

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลลัพธ์และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดเส้นเลือดเกิน (PDA clipping) และการให้ยา Ibuprofen หรือ Indomethacin ในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี**วาสนา ปรางค์วัฒนากุล, พ.บ.**

กลุ่มงานกุมารกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

Received: August 26, 2019 Revised: October 18, 2019 Accepted: January 14, 2020**บทคัดย่อ**

ที่มาของปัญหา: Patent ductus arteriosus (PDA) เป็น หลอดเลือดแดงที่ต่อระหว่างหลอดเลือด Pulmonary artery และหลอดเลือด Aortic artery ที่โดยปกติสามารถ ปิดได้เองหลังคลอด แต่ในบางรายหลอดเลือดนี้ไม่มีการ ปิด โดยเฉพาะในทารกคลอดก่อนกำหนด อุบัติการณ์ของ PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดพบมีอุบัติการณ์สูง ร้อยละ 18 - 77 ส่งผลให้เกิดปัญหาภาวะหัวใจวายจำเป็นต้องได้รับการรักษา มีการศึกษาพบว่ายา Ibuprofen/ Indomethacin มีประสิทธิภาพในการปิด PDA ร้อยละ 60-80 ส่วนการรักษาโดยการผ่าตัดใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถให้ยาได้ พบอัตราการตายจากการ ผ่าตัดร้อยละ 1-5

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาและรวบรวมข้อมูล อุบัติการณ์ ของ PDA วิธีการรักษา ประสิทธิภาพและภาวะแทรกซ้อน ของการรักษาด้วยยา Ibuprofen/Indomethacin รวมถึง การผ่าตัดในผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

วิธีการศึกษา: รูปแบบเป็นการวิจัย Cross-sectional study เก็บรวบรวมข้อมูลทารกแรกเกิดทุกรายที่มีเส้นเลือดเกิน PDA ที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ระหว่าง วันที่ 1 เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 เดือน

มีนาคม พ.ศ. 2561 ได้แก่อข้อมูลพื้นฐาน ผลการตรวจหัวใจ ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ภาวะโรคร่วม และการรักษาตาม แนวทางมาตรฐานของแต่ละกลุ่ม นำผลการรักษามา วิเคราะห์ โดยรวบรวมทั้งการรักษา ผลการรักษาและ ภาวะแทรกซ้อนในแต่ละวิธีได้แก่การติดตามอาการอย่าง เดียว การให้ยา Ibuprofen/Indomethacin การผ่าตัดปิด PDA

ผลการศึกษา: พบอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารก คลอดก่อนกำหนดร้อยละ 9.4 แต่ในกลุ่มทารกคลอด ครบกำหนดพบอุบัติการณ์ร้อยละ 1.6 ยา Ibuprofen/ Indomethacin มีประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 78.5 พบผลข้างเคียงของยาร้อยละ 11.4 ผลการรักษาปิดเส้นเลือด PDA โดยการผ่าตัดมี ประสิทธิภาพร้อยละ 100 และมีอัตราการตายจากการ ผ่าตัดร้อยละ 0

สรุป: การรักษาด้วยยา Ibuprofen/Indomethacin มี ประสิทธิภาพร้อยละ 84.6 ผลข้างเคียงน้อยและไม่รุนแรง การรักษาด้วยวิธีผ่าตัด (PDA clipping) มีประสิทธิภาพ ร้อยละ 100 ไม่พบผู้เสียชีวิตจากการผ่าตัด

คำสำคัญ: patent ductus arteriosus, ทารกแรกเกิด ก่อนกำหนด, ibuprofen, indomethacin, การผ่าตัด

Original article

**Outcome and Complication Rates of PDA Clipping and Ibuprofen/Indomethacin
in The Neonates at Prapokklao Hospital****Wasana Prangwatanagul, M.D.**

Department of Pediatric, Prapokklao Hospital. Chanthaburi Province

Abstract

Background: The primary closure of the ductus arteriosus is typically completed on the first day after birth, although it may be delayed for several days. Ontogenic differences in physiological factors almost certainly account for the higher incidence of persistent patency of the ductus arteriosus (PDA) in preterm infants. The incidence of PDA in preterm newborns is 18-77%. Aggressive, urgent treatment of a significant PDA is required if there are signs of congestive heart failure. The use of oral Ibuprofen or intravenous Indomethacin to constrict the PDA has led to successful nonsurgical closure in about 60-80% of interventions. If medical treatment is unsuccessful or not possible, surgical closure can be performed with 1-5% mortality.

