียบได้ (ตารางที่ 4)

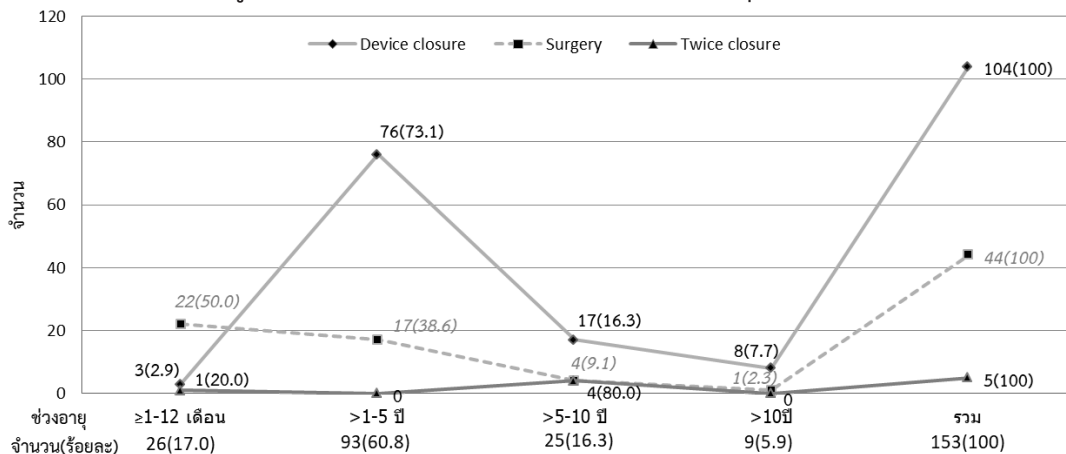
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยสถานะ spontaneous closure กับ clinical follow up และ Once closure กับ Twice closure

Characteristics	Spontaneous closure	Clinical follow up	Intervention closure		p-value [†]
			Once	Twice	
Number, n(%)	143 (37.2%)	24 (6.3%)	148 (38.5%)	5 (1.3%)	
Female sex, n(%)	81 (56.6 %)*	12 (50.0%)*	93 (62.8%)*	4 (80.0%)*	
Age of diagnosis (day)	7 (1-5,232)	47 (1-2,477)			0.217
Age of closure (day)	220 (30-6,589)		917 (30-5,289)	1641 (266-3016)	0.966
PDA size at diagnosis (mm)	2.6 $\pm$ 1.1	3.9 $\pm$ 1.6	4.6 $\pm$ 1.8	6.4 $\pm$ 2.5	<0.001 $\pm$ 0.028

median (min-max), men $\pm$ SD, *percentage with group, [†]p-value significant < 0.05, $\pm$ odds ratio of PDA size at diagnosis $\leq$ 3 มิลลิเมตร = 0.06 (95%CI = 2.05-12.49)

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลรักษาด้วยการปิดเส้นเลือดโดยการผ่าตัดหรือใช้อุปกรณ์ปิดแบ่งตามช่วงอายุที่ได้รับการปิดดังนี้ ช่วงอายุ 1 เดือนถึง 1 ปี มีจำนวน 26 คน (ร้อยละ 17) ช่วงมากกว่า 1 ปี ถึง 5 ปีมี 93 คน (ร้อยละ 60.8) ช่วงมากกว่า 5 ปีถึง 10 ปีมี 25 คน (ร้อยละ 16.3) ช่วงมากกว่า 10 ปีมี 9 คน (ร้อยละ 5.9) (แผนภูมิที่ 2)

