

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

นพวรรณ พงศ์โสภา พ.บ., ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์), อ.ว. (กุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิด)

Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn at Suratthani Hospital

Abstract

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is one of the most serious conditions in infants resulting in a high mortality and morbidity. New alternative therapies for PPHN have been sought to improve survival and reduce morbidity. This study was a retrospective descriptive study. The objective was to determine the mortality and the outcome of infants with PPHN. Medical records of infants who diagnosed PPHN in Suratthani hospital between 1st January 2013 and 31st December 2016 were reviewed. A total 46 infants were diagnosed with PPHN during this period. The mean birth weight was 38.24 ± 1.95 weeks. Meconium aspiration syndrome was the most common associated condition with PPHN in this study(50%). Thirty-two infants (69.56%) were diagnosed PPHN within 24 hours after birth. Overall mortality rate was 71.74%. Low Apgar score at 1 and 5 minute was found in the non-survivor group compared to the survivor group but no statistically significant different. There was no statistically significant difference of vasodilator, inotropes and sedative drugs between the survivor and non-survivor group. The survivor group had significantly longer duration of mechanical ventilator and length of hospital stay than non-survivor group. There were 15.38% and 23.08% of survivor group were diagnosed chronic lung disease and neurodevelopmental impairment. In conclusion, mortality rate of PPHN in Suratthani hospital was remained high. The high risk infants should be take care closely to prevent PPHN. Inhaled nitric oxide therapy may be effectively to improve survival rate.

Noppawan Pongsopa M.D.
Department of Pediatrics
Suratthani Hospital
Muang, Suratthani 84000

วารสารวิชาการแพทย์ ;31
เขต 11 2560
Reg Med J 2017 : 49 - 59

Keywords : Infants, Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn

บทคัดย่อ

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดเป็นภาวะที่รุนแรง มีอัตราการเสียชีวิตสูงทารกที่รอดชีวิตยังพบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามมา ปัจจุบันมีวิทยาการด้านการรักษาเพิ่มมากขึ้นทำให้อัตรารอดชีวิตในทารกกลุ่มนี้เพิ่มขึ้น การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective descriptive study เพื่อศึกษาผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนของทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงโดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะความดันเลือดในปอดสูง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 พบทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูงจำนวน 46 ราย อายุครรภ์เฉลี่ย 38.24 ± 1.95 สัปดาห์ สาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้เกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงคือ Meconium aspiration syndrome (ร้อยละ 50) ทารก 32 ราย (ร้อยละ 69.56) ได้รับการวินิจฉัยภาวะนี้ในช่วงอายุ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิด อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 71.74 ทารกที่เสียชีวิตมีคะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นานี้อยกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตแต่ไม่มีนัยสำคัญ ทารกทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาที่ใช้ในการรักษาไม่ต่างกัน ทั้ง vasodilator, inotropes และ sedation ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจและจำนวนวันนอนโรงพยาบาลของกลุ่มที่รอดชีวิตนานกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบภาวะโรคปอดเรื้อรังร้อยละ 15.38 และพัฒนาการล่าช้าไม่สมวัย ร้อยละ 23.08 ในทารกที่รอดชีวิต โดยสรุปทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่รักษาในโรงพยาบาล สุราษฎร์ธานียังมีอัตราเสียชีวิตสูง ดังนั้นการติดตามดูแลทารกกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูง รวมทั้งการนำก๊าซไนตริกออกไซด์มาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาอาจจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของทารกเพิ่มขึ้น

คำรหัส : ทารกแรกเกิด ความดันเลือดในปอดสูงในทารก

Original Articles

นิพนธ์ต้นฉบับ

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

บทนำ

ภาวะ persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) หรือภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด เป็นภาวะที่ความต้านทานและความดันหลอดเลือดแดงในปอดไม่ลดลงตามปกติหลังคลอด ทำให้เลือดที่จะไหลเวียนไปปอดไหลลัดไปทาง ductus arteriosus และ foramen ovale ทารกจะมีภาวะขาดออกซิเจน และมีโอกาสเสียชีวิตสูงอุบัติการณ์การเกิด 1:500 - 1:1,000 ของทารกเกิดมีชีพอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 4-33^{1,2} ทารกที่รอดชีวิตจากภาวะ PPHN มีพัฒนาการทางสมองล่าช้า ร้อยละ 26 มีการได้ยินผิดปกติร้อยละ 20-46³ โรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุนำไปสู่ภาวะ PPHN ที่พบบ่อยคือ ภาวะสุดสาลักข์เทาเข้าปอด (meconium aspiration syndrome) ปอดอักเสบ (congenital pneumonia) ไล่เลื่อนกระบังลม (congenital diaphragmatic hernia) ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด (birth asphyxia)⁴⁻⁶ ปัจจุบันวิทยาการด้านการ

