

รายงานวิจัย

Research Article

เปรียบเทียบการใช้ Heated Humidified High Flow Nasal Cannula (HHHFNC) และ
Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP)
หลังถอดท่อช่วยหายใจในทารกแรกเกิดก่อนกำหนด
Comparison of Heated Humidified High Flow Nasal Cannula (HHHFNC) and
Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Postextubation
Respiratory Care in Preterm Infants

กุสุมา สยะนานนท์* อารียา ดีสมโชค*

Kusuma Syananondh* Areeya Deesomchok*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก, อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก, 65000

*Department of Pediatrics, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Amphur Muang, Phitsanulok, 65000

Corresponding author. Email address: kussysyananondh@gmail.com

บทคัดย่อ

Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) เป็นอุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดไม่รุกรานที่นำมาใช้เพื่อช่วยลดความล้มเหลวจากการถอดท่อช่วยหายใจ และช่วยลดภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด แต่เนื่องจากการบาดเจ็บต่อจมูกเกิดขึ้นบ่อย จึงเริ่มมีการใช้ Heated Humidified High Flow Nasal Cannula (HHHFNC) มากขึ้น เชื่อว่าจะทำให้ทารกสบายและลดภาวะบาดเจ็บต่อจมูก งานวิจัยชนิดทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมนี้ศึกษาในทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,250 กรัม ที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 เปรียบเทียบอัตราความล้มเหลวจากการถอดท่อช่วยหายใจภายใน 3 วันหลังถอดท่อช่วยหายใจ โดยกลุ่มศึกษาใส่ HHHFNC กลุ่มควบคุมใส่ NCPAP มีทารก 48 คนถูกคัดเข้าร่วมงานวิจัย แบ่งออกเป็น 22 คนอยู่ในกลุ่ม HHHFNC และ 26 คนอยู่ในกลุ่ม NCPAP พบว่าข้อมูลพื้นฐานของมารดาและทารกทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการได้รับสารลดแรงตึงปอด ซึ่งกลุ่ม HHHFNC ได้รับน้อยกว่ากลุ่ม NCPAP ($p = 0.030$) ผลการศึกษาที่ 3 วันหลังถอดท่อช่วยหายใจ ทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราความล้มเหลวจากการถอดท่อช่วยหายใจไม่แตกต่างกัน (HHHFNC 1/22 [4.6%] เทียบกับ NCPAP 4/26 [15.4%]; $p = 0.357$) เช่นเดียวกับการเกิดภาวะบาดเจ็บต่อจมูกและความไม่สุขสบายของทารก ในทางตรงข้ามด้านความพึงพอใจในการพยาบาลทารกแรกเกิดและความพึงพอใจของบิดามารดา กลุ่ม HHHFNC ได้รับความพึงพอใจมากกว่ากลุ่ม NCPAP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.034$ และ 0.011 ตามลำดับ) ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า HHHFNC สามารถใช้เป็นอุปกรณ์ช่วยหายใจทางเลือกที่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก NCPAP แต่เมื่อพิจารณาในด้านความพึงพอใจ HHHFNC เป็นทางเลือกที่ดีกว่า

คำสำคัญ: high flow nasal cannula, NCPAP, ทารกเกิดก่อนกำหนด, หลังถอดท่อช่วยหายใจ

พุทธชินราชเวชสาร 2559;33(2):156-67.