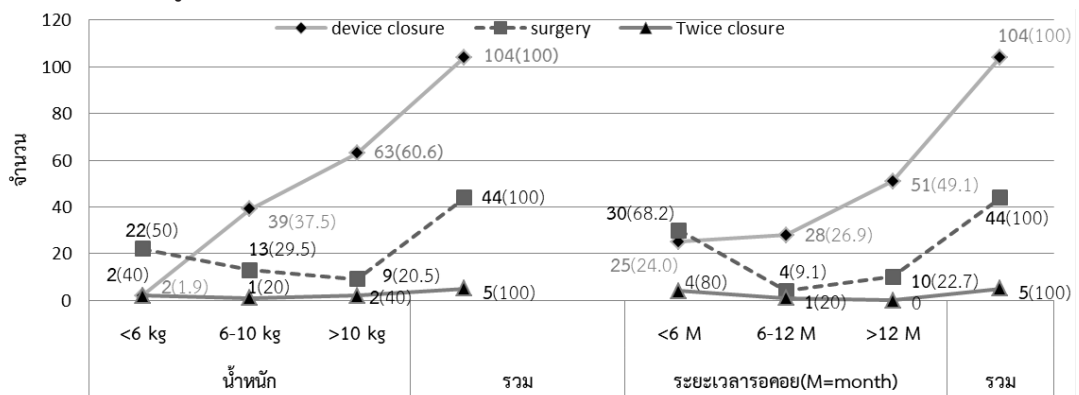
จำนวนผู้ป่วย(ร้อยละ) ที่ได้รับการปิด PDA จำแนกตามช่วงอายุและวิธีการรักษา



แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนและอัตราส่วนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาปิด PDA แบ่งตามช่วงอายุและวิธีการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการปิดเส้นเลือด เวลาตั้งแต่การวินิจฉัยจนได้รับการปิดเส้นเลือด (ระยะเมื่อแบ่งตามวิธีการรักษา ช่วงน้ำหนักตัวและช่วงระยะเวลารอคอย) (แผนภูมิที่ 3)

จำนวนผู้ป่วย(ร้อยละ) ที่ได้รับการปิด PDA จำแนกตามวิธีการ น้ำหนักและระยะเวลารอคอย



แผนภูมิที่ 3 แสดงจำนวนและอัตราส่วนร้อยละแบ่งตามวิธีการรักษา ช่วงน้ำหนักและระยะเวลารอคอยหลังการวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่ต้องติดตามดูอาการต่อเนื่อง เนื่องจาก DA ยังไม่ปิดและยังไม่ประสงค์รับการปิดมี 24 คน (ร้อยละ 6.3) บางรายอยู่กับญาติ บางรายบิดา-มารดา ยังไม่ตัดสินใจในการที่จะทำการผ่าตัดหรือใส่อุปกรณ์ บางรายมีขนาดเส้นเลือด ductus เล็กมาก ไม่มีอาการของหัวใจล้มเหลวจึงไม่ต้องเข้าในการรักษาอาการ หลังจากอธิบายการดำเนินของโรคแล้วญาติจึงตัดสินใจเลือกการมาติดตามดูอาการตามนัดไม่ตัดสินใจปิดเส้นเลือด

ผู้ป่วยที่ถูกส่งตัวไปรับการรักษาที่อื่นมี 8 คน (ร้อยละ 2.1) โดยส่งไปทำ intervention 5 คน (ร้อยละ 62.5) ด้วยเหตุผลขนาดตัวเล็กและเป็นความประสงค์ของญาติ และขอกลับมารับรักษาต่อตามภูมิลำเนา 3 ราย (ร้อยละ 37.5)

ผู้ป่วยที่เสียชีวิตมี 7 คน (ร้อยละ 1.8) มีอายุเฉลี่ย 131 วัน (37-248) ได้รับการดูแลรักษาเฉลี่ย 106 วัน (2-240) ส่วนใหญ่จากการติดเชื้อที่ปอดและกระแสเลือด โดย 6 รายมีอาการหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยทำให้มีอาการ

