

อุบัติการณ์ของ Patent Ductus Arteriosus และผลสำเร็จต่อการรักษาด้วยยา Indomethacin ในทารกคลอดก่อนกำหนดของโรงพยาบาลตากสิน

กัณฐาภรณ์ สุรเบญจวงศ์ พ.บ.,ว.ว.กุมารเวชกรรม*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของทารกคลอดก่อนกำหนดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PDA จากอาการทางคลินิกร่วมกับการตรวจด้วย 2D and doppler echocardiography ในโรงพยาบาลตากสินและศึกษาผลสำเร็จของการใช้ยา indomethacin และปัจจัยที่มีผลกับการรักษา PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนด

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยย้อนหลัง

สถานที่ทำการวิจัย: กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลตากสิน

กลุ่มตัวอย่าง: ทารกคลอดก่อนกำหนดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PDA จำนวน 53 รายระหว่างตุลาคม 2541-กันยายน 2545

วิธีดำเนินการวิจัย: รวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่รับเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดและหอผู้ป่วยวิกฤตกุมารเวชกรรม ในแบบบันทึกที่จัดทำขึ้นโดยผู้วิจัย นำข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนทารกคลอดก่อนกำหนดที่เกิด PDA จำนวนทารกที่คลอดก่อนกำหนดทั้งหมดในระยะเวลาเดียวกัน จำนวนทารกคลอดก่อนกำหนดที่ PDA ปิดและไม่ปิดที่ได้รับการรักษาด้วยยา indomethacin อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด เพศ อายุเป็นวันที่ PDA ปิด ภาวะการติดเชื้อ ความต้องการในการใช้เครื่องช่วยหายใจ และภาวะแทรกซ้อน เช่น NEC มาวิเคราะห์

ตัววัดที่สำคัญ: จำนวนและร้อยละของทารกคลอดก่อนกำหนดที่เกิด PDA จำนวนและร้อยละของทารกคลอดก่อนกำหนดที่ PDA ปิด ไม่ปิดและเปิดใหม่ ปัจจัยที่มีผลการต่อการรักษาด้วยยา indomethacin

ผลการวิจัย: อุบัติการณ์ของ PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดของโรงพยาบาลตากสินเท่ากับร้อยละ 2.65 (53 ราย) โดยมีผู้ป่วย 8 รายที่ไม่ได้รับยา เพราะ PDA ปิดเองก่อนการให้ยา และ 3 รายไม่สามารถให้ยาได้เพราะมีภาวะโรคอื่นที่รุนแรงที่เป็นข้อห้ามการให้ยา รวมเป็น 11 ราย ที่ถูกตัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วย 42 ราย จาก 53 ราย ได้รับยา indomethacin ทางปากหรือทางเส้นเลือดดำ แล้วแต่แพทย์ผู้รักษา เพื่อปิด PDA พบว่า 37 ราย ใน 42 ราย PDA ปิดได้ด้วยยาชุดแรกเกิดเป็นร้อยละ 88 แต่ 10 ราย ใน 37 ราย PDA เปิดใหม่คิดเป็นร้อยละ 29 เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 มี 27 ราย เป็น PDA ที่ปิดได้ด้วยยาชุดแรกและไม่เปิดอีก กลุ่มที่ 2 เป็น PDA ที่ไม่ปิด (ปิดแล้วเปิดใหม่ 10 ราย ไม่ปิดเลย 5 ราย) นำมาเปรียบเทียบเพื่อหาปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการปิดหรือไม่ปิดหรือเปิดใหม่ของ PDA พบว่าภาวะการติดเชื้อ (การติดเชื้อในปอดและโลหิตเป็นพิษ) มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.019$) ส่วนอายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด เพศ วันที่ PDA ปิด ผู้ป่วยได้รับเครื่องช่วยหายใจ ผู้ป่วยได้ยาทางการรับประทานเปรียบเทียบกับทางเส้นเลือดดำ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.157$, $p=0.531$, $p=0.495$, $p=0.487$, $p=0.199$, $p=0.531$ ตามลำดับ) สำหรับโรคแทรกซ้อน เช่น NEC, CLD และอัตราตาย ไม่มีความแตกต่างกันใน 2 กลุ่ม ($p=0.638$, $p=0.114$, $p=0.713$ ตามลำดับ)

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลตากสิน

สรุป: อุบัติการณ์ของการเกิด PDA ในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดในโรงพยาบาลตากสินค่อนข้างน้อยและความสำเร็จในการให้ยา indomethacin เพื่อปิด PDA ในทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนด เหมือนการศึกษาทั่วไป คือประมาณ 2 ใน 3 และพบภาวะแทรกซ้อนไม่มาก ปัจจัยที่ทำให้ PDA ไม่ปิดหรือเปิดใหม่ จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าได้แก่การติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อในปอด

Abstract

Incidence of Patent Ductus Arteriosus that Related to Successful Indomethacin Treatment in TAKSIN HOSPITAL

Gunthaporn Surabenchawong MD

Department of Pediatric, Taksin Hospital

Objective: To study the incidence of PDA in premature infants which definite diagnosis by clinical symptoms, 2D and doppler echocardiography compare with all premature infants in Taksin Hospital and factors that related to successful indomethacin treatment.

Study design: Retrospective study.

Setting: Department of Pediatric, Taksin Hospital.

Subjects: 53 premature infants with PDA from October 1998 to September 2002

Methods: Data on gestational age, birth weight, sex, day of opened PDA, status of infection, respiratory equipment, complication of patients, PDA closed/non-closed/reopened after indomethacin treatment in premature infants with PDA, all premature infants, were reviewed and collected and analyzed.

Main outcome measures: The amount and percent of premature infants with PDA that closed/non-closed/reopened after indomethacin treatment, and factors that related to successful indomethacin treatment.

Results: Incidence of PDA in premature infants in Taksin Hospital was 2.65%. 11 patients were excluded because of spontaneous closure in 8 patients and contraindication for indomethacin treatment in 3 patients, 37 in 42 patients (88%) were closed by the first course of indomethacin treatment and reopened 10 in 37 patients (29%). When compared two groups between closed and non-closed/reopened groups for looking for the factors that related to successful indomethacin treatment, the study found that infection (lung's infection and septicemia) was significant difference ($p=0.019$) but gestational age, birth weight, sex, day of opened PDA, equipment for treatment respiratory problems, route for indomethacin treatment were not significant difference ($p=0.157$, $p=0.531$, $p=0.495$, $p=0.487$, $p=0.199$, $p=0.531$ respectively). For complications like NEC, CLD and death were no significant difference too ($p=0.638$, $p=0.114$, $p=0.713$ respectively).