Objectives: To study and perform data collection about the efficacy and adverse reactions of Ibuprofen/Indomethacin and surgical PDA closure at Prapokklao Hospital.

Materials and methods: Cross-sectional study.

We included all newborns with PDA from June 1, 2017 to March 31, 2018. The collected data included demographic data, echocardiography, comorbidity, and management strategies. A prospective analysis was conducted about outcomes and adverse reactions of each treatment strategy including medication and surgical PDA closure.

Results: The incidence of PDA in preterm infants is 9.4% and higher than full-term newborns (1.6%). Successful treatment with Ibuprofen/Indomethacin was demonstrated to be as high as 78.5%. Overall incidences of transient side effects were 11.4%. This study confirms both to be excellent and successful treatments with 0% mortality.

Conclusion: Successful treatment with Ibuprofen/Indomethacin was demonstrated to be as high as 84.6% with low side effects. Surgery now can be performed with minimal morbidity and mortality.

Keywords: patent ductus arteriosus, preterm infant, Ibuprofen, Indomethacin, surgical closure

บทนำ

Patent ductus arteriosus (PDA) เป็นหลอดเลือดเกินที่เชื่อมต่อระหว่างเส้นเลือดแดงใหญ่ 2 เส้น คือ Aorta artery และ Pulmonary artery ซึ่งโดยปกติเส้นเลือดเกิน PDA เกือบทั้งหมดของทารกแรกเกิดสามารถปิดตัวเองใน 72 ชั่วโมงแรก แต่จะปิดช้าในทารกคลอดก่อนกำหนด ทำให้มีการไหลลัดของเลือดไปปอดเพิ่มมากขึ้น เกิดภาวะน้ำท่วมปอดและภาวะหัวใจวายโดยเฉพาะในทารกคลอดก่อนกำหนด นอกจากนี้ PDA ยังเป็นหลอดเลือดแดงเดียวที่สามารถใช้ยาในการรักษาเพื่อให้หลอดเลือดหดตัวและปิดในทารกคลอดก่อนกำหนด อุบัติการณ์ของเส้นเลือดเกิน Patent ductus arteriosus (PDA) ในเด็กทั่วไปประมาณร้อยละ 0.05^{1,2} แต่ในทารกคลอดก่อนกำหนดมีอุบัติการณ์ที่สูงกว่ามาก สาเหตุมีหลายปัจจัย เช่น ออกซิเจนต่ำกว่าเมื่อเทียบกับทารกคลอดครบกำหนด PGE₂ สูงในทารกคลอดก่อนกำหนด^{3,4,5,6} อุบัติการณ์ของ PDA พบได้ประมาณร้อยละ 18-77 ในผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนดโดยเฉพาะกลุ่มน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม พบรายงานประมาณร้อยละ 20⁷

ในผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดเกิน PDA ที่พบภาวะน้ำท่วมปอดหรือหัวใจวาย หรือกลุ่ม Hemodynamic significant PDA ในทารกเกิดก่อนกำหนด มีความจำเป็นต้องให้ยาหรือทำการผ่าตัดเพื่อปิดเส้นเลือด PDA ซึ่งยาที่ใช้ในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA จะใช้ได้เฉพาะในกลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดเท่านั้น เพราะกลุ่มทารกครบกำหนดมีการศึกษาก่อนหน้านี้ว่าตอบสนองต่อยาไม่ดี ยาที่ใช้ในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนด เช่น Indomethacin หรือ Ibuprofen ออกฤทธิ์โดยลดการสร้าง PGE₂ ทำให้เส้นเลือด PDA หดตัวจนปิดหรือเล็กลงได้ ซึ่งมีการศึกษาพบว่ายามีประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 60-80⁸⁻¹²

การรักษาโดยการผ่าตัดยังเป็นมาตรฐานหลักในการรักษาในกรณีที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถให้ยาเพื่อให้เส้นเลือดเกิน PDA ปิดได้ ซึ่งการผ่าตัดสามารถผ่าตัดได้ทุกอายุหากมีอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว มีการศึกษาในประเทศไทย พบว่ายา Ibuprofen มีประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 46-78^{13,14}