ทางปอดรุนแรง อีก 1 ราย เสียชีวิตเพราะติดเชื้อในกระแสเลือดหลังผ่าตัดระบบอื่น

ผู้ป่วยไม่มารับการรักษาต่อมี 49 คน (ร้อยละ 12.8) ส่วนใหญ่ 39 คน (ร้อยละ 79.6) จะไม่มาภายใน 1 ปีแรก และมักจะเป็นกลุ่มที่มีขนาด PDA เล็ก บางรายมีโรคทางระบบอื่นที่จำเป็นต้องดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยได้รับการนัดหลายระบบในวันที่ไม่ตรงกันทำให้ไม่สะดวกในการมาตรวจตามนัดในทุกะบบแล้วขาดนัดในที่สุด ผู้ป่วยที่ loss follow up นี้ ส่วนใหญ่ไม่มีข้อมูลว่ายังมีชีวิตอยู่หรือไม่ อาจเป็นผู้ป่วยที่มีอาการมากและเสียชีวิตที่อื่น ทำให้จำนวนผู้ป่วยไม่มาตามนัดมากขึ้น แต่ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตน้อยลง

ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาในการคุมอาการหัวใจล้มเหลว มี 211 คน (ร้อยละ 54.9) เนื่องจากมี hemodynamic significant shunt ผ่าน PDA โดยให้ยาตลอดจนสิ้นสุดการศึกษาร้อยละ 44.7 อยู่ในกลุ่มที่จำเป็นต้องปิดเส้นเลือดเป็นส่วนใหญ่และมีร้อยละ 10.2 ให้ยาเป็นบางช่วงเพราะอาการดีขึ้นส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มที่มีการปิดเส้นเลือดได้เอง กลุ่มที่ไม่ต้องใช้ยามีร้อยละ 45.1 จะเป็นกลุ่มที่มีเส้นเลือดปิดได้เองเป็นส่วนใหญ่แต่ถ้าเป็นกลุ่มที่ได้รับการปิดเส้นเลือดจะปิดจากเหตุผลด้านความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนอย่างอื่นมากกว่าอาการของหัวใจล้มเหลว

อภิปรายผล

ในการศึกษานี้มีเฉพาะผู้ป่วย PDA (isolated PDA) โดยผู้ศึกษาต้องการทราบการดำเนินของโรคภายหลังช่วงที่มี anatomical closure ตามปกติภายในอายุ 2-3 สัปดาห์แล้ว จึงคัดทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนดที่มักจะใช้ยาปิดก่อนได้และผู้ป่วยที่สามารถปิดได้เองก่อนอายุ 28 วันออกไป จากการศึกษาพบว่าเพศหญิงมากกว่าชาย ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่น ผู้ป่วยที่วินิจฉัยได้ภายในช่วงอายุน้อยๆ ส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดอุบลราชธานี เนื่องจากมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและมีความพร้อมในการส่งตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่อง echocardiogram โดยส่วนใหญ่สงสัยว่ามี PDA จากการตรวจร่างกายพบเสียงฟู่หรือมีอาการและ

อาการแสดงของหัวใจล้มเหลว มีส่วนน้อยที่ตรวจพบจากการส่งตรวจคัดกรอง เนื่องจากเป็นกลุ่มอาการทางโครโมโซม ดังนั้นจะเห็นได้ว่าความสามารถในการวินิจฉัยเร็วหรือช้าแพทย์ที่ดูแลเริ่มแรกมีส่วนสำคัญด้วย