รักษาภาวะ PPHN เพิ่มมากขึ้น มีการนำเครื่องช่วยหายใจชนิดความถี่สูง (high frequency ventilator) เครื่อง Extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) และการให้ยาขยายหลอดเลือดชนิดต่างๆ ได้แก่ inhaled nitric oxide (iNO), Iloprost (prostaglandin I2 analogue) sildenafil, milrinone (phosphodiesterase inhibitors) bosentan (endothelin receptors antagonist) มาใช้กันแพร่หลายมากขึ้น โดยเฉพาะ iNO ที่ปัจจุบันมีข้อมูลว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้แก่ทารกโดยเป้าหมายของการรักษาเพื่อลดแรงต้านทานของหลอดเลือดในปอด ให้เลือดไปเลี้ยงปอดมากขึ้นเกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจน ทำให้ทารกไม่เขียวและการรอดชีวิตสูงขึ้น^{2,7}

ปัจจุบันประเทศไทยรักษาทารกที่มีภาวะ PPHN ด้วยเครื่อง ECMO และ iNO ซึ่งมีประสิทธิภาพดี สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้แก่ทารกมากขึ้น แต่ยังคงจำกัดอยู่ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิหรือโรงพยาบาล

ศูนย์ขนาดใหญ่ เนื่องจากต้องให้บุคลากรที่มีความชำนาญ และค่าใช้จ่ายสูง โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีเป็นโรงพยาบาล ศูนย์ในภาคใต้ตอนบน ให้การดูแลรักษาทารกที่มีภาวะ ความดันเลือดในปอดสูงเฉลี่ย 15-20 รายต่อปีแต่ยังไม่มี การนำ iNO มาใช้ จึงได้นำยาขยายหลอดเลือดชนิดอื่น ได้แก่ illoprost, sildenafil และ milrinone มาใช้ร่วมกับการ รักษาแบบประคับประคอง ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษา ผลการรักษาภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี รวมถึงติดตามดูภาวะ แทรกซ้อนในทารกที่รอดชีวิต เพื่อนำผลการศึกษามา พัฒนาการดูแลทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบretrospective descriptive study ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) ที่เข้ารับการรักษ ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 46 ราย โดย ศึกษาจากเวชระเบียนที่บันทึกการวินิจฉัยด้วย ICD-10 รหัส P293 persistent fetal circulation และนำเวชระเบียนมา ทบทวนและคัดเลือกทารกตามเกณฑ์การวินิจฉัย PPHN ดังนี้

1. มีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) หอบ หายใจ เร็วมากกว่า 60 ครั้งต่อนาทีขึ้นไป และต้องได้รับการรักษา ด้วยเครื่องช่วยหายใจ
2. มีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดไม่คงที่ (labile of oxygenation) หรือพบมีความต่างกันของ preductal – postductal oxygen saturation มากกว่า 10%
3. ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นกลุ่ม อาการสูดสำลักขี้เทา (meconium aspiration syndrome) ภาวะ ไล่เลื่อนกระบังลม (congenital diaphragmatic hernia: CDH) ปอดอักเสบแต่กำเนิด (congenital pneumonia)ลม รั่วในช่องปอด (pneumothorax) ภาวะหายใจเร็วชั่วคราว ในทารกแรกเกิด (transient tachypnea of newborn) การ ติดเชื้อ (sepsis) การขาดออกซิเจนระหว่างคลอด (birth asphyxia) ภาวะตัวเย็น (hypothermia)
4. ไม่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว (congenital cyanotic heart disease)

5. ในรายที่ได้รับการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจ (Echocardiography) ตรวจพบการไหลเวียนเลือดลัดผ่าน ductus arteriosus หรือ foramen ovale ในทิศทางจากด้าน ขวาไปซ้าย (right to left shunt) ร่วมกับ right ventricular systolic pressure (RVSP) สูงกว่าเดิม

รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของทารก ได้แก่ เพศ อายุ ครรภ์ วิธีการคลอด น้ำหนักแรกเกิด คะแนน Apgar การวินิจฉัยโรคเบื้องต้น การรักษา ชนิดและขนาดยาที่ใช้ใน การรักษา ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา ระยะเวลาใช้ เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและภาวะ แทรกซ้อนภายหลังทารกรอดชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive analytic study) ได้แก่ จำนวน ค่า ความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน (standard deviation) และพิสัย (range) วิเคราะห์ความแตกต่างโดยใช้ สถิติ Chi-square, Fisher's Exact Test และใช้ Independent t test วิเคราะห์กรณีข้อมูลต่อเนื่อง เพื่อทดสอบสมมติฐาน โดยค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ

ผลการศึกษา

ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดใน ปอดสูง (PPHN) ในระหว่างทำการศึกษาทั้งหมด 46 ราย ทารกส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกและ ค่าความแตกต่างระหว่างระดับออกซิเจนก่อนหลัง ductus arteriosus (ร้อยละ 91.31) มีทารกเพียง 4 รายที่ได้รับการ ตรวจ Echocardiogram (ร้อยละ 8.69) เพื่อช่วยในการ วินิจฉัย พบว่าทารก 32 ราย (ร้อยละ 69.56) วินิจฉัยภาวะ PPHN ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของชีวิต 14 ราย (ร้อยละ 30.44) วินิจฉัยในช่วงอายุ 24-48 ชั่วโมง ทารกร้อยละ 67.39 เป็นเพศชาย คลอดโดยวิธีธรรมชาติ (normal labor) และ ผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง (cesarean section) เท่ากัน คือ 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 47.83 ทารกถูกส่งต่อมาจาก โรงพยาบาลอื่น 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.65 อายุครรภ์ เฉลี่ยของทารกคือ 38.24 ± 1.95 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด เฉลี่ย $2,987.28 \pm 595.98$ กรัม คะแนน Apgar เฉลี่ย ที่ 1

และ 5 เท่ากับ 6.35 ± 2.63 และ 7.28 ± 1.98 ตามลำดับ พบปัจจัยเสี่ยงด้านมารดา 11 ราย (ร้อยละ 23.91) มารดาเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์พบสูงสุด 4 ราย ภาวะ meconium aspiration syndrome เป็นภาวะร่วมที่พบสูงสุดในทารก คือ 23 ราย (ร้อยละ 50) ส่วนภาวะอื่นๆ ที่ทำให้เกิด PPHN ในงานวิจัยนี้ คือ congenital pneumonia (ร้อยละ

30.43) congenital diaphragmatic hernia (ร้อยละ 6.52) ยา sildenafil เป็นยาขยายหลอดเลือดที่ใช้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 78.26) ทารกที่มีภาวะ PPHN รอดชีวิตทั้งหมด 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.26 โดยเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 15.57 ± 21.48 วัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของทารกที่ศึกษา (N = 46)

ลักษณะทั่วไป	ราย (ร้อยละ)
เพศ ชาย	31 (67.39)
หญิง	15 (32.61)
วิธีคลอด	
Normal labor	22 (47.83)
Cesarean section	22 (47.83)
Vacuum extraction	2 (4.34)
ทารกที่ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น	21 (45.65)
อายุครรภ์ (สัปดาห์) mean $\pm$ SD (min-max)	38.24 $\pm$ 1.95 (33-42)
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม) mean $\pm$ SD (min-max)	2,987 $\pm$ 595.98 (1,650-4,980)
คะแนน Apgar ที่ 1 นาที mean $\pm$ SD (min-max)	6.35 $\pm$ 2.63 (0-9)
คะแนน Apgar ที่ 5 นาที mean $\pm$ SD (min-max)	7.28 $\pm$ 1.98 (2-10)
ภาวะแทรกซ้อนของมารดาขณะตั้งครรภ์	
Gestational DM	4 (8.69)
Pregnancy induce hypertension (PIH)	3 (6.52)
PROM/chorioamnionitis	1 (2.17)
Urinary tract infection	1 (2.17)
Twin pregnancy	1 (2.17)
No ANC	1 (2.17)
ภาวะหรือโรคร่วมที่พบในทารก	
Meconium aspiration syndrome	23 (50.0)
Congenital pneumonia	14 (30.43)
Congenital diaphragmatic hernia (CDH)	3 (6.52)
Infant of diabetic mother (IDM)	2 (4.35)
Perinatal asphyxia	1 (2.17)
Neonatal sepsis	1 (2.17)
อายุที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN	
แรกเกิด – 24 ชั่วโมง	32 (69.56)
มากกว่า 24 ชั่วโมง – 48 ชั่วโมง	14 (30.44)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของทารกที่ศึกษา (N = 46) (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	ราย (ร้อยละ)
การวินิจฉัย PPHN	
Pre/post ductal oxygen saturation	42 (91.31)
Echocardiogram	4 (8.69)
ยาที่ใช้รักษา (Medication)	
Sildenafil (Viagra)	36 (78.26)
Dorner	5 (10.87)
Iloprost intravenous	5 (10.87)
Inhaled Iloprost	11 (23.91)
Milrinone	16 (34.78)
Magnesium sulfate	2 (4.35)
Sodium bicarbonate	43 (93.48)
Dopamine	45 (97.83)
Dobutamine	9 (19.57)
Adrenaline	27 (58.70)
Norepinephrine	4 (8.69)
ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน)	
mean $\pm$ SD (min-max)	12.26 $\pm$ 19.28 (1-119)
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล (วัน)	
mean $\pm$ SD (min-max)	15.57 $\pm$ 21.48 (1-119)
ทารกรอดชีวิต	13 (28.26)