ในต่างประเทศมีการศึกษาพบว่าการรักษาปิดเส้นเลือด PDA โดยการผ่าตัดค่อนข้างปลอดภัยมากในทารกคลอดครบกำหนดและเด็กโดยมีอัตราการตายจากการผ่าตัดร้อยละ 0¹⁵ ส่วนในทารกคลอดก่อนกำหนดอัตราการตายจากการผ่าตัดร้อยละ 1-5¹⁶

ในประเทศไทยมีการศึกษาของโรงพยาบาลภูมิพลในเรื่องอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 33 สัปดาห์ พบอุบัติการณ์การเกิด PDA ร้อยละ 26 ความสำเร็จของการรักษาด้วยยา Indomethacin ร้อยละ 70¹⁷ มีการศึกษาความสำเร็จและภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดเส้นเลือดเกิน PDA โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบเสียชีวิต 2 ราย แต่ไม่ได้สัมพันธ์กับการผ่าตัด ส่วนภาวะแทรกซ้อนโดยรวมร้อยละ 26.7¹⁸

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาหรือเก็บข้อมูลผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีเส้นเลือดเกิน PDA ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ว่ามีอุบัติการณ์มากน้อยเพียงใด รวมถึงประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ในทารกแรกเกิดทั้งจากวิธีการใช้ยา การผ่าตัด และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก (primary objective): เพื่อศึกษาและรวบรวมข้อมูลวิธีการรักษา ประสิทธิภาพของการรักษาและภาวะแทรกซ้อนของการรักษาด้วยการผ่าตัด (PDA clipping) และยา Ibuprofen/Indomethacin

วัตถุประสงค์รอง (secondary objective): อุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนดในแต่ละน้ำหนัก และทารกคลอดครบกำหนด

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย: Cross-sectional study

ประชากรเป้าหมาย: ทารกแรกเกิดทุกรายที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ระหว่างวันที่ 1 เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 และเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มนี้ติดตามไปจนถึงวันที่ 31 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา:
ทารกแรกเกิดที่มีเส้นเลือดเกิน PDA ทุกรายที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี และผู้ปกครองยินดีเข้าร่วมโครงการโดยการลงนาม

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา:
โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดซับซ้อน ความผิดปกติแต่กำเนิดหลายประการหรือซับซ้อน

วิธีการศึกษา: รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีเส้นเลือดเกิน PDA ทุกราย (prospective review of chart and records) ระหว่างวันที่ 1 เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 ได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ อายุครรภ์ที่คลอด (gestational age: GA) โดยอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์คือทารกคลอดก่อนกำหนด (preterm) และอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์คือทารกคลอดครบกำหนด (term) อายุ เพศ น้ำหนักแรกคลอด และโรคร่วม

2. ผลตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) ทั้งเริ่มแรกวินิจฉัยและช่วงติดตามโดยค่าที่บันทึก ได้แก่ ขนาดเส้นเลือดเกิน PDA และผลของเส้นเลือดเกิน PDA ต่อระบบหัวใจและการไหลเวียน (hemodynamic effect) โดยบันทึกค่าต่างๆ ดังนี้: Left atrial enlargement, Left ventricle enlargement, Diastolic reversal flow at descending aorta ซึ่งจากผลตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและอาการแสดงของผู้ป่วยจะทำให้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ Hemodynamic significant PDA (กลุ่มที่มีอาการแสดงของหัวใจวาย หรือผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีหัวใจโต) และ No hemodynamic significant PDA โดยรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐานในแต่ละกลุ่ม

3. ประสิทธิภาพของการรักษา คือเส้นเลือดเกิน PDA ปิด (closed PDA) ร้อยละในแต่ละวิธีด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัด PDA clipping โดยข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดคือไม่สามารถให้ยาได้ไม่ตอบสนองต่อยา หรือมีผลข้างเคียงจากยา Ibuprofen/Indomethacin โดยให้ขนาดยาและระยะห่างของยาตามมาตรฐานโดยอ้างอิงตาม Neofax (ตำรับยาในทารกแรกเกิด)