ผู้ป่วยที่ PDA สามารถปิดได้เอง (spontaneous closure) มีร้อยละ 37.2 ซึ่งมากกว่าผลการศึกษาของจิรณัฐ พวงแก้ว⁽²¹⁾ ที่ศึกษาผลการรักษาของโรคเส้นเลือดหัวใจเกินในโรงพยาบาลหัวหินในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดไม่เขียว พบว่ามีการปิดเองของ PDA ร้อยละ 25.4 แม้ไม่ได้เป็นการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วย PDA อย่างเดียวทั้งหมดแต่ผู้ศึกษาเปรียบเทียบเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการปิดเองของเส้นเลือดเท่านั้น ผู้ป่วยที่ PDA ปิดได้เองนี้มีขนาดตอนวินิจฉัยเฉลี่ย 2.6 ± 1.1 มิลลิเมตร ซึ่งมีขนาดเล็กกว่ากลุ่มที่ต้องได้รับการปิด (4.6 ± 1.8 มิลลิเมตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) ทำให้สรุปได้ว่าระหว่างกลุ่มที่ปิดได้เองกับที่ต้องให้การรักษามีปัจจัยทางด้านขนาดเป็นสำคัญที่ทำให้เกิดอาการหรือมีความแรงต่อนในการพิจารณาให้การรักษา ซึ่งการปิดได้เองนี้พบว่ามากที่สุดในช่วง 1 ปีแรกหลังการติดตามผู้ป่วย (ร้อยละ 62.9) และน้อยสุดในช่วงปีที่ 5 (ร้อยละ 3.5) เมื่อดูค่ามัธยฐานของอายุที่ปิดในแต่ละช่วงจะพบว่ากลุ่มที่ใช้เวลาปิดในช่วงปีแรกจะมีค่าเฉลี่ยอายุน้อยกว่า 1 ปี (median = 142.5 วัน (30-1,238)) และกลุ่มที่ใช้เวลาปิดมากขึ้นก็จะมีค่ามัธยฐานของอายุมากขึ้นบ่งชี้ว่าผู้ป่วยอายุน้อยมีโอกาสปิดเองมากกว่าและเร็วกว่า แต่เมื่อเปรียบเทียบขนาด PDA เฉลี่ยเมื่อแรกรับโดยใช้ one-way ANOVA test แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของขนาดต่อระยะเวลาการปิด ($p\text{-value} = 0.251$) จึงคิดว่าในกลุ่มที่ปิดเองปัจจัยด้านขนาดไม่ได้มีผลในการที่จะปิดเร็วหรือช้าเพียงอย่างเดียว ยังมีปัจจัยอื่นร่วมด้วยอีกในช่วงเวลาของการปิดอย่างเช่น ชนิดและความยาวของเส้นเลือดตามการแบ่งของ Krichenko A. และคณะ⁽²²⁾ ซึ่งในการศึกษานี้ ไม่มีข้อมูลที่จะนำมาศึกษาได้อย่างครบถ้วน แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ อายุที่ PDA ปิดเองอาจจะไม่ใช่อายุที่ปิดจริง อาจจะปิดหลังจากมาตรวจครั้งก่อนแล้วมาสงสัยว่าปิดและได้รับการตรวจยืนยัน เมื่อมาตรวจตามนัดในเวลา 3 เดือนต่อมาตามการนัด

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เส้นเลือดปิดเองกับยังไม่ปิดซึ่งมีค่าเฉลี่ยของขนาดเส้นเลือด 2.6 ± 1.1 กับ 3.9 ± 1.6 ตามลำดับ พบว่าเมื่อหา Odds ratio ของขนาด PDA ≤ 3 มิลลิเมตร กับ > 3 มิลลิเมตร พบว่า = 5.06 (95%CI = 2.05-12.49) ซึ่งแสดงว่า PDA ขนาด ≤ 3 มิลลิเมตร มีโอกาสที่จะปิดเองมากเป็น 5.06 เท่าของ PDA > 3 มิลลิเมตร