Conclusion: Incidence of PDA in premature infants in Taksin Hospital was low. Successfully indomethacin treatment was not different from the other studies. The complications were low too. Influence factor that make non-closed/reopened PDA was infection especially lung's infection.

Keys words: Patent ductus arteriosus, premature infants, indomethacin.

บทนำ

Ductus Arteriosus (DA) เป็นส่วนที่เจริญคั่งมาจาก ส่วนต้นของ pulmonary artery ข้างซ้าย หรือ aortic arch ที่ 6 โดยทั่วไปจะต่อระหว่าง descending aorta กับ main pulmonary artery^{1,2} ในช่วงที่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา เลือดไปปอดน้อย เลือดจาก main pulmonary artery จะผ่าน pulmonary artery ไป descending aorta และ placenta

ในทารกที่มีการปิดของ ductus arteriosus (DA) หลังคลอดหลายวัน เรียกว่าเป็น physiologic closure ต่อมาจะมีสาร mucopolysaccharide ที่อยู่ที่ผิว DA เข้ามาช่วยอุดรู มี necrosis และ fibrosis เกิดเป็น anatomical closure ทารกที่คลอดครบกำหนด DA จะหดตัวทันทีใน 48 ชั่วโมงแรกของชีวิตหลังคลอด ทำให้ลดการไหลผ่านของเลือดทาง DA ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของผนังด้านใน ซึ่งจะห้ามความสามารถของ DA ที่จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ vasodilator substance (prostaglandin) เป็นการปิดแบบถาวร (irreversibly closed)^{1,2} ในทางตรงข้าม ทารกคลอดก่อนกำหนด การปิดแบบถาวร (irreversibly closed) ไม่จำเป็นจะต้องเกิดเสมอไปสามารถจะเปิดใหม่ได้ การปิดเปิดของ DA มีปัจจัยที่สำคัญได้แก่ ออกซิเจน (oxygen) และ prostaglandin³ เมื่อสัมผัสกับกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังของ DA จะหดตัวทำให้เกิดการปิดของ DA การตอบสนองแปรตามอายุครรภ์ (gestational age) ที่มากขึ้น แต่ในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนด กล้ามเนื้อเรียบของ DA จะไวต่อ prostaglandin ทำให้ไม่หดตัว⁴ อุบัติการณ์ของ PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดแตกต่างกันไป แล้วแต่สถาบัน^{1,5} อายุครรภ์น้อยยังมีอุบัติการณ์ของ PDA มากจากการศึกษาในหลายสถาบันของประเทศอเมริกาจำนวน 1689 ราย อุบัติการณ์ของ PDA เท่ากับร้อยละ 20.2 ในทารกที่น้ำหนักน้อยกว่า 1750 กรัม^{6,7}

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่าการเกิด left to right shunt ของ PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่เกิดร่วมกับ respiratory distress syndrome เพิ่มอัตราความรุนแรงของโรคและอัตราการตาย ประมาณอุบัติการณ์ของ PDA ที่เกิดในผู้ป่วย RDS (respiratory distress syndrome) ในอายุ 1 วันเท่ากับร้อยละ 90 และลดลงมาเหลือร้อยละ 40 ในทารกที่น้ำหนักมากกว่า 1500 กรัม ที่อายุ 4 วัน⁸

ในปี ค.ศ 1976 มีการรายงานการใช้ indomethacin เพื่อปิดหรือรักษา PDA และพบว่าทำให้ผลทางระบบการหายใจดีขึ้นพร้อมทั้งช่วยลดความรุนแรงของผู้ป่วย^{9,10} การรักษาด้วย

indomethacin ในอายุน้อย คือไม่เกินกว่า 7-10 วันหลังคลอด (early age) มีรายงานว่าได้ผลดี^{11,12,13} ซึ่งจากการศึกษาพบว่าสามารถปิดไปโดย indomethacin มีอัตราสูงถึงร้อยละ 85 แต่ก็อาจจะเปิดใหม่ได้อีกถึงร้อยละ 20-100 ของทารกที่ได้รับการรักษา^{6,7,13,14} อุบัติการณ์ของการเปิดใหม่ (reopening) ของ DA ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่ได้รับการรักษาโดย indomethacin เข้าใจว่าน่าจะเกิดจากการปิดที่ไม่ดีจากยา indomethacin เอง หรือมีเหตุการณ์บางอย่างที่เกี่ยวข้องจึงนำมาซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ เพราะยังไม่มีข้อมูลที่เคยศึกษามาก่อนในโรงพยาบาลตากสิน

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ทำการรักษาเป็นทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนด (premature infant) ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตากสิน ระหว่างเดือนตุลาคม 2541-กันยายน 2545 โดยการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ทารกมีอาการทางคลินิกของ PDA หลังคลอด และได้รับการรักษาโดย ยา indomethacin

ขนาดตัวอย่าง

จำนวนทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดและมีอาการทางคลินิกของ PDA ในระยะเวลาที่ทำการวิจัยคือระหว่าง ค.ศ. 2541-ก.ย. 2545 มี 53 ราย

แต่ถ้าคำนวณจากอุบัติการณ์ของ PDA ที่เกิดในผู้ป่วย respiratory distress syndrome ในอายุ 1 วัน เท่ากับร้อยละ เท่ากับร้อยละ 90

จะได้จำนวนตัวอย่างเพื่อทำการวิจัยดังนี้¹³

$$n = Zpq / d^2$$

n = จำนวนตัวอย่าง, ความซุกของโรค = p = 0.9, q = 1-0.9 = 0.1
Z = ค่า Z จากตาราง เมื่อ $\alpha = 0.05$ มีค่า = 1.96

d = ความคลาดเคลื่อนของโอกาสที่จะพบโรค = $0.1 \times p = 0.1 \times 0.9 = 0.09$

$$n = 1.96^2 \times 0.1 \times 0.9 / (0.09)^2 = 43 \text{ ราย}$$

ดังนั้นควรมีจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในการวิจัยเท่ากับ 43 ราย เป็นอย่างน้อย