4. ภาวะแทรกซ้อนในระยะสั้นช่วง 1 เดือนแรก หลังการรักษาแต่ละวิธี โดยเก็บข้อมูลในด้านอัตราการตาย ผลข้างเคียงของแต่ละวิธีมีอะไรบ้างและพบร้อยละเท่าใด

5. ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทารกแรกเกิดที่มีเส้นเลือดเกิน PDA ร่วมด้วย ติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้จนกว่าเส้นเลือดเกิน PDA จะปิดหรือจนอายุมากกว่า 1 ปี ซึ่งได้ติดตามเก็บข้อมูลหรือตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงจนถึงวันที่ 31 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

- ข้อมูลพื้นฐาน รายงานเป็น Median and range ประสิทธิภาพของการรักษาและภาวะแทรกซ้อน รายงานการเกิดเป็นร้อยละ

- วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป ใช้สถิติ Chi-square วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด Hemodynamic significant PDA กับน้ำหนักและอายุครรภ์ของทารกแรกเกิด

ผลการศึกษา

ในการศึกษาค้นนี้เป็นการศึกษาในรูปแบบ Cross sectional study ศึกษาในผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดทุกรายที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ระหว่างวันที่ 1 เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 31 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 และเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มนี้ติดตามไปจนถึงวันที่ 31 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 รวมเป็นระยะเวลา 2 ปี 2 เดือน ตรวจพบ PDA 104 ราย จากจำนวนผู้ป่วย 104 คน คัดออกทั้งหมด 11 คน จากมีโรคหัวใจชนิดซับซ้อน 8 คน และอีก 3 คนจากมีความผิดปกติแต่กำเนิดหลายประการหรือซับซ้อน จึงได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 93 คน และสามารถติดตามจนครบผลลัพธ์หรืออย่างน้อย 1 ปี ได้ทั้งหมด 74 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ

1. ทารกคลอดก่อนกำหนด 44 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

1.1 Hemodynamic significant PDA 33 คน สามารถให้ยา Ibuprofen/Indomethacin 28 คน 2 คนขาดการติดตามการรักษา มี 22 คน ประสบความสำเร็จในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA คิดเป็น Success rate ร้อยละ 78.5 อีก 4 คน ได้ยาแล้วไม่ปิด ได้รับการผ่าตัดปิด 3 คน อีก