ผู้ป่วยได้รับการปิด PDA มีอัตราการปิดสำเร็จโดยรวมร้อยละ 96.7 ไม่แตกต่างกับการศึกษาของ El-Said HG และคณะ⁽²³⁾ ใน multicenter case series ที่พบว่ามี complete occlusion rate ในการใช้อุปกรณ์ปิดร้อยละ 97-99 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของ สรวิชัย พงศ์พิทยุตม์⁽²⁴⁾ ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ที่พบว่าการใช้อุปกรณ์ปิดมี complete occlusion rate ร้อยละ 83 แต่น้อยกว่าการศึกษาของ จิรณัฐ พวงแก้ว⁽²¹⁾ ในโรงพยาบาลหัวหิน ที่พบว่าไม่มีการรั่วเลยในการปิดทั้งสองวิธี การปิดเส้นเลือดพบว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงทั้งระหว่างและหลังทำ ซึ่งการใช้อุปกรณ์ปิดนี้มักทำอยู่ในช่วงอายุ 1-5 ปีมากที่สุด (ร้อยละ 73.1) เนื่องจากเป็นช่วงอายุที่มีขนาดร่างกายและน้ำหนักเหมาะสมในการทำด้วยวิธีนี้ เนื่องจากข้อจำกัดของการปิด PDA ด้วยการสวนหัวใจผ่านเส้นเลือดในผู้ป่วยมีขนาดเล็ก การผ่าตัดผูกปิดจึงเป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยการผ่าตัดพบช่วงอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 1 ปีมีจำนวนและสัดส่วนมากที่สุด (ร้อยละ 50) และมีระยะเวลารอทำการผ่าตัดหลังการวินิจฉัยน้อยกว่า 6 เดือนเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 68.2) ทั้งนี้เนื่องจากคนไข้กลุ่มนี้มีข้อบ่งชี้เช่นมีอาการหอบเหนื่อยจากทั้งภาวะทางปอดและหัวใจล้มเหลว มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้เครื่องช่วยหายใจ เช่น มีลมในช่องเยื่อหุ้มปอด มีการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างจากเชื้อในโรงพยาบาลเป็นต้น ข้อพิจารณาข้ออื่น ๆ อีก คือมีภาวะการเจริญเติบโตช้า เลี้ยงไม่โตทำให้น้ำหนักไม่ถึงเกณฑ์ในการที่จะเลือกใช้อุปกรณ์ปิด และที่สำคัญคือไม่สามารถควบคุมภาวะหัวใจล้มเหลวด้วยยาได้ ข้อบ่งชี้ที่กล่าวมาจำเป็นต้องส่งปรึกษาเพื่อผ่าตัดผูกเส้นเลือดไม่สามารถรอได้ ส่วนในช่วงอายุที่มากขึ้นจะขึ้นกับการตัดสินใจที่จะเลือกวิธีการรักษาของพ่อ แม่ ของผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่

ผู้ป่วยที่ต้องปิด 2 ครั้ง เนื่องจากยังคงมีการรั่วหลังปิดนานเกิน 6 เดือนพ้นช่วงระยะเวลาที่อุปกรณ์จะมี endothelialization แล้ว เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด 4 ราย (ร้อยละ 80) ใช้อุปกรณ์ปิด 1 ราย (ร้อยละ 20) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Lam JY และคณะ⁽²⁵⁾ ที่พบว่าเจอใน catheter-based มากกว่าแต่ก็คิดว่าการศึกษาในช่วงเวลาที่กว้างมากกว่า 20 ปี อาจไม่แสดงถึงผลลัพธ์ที่แท้จริงในปัจจุบัน เนื่องจากมีการพัฒนาทั้งวัสดุและวิธีการทำ ผู้ป่วยที่ทำ 2 ครั้งมีค่าเฉลี่ยของขนาด PDA มากกว่าผู้ที่ทำเพียงครั้งเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ($6.4 \pm 2.51 / 4.57 \pm 1.79$, p-value = 0.028) ส่วนค่าเฉลี่ยของอายุที่ทำไม่มีความแตกต่าง (p-value = 0.966) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปิดด้วยอุปกรณ์ พบว่ามีการยื่นเข้าไปในเส้นเลือดแดงใหญ่แต่ไม่มีการขัดขวาง 3 ราย มีการรั่วของ mitral valve (MV) 2 ราย aortic valve (AV) 5 ราย และเมื่อตรวจ echocardiogram ซ้ำหลังทำ 6 เดือนพบว่า การรั่วของ MV หายไปแต่ยังคงมี AV รั่ว 4 ราย แต่ไม่รุนแรง (trivial) ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา ทั้งนี้ไม่พบว่ามีอาการหลุดของอุปกรณ์และถ้าปิดสำเร็จแล้วไม่มีการรั่วหรือเปิดใหม่ของเส้นเลือด (recanalculize) ไม่มีการติดเชื้อที่อุปกรณ์ ส่วนผู้ที่ได้รับการผ่าตัดไม่มีการแทรกซ้อนใดๆ