Abstract

Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) is commonly used as a noninvasive respiratory support to prevent extubation failure and apnea of prematurity in very preterm infants but some studies report that nasal trauma often occur. Heated Humidified High Flow Nasal Cannula (HHHFNC) is the alternative to NCPAP. However, data on the efficacy or safety of HHHFNC compared with NCPAP is limited. This study was performed to compare the efficacy and safety of HHHFNC and NCPAP for prevention of postextubation respiratory failure in preterm. In this unicenter, randomized, unblinded, noninferiority trial, preterm infants gestational age less than 32 weeks and birth weight less than 1,250 grams, who were planned for extubation, were enrolled. Of 48 infants meeting the inclusion criteria, 22 were randomized to HHHFNC group and 26 to NCPAP group. The primary outcome was evaluated within 3 days as a need for reintubation. The nasal trauma, neonatal infant pain score, nurses and the parents' satisfaction were evaluated as secondary outcomes. There was no difference in baseline characteristic except less surfactant receiving rate in HHHFNC group ($p = 0.030$). The study showed both noninferiority of reintubation rate between two groups (HHHFNC 1/22 [4.6%] vs NCPAP 4/26 [15.4%]; $p = 0.357$) and the incidence of nasal trauma and neonatal infant pain score. However, nurses and the parents were more satisfied using HHHFNC than with NCPAP ($p = 0.034$ and 0.011 respectively). The findings imply that both HHHFNC and NCPAP remain alternative. For more satisfaction, it is recommended that HHHFNC should be considered.

Keywords: high flow nasal cannula, NCPAP, preterm, post extubation

Buddhachinaraj Med J 2016;33(2):156-67.

บทนำ

ทารกเกิดก่อนกำหนดมีความเจ็บป่วยรุนแรงและเสียชีวิตมากกว่าทารกที่เกิดครบกำหนด ส่วนหนึ่งมาจากการที่ปอดยังพัฒนาไม่เต็มที่ ทำให้เกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากในทารกเกิดก่อนกำหนด (respiratory distress syndrome, RDS) ได้โดยง่าย การรักษาคือ ใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนคือโรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia, BPD)¹ และโรคปอดติดเชื้อจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator associated pneumonia, VAP) ยิ่งไปกว่านั้นทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์ แม้ถอดท่อช่วยหายใจแล้ว ก็มักมีการหยุดหายใจจากภาวะ apnea of prematurity (AOP) ทำให้ต้องกลับมาใส่ท่อช่วยหายใจใหม่ กุมารแพทย์จึงมีการนำการช่วยหายใจชนิดที่ไม่รุกราน (non-invasive respiratory support) มาใช้เพื่อช่วยลดระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ

อุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดที่ไม่รุกรานเป็นอุปกรณ์ที่สามารถสร้างแรงดันบวกในช่วงหายใจออก (positive end expiratory pressure, PEEP) และช่วยลดความล้มเหลวจากการถอดท่อช่วยหายใจ (extubation failure) ได้แก่ nasal continuous positive airway pressure (NCPAP), nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) และ high flow nasal cannula (HFNC) ถูกนำมาใช้มากขึ้น ทำให้ทารกสุขสบายให้การพยาบาลได้ง่าย และลดการรบกวนทารก เช่น การเจาะเลือดเพื่อติดตามผลวิเคราะห์ก๊าซในเลือดได้อีกด้วย² แต่มีรายงานผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ NCPAP ได้แก่ บาดเจ็บต่อผนังกันจมูก การผิดรูปของจมูก เสมหะอุดตัน ภาวะลมรั่วในปอดท้องอืดตึง เป็นต้น³⁻⁵ ทำให้กุมารแพทย์ทารกแรกเกิดในหลายประเทศหันมาเลือกใช้ HFNC มากขึ้น

HFNC คือ ท่อขนาดเล็กบาง ใส่ทางรูจมูก 2 ข้าง โดยใช้อัตราการไหลของก๊าซอยู่ในช่วง 2-8 ลิตรต่อนาที มีระดับความเข้มข้นของออกซิเจน (FiO_2) คงที่ตามที่ปรับไว้ มี PEEP³ และสามารถเพิ่มความอุ่นและความชุ่มชื้น (Heated Humidified High Flow Nasal Cannula; HHHFNC) ให้แก่ลมที่ส่งไปยังทารก เพื่อป้องกันภาวะเยื่อโพรงจมูกแห้งได้^{2,6} งานวิจัยหลายแห่งพบว่าง่ายต่อการดูแล ทารกดูสุขสบาย และเกิดการบาดเจ็บต่อโพรงจมูกน้อยกว่า NCPAP^{5,7,8}