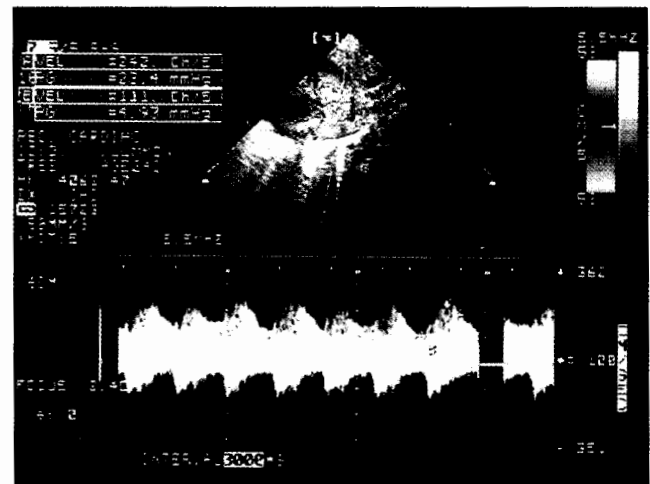
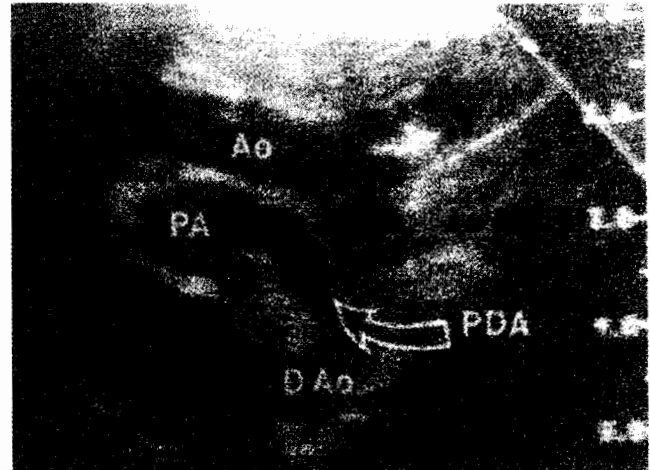
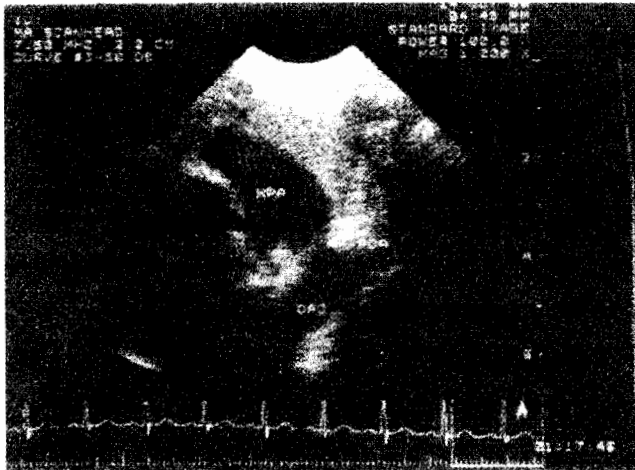
Inclusion criteria ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็น PDA ใช้หลักเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. มีอาการอย่างน้อย 1 ใน 3 ของอาการทางคลินิก ดังต่อไปนี้

มี murmur (เป็น systolic หรือ continuous murmur) ที่บริเวณหน้าอกซ้ายด้านบน, precordial activity

ของหัวใจเพิ่มขึ้น, ตรวจพบ bounding pulse

2. ตรวจด้วย Echocardiogram โดยผู้วิจัยก่อนให้ยา indomethacin เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยว่าเป็น PDA¹⁵ และเพื่อแยกโรคหัวใจชนิดอื่นออกไปโดยใช้ 2D และ color doppler flow imaging echocardiogram ของ Hewelett Packard



รูปที่ 1 แสดงภาพของ PDA จากการทำ 2D และ color doppler flow imaging echocardiogram

Contraindication or exclusion criteria ในการให้ indomethacin มีดังนี้

1. แนวโน้มการมีเลือดออกง่าย (clinical bleeding tendency) เช่น

ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria)

เลือดในท้องช่วยหายใจ, น้ำย่อยจากกะเพาะอาหาร (gastric content), อุจจาระ (stool)

เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/cu.mm

2. urine output (ปริมาณปัสสาวะ) น้อยกว่า 0.5 cc/kg/hr ระหว่าง 12 ชม. ก่อนให้ยา

ด้วย 5 หรือ 7.5 MHZ transducer วัดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของ ductus arteriosus และ continuous wave doppler flow ใช้สนับสนุนการมีและทิศทางของเลือดที่ไหลใน ductus arteriosus โดยวัด retrograde flow ภายใน ductus arteriosus และ descending aorta และภาพถูกบันทึกไว้ในวิดีโอเทป (รูปที่ 1)

3. BUN มากกว่า 40 mg/dl, creatinine มากกว่า 1.6 mg/dl

4. Hyperbilirubinemia ภาวะตัวเหลืองมาก จนอาจมีโอกาทำการถ่ายเปลี่ยนเลือด (exchange transfusion) ได้

วิธีการดำเนินการวิจัย

คัดเลือกทารกคลอดก่อนกำหนด (premature infant) ที่เป็น PDA ตามเกณฑ์คัดออกและคัดเข้าที่กำหนดไว้ จะได้รับ 3 doses ของ indomethacin (1 course) ทั้งทางปากหรือ

ทางเส้นเลือดดำ (ให้นานมากกว่า 15 นาที) ขนาดที่ให้ตามตารางที่ 1⁶ วิธีบริหารยา มี 2 วิธี คือ โดยการใช้ทางารรับประทาน หรือให้ทางเส้นเลือดดำ แต่ขนาดเหมือนกันยาเข้าหลอดเลือดได้ผลประมาณร้อยละ 75-96 รับประทานได้ผลประมาณร้อยละ 67 ยาแต่ละครั้งให้ห่างกัน 12 ชม.