สรุป

การดำเนินโรคของผู้ป่วย PDA มีทั้งปิดได้เองและไม่ปิด โดยพบว่าหากขนาดน้อยกว่า 3 มิลลิเมตรจะมีโอกาสปิดได้เองเพิ่มเป็น 5 เท่าเมื่อเทียบกับขนาดมากกว่า 3 มิลลิเมตร กลุ่มไม่ปิดที่ได้รับการปิด ในกลุ่มที่ผ่าตัดมักเป็นผู้ป่วยที่มีอายุและน้ำหนักตัวน้อยที่มีอาการของหัวใจล้มเหลว ไม่สามารถควบคุมอาการโดยการให้ยา มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เมื่อมีการเจ็บป่วย ดังจะเห็นได้จากกลุ่มที่เสียชีวิต จึงไม่สามารถรอให้มีน้ำหนักตัวที่สามารถให้การรักษาโดยวิธีการใส่อุปกรณ์ปิดได้ การรักษาทั้งสองวิธีได้ผลดี มีอัตราการปิดสำเร็จสูงและไม่มีความเสี่ยงที่รุนแรง ซึ่งข้อมูลจากการศึกษานี้เอาไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยในด้านติดตามดูแลรักษา การให้คำแนะนำการดำเนินของโรค ระยะเวลาในการวางแผนปิดเส้นเลือด การเลือกวิธีการดูแลรักษา รวมไปถึงการพยากรณ์โรคได้

ข้อเสนอแนะ

ระยะเวลาในการศึกษาครั้งนี้เพียงแค่ 5 ปี อาจยังไม่เพียงพอที่จะพบการดำเนินของโรคในรูปแบบที่รุนแรงเช่นมี PVOD, Eisenmenger หรือภาวะแทรกซ้อนอื่นเช่น aneurysm, calcification ซึ่งมักจะพบในวัยผู้ใหญ่ (adult CHD) ควรต้องใช้ระยะเวลาศึกษานานกว่านี้ สำหรับผู้ป่วยที่ loss follow up ควรมีการประสานและเชื่อมโยงข้อมูลโดยผ่านเครือข่ายระบบบริการสุขภาพ (service plan) ในการติดตามผู้ป่วย การมีระบบให้คำปรึกษาและรักษาผ่านทาง telemedicine จะช่วยลดการส่งตัวเข้ามาโดยไม่จำเป็น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการขาดนัดได้เนื่องจากความยุ่งยากในการเดินทางในการศึกษาครั้งนี้ ไม่รวมผู้ป่วยทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนดซึ่งมีทางเลือกในการรักษาด้วยการใส่ยาปิดได้แต่ในทางปฏิบัติ หากต้องการวินิจฉัย PDA หรือ PDA with ductal dependent ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นควรต้องศึกษาข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006;114 (17):1873-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063.
2. Moore P, Brook MM. Patent ductus arteriosus and Aortopulmonary window. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. *Moss and Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2013 : 722-45.
3. Park MK. Left-to-right shunt lesions. In: Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners*. 5th. ed. Philadelphia : Mosby ; 2008 : 161-91.
4. Keane JFB, Fyler DC, Lock JE. Patent Ductus Arteriosus. In: Teele SA, editors. *Nadas' Pediatric Cardiology*. Philadelphia : Elsevier Inc. ; 1992 : 617-25.
5. Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Semin Perinatol* 2012;36 (2):146-53. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.025.
6. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890-900. doi: 10.1016/s0735-1097 (02)01886-7.
7. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008;153(6):807-13. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.059
8. Khongphatthanayothin A, Mungminsak S, Lertsupcharoen P, Chotivitayatarakorn P, Thisyakorn C. Congenital heart disease in Thai children: Classification based on the New England Regional Infant Cardiac Program. *Asean Heart J* 2001;8:1-5.
9. สุขุมล สิริพັນธนะ. โรคหัวใจในผู้ป่วยเด็ก. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2555;27(3):235-42.
10. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JJ, Perry LW . Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989;114(1):79-86. doi: 10.1016/s0022-3476 (89)80605-5.
11. Park SC, Mathews RA, Zuberbuhler JR, Rowe RD, Neches WH, Lenox CC. Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 1977;131(1):29-33. doi: 10.1001/archpedi. 1977.02120140031003.
12. Campbell M. Natural history of persistent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1968;30(1):4-13. doi: 10.1136/hrt.30.1.4.