แต่เนื่องจากงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในด้านการลดความล้มเหลวจากการถอดท่อช่วยหายใจ ด้านความปลอดภัย และภาวะแทรกซ้อน ยังคงมีข้อถกเถียงกันอยู่บ้าง^{3,9} อีกทั้งขาดงานวิจัยระดับการวิเคราะห์ห่อภิมาร (meta-analysis) ที่ให้ข้อมูลที่ชัดเจน งานวิจัยส่วนใหญ่ทำในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (neonatal intensive care unit, NICU) ของต่างประเทศ¹⁰⁻¹³ ซึ่งมีอุปกรณ์ที่ทันสมัยและเพียงพอมากกว่า NICU ของสถาบันที่ผู้วิจัยปฏิบัติงานอยู่ อีกทั้งความชำนาญในด้านการใช้อุปกรณ์ของบุคลากรผู้ให้การดูแลผู้ป่วยแตกต่างกัน งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจและเปรียบเทียบผลการใช้ HHHFNC กับ NCPAP ในทารกแรกเกิด เพื่อใช้ประกอบการพิจารณากำหนดเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยทารกแรกเกิดก่อนกำหนดหลังถอดท่อช่วยหายใจให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

วัสดุและวิธีการ

งานวิจัยฉบับนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized, controlled trial) ศึกษาในทารกเกิดก่อนกำหนดใส่ท่อช่วยหายใจที่เข้ารักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 โดยมีเกณฑ์คัดเลือกเข้างานวิจัยคือ ทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์ มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,250 กรัม ใส่ท่อช่วยหายใจอยู่และมีลักษณะทางคลินิกที่พร้อมถอดท่อช่วยหายใจตามเกณฑ์ดังนี้คือ¹⁴ ทารกหายใจได้เองดีพอ สามารถไอได้เองหรือไอขณะดูดเสมหะผ่านท่อช่วยหายใจ ความดันโลหิตปกติ

น้ำหนักตัวขึ้นเหมาะสม ไม่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงในกระแสโลหิต ไม่มีปอดแฟบหรือลมรั่ว สามารถปรับลดการใช้เครื่องช่วยหายใจจนถึงเกณฑ์ดังนี้คือ ความดันในหลอดลมขณะใช้เครื่องช่วยหายใจ ≤ 12 ซม. น้ำ แรงดันบวกตอนหายใจออก ≤ 4 ซม. น้ำ อัตราการหายใจไม่เกิน 20 ครั้งต่อนาที สัดส่วนปริมาณของออกซิเจนในอากาศที่หายใจ < 0.4 ส่วนเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ทารกที่มีความพิการทางโครงสร้างทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง มีความพิการแต่กำเนิดของระบบทางเดินอาหาร มีภาวะลมรั่วในปอด (pulmonary air leak syndrome) มีความผิดปกติของโครโมโซม มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด และอยู่ในภาวะหัวใจล้มเหลว มีภาวะลำไส้เน่า (necrotizing enterocolitis) และทารกที่บิดามารดาไม่ยินยอมให้เข้าร่วมวิจัย

ทารกที่อยู่ในเกณฑ์วิจัยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการสุ่มแบบแบ่งชั้น กำหนดขนาดบล็อกเท่ากับ 4 ทารกได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาในแต่ละโรค รวมถึงมาตรฐานการดูแลทารกเกิดก่อนกำหนด ในขณะที่ใช้เครื่องช่วยหายใจดังกล่าวข้างต้น เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อเพาะเชื้อและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐานการรักษาในแต่ละโรค ประเมินภาวะบาดเจ็บต่อจมูกทารกขณะใส่อุปกรณ์ช่วยหายใจ ประเมินลักษณะทารกที่ดูไม่สุขสบายด้วยเครื่องมือ Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)^{15,16} ให้การรักษาและป้องกันภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนดด้วยยา aminophylline ขนาด 8 มก./กก./ครั้ง หยดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 30 นาที ตามด้วยขนาด 1.5-3 มก./กก./ครั้ง หยดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ทุก 8 ชั่วโมง หลังจากยาครั้งแรก¹⁷ ภายใน 24 ชั่วโมงก่อนถอดท่อช่วยหายใจ¹²