ตารางที่ 1 แสดงวิธีบริหารยา Indomethacin

อายุที่ให้ยา	เวลาที่ให้ยา		
	ชม. ที่ 0	ชม. ที่ 12	ชม. ที่ 24
ขนาดของยา (mg/kg)			
<3 วัน	0.2	0.1	0.1
3-7 วัน	0.2	0.2	0.2
>7 วัน	0.25	0.25	0.25

สำหรับการวิจัยในครั้งนี้ วันที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาจะอยู่ที่มากกว่า 3 วันเพราะไม่มี PDA เปิดก่อน 3 วันเลย ดังนั้นขนาดยาที่ใช้จะเป็น 2 แบบคือ 0.2 มก/กก. x 3 dose และ 0.25 มก/กก. x 3 dose ในผู้ป่วยที่อายุ 3-7 วัน และ >7 วันตามลำดับ

หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยการปิดหรือไม่ปิดหลังการให้ยา indomethacin คือ

ประเมินอาการที่เกี่ยวข้องกับ PDA 48 ชม. หลังการให้ indomethacin dose ที่ 3

การปิดที่สมบูรณ์ (complete clinical closure) คือ อาการหายไปหมด จากการตรวจทางคลินิก

nonrespond ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการเลย

นิยามตัวแปร

ทารกคลอดก่อนกำหนด (premature infant) หมายถึง ทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2500 กรัมและมีอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์

น้ำหนักแรกเกิด (birth weight) หมายถึง น้ำหนักแรกเกิดของทารกหรือผู้ป่วยที่คลอดก่อนกำหนด

อายุครรภ์ (gestational age) หมายถึง อายุของทารกหรือผู้ป่วยที่อยู่ในครรภ์ของมารดา

การใช้อุปกรณ์ช่วยหายใจ มี 3 แบบคือ

1. โดยเครื่องช่วยหายใจ (ventilator) และมีการใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube)

2. continuous positive airway pressure (Nasal CPAP)

3. O2 box.

ภาวะการติดเชื้อหมายถึง การตรวจพบเชื้อแบคทีเรียหรือสิ่งที่แสดงถึงการติดเชื้อที่ส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย โดยพิจารณา 2 ใน 4 ข้อดังนี้

1. ภาวะปอดอักเสบ (pneumonia) หมายถึง ภาวะการติดเชื้อที่เกิดขึ้นที่ปอด และผล x-ray ปอด โดยรังสีแพทย์วินิจฉัยว่าเป็น pneumonia ร่วมกับตรวจพบเชื้อแบคทีเรียที่เป็นตัวก่อโรคจากเสมหะที่ส่งเพาะเชื้อ (sputum culture) ที่เก็บได้จากท่อช่วยหายใจเช่น *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Spp.*, *Klebsiella pneumoniae* เป็นต้น

2. ภาวะโลหิตเป็นพิษ (septicemia) หมายถึง ผลเพาะเชื้อจากเลือด (hemoculture) หรือผลเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังหรือปัสสาวะมีแบคทีเรียเป็นตัวก่อโรค ยกเว้นเชื้อ *Staphylococcus coagulase negative* โดยเฉพาะถ้าไม่มีอาการซึ่งมักเป็นการปนเปื้อน แต่ถ้าพบมากกว่า 2 ครั้งถือว่าเป็นการติดเชื้อ

3. Complete blood count เป็นองค์ประกอบในการวินิจฉัยเกี่ยวกับการติดเชื้อร่วมกับข้อ 1 และ 2 โดยวิเคราะห์จาก white blood count > 20,000 หรือ < 7500/cumm, PMN > 60%, platelets <100,000/cumm, immature/mature granulocyte > 0.3

4. Clinical diagnosis โดยแพทย์ผู้รักษาและให้ antibiotic มากกว่า 7 วันและ clinical signs (arterial hypotension, hypothermia, apnea, respiratory deterioration, lethargy, และ hypotonia)

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ: ใช้ Chi-square test จากโปรแกรม SPSS version 10 โดยกำหนดให้ P-value เท่ากับ 0.05 หรือน้อยกว่า ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิจัย

ตารางที่ 2 จากแฟ้มประวัติของทารกที่คลอดก่อนกำหนดและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PDA ที่รับเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดและหอผู้ป่วยวิกฤตกุมารเวชกรรม โรงพยาบาล-ตากสิน ระหว่างตุลาคม 2541-กันยายน 2545 มีทั้งหมด 53 ราย จากทารกคลอดก่อนกำหนดในเวลาเดียวกันทั้งสิ้น 2,002 ราย เป็นร้อยละ 2.65 และผู้ป่วย PDA 36 ราย น้ำหนักน้อยกว่า 1750 กรัมจากทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1750

ตารางที่ 2 แสดงอุบัติการณ์ของ PDA ในโรงพยาบาลตากสิน ระหว่างตุลาคม 2541-กันยายน 2545

ทารกคลอดก่อนกำหนด	จำนวน (ราย)	ทารกคลอดก่อนกำหนด	จำนวน (ราย)
น้ำหนักน้อยกว่า 2500 กรัมทั้งหมด	2002	น้ำหนักน้อยกว่า 1750 กรัมทั้งหมด	414
น้ำหนักน้อยกว่า 2500 กรัมที่มี PDA	53	น้ำหนักน้อยกว่า 1750 กรัมที่มี PDA	36
อุบัติการณ์ร้อยละ	2.65	อุบัติการณ์ร้อยละ	8.7

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลของทารกที่ได้รับยา Indomethacin

ทารก	PDA ปิด			PDA ไม่ปิด	
	ไม่ได้ยา indomethacin	ได้ยา indomethacin		ไม่ได้ยา indomethacin	ได้ยา indomethacin
		1 course	2 courses		2 courses
จำนวนราย	8	27	10	3	5
จำนวนรายทารกที่ใช้เครื่องrespirator (73%)	2	20	9	3	5
จำนวนรายทารกที่ใช้ Nasal CPAP (9%)	2	2	1	0	0
จำนวนรายทารกที่ใช้ O2 Box (11%)	1	5	0	0	0
จำนวนรายทารกที่ไม่ได้ O2 (7%)	3	0	0	0	0

กรัมในเวลาเดียวกัน 414 ราย เป็นร้อยละ 8.7

ตารางที่ 3 มีผู้ป่วยที่ PDA ปิดเอง 8 รายและอีก 3 ราย ไม่ได้รับยา indomethacin เพราะมีภาวะไม่เหมาะสมในการให้ยาเนื่องจากภาวะ creatinine สูง ผู้ป่วยทั้ง 11 ราย ถูกตัดออกจากการศึกษานี้ 37 รายที่อยู่ในการศึกษา PDA ปิดด้วย indomethacin 1 course แต่ 10 รายเปิดใหม่ในเวลาต่อมาต้องให้ indomethacin course ที่ 2 ส่วนอีก 5 รายได้รับ indomethacin 2 courses แล้วไม่ปิด จากการศึกษาพบว่า 39 รายใน 53 ราย (ก่อนถูกตัดออก 11 ราย) เป็นทารกที่ใช้ respirator คิดเป็นร้อยละ 73 ทารกที่ได้รับ CPAP 5 ราย คิดเป็น ร้อยละ 9 ส่วนที่ได้รับ O₂ box 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 11