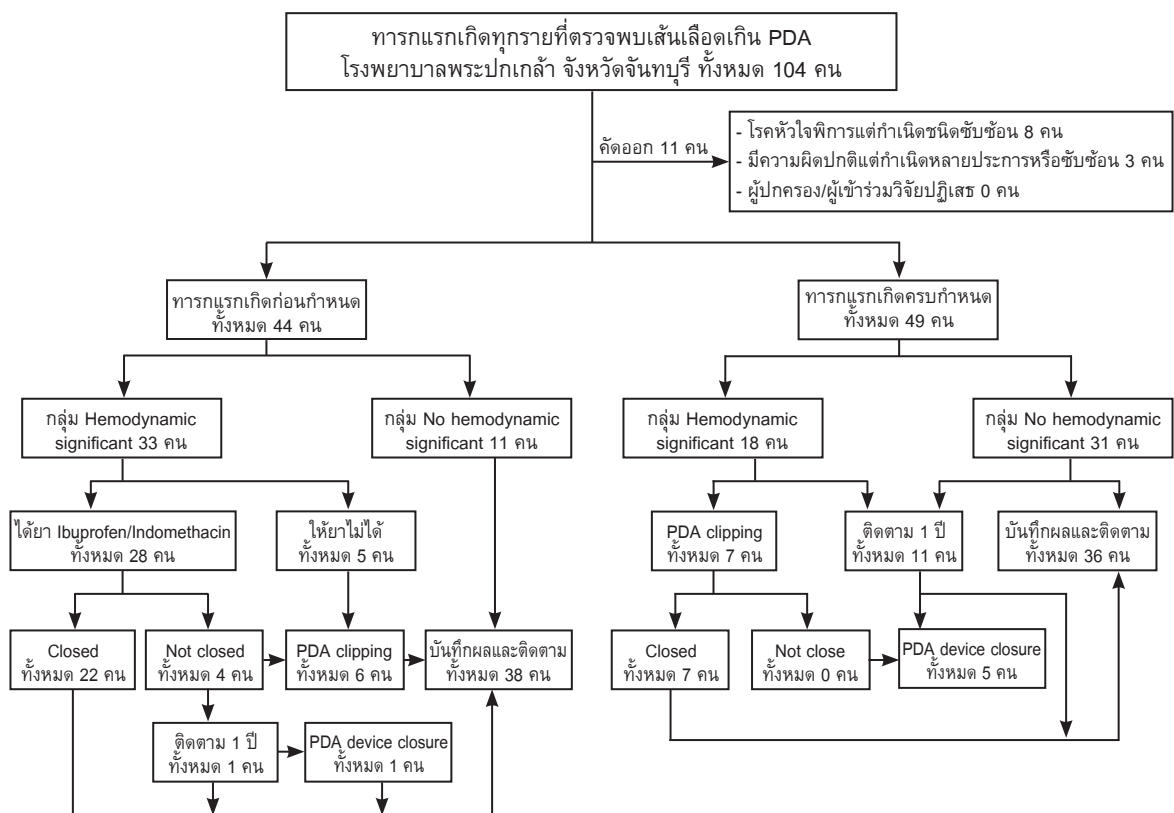
1 คนไม่ต้องผ่าตัดแต่หลังติดตามอายุมากกว่า 1 ปี เส้นเลือดเกิน PDA ยังไม่ปิดต้องส่งไปใส่อุปกรณ์ปิด (PDA device closure) คิดเป็น Failure rate ร้อยละ 15.4 ไม่สามารถใช้งานได้ 5 คนเนื่องจากมีข้อห้ามในการใช้ยา 3 คนได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดปิดเส้นเลือดเกิน PDA ส่วนอีก 2 คน ติดตามอาการ พบว่าหลังติดตามอาการจนอายุมากกว่า 1 ปี พบว่าเส้นเลือดเกิน PDA ปิดได้เองทั้ง 2 คน

1.2 No hemodynamic significant PDA 11 คน หลังติดตามอาการจนอายุมากกว่า 1 ปี พบว่าเส้นเลือดเกิน PDA ปิดเอง 5 คน (spontaneous closed ร้อยละ 45) แต่อีก 1 คนเส้นเลือดเกิน PDA ยังไม่ปิดได้ รับการส่งไปใส่อุปกรณ์ปิด ส่วนอีก 4 คนขาดการติดตามการรักษา มี 1 คนเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

2. ทารกคลอดครบกำหนด 49 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

2.1 Hemodynamic significant PDA 18 คน ส่งผ่าตัด 7 คน ซึ่งหลังผ่าตัดปิดสนิททั้งหมด (success rate ร้อยละ 100) อีก 11 คนควบคุมอาการได้ด้วยยาไม่ต้องผ่าตัดแต่หลังติดตามอายุมากกว่า 1 ปี เส้นเลือดเกิน PDA ยังไม่ปิดต้องส่งไปใส่อุปกรณ์ปิด 3 คน อีก 6 คน เส้นเลือดเกิน PDA ปิดได้เอง (spontaneous closed ร้อยละ 54 ส่วนอีก 2 คนขาดการติดตามการรักษา

2.2 No hemodynamic significant PDA 31 คน พบว่าหลังติดตามอาการจนอายุมากกว่า 1 ปี พบว่าเส้นเลือดเกิน PDA ปิดเอง 18 คน (spontaneous closed ร้อยละ 58) แต่อีก 2 คนเส้นเลือดเกิน PDA ยังไม่ปิดต้องส่งไปใส่อุปกรณ์ปิด ส่วนอีก 11 คนขาดการติดตามการรักษา ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แสดงข้อมูลผู้ป่วยเส้นเลือดเกิน PDA โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

จากผลการศึกษาพบอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนด 44 คน ใน 466 คน (ร้อยละ 9.4) แต่ในกลุ่มทารกคลอดครบกำหนดพบอุบัติการณ์เพียง 49 คน ใน 2,943 คน (ร้อยละ 1.6)

โดยกลุ่มทารกแรกคลอดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม มีอุบัติการณ์เกิด PDA 12 คนใน 56 คน (ร้อยละ 21.4) กลุ่มผู้ป่วยเส้นเลือดเกิน PDA มีลักษณะพื้นฐานตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 93)