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของทารกกลุ่มที่รอดชีวิตกับกลุ่มที่เสียชีวิต พบว่า เพศ สถานที่คลอด วิธีการคลอด อายุครรภ์เฉลี่ย น้ำหนักแรกเกิด ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ทารกกลุ่มที่เสียชีวิตมีคะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาทีน้อยกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โรคที่เป็นสาเหตุสำคัญต่อการเกิดภาวะ PPHN ในทารกทั้งสองกลุ่มคือ meconium aspiration syndrome

(MAS) ทารกทั้งสองกลุ่มได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของชีวิตเป็นส่วนใหญ่ โดยกลุ่มที่เสียชีวิตได้รับการวินิจฉัยในช่วง 24 ชั่วโมงแรกสูงกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต (ร้อยละ 75.76 และร้อยละ 53.85) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลของทารกที่รอดชีวิตเปรียบเทียบกับทารกที่เสียชีวิต

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มรอดชีวิต (N=13) ราย (ร้อยละ)	กลุ่มเสียชีวิต (N=33) ราย (ร้อยละ)	p
เพศ			
ชาย	10 (76.92)	21 (63.63)	0.497*
หญิง	3 (23.08)	12 (36.37)	
สถานที่คลอด			
โรงพยาบาลอื่น	7 (53.85)	14 (42.42)	0.710
โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี	6 (46.15)	19 (57.58)	
วิธีการคลอด			
Normal labor	5 (38.46)	17 (51.52)	0.135*
Cesarean section	6 (46.15)	16 (48.48)	
Vacuum extraction	2 (15.32)	0	
อายุครรภ์ (สัปดาห์) mean± SD	38.23 ± 1.30	38.24 ± 2.17	0.986
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม) mean± SD	3,150.08 ± 491.06	2,920.0 ± 626.5	0.226
คะแนน Apgar ที่ 1 นาที mean± SD	6.46 ± 3.25	6.30 ± 2.40	0.857
คะแนน Apgar ที่ 5 นาที mean± SD	7.54 ± 1.88	7.18 ± 2.04	0.589
โรคที่วินิจฉัยแรกพบ			
MAS	6 (46.15)	17 (51.52)	0.395*
Congenital pneumonia	6 (46.15)	8 (24.24)	
IDM	0	2 (6.06)	
Birth asphyxia	1 (7.69)	0	
CDH	0	3 (9.09)	
Neonatal Sepsis	0	1 (3.03)	
อายุที่วินิจฉัย PPHN			
แรกเกิด - 24 ชั่วโมง	7 (53.85)	25 (75.76)	0.171*
มากกว่า 24-48 ชั่วโมง	6 (46.15)	8 (24.24)	
Maximum MAP, cmH ₂ O mean± SD	17 ± 3.95	18.36 ± 4.68	0.386
Maximum amplitude, cmH ₂ O mean± SD	48.5 ± 9.43	51.21 ± 10.83	0.456
ระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจ(วัน)	22.85 ± 9.36	8 ± 20.66	0.018
ภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด	2 (15.38)	10 (30.30)	0.466*
จำนวนวันนอนโรงพยาบาล (วัน)	30 ± 12.41	9.70 ± 21.57	0.002

* Fisher's Exact Test

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลยาที่ใช้ในการรักษาทารกที่รอดชีวิต(N=13) เปรียบเทียบกับที่เสียชีวิต (N=33)

ยาที่ทารกได้รับ	กลุ่มรอดชีวิต[ราย(ร้อยละ)] Mean ± SD	กลุ่มเสียชีวิต[ราย(ร้อยละ)] Mean ± SD	p
Vasodilator			
Sildenafil	12 (92.31)	24 (72.73)	0.240*
(mg/kg/day)	4.58 ± 1.62	5.33 ± 1.83	0.238
Beraprost	2 (15.38)	3 (3.03)	0.612*
(µg/kg/day)	4 ± 0	4 ± 0	
Iloprost IV	1 (7.69)	4 (12.12)	1.000*
(µg/kg/day)	2 ± 0	1.41 ± 0.71	0.506
Inhaled Iloprost	4 (30.77)	7 (21.21)	0.702*
(µg/kg/day)	10.50 ± 9.0	8.57 ± 2.57	0.920
Milrinone	3 (23.08)	13 (39.39)	0.493*
(µg/kg/min)	0.63 ± 0.32	0.41 ± 0.17	0.103
Inotropes			
Dopamine	12 (92.31)	33 (100.0)	0.283*
(µg/kg/min)	19.67 ± 1.15	19.24 ± 2.20	0.531
Dobutamine	2 (15.38)	7 (21.21)	1.000*
(µg/kg/min)	12.50 ± 10.61	15.50 ± 4.98	0.758
Adrenaline	7 (53.85)	20 (60.61)	0.931
(µg/kg/min)	0.47 ± 0.29	0.74 ± 0.41	0.118
Norepinephrine	2 (15.38)	2 (6.06)	0.609*
(µg/kg/min)	0.60 ± 0.28	1.0 ± 0	0.295
Sedation			
Midazolam	13 (100.0)	31 (93.94)	1.000*
(µg/kg/h)	42.31 ± 14.81	42.0 ± 18.45	0.958
Fentanyl	6 (46.15)	18 (54.55)	0.853
(µg/kg/h)	1.5 ± 0.83	1.33 ± 0.84	0.678
Magnesium sulfate	2 (15.38)	0	0.075*
Sodium bicarbonate	12 (92.31)	33 (100.0)	0.283*