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบทารก 2 กลุ่มจากทารกที่ได้รับยา indomethacin 42 รายว่ามีปัจจัยใดบ้างที่เกี่ยวข้องในการที่ PDA เปิดใหม่หรือไม่ปิด โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 64) ได้รับ indomethacin 1 course แล้วปิด กลุ่มที่ 2 จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 36) ได้รับ indomethacin 1 course แล้วเปิดใหม่จำนวน 10 ราย (ร้อยละ

24) หรือไม่ปิดจำนวน 5 ราย (ร้อยละ12) พบว่าทารกเพศหญิง PDA เปิดมากกว่าเพศชายคือ 19 ราย (ร้อยละ70.40) ในกลุ่มที่ 1 และ 12 ราย (ร้อยละ 80) ในกลุ่มที่ 2 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.495) น้ำหนักแรกเกิดของทารกทั้ง 2 กลุ่ม เปรียบเทียบโดยแบ่งเป็น 3 ช่วงน้ำหนักคือ น้ำหนักน้อยกว่า 1000 กรัม, 10001-1750 กรัม และ 1751-2500 กรัม ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.531) อายุครรภ์ (gestational age) เปรียบเทียบโดยแบ่งเป็น 3 ช่วงอายุครรภ์ คือ อายุครรภ์น้อยกว่า 27 สัปดาห์, 27-32 สัปดาห์ และมากกว่า 32-37 สัปดาห์ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.157) วันที่ PDA เปิด เปรียบเทียบโดยแบ่งเป็น 3 ช่วงคือวันที่เปิดอยู่ในช่วงอายุน้อยกว่า 7 วัน, 8-14 วันและมากกว่า 14 วัน ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.487) ตามลำดับ มารดาได้รับยา glucocorticoids ก่อนคลอด 4 ราย (ร้อยละ 14.8) และ 2 ราย (ร้อยละ13.3) ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปของทารก (ผู้ป่วย)

ปัจจัย	PDA ปิด		PDA ไม่ปิด		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ ชาย	8	29.6	3	20.0	0.495
หญิง	19	70.4	12	80.0	
น้ำหนักแรกเกิด					
< 1000 กรัม	5	18.5	4	26.7	0.531
1001-1750 กรัม	17	63.0	10	66.7	
1750-2500 กรัม	5	18.5	1	6.6	
อายุครรภ์ (เฉลี่ย)					
< 27 สัปดาห์	8	29.6	4	26.7	0.157
28-32 สัปดาห์	11	40.7	10	66.7	
32-37 สัปดาห์	8	29.7	1	6.6	
วันที่ PDA เปิด (อายุ)					
1-7 วัน	10	37.0	3	20.0	0.487
8-14 วัน	11	40.7	7	46.7	
>14 วัน	6	22.3	5	33.3	
การรักษาเพื่อช่วยการหายใจ					
ผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator)	20	74.1	14	93.3	0.199
ผู้ป่วยที่ได้รับ CPAP หรือ O ₂ Box	7	25.9	1	6.7	
มารดาได้รับยา steroid ก่อนคลอด					
ได้รับยา glucocorticoids ก่อนคลอด	4	14.8	2	13.3	0.895
ไม่ได้รับยา glucocorticoids ก่อนคลอด	23	85.2	13	86.7	

ตารางที่ 5 แสดงวิธีได้รับยา indomethacin และการติดเชื้อ ของทารก

ปัจจัย	PDA ปิด		PDA ไม่ปิด		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
วิธีให้ยา indomethacin					
-แบบฉีดเข้าเส้น เลือดดำ	25	92.6	13	86.7	0.531
-แบบรับประทาน	2	7.4	2	13.3	
การติดเชื้อของทารก					
มีการติดเชื้อ	16	59.3	14	93.3	0.019*
ไม่มีการติดเชื้อ	11	40.7	1	6.7	
รวม	27	100.0	15	100.0	

*p-value < 0.05

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบผลแทรกซ้อนที่เกิดในทารก และการเสียชีวิตของทารก

ปัจจัย	PDA ปิด		PDA ไม่ปิด		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ไม่มีโรคแทรกซ้อน	9	33.4	2	13.3	0.138
NEC (Necrotizing enterocolitis)	3	11.1	1	6.7	0.638
CLD (Chronic lung disease)	13	48.1	11	73.3	0.114
จำนวนทารกที่เสียชีวิต	2	7.4	1	6.7	0.713
รวม	27	100	15	100	

(p=0.895) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วยหายใจ เปรียบเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ CPAP รวมกับจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ O₂ box ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.199)

ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบโรคของมารดาก่อนคลอด เช่น เบาหวาน และสำหรับทารกไม่ได้รับ surfactant ในการรักษาเลย

ตารางที่ 5 เนื่องจากยา indomethacin สำหรับฉีดเพิ่มมีประจำในห้องยาของรพ.ตากสิน เมื่อ พ.ศ 2541 การศึกษาครั้งนี้จึงมีทารกที่ได้รับยาเป็นแบบรับประทานด้วย คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 25 ราย (ร้อยละ 92.60) และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 13 ราย (ร้อยละ 86.70) ตามลำดับ (p=0.531) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลักฐานการติดเชื้อของทารก ใน กลุ่มที่ 1 และ 2 คือร้อยละ 59 และร้อยละ 93.3 ตามลำดับ (พบว่า การติดเชื้อเป็น pneumonia และมีเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อจากเสมหะประกอบกับผลทาง complete blood count เป็นข้อมูลในการวินิจฉัยเป็นส่วนใหญ่) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p =0.019)

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย คือ 1. Necrotizing enterocolitis (NEC) 2. โรคปอดเรื้อรัง (chronic lung disease) เมื่อติดตามทารกไปจนอายุ >28 สัปดาห์ และ 3.จำนวนทารกที่เสียชีวิต จากการศึกษาพบว่า NEC มี 3 ราย และ 1 ราย เป็นร้อยละ 11.1 และร้อยละ 6.7 ตามลำดับ (p=0.648) สำหรับ 1 ราย ในกลุ่มที่ 2 ที่ PDA ไม่ปิด มี localized perforated of ileum NEC ทุกรายได้ส่งต่อไปทำการผ่าตัดที่โรงพยาบาลที่มีศัลยแพทย์เด็ก (เพราะรพ.ตากสินไม่มีศัลยแพทย์เด็ก) โรคปอดเรื้อรัง (chronic lung disease) 13 ราย และ 11 ราย เป็นร้อยละ 48.1 และร้อยละ 73.3 ตามลำดับ (p=0.114) ทารกที่เสียชีวิตมี 2 ราย