Demographic data	Number (93)	Percentage
Gestational age (week) (min-max, median)	(25-41, 37)	
Age (day)	(0-6, 2)	
Male	53	57.0
Birth weight (gram) (min-max, median)	(580-4,510, 2,640)	
>500-999	5	5.3
1000-1499	7	7.5
1500-1999	15	16.1
2000-2499	14	15.0
≥2500	52	55.9
Asphyxia	17	18.2
RDS	13	13.9
BPD	15	16.1
NEC	3	3.2
Shock	16	17.2
Congenital pneumonia	34	36.5
Death	3	3.2

ตารางที่ 2 ผู้ป่วยตามลักษณะ Hemodynamic significant PDA แยกตามน้ำหนักและอายุครรภ์

	Total PDA	Non-hemodynamic significant PDA	Hemodynamic significant PDA	p-value
BW (grams)				
Total	93	42	51	0.02
< 1,000	5	1	4	0.25
1,000-1,499	7	1	6	0.09
1,500-1,999	15	3	12	0.03
2,000-2,499	14	6	8	0.85
≥2,500	52	31	21	0.002
GA (wks)				
GA < 37	44	11	33	<0.001
GA ≥ 37	49	31	18	<0.001

ตารางที่ 2 แจกแจงผู้ป่วยตามลักษณะ Hemodynamic significant PDA แยกตามน้ำหนักและอายุครรภ์ พบว่าน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยสัมพันธ์กับการเกิด Hemodynamic significant PDA มากกว่าน้ำหนักที่มากอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับอายุครรภ์ที่ทารกคลอดก่อนกำหนดก็จะพบว่าเกิด PDA ที่ Hemodynamic significant ที่มากกว่าทารกคลอดครบกำหนดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ตารางที่ 3 ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา Ibuprofen/Indomethacin

Medical	Frequency	percentage
Number*	28	
Success*	22	78.5
Failure*	4	15.4
GA (wk) (min,max, median)	(25-36,33)	
BW (g) (min,max, median)	(580-2980,1780)	
>500-999	3	10.7
1,000-1,499	6	21.4
1,500-1,999	9	32.1
2,000-2,499	6	21.4
≥2,500	4	14.2
Sex Male	16	57.0
PDA size (mm) (min-max, median)	(2.5-4.8, 3.75)	
Age of medication (day) (min-max, median)	(1-21,3)	
RDS	8	28.0
BPD	11	39.0
NEC before	1	3.57
NEC after	0	0.0
Death	2	7.0
Complication*		
UGIB	1	3.8
AKI	2	7.6
Others	0	0.0

*28 คนแต่ loss F/U 2คน เหลือวิเคราะห์ 26 คน

ตารางที่ 3 พบว่ายา Ibuprofen/Indomethacin มี ประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 78.5 พบผลข้างเคียงของยา ทั้งหมด 3 คน ซึ่งไม่รุนแรง คิดเป็นร้อยละ 11.4 คือเลือดออกทางเดินอาหาร 1 คน (ร้อยละ 3.8) และ Acute kidney injury 2 คน (ร้อยละ 7.6) และอาการดีขึ้นหลังหยุดยาทุกคน

ตารางที่ 4 ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด PDA clipping

Surgery	Frequency	percentage
Number	13	14.0
Preterm	6 in 44	13.6
Term	7 in 49	14.3
Success	13	100.0
GA (wk) (min-max, median)	(25-40, 37)	
BW (g) (min-max, median)	(816-4,000, 2,250)	
>500-999	2	15.4
1,000-1,499	1	7.7
1,500-1,999	2	15.4
2000-2499	2	15.4
≥2500	6	46.2

ตารางที่ 4 ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด PDA clipping (ต่อ)

Surgery	Frequency	percentage
Sex M	8	61.5
PDA size (mm) (min-max, median)	(2.8-7, 4)	
Age of surgery (day) (min-max, median)	(6-119, 20)	
RDS	2	15.4
BPD	4	30.8
NEC	1	7.7
Complication		
Recurrent laryngeal nerve injury: transient	7	53.8
Recurrent laryngeal nerve injury: permanent	0	0.0
Pneumothorax	0	0.0
Chylothorax	1	7.7
Others*	0	0.0
Death	0	0.0