*Fisher's Exact test

นอกจากนี้ทารกที่เสียชีวิตต้องใช้เครื่องช่วยหายใจในระดับที่สูงกว่าและพบภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอดมากกว่าทารกที่รอดชีวิตแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ทารกที่รอดชีวิตมีระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจและจำนวนวันนอนโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

จากการศึกษาพบว่าทารกที่รอดชีวิตได้รับยา sildenafil, Beraprost, Inhaled Iloprost มากกว่ากลุ่มที่เสียชีวิต

ชีวิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ทารกที่เสียชีวิตได้รับยา milrinone มากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (ร้อยละ 39.39 และร้อยละ 23.08) ทารกที่รอดชีวิตได้รับยา Iloprost ชนิดพ่นในปริมาณที่สูงกว่าทารกที่เสียชีวิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ มีการใช้ยาในกลุ่ม inotropes ทุกตัวในปริมาณที่สูงกว่าในทารกที่เสียชีวิต ยกเว้น dopamine ที่พบว่าปริมาณยาสูงกว่าทารกที่รอดชีวิต(ตารางที่ 3)

ตารางที่ 4 ภาวะแทรกซ้อนในทารกที่รอดชีวิต(N=13)

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวนทารก (ราย)	ร้อยละ
Chronic lung disease (CLD)	2	15.38
Retinopathy of prematurity (ROP)	0	0
Hearing deficit	0	0
Delay developmental milestones	3	23.08

ทารกที่มีภาวะ PPHN ที่รอดชีวิตทุกราย เมื่อติดตามต่อเนื่องพบว่า ทารก 2 ราย (ร้อยละ 15.38) มีปัญหาโรคปอดเรื้อรัง และพบทารกที่มีพัฒนาการล่าช้า 3 ราย (ร้อยละ 23.08) ไม่พบภาวะ retinopathy of prematurity และ hearing deficit ในทารกที่รอดชีวิต

วิจารณ์

ทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง (persistent pulmonary hypertension of newborn) ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานียังมีอัตราเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 71.74 ซึ่งสูงกว่าที่เคยมีรายงานจากสถาบันอื่นๆ ข้อมูลของ Chotiqueat U⁸ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในปี 2557 พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 21 และการศึกษาของ อุกฤษฏ์ จิระปิติ⁹ ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ปี 2557 อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 55.8 แต่อัตราการเสียชีวิตของการศึกษานี้พบว่าน้อยกว่าข้อมูลของ วรรณภา จันทรวงศ์¹⁰ ที่ศึกษาในโรงพยาบาลขอนแก่น เมื่อ 10 ปีก่อนในปี 2549 อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 83.33 ซึ่งช่วงเวลาดังกล่าวยังไม่มี การนำเครื่องช่วยหายใจชนิดความถี่สูงมาใช้รักษาทารกสาเหตุที่อาจทำให้อัตราการเสียชีวิตของทารกที่มีภาวะ

PPHN สูงในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีอาจเป็นจากสัดส่วนของจำนวนทารกป่วยต่อแพทย์และพยาบาลสูง รวมทั้งปัจจุบันยังไม่มีก๊าซไนตริกออกไซด์ (inhaled nitric oxide; iNO) มาใช้ ซึ่ง iNO มีประสิทธิภาพสูงใช้สำหรับขยายหลอดเลือดที่ปอดโดยตรง ในทารกที่มีภาวะ PPHN ชนิดรุนแรง มีค่า oxygen index มากกว่า 20 โดยก๊าซไนตริกออกไซด์ช่วยเพิ่มระดับออกซิเจนให้ทารกและลดอัตราการเสียชีวิตลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 10^{5,11-13}