ในกลุ่มที่ 1 และ 1 ราย ในกลุ่มที่ 2 เป็นร้อยละ 7.40 และร้อยละ 6.70 ตามลำดับ (p=0.713) ซึ่งผลแทรกซ้อนที่กล่าวมาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน มี 9 ราย ในกลุ่มที่ 1 และ 2 ราย ในกลุ่มที่ 2 เป็นร้อยละ 33.4 และร้อยละ 13.3 ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.138)

วิจารณ์

ทารกคลอดก่อนกำหนด ของโรงพยาบาลตากสินที่อยู่ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนด 53 ราย อายุครรภ์ 26-37 สัปดาห์ที่เป็น PDA พบว่าอุบัติการณ์ของ PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดเท่ากับร้อยละ 2.65 และ เท่ากับร้อยละ 8.7 ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่น้ำหนักน้อยกว่า 1750 กรัมซึ่งต่างจากของ Ellison CR et al ที่รายงานอุบัติการณ์ PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดไว้เมื่อ ค.ศ. 1963 เท่ากับร้อยละ 12.2¹⁶ เหตุผลที่อุบัติการณ์แตกต่างกันมากอาจเป็นเพราะปัจจุบันการดูแลรักษาผู้ป่วยมีการพัฒนาและดูแลได้ดีกว่าเมื่อ 40 ปีที่แล้วและหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย PDA ต่างกัน

ผู้ป่วย 42 ราย ได้รับยา indomethacin ทางปากหรือทางเส้นเลือดดำ เพื่อปิด PDA ส่วนผู้ป่วย 8 รายที่ไม่ได้รับยา เพราะ PDA ปิดเองก่อนการให้ยา และ 3 รายไม่สามารถให้ยาได้เพราะมีภาวะโรคอื่นที่รุนแรงที่เป็นข้อห้ามการให้ยารวมเป็น 11 ราย ที่ออกจากการศึกษา พบว่า 37 ราย ใน 42 ราย PDA ปิดได้ด้วยยาชุดแรก (ประเมินภาวะ PDA หลัง dose ที่ 3 ไปแล้ว 48 ชั่วโมง) คิดเป็นร้อยละ 88 แต่ 10 ราย ใน 37 รายเปิดใหม่ คิดเป็นร้อยละ 29 และจากการศึกษาทารกคลอดก่อนกำหนดกลุ่มใหญ่ จำนวน 421 คน พบว่า PDA ปิดร้อยละ 79 เปิดใหม่ร้อยละ 26 แต่ถ้าได้ placebo ปิดได้เองถึงร้อยละ 28 เปิดใหม่

ร้อยละ 12^{16,17}

การศึกษาที่เคยทำมาก่อนพบว่า น้ำหนักแรกเกิด และ อายุครรภ์น้อยๆ จะตอบสนองต่อยา indomethacin ได้ไม่ดีเท่า น้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ที่มากกว่า¹⁸ แต่จากการศึกษา ครั้งนี้ ทารกที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1000 กรัม เปรียบเทียบกับทารกที่น้ำหนักแรกเกิดมากกว่า 1000 กรัม และทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า 27 สัปดาห์เปรียบเทียบกับทารกที่อายุครรภ์มากกว่า 27 สัปดาห์พบว่าไม่เป็นปัจจัยที่แตกต่างกันในการตอบสนองต่อการปิดของ PDA โดยยา indomethacin

เพศหญิงเป็นเพศที่พบว่าเกิด PDA มากกว่าเพศชาย ทั้ง 2 กลุ่มคือร้อยละ 93 และร้อยละ 85 ตามลำดับ จึงไม่พบความแตกต่างที่จะเป็นปัจจัยเกี่ยวกับการปิดหรือไม่ปิดของ PDA

มารดาที่ได้รับ glucocorticoids ก่อนทารกคลอด มีจำนวนค่อนข้างน้อย เนื่องจากผู้ป่วยบางรายไม่ได้ฝากครรภ์และ มาคลอดทันทีที่เจ็บครรภ์ทำให้ยาไม่ทัน จากการศึกษาของ Clyman RL และคณะ พบว่าเกิด PDA ร้อยละ 18 ในมารดา ที่ได้ glucocorticoids และร้อยละ 34 ในมารดาที่ไม่ได้ glucocorticoids เพราะ glucocorticoids จะทำให้เนื้อเยื่อของ DA คอบสนองต่อ prostaglandins น้อยลง^{19,20}

ไม่พบมารดาที่เป็นเบาหวานก่อนคลอดในทารกที่อยู่ใน การศึกษาครั้งนี้

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการที่ทารกได้รับ surfactant หลังคลอดเนื่องจากมีภาวะ RDS ทำให้เกิด PDA มากขึ้น เพราะไปเพิ่มการปล่อย หรือลดการทำลาย prostaglandins^{21,22} แต่เนื่องจากฐานะทางเศรษฐกิจของครอบครัวของทารกที่มีภาวะ RDS ที่คลอดที่โรงพยาบาลตาดกสินค่อนข้างยากจน การให้ surfactant ที่ราคาค่อนข้างแพง ทำให้ไม่สามารถให้ยาได้จึงไม่มี ทารกได้รับ surfactant เลย ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด อุบัติการณ์ของ PDA ต่ำ

เนื่องจากวันที่ PDA ปิด กับวันที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา ด้วยยา indomethacin ส่วนมากจะไม่เป็นวันเดียวกัน เพราะ จะต้องใช้เวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง เพื่อประเมินว่าเป็น PDA จริงหรือไม่ โดยการทำ CXR, EKG echocardiogram พร้อม ทั้งตรวจ complete blood count, platelet count, BUN, creatinine, microbilirubinemia ในผู้ป่วยว่าสมควรจะ ได้รับการรักษาด้วยยา indomethacin หรือไม่ตามหลักเกณฑ์ การให้ยาตามที่ไดกล่าวมาแล้วในบทนำ และต้องรอเพื่อแก้ไข สภาพของผู้ป่วย เช่น platelet count ต่ำ ต้องรอจนกว่าจะมี ระดับที่สูงพอกับเกณฑ์ หรือขีด HCT < 40% ต้องให้เลือดก่อน