*pleural effusion, arrhythmia, blood transfusion, superficial wound infection, reoperation for bleeding/inadequate ligation/false clipping

ตารางที่ 4 พบว่าการผ่าตัดก่อนช่วงปลอดภัยในทารกคลอดก่อนกำหนดและครบกำหนดโดยมีอัตราการตายจากการผ่าตัดร้อยละ 0 ส่วนภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดที่พบมากที่สุดคือ Vocal cord paresis/Paralysis ร้อยละ 53.8 แต่ทุกรายเมื่อติดตามไปพบว่าหายได้เองทั้งหมด (transient) และใช้เวลาหายมากที่สุดคืออายุ 9 เดือน

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดเกิน PDA เสียชีวิตทั้งหมด 3 คนซึ่งไม่ได้เป็นผลโดยตรงจากการมีเส้นเลือดเกิน PDA

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายา Ibuprofen/Indomethacin มีประสิทธิภาพในการปิดเส้นเลือดเกิน PDA ร้อยละ 78.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นตามที่ได้อ้างอิงมาก่อนหน้าคือร้อยละ 46-78^{13,14,17} ส่วนผลข้างเคียงของยาของโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี พบเพียง 3 รายซึ่งไม่รุนแรง และดีขึ้นหลังหยุดยาทุกราย บ่งชี้ว่าสามารถนำมาใช้ในการรักษาเส้นเลือดเกิน PDA ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

จากการศึกษาเรื่องผลการรักษา โดยการผ่าตัดปิดเส้นเลือด PDA พบว่าผลการผ่าตัดมีความปลอดภัยสูงทั้งในกลุ่มทารกแรกเกิดก่อนกำหนดและครบกำหนดโดยมีอัตราการตายจากการผ่าตัดร้อยละ 0 ซึ่งปลอดภัยเหมือนกับการศึกษาอื่น^{16,18} ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ Vocal cord paresis/Paralysis พบได้ร้อยละ 53.8 แต่ส่วนใหญ่จะเป็นแค่เสียงแหบ ไม่มีผู้ป่วยที่เป็นมากถึงขั้นส่งผลต่อการหายใจหรือต้องใส่ท่อช่วยหายใจหรือเจาะคอ และทุกรายเมื่อติดตามไปพบว่าหายได้เองทั้งหมด (transient)

จากการศึกษาพบอุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนด 44 คนใน 466 คน (ร้อยละ 9.4) แต่ในกลุ่มทารกคลอดครบกำหนดพบอุบัติการณ์เพียง 49 คน ใน 2943 คน (ร้อยละ 1.6) โดยกลุ่มทารกคลอดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัมมีอุบัติการณ์เกิด PDA มากที่สุดคือ 12 คนใน 56 คน (ร้อยละ 21.4) และพบว่าน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยสัมพันธ์กับการเกิด Hemodynamic significant PDA มากกว่าน้ำหนักที่มาก เช่นเดียวกับอายุครรภ์ที่ทารกคลอดก่อนกำหนดก็จะพบว่าการเกิด PDA ที่ Hemodynamic significant นั้นหมายถึงเกิด

ภาวะหัวใจวายในเด็กคลอดก่อนกำหนดที่มากกว่าทารกคลอดครบกำหนดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งใกล้เคียงกับทฤษฎีและการศึกษาอื่น ๆ³⁻⁷ ดังนั้น PDA ในทารกคลอดก่อนกำหนดหรือกลุ่มทารกน้ำหนักตัวน้อยมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจวายได้สูง จึงควรเฝ้าระวังการดูแลรักษาและติดตามอาการเป็นพิเศษในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในผู้ป่วยกลุ่ม Hemodynamic significant PDA ทารกคลอดครบกำหนด เนื่องจากมีผู้ป่วยขาดการติดตาม (loss F/U) สูงถึง 11 คน จากกลุ่มนี้ทั้งหมด 31 คนคิดเป็นร้อยละ 35.5 ซึ่งสูงมาก และส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะสบายดีไม่มีอาการ ซึ่งกลุ่มนี้จะมีโอกาสที่เส้นเลือดเกิน PDA ปิดได้เองสูงมาก ดังนั้น กลุ่มเส้นเลือดเกิน PDA ที่ปิดเองอาจต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากขาดกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดการติดตามมาวิเคราะห์ร่วมด้วย

การรักษา PDA ในทารกแรกเกิดโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี โดยใช้ยา Ibuprofen/Indomethacin ประสบผลสำเร็จร้อยละ 78.5 พบผลข้างเคียงน้อยร้อยละ 11.5 และไม่รุนแรง ส่วนการรักษาด้วยการผ่าตัด (PDA clipping) ประสบผลสำเร็จร้อยละ 100 ไม่พบการเสียชีวิตจากการผ่าตัด

อุบัติการณ์ของ PDA ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลพระปกเกล้า ในผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 9.4 ในกลุ่มทารกคลอดครบกำหนดร้อยละ 1.6 ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิด Hemodynamic significant PDA มากกว่าทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดมาก เช่นเดียวกับอายุครรภ์ที่น้อยกว่าในทารกคลอดก่อนกำหนดพบ Hemodynamic significant PDA ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อจำกัดในการศึกษานี้ ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษา มีจำนวนมาก และจำนวนประชากรมีจำนวนน้อย เมื่อแยกวิเคราะห์ตามกลุ่มย่อย

ข้อเสนอแนะ คือ มีการประสานงานหรือร่วมมือกันในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มนี้ในเครือข่ายเขตสุขภาพที่ 6 อาจทำให้ได้ข้อมูลครบถ้วนขึ้น และได้กลุ่มประชากรมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Coggin CJ, Parker KR, Keith JD. Natural history of isolated patent ductus arteriosus and the effect of surgical correction: twenty years' experience at The Hospital for Sick Children, Toronto. *Can Med Assoc J* 1970;102:718-20.
2. Gardiner JH, Keith JD. Prevalence of heart disease in Toronto children. *Pediatrics* 1951;7:713-21.
3. Thebaud B, Wu XC, Kajimoto H, Bonnet S, Hashimoto K, Michelakis ED, et al. Development absence of the O2 sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O2 constriction contributing to patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008;63:176-81.
4. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM, Heymann MA. Circulating prostaglandin E2 concentrations and patent ductus arteriosus in fetal and neonatal lambs. *J Pediatr* 1980;97:455-61.
5. Waleh N, Kajino H, Marrache AM, Ginzinger D, Roman C, Seidner SR, et al. Prostaglandin E2-mediated relaxation of the ductus arteriosus: effects of gestational age on g protein-coupled receptor expression, signaling, and vasomotor control. *Circulation* 2004;110:2326-32
6. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatr Res* 1999;46:311-5.
7. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants:1987-1989. *Early Hum Dev* 1991;27:65-77.
8. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295:526-9.
9. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin system. *N Engl J Med* 1976;295:530-3.
10. Sivanandan S, Bali V, Soraisham AS, Harabor A, Kamaluddeen M. Effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol* 2013;30:745-50.
11. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]2013

- [cited 2018 Nov 21]. Available from: <https://www-cochranelibrary-com.cuml1.md.chula.ac.th/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003481.pub5/epdf/standard>
12. Neumann R, Schulzke SM, Buhner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012;102:9-15.
 13. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai* 2003;86(Suppl3):563-9.
 14. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002;85(Suppl4):S1252-8.
 15. Mavroudis C, Backer CL, Gevitz M. Forty-six years of patient ductus arteriosus division at Children's Memorial Hospital of Chicago. standards for comparison. *Ann Surg* 1994;220:402-9
 16. Hutchings K, Vasquez A, Price D, Cameron BH, Awan S, Miller GG. Outcomes following neonatal patent ductus arteriosus ligation done by pediatric surgeons: a retrospective cohort analysis. *J Pediatr Surg* 2013;48:915-8.
 17. Jirasakuldeeh V, Anuroj K, Layangkool P. Incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants of gestational age less than 33 weeks at NICU Bhumibol Adulyadej Hospital between 2005-2007. *Royal Thai Air Force medical gazette* 2009;55:17-27.
 18. Benjacholmas V, Namchaisiri J, Lertsarpcharoen P, Punnahtananda S, Thaithumyanon P. Short-term outcome of PDA ligation in the preterm infants at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2009 ;92:909-13