ในการศึกษานี้โรคที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการเกิดภาวะ PPHN คือ Meconium aspiration syndrome (ร้อยละ 50) ใกล้เคียงกับการศึกษาของอุกฤษฏ์ จิระปิติ ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์(ร้อยละ 38.5)⁹ และ Hakeem Aรวบรวมข้อมูลจาก Al-Minya University ประเทศอียิปต์ (ร้อยละ 50)¹⁴ เนื่องจากทารกที่มีซีเทาปนในน้ำคร่ำก่อนคลอด (meconium stained amniotic fluid) มักขาดออกซิเจนเป็นเวลานานและมีการสูดสำลักซีเทาตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ทำให้ชั้นกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดงในปอดมีการหนาตัวผิดปกติและมีการเจริญของชั้นกล้ามเนื้อลงไปที่หลอดเลือดขนาดเล็ก ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดหลังคลอดมากกว่าปกติ เกิดภาวะ PPHN^{11,15}

ทารกที่เสียชีวิต มีคะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาทีน้อยกว่ากลุ่มที่รอดชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีต คะแนน Apgar ที่ต่ำในนาที่ ที่ 5 และ 10 สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย^{8,9} เนื่องจากภาวะขาดออกซิเจนจะทำให้เกิด myocardial dysfunction การบีบตัวของหัวใจลดลง ความดันโลหิตลดลง เกิดการไหลของเลือดชนิด right to left shunt มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบความต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของคะแนน Apgar ในทารกทั้ง 2 กลุ่ม ทารกที่มีภาวะ PPHN จะมี right ventricular (RV) afterload เพิ่มขึ้นและ right ventricular (RV) contractility ลดลง ส่งผลให้ภาวะ PPHN รุนแรงขึ้น ทารกจึงต้องใช้ยาในกลุ่ม inotropes มากขึ้น^{2,16} จากการศึกษาซึ่งพบว่าทารกที่เสียชีวิตได้รับยา dobutamine, adrenaline และ norepinephrine ในปริมาณที่มากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตเช่นกัน ยกเว้น dopamine ซึ่งเป็นยาเพิ่มความดันตัวแรกในการเริ่มต้นยาในกลุ่ม inotropes พบว่าปริมาณยาที่ใช้ต่ำกว่าในกลุ่มที่รอดชีวิตทั้งนี้อาจเนื่องจากทารกกลุ่มที่รอดชีวิตอาจมีระดับความรุนแรงของโรคน้อยกว่า ความดันเลือดในปอดทารกต่ำกว่า ทำให้ทารกตอบสนองดีต่อดopamine ในขนาดที่ต่ำกว่า การศึกษานี้ไม่ได้แบ่งระดับความรุนแรงของภาวะ PPHN โดยอาศัยค่า oxygen index (OI) เนื่องจากทารกบางรายไม่สามารถใส่สายสวนสะดือทางหลอดเลือดแดงหรือการใส่สายผ่าน radial artery เพื่อวัดค่า PaO₂ ได้ ทำให้ไม่สามารถประเมินค่า oxygen index ได้

โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีมีการนำยาขยายหลอดเลือดชนิดต่าง ๆ มาใช้รักษาทารกที่มีภาวะ PPHN มากขึ้น จากการศึกษาในอดีตของ Khorana M และคณะพบว่ายา sildenafil ช่วยเพิ่มระดับออกซิเจนในทารกที่มีภาวะ PPHN¹⁷ เช่นเดียวกับการศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Shah PS และ Ohlsson A พบว่าการใช้ยา sildenafil ในโรงพยาบาลที่ไม่มี iNO และ High frequency ventilator ทำให้ทารกมี oxygen index (OI) PaO₂ สูงขึ้น และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ (RR 0.20, 95% 0.07-0.57, NNT 3, 95% CI 2-6)¹⁸ โดยยา sildenafil ออกฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase 5 (PDE5) ทำให้ระดับ cGMP เพิ่มขึ้น ในการศึกษานี้พบว่าทารกที่รอดชีวิตได้รับยา sildenafil มากกว่าทารกที่เสียชีวิตเช่นกันแต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติทั้งนี้อาจเนื่องจากกลุ่มทารกที่ทำการศึกษามี