13. อภิชัย คงพัฒนะโยธิน. โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด. ใน: อภิชัย คงพัฒนะโยธิน, พีระพัฒน์ มกรพงศ์, บรรณาธิการ. ภาวะวิกฤตทางหัวใจในเด็ก : รวมถึงการดูแลเด็กหลังผ่าตัดรักษาโรคหัวใจแต่กำเนิด. กรุงเทพฯ : อมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง ; 2551 : 1-32.
14. สุขุม อ้วนวานิช. Patent ductus arteriosus. ใน: สุขุม อ้วนวานิช, บรรณาธิการ. โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด. กรุงเทพฯ : โอเดียน อีสแตนท์ พริ้นติ้ง ; 2552 : 37-48.
15. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(22):2607-52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821b1f10.
16. Baruteau AE, Hascoët S, Baruteau J, Boudjemline Y, Lambert V, Angel CY, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: past, present and future. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(2):122-32. doi: 10.1016/j.acvd.2014.01.008.
17. Chen Z, Chen L, Wu L. Transcatheter amplatzer occlusion and surgical closure of patent ductus arteriosus: comparison of effectiveness and costs in a low-income country. *Pediatr Cardiol* 2009;30(6):781-5. doi: 10.1007/s00246-009-9440-3.
18. Zulqarnain A, Younas M, Waqar T, Beg A, Asma T, Baig MA. Comparison of effectiveness and cost of patent ductus arteriosus device occlusion versus surgical ligation of patent ductus arteriosus. *Pak J Med Sci* 2016;32(4):974-7. doi: 10.12669/pjms.324.10048.
19. Prieto LR, DeCamillo DM, Konrad DJ, Scalet-Longworth L, Latson LA. Comparison of cost and clinical outcome between transcatheter coil occlusion and surgical closure of isolated patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1998;101(6):1020-4. doi: 10.1542/peds.101.6.1020.
20. Dutta S, Mihailovic A, Benson L, Kantor PF, Fitzgerald PG, Walton JM, et al. Thoracoscopic ligation versus coil occlusion for patent ductus arteriosus: a matched cohort study of outcomes and cost. *Surg Endosc* 2008;22(7):1643-8. doi: 10.1007/s00464-007-9674-1.
21. จิรณัฐ พวงแก้ว. ผลการรักษาของเส้นเลือดหัวใจเกินในโรงพยาบาลหัวหิน. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2559;56(1):33-41.
22. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol* 1989;63(12):877-80. doi: 10.1016/0002-9149(89)90064-7.
23. El-Said HG, Bratincsak A, Foerster SR, Murphy JJ, Vincent J, Holzer R, et al. Safety of percutaneous patent ductus arteriosus closure: an unselected multicenter population experience. *J Am Heart Assoc* 2013;2(6):e000424. doi: 10.1161/JAHA.113.000424.
24. สรวินัย พงศ์พิทยุตม์. การรักษาโรคเส้นเลือดหัวใจเกินโดยการปิดด้วยอุปกรณ์ผ่านทางสายสวนหัวใจ. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2557;53(2):118-27.
25. Lam JY, Lopushinsky SR, Ma IWY, Dicke F, Brindle ME. Treatment Options for Pediatric Patent Ductus Arteriosus: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2015;148(3):784-93. doi: 10.1378/chest.14-2997.