หรือเหลืองมากต้องรักษาด้วยการส่องไฟ (phototherapy) จน กว่า bilirubin จะน้อยลงถึงระดับที่ยอมรับได้ ในกรณีแบบนี้ บางครั้งอาจทำให้วันที่ให้ยาห่างจากวันที่ตรวจได้ยินเสียงฟู่ (murmur) มากกว่า 1 วัน และจากการตรวจพบว่าผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 15 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ที่ไม่ได้รับการให้ยา indomethacin เพราะได้รับเลือดเนื่องจากมีอาการช็อค หรือบาง รายเพียงจำกัณน้ำ ทำให้ PDA ปิดไปเอง โดยไม่ต้องให้ยา คล้ายกับการศึกษาของ Friedmann et al⁹ ที่ได้ placebo พบว่า PDA ปิดเองร้อยละ 28

จากการศึกษาในครั้งนี้ วันที่ PDA ปิดส่วนมากอยู่ ระหว่าง สัปดาห์ที่ 1-2 ประมาณร้อยละ 70 ทั้ง 2 กลุ่มไม่พบ ความแตกต่างกันในการรักษา แต่จากการศึกษาของ Carboni MP. และคณะ¹¹ พบว่า PDA ที่ปิดหลังอายุ 2 สัปดาห์ ถึงแม้ จะปิดแต่ก็มักจะไม่ทำให้ภาวะทางระบบหายใจดีขึ้น โดยที่อายุ ที่เกิด PDA ยิ่งน้อย การตอบสนองต่อยาจะยิ่งดีขึ้น^{12,18} มี รายงานว่าการติดเชื้อจะเพิ่มอัตราการเกิด PDA ในระยะหลังคือ เมื่อผู้ป่วยอายุมากกว่า 10 วัน (late episode) ทำให้การรักษา มีอัตราการล้มเหลวมากขึ้น และเป็นการเพิ่มความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยที่ จะพัฒนาไปเป็น chronic lung disease²³ (ภาวะโรคปอดเรื้อรัง ที่ต้องการออกซิเจนมากกว่า 28 วัน)

การใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเครื่องช่วย หายใจ ในกลุ่มที่ 2 มีร้อยละ 93 กลุ่มที่ 1 มีร้อยละ 74 เปรียบ เทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ O₂ box กลุ่มที่ 2 มีร้อยละ 0 กลุ่ม ที่ 1 มีร้อยละ 19 แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ที่แสดงว่าผู้ป่วยที่ PDA ไม่ปิด ในกลุ่มที่ 2 มีความรุนแรงของ โรคโดยเฉพาะเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจมากกว่ากลุ่มที่ 1

การให้ยา indomethacin ไม่มีผลแตกต่างกันระหว่าง การให้ทางเส้นเลือดดำ เปรียบเทียบกับการให้ทางปาก แม้ว่า การศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยจะได้รับยาทางเส้นเลือดดำมากกว่าทางปาก แต่จากการศึกษาผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา indomethacin แสดงความแตกต่างเกี่ยวกับครึ่งชีวิต (half life) ของยา เพียง เล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาแบบรับประทานซึ่ง ได้ผลประมาณร้อยละ 63 กับการให้เข้าเส้นเลือดดำซึ่งได้ผล ประมาณร้อยละ 80²⁴ จากการศึกษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่ง ชาติมหาวิทยาลัยนี้ พบว่าแบบรับประทานได้ผลร้อยละ 68 แต่ถ้าให้ ครบ 3 doses แล้ว ductus arteriosus ยังเปิดอยู่ อาจให้ซ้ำเป็น course ที่ 2 ได้¹⁷ เป็นการยืนยันว่าในโรงพยาบาลที่ยังไม่มียา ฉีดในแผนกเภสัชกรรม สามารถให้ยาทางปากได้ต่อไปโดยผล เป็นที่ยอมรับได้

การติดเชื้อของผู้ป่วยตามหลักเกณฑ์ที่กล่าวมาแล้วข้าง

ค้นพบว่ามีความสำคัญในการทำให้ PDA ไม่ปิดหรือเปิดใหม่ในการศึกษาครั้งนี้ โดยเฉพาะการติดเชื้อในปอด เช่น pneumonia เป็นต้น เชื่อว่ามีการทำลาย และการอักเสบของเนื้อปอด (inflammation of lung tissue) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันในปอด (pulmonary pressure resistance) และการลดลงของออกซิเจนที่ไปเลี้ยงส่วนต่างๆทำให้เกิด PDA และการติดเชื้อจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ prostaglandins และ inflammatory mediators และมักจะเป็ปัจจัยที่ทำให้การให้ indomethacin ไม่ได้ผลดีเท่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อ¹⁴ เชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยจาก culture sputum ที่ได้จาก endotracheal tube คือ *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Spp.*, *Klebsiella pneumoniae* เป็นชนิดกรัมลบซึ่งค่อนข้างรักษายากและดื้อยากว่ากรัมบวก

สำหรับ necrotizing enterocolitis (NEC) อาจจะเป็นเพราะการเปิดของ PDA และการให้ indomethacin ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงที่บริเวณลำไส้ (mesenteric blood flow) ลดลง²⁵ ดังนั้นถ้าปิด PDA เร็วจะทำให้โอกาสเกิด NEC น้อยลงหรือไม่เกิด เนื่องจากมีเลือดไปเลี้ยงทางเดินอาหารได้ตามปกติ และเป็นข้อห้ามในการให้ยาในผู้ป่วยที่เป็น NEC นอกจากนี้ปัจจุบันมีการศึกษาหลายสถาบันที่จะนำยาตัวอื่นที่ไม่ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงที่บริเวณลำไส้ (mesenteric blood flow) ลดลง เช่น ibuprofen มาใช้รักษา PDA แทน²⁵

ภาวะ chronic lung disease (CLD) ในกลุ่มที่ 2 มาก เพราะได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจนาน และมีการติดเชื้อมากทำให้โอกาสเกิดภาวะนี้สูงขึ้น¹⁴ และการที่ PDA ปิดช้าจะทำให้เกิด bronchopulmonary dysplasia (BPD) สูง¹⁴