จำนวนน้อยส่วนยา Iloprost ออกฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase 3 (PDE3) ทำให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น^{1,2} โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีนำยาชนิดนี้มาใช้ในการรักษาทารกที่มีภาวะ PPHN โดยบริหารยา 2 รูปแบบ ทั้งแบบให้ทางหลอดเลือดและแบบพ่นผ่านท่อช่วยหายใจ พบว่าทารกที่ได้รับยา Iloprost ชนิดพ่นและได้ปริมาณยาสูงกว่ามีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าสอดคล้องกับการศึกษาของ Ghofrani HA และคณะ ที่รักษาด้วย sildenafil ร่วมกับ inhaled iloprost ในทารกที่มีภาวะ PPHN ชนิดรุนแรง ช่วยขยายหลอดเลือดและลดความดันเลือดในปอดได้มากกว่าการให้ยา sildenafil ชนิดเดียว¹⁹ แต่เนื่องจาก Iloprost ไม่ได้เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ การใช้ยาดังกล่าวผู้ปกครองต้องชำระเงินเองรวมทั้งเป็นยาที่มีราคาสูงทำให้การเข้าถึงยากได้น้อย รายงานของ McNamara PJ^{20,21} พบว่าทารกที่มีภาวะ PPHN ระดับรุนแรงซึ่งไม่ตอบสนองต่อ inhaled nitric oxide แต่เมื่อให้ milrinone ขนาด 0.33-0.99 (µg/kg/min) ทารกมี oxygen index ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่ง milrinone นอกจากออกฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase 3 (PDE3) แล้วยังมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ทำให้ทารกส่วนใหญ่ที่ได้ยาตัวนี้มีอาการดีขึ้นแต่ในการศึกษานี้กลับพบว่าทารกที่ได้รับ milrinone มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่า ซึ่งสาเหตุอาจเนื่องจากทารกได้รับยาในขนาดที่ต่ำ [(0.41±0.17) µg/kg/min] ทำให้การออกฤทธิ์ของยาไม่เต็มประสิทธิภาพ หรืออาจมีการเริ่มให้ยาภายหลังจากที่ทารกมีภาวะขาดออกซิเจนอยู่นานเนื่องจากพิจารณาขยายหลอดเลือดตัวอื่นก่อน แต่ไม่ได้รวบรวมข้อมูลเวลาเริ่มยาในการศึกษานี้ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจและจำนวนวันนอนโรงพยาบาลของกลุ่มที่รอดชีวิตนานกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับการศึกษาของ อุกฤษฏ์ จิระปิติ⁹ และวรรณภา จันทรัชฌ¹⁰ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักเสียชีวิตในระยะแรกของการดำเนินโรค การศึกษานี้ทารกที่รอดชีวิตมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 30 วัน น้อยกว่าการศึกษาของ Nakwan N²² แต่มากกว่าการศึกษาของ อุกฤษฏ์ จิระปิติ⁹ (22.6 วันและ 38.7 วัน)

ทารกที่รอดชีวิตพบภาวะปอดเรื้อรัง (CLD) ร้อยละ 15.38 สูงกว่าการศึกษาของ วรรณภา จันทรัชฌ¹⁰ ที่พบร้อยละ 10.61 ในการศึกษานี้พบทารกมีพัฒนาการล่าช้า ไม่สมวัย ร้อยละ 23.08 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของ Rohana

J ที่ติดตามทารกที่มีภาวะ PPHN จนอายุครบ 2 ปีพบทารกที่พัฒนาการล่าช้าไม่สมวัย ร้อยละ 18.2²³ ปัจจัยที่ทำให้การศึกษาของ Rohana J พบทารกที่มีพัฒนาการล่าช้า น้อยกว่า เพราะมีการรักษาโดยใช้ inhaled nitric oxide (iNO) ทำให้ทารกมีระดับออกซิเจนเพิ่มขึ้นได้เร็วกว่า สมองชาด ออกซิเจนน้อยลงส่งผลให้เกิดพัฒนาการล่าช้าลดลง ส่วนการศึกษาของ Hakeem A¹⁴ ที่ไม่มี iNO เมื่อติดตามทารกที่รอดชีวิต 6 เดือนพบภาวะปอดเรื้อรัง (CLD) ร้อยละ 6.2 พบทารกที่พัฒนาการล่าช้าไม่สมวัย ร้อยละ 12.5 ใน การศึกษานี้ไม่พบความบกพร่องด้านการได้ยินแต่อย่างไร ก็ตามทารกที่รอดชีวิตทั้งหมดต้องติดตามต่อเนื่องต่อไป เพื่อพัฒนาการระยะยาว

สรุปผลการศึกษา

ทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานียังมีอัตราการเสียชีวิตสูง ทารกที่รอดชีวิตมีระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจและจำนวนวันนอนโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มที่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบภาวะโรคปอดเรื้อรังและพัฒนาการล่าช้าไม่สมวัยในทารกกลุ่มที่รอดชีวิต