หลังจากถอดท่อช่วยหายใจแล้วเปลี่ยนมาใส่อุปกรณ์ที่กำหนด ประเมินผลดังนี้คืออัตราการถอดท่อช่วยหายใจสำเร็จที่ 3 วันหลังถอดท่อช่วยหายใจ ความพึงพอใจของพยาบาลและความพึงพอใจของบิดามารดาที่มีต่อการใช้อุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดนั้น ในช่วงเวลา 3 วันหลังถอดท่อช่วยหายใจ โดยใช้แบบสอบถามอย่างเดียวกัน ความปลอดภัยและข้อดี-ข้อเสียจากการใช้อุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดนั้น ได้แก่

ภาวะบาดเจ็บต่อโครงกระดูกและใบหน้า การเสียชีวิตก่อนจำหน่ายจากโรงพยาบาล ยังต้องช่วยหายใจด้วยออกซิเจนอยู่ขณะอายุครรภ์หลังเกิดมากกว่า 36 สัปดาห์ การเกิดภาวะลมรั่วในปอดภายหลังเข้ารวมงานวิจัย จำนวนวันทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับการช่วยหายใจและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

กลุ่มที่ใช้ HHHFNC แล้วมีภาวะหายใจล้มเหลวให้เปลี่ยนเป็น NCPAP และคัดออกจากงานวิจัย ส่วนกลุ่มที่มีภาวะหายใจล้มเหลวหลังใช้ NCPAP ให้พิจารณาใช้ NIPPV หรือใส่ท่อช่วยหายใจใหม่ และคัดออกจากงานวิจัย จะไม่มีการเปลี่ยนจาก NCPAP เป็น HHHFNC ในกรณีที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจเข้าไปใหม่คือทารกมีภาวะหายใจล้มเหลว โดยพิจารณาจากอาการทางคลินิกและผลวิเคราะห์ก๊าซในเลือด¹⁸ อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่มีการใช้พลังงานและกล้ามเนื้อในการหายใจมากและอัตราการหายใจเร็วขึ้น (มากกว่า 60 ครั้งต่อนาที) มีการหยุดหายใจบ่อย (มากกว่า 6 ครั้งใน 8 ชั่วโมง) และไม่ดีขึ้นเมื่อกระตุ้นหรือแก้ไขสาเหตุของการหยุดหายใจ เช่น รุขมูกอุดตัน ภาวะซีด ภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนดแล้วไม่ดีขึ้น ต้องการค่าความเข้มข้นออกซิเจน (FiO₂) มากกว่า 0.6 หรือชีพจรเต้นเร็วมากกว่า 160 ครั้งต่อนาทีอย่างคงที่โดยไม่ใช้ผลจาก ยาaminophylline และไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้เลือด หรือดูดเสมหะ มีอาการเขียวคล้ำหรือ arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) น้อยกว่า 50 มม.ปรอท ในขณะที่ได้รับออกซิเจน 100% ผลการตรวจก๊าซในเลือดพบการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (PaCO₂ มากกว่า 60 มม.ปรอท) หรือมีภาวะเลือดเป็นกรด (ค่า pH น้อยกว่า 7.25)

ผลลัพธ์หลักคืออัตราการหายใจล้มเหลวภายหลังการถอดท่อช่วยหายใจในเวลา 3 วัน ผลลัพธ์รองคือภาวะบาดเจ็บต่อกระดูกของทารกเกิดก่อนกำหนด ความไม่สุขสบายของทารกเกิดก่อนกำหนด ความพึงพอใจในการพยาบาลทารกเกิดก่อนกำหนด ความพึงพอใจของบิดามารดาในการเข้าถึง อัม กอด หรือให้ความอบอุ่นแก่ทารกเกิดก่อนกำหนด

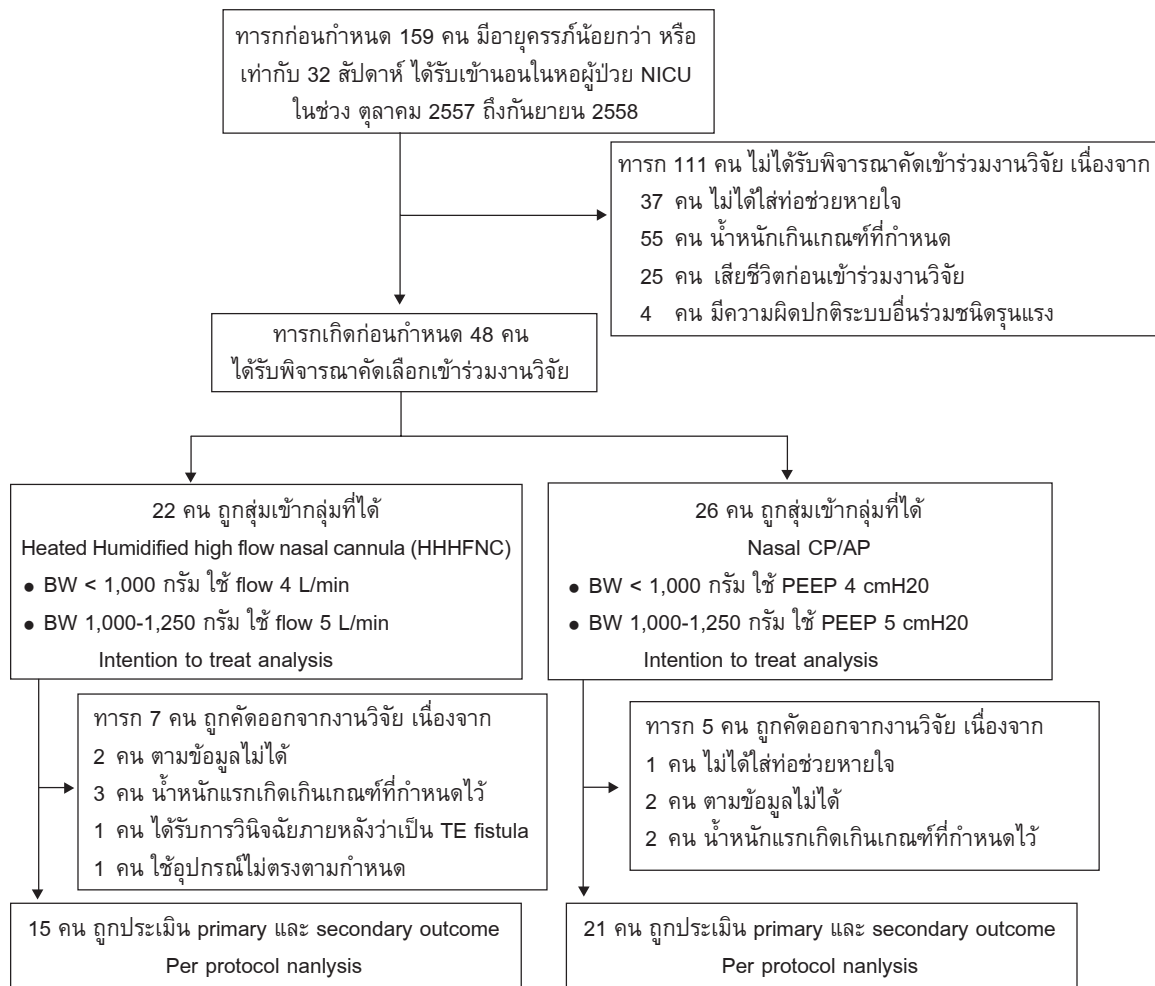
วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล สถิติที่ใช้ได้แก่สถิติเชิงพรรณนา ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยนำเสนอในรูปแบบร้อยละและมีฐานส่วน Chi-square (X²) test และ Fisher's exact test

ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล 2 กลุ่มที่ไม่ต่อเนื่องและ Student's t-test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล 2 กลุ่มที่มีค่าต่อเนื่อง รวมถึง Man-whitney U test สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่เป็นการกระจายแบบไม่ปกติและวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติหนึ่งโครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมเกี่ยวกับการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก เลขที่ 100/57

ผลการศึกษา

ทารกแรกเกิดก่อนกำหนด จำนวน 159 คน เข้ารักษาพยาบาลที่หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2558 ถูกคัดออกไม่ได้เข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 111 คน เนื่องจากไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ มีน้ำหนักเกินเกณฑ์ที่กำหนด เสียชีวิตก่อนคัดเข้าร่วมงานวิจัย และมีความผิดปกติอื่นร่วมเหลือทารกเข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 48 คน แบ่งสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม HHHFNC จำนวน 22 คน และกลุ่ม NCPAP จำนวน 26 คน จากนั้นทารกทุกคนได้รับการประเมินตามวัตถุประสงค์หลักด้วยวิธี intention-to-treat analysis

จากการติดตามข้อมูลต่อเนื่อง พบว่าทารกในกลุ่ม HHHFNC ถูกคัดออกจากงานวิจัยอีก 6 คนเนื่องจากไม่สามารถตามข้อมูลได้ มีน้ำหนักแรกเกิดเกินเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ได้รับการวินิจฉัยภายหลังว่าเป็นโรคหลอดอาหารอุดตันแต่กำเนิด (tracheoesophageal fistula) ใช้อุปกรณ์หลังถอดท่อช่วยหายใจไม่ตรงตามที่สุด ในขณะที่ทารกในกลุ่ม NCPAP ถูกคัดออกจากงานวิจัย 5 คนเนื่องจากไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่ต้น ตามข้อมูลไม่ได้ และมีน้ำหนักแรกเกิดเกินเกณฑ์ที่กำหนด ทำให้เหลือทารกกลุ่ม HHHFNC จำนวน 15 คน และกลุ่ม NCPAP จำนวน 21 ได้รับการประเมินตามวัตถุประสงค์หลักด้วยวิธี per protocol analysis และประเมินวัตถุประสงค์รอง ตามแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แสดงลำดับขั้นตอนของการทำวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของมารดาของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ข้อมูลพื้นฐานของทารกแรกเกิดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ 1 ประการคือ การได้รับสารลดแรงตึงผิวปอด (surfactant) หลังเกิด โดยกลุ่ม HHHFNC มีอัตราการได้รับ surfactant ร้อยละ 40.0 ส่วนกลุ่ม NCPAP มีอัตราการได้รับ surfactant ร้อยละ 81.0 ($p = 0.030$) เมื่อพิจารณาถึงคะแนน APGAR นาทีที่ 5 ค่า pH ก่อนถอดท่อ

ช่วยหายใจ และค่าสัดส่วนปริมาณของออกซิเจนในอากาศที่หายใจ (FiO_2) ก่อนถอดท่อช่วยหายใจนั้น เนื่องจากการกระจายของข้อมูลทั้ง 3 ชุดไม่เป็นปกติ ไม่สามารถใช้เครื่องมือ t-test ในการวิเคราะห์ได้ จึงเปลี่ยนมาใช้ค่ามัธยฐานเป็นตัวแทนของชุดข้อมูล และใช้ Mann-Whitney U test ในการวิเคราะห์ ข้อมูลแทน พบว่า ข้อมูลทั้ง 3 ชุด แตกต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลของมารดาและทารกแรกเกิด

	HHHFNC (n