ภาวะ intraventricular hemorrhage (IVH) ในการศึกษารุ่นนี้ไม่มีสถิติเพราะไม่มีการทำ ultrasound brain หรือ autopsy เมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต เนื่องจากความจำกัดของรังสีแพทย์และสภาวะของผู้ป่วยที่ไม่สามารถเคลื่อนย้ายไปแผนก รังสีได้รวมทั้งขาดแพทย์นิติเวชช่วยในการพิสูจน์โรคนี้จากการทำ autopsy และจากการศึกษาที่ผ่านมาได้พิสูจน์แล้วว่า การเกิด IVH ลดลงได้เมื่อได้ยา indomethacin^{26,27} และไม่มี ความแตกต่างเกี่ยวกับหน้าที่ของสมอง เมื่อติดตามต่อไปเป็นระยะเวลาหนึ่ง (1 ปี-ก่อนวัยเรียน)²⁸

สรุป

อุบัติการณ์ของการเกิด PDA ในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดของรพ.ตากสินค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับหลาย

สถาบันของอเมริกาที่ศึกษามาก่อน เนื่องจากเป็นอุบัติการณ์ที่รวมทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนดทั้งหมดที่น้อยกว่า 2500 กรัม ซึ่ง PDA เกิดน้อยลงเมื่อทารกน้ำหนักมากกว่า 1750 กรัม พร้อมทั้งปัจจุบันการดูแลรักษาผู้ป่วยมีการพัฒนาทำให้ดูแลได้ดีขึ้นอุบัติการณ์ลดลง ส่วนความสำเร็จในการให้ยา indomethacin เพื่อปิด PDA ในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนด เหมือนการศึกษาทั่วไปคือ มากกว่า 2 ใน 3 และพบภาวะแทรกซ้อนไม่มาก ซึ่งคิดว่ายา indomethacin ยังเป็นยาที่ควรใช้ในการรักษาต่อไปก่อนที่ผลการศึกษาเกี่ยวกับยาตัวอื่น เช่น ibuprofen จะเป็นที่ยอมรับว่าได้ผลดีกว่าและภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า นอกจากนี้ปัจจัยที่ทำให้ PDA ไม่ปิดหรือเปิดใหม่อีกมีนัยสำคัญจากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าเป็นการติดเชื้อโดยเฉพาะการติดเชื้อในปอด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำการศึกษาขอขอบพระคุณนายแพทย์สนธิ ชวนสนธิ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลตากสินที่อนุญาตให้ทำการศึกษาในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Fyler DC. Patent ductus arteriosus. In: Fyler DC, editor. Nadas' pediatric cardiology. Boston: Mosby-Year Book; 1992. p.525-34.
2. Brook MM, Heymann MA. Patent ductus arteriosus. In: Adam FH, Emmanouilides GC, Reimenschneider TA, editors. Moss' heart disease in infants, children and adolescents. London: Williams & Willkins; 1995. p.746-63.
3. Kennedy JA, Clark SL. Observations on the physiological reactions of the ductus arteriosus. Am J Physiol 1942; 136: 140-7.
4. Cardiovascular research institute and departments of pediatrics university of California, Sanfancisco. Recommendations for the postnatal use of indomethacin. An analysis of four separate treatment strategies. J Pediatr May 1996; 128: 1-18.
5. Clyman RI. Patent ductus arteriosus in premature infants. In: Schaffer & Avery, editor. Disease of the newborn. WB Saunders; 1991. p.563-70.

6. Gersony WN, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS and Nadas AS. Effects of indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102: 895-906.
7. Kappa P, Lanning P, Koivisto M. Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Padiatr Scan* 1983; 72: 179-84.
8. Dubell GG, Gersony WN. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984; 104: 915-20.
9. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the preterm infant. *N Engl J Med* 1976; 295: 526-9.
10. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NA. Closure of ductus arteriosus in the premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530-3.
11. Carboni MP, Ringel RE. Ductus arteriosus in premature infants beyond the second week of life. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 372-5.
12. Overmeire BV, Broek HV, Lear PL, Weyler J, Vanbaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 205-11.
13. Merritt TA, Harris JP, Roghman K, Wood B, Campanella V, Alexson C, et al. Early closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants, a controlled trial. *J Pediatr* 1981; 99: 281-6.
14. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995; 127: 466-71.
15. ชนะรัตน์ ทยางกูร. หลักการตรวจ Echocardiogram ในเด็ก. ใน: วัชร จามจุรีรักษ์, ปิยะมิตร ศรีธรา, บรรณาธิการ. *Echo Manual*. กรุงเทพมหานคร: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย; 2539: หน้า 68-80.
16. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983; 71: 364-72.
17. ชัยสิทธิ์ แสงทวิสิน. Patent Ductus Arteriosus ในทารกคลอดก่อนกำหนด. ใน: วัชร จามจุรีรักษ์, บรรณาธิการ. *โรคหัวใจเด็ก: ปัญหาและการรักษา* กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2539: หน้า 127-35.
18. Dolores Q, Copper B, Clyman RI. Factors associated with patent ductus arteriosus: A role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002; 110: 162-3.
19. Evans N. Cardiovascular effects of dexamethasone in preterm infant. *Arch Dis Child* 1990; 70: F25-F30.
20. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98: 123-6.
21. Shimada S, Raju TNK, Bhat R, Meata H, Vidyasagar D. Treatment of patent ductus arteriosus after exogenous surfactant in baboons with hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1989; 26: 565-9.
22. Clyman RI, Jobe A, Heymann MA, Ballard PL, Sniderman S, Roth R, et al. Increase shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982; 100: 101-7.
23. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Clammme N, Bancari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1,000 grams or less. *J Pediatr* 1996; 128: 470-8.
24. Rajadurai VS, Yu VYH. Intravenous of indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr Child Health* 1991; 27: 370-5.
25. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus *J Pediatr* 1999; 135: 733-8.

26. Bada HS, Green RS, Pourcyrous M, Leffler CW, Korones SB, Magrill L, et al. Indomethacin reduces the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1989; 115: 631-7.
27. Supapannachart S, Khowsathit P, Patchakapati B. Indomethacin prophylaxis for patent ductus arteriosus (PDA) in infants with a birth weight of less than 1250 grams. *N Engl J Med* 1999; 82Suppl. 1:S87-92.
28. Merritt TA, White CL, Coen RW, Friedman WF, Gluck L, Rosenberg M. Preschool assessment of infants with a patent ductus arteriosus: comparison of ligation and indomethacin therapy. *Am. J Dis Child* 1982; 136: 507-512.