ข้อเสนอแนะ

การดูแลติดตามทารกหลังคลอดอย่างใกล้ชิดชนิด โดยเฉพาะทารกที่มีภาวะ Meconium aspiration syndrome (MAS) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ PPHN การเพิ่มประสิทธิภาพและศักยภาพในการดูแลทารกที่มีภาวะ PPHN รวมถึงการพิจารณานำก๊าซไนตริกออกไซด์ (inhaled nitric oxide) มาใช้รักษาในรายที่มีข้อบ่งชี้ และการฝึกอบรม การดูแลทารกแรกเกิดวิกฤตให้แก่บุคลากรในโรงพยาบาล น่าจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของทารกแรกเกิดมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นายแพทย์พีระพงษ์ ภาวสุ ทวีไพศิฐ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ที่อนุญาตให้ทำงานวิจัยในครั้งนี้ รวมทั้งกุมารแพทย์และเจ้าหน้าที่ กลุ่มงานกุมารเวชกรรมทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษาทารกแรกเกิด

เอกสารอ้างอิง

1. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 2016; 40: 160-73.
2. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 262-71.
3. ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด Respiratory Distress in Newborn. ใน: สุขเกษม ใষิตเศรษฐ, พรทิพา อิงคกุล, ยุวลักษณ์ ธรรมเกสร, พรพรรณ พิชัยธนนท์, ศรียา ประจักษ์ธรรม, ประภาศรี ภูเลศบรรณการ. ตำรากุมารเวชศาสตร์สำหรับนักศึกษาแพทย์และแพทย์เวชปฏิบัติ เล่ม 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ธนาเพรส; 2559. หน้า 99-105.
4. Zahka KG. Cardiovascular problems of the neonate. In: Martin R, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the fetus and infant*. 9th ed. St Louis: ELSEVIER Mosby; 2011.P. 1269-72.
5. Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Formos Med Assoc* 2013; 112: 177-84.
6. Ambalavanan N, Carlo W. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (Persistent Fetal circulation). In: Kliegman R, Stanton BF, St Geme JW, Schor N, editors. *Nelson textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2016. P. 860-62.
7. พิมพ์ ศิริสุภาพ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn practical point. ใน: สุนทร ฮ่อเผ่าพันธุ์, บรรณการ. *Neonatology* 2007. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ธนาเพรส; 2550. หน้า 24- 48.
8. Chotigeat U, Champrasert M, Khorana M, Sangtaweessin V, Kanjanapattanakul W. Iloprost Inhalation for the Treatment of Severe Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, Experience at

- QSNICH. J Med Assoc Thai 2014; 97: 89-94.
9. อุกฤษฏ์ จิระปิติ. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีความดันโลหิตในปอดสูงในโรงพยาบาล เชียงรายประชานุเคราะห์. เชียงรายเวชสาร 2557; 6: 57-65.
 10. วรรณภา จันทร์ขจร. ภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิด ในโรงพยาบาลขอนแก่น. ขอนแก่นเวชสาร 2549; 30: 151-8.
 11. วรางค์ทิพย์ คุณฉายกร. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. ใน : ชัยสิทธิ์ แสงทวีสิน, ภัฏญาลักษณ์ วิเทศสนธิ, บรรณารักษ์การ. Comprehensive care for newborn with heart problems. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย 2557. หน้า 17-29.
 12. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 1997; 336: 605-10.
 13. Wessel DL, Adatia I, Van LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR, et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 1997; 100: e7.
 14. Hakeem A, Mohsen A, Amin AS. Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-Minya university hospital in Egypt. J Clin Neonatol 2013; 2 :78-82.
 15. อุไรวรรณ โชติเกียรติ. ความดันหลอดเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิด Persistent pulmonary hypertension of the newborn. ใน : วราภรณ์ แสงทวีสิน, วิบูลย์ กาญจนพัฒน์กุล, สุนทร อื้อเผ่าพันธ์บรรณารักษ์การ. ปัญหาทารกแรกเกิด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ธนาเพรส จำกัด; 2550. หน้า 133-41.
 16. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr Respir Rev 2015; 16: 157-61.
 17. Khorana M, Yookaseam T, Layangool T, Kanjanapattanakul W, Paradeevisut H. Outcome of Oral Sildenafil Therapy on Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn at Queen Sirikit National Institute of Child Health. J Med Assoc Thai 2011; 94: 64-73.
 18. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011 [cited 2017 March 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833954>
 19. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 2002; 136: 515-22.
 20. McNamara P, Laique F, Muang-In S, Whyte H. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Crit Care 2006; 21: 217-22.
 21. McNamara P, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. Pediatr Crit Care Med 2013; 14: 74-84.
 22. Nakwan N, Nakwan N, Wannro J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn successfully treated with beraprost sodium: A retrospective chart review. Neonatology 2011; 99: 32-37.
 23. Rohana J, Boo NY, Chandran V, Sarvananthan R. Neurodevelopmental outcome of newborns with persistent pulmonary hypertension. Malaysian J Med Sci 2011; 18: 58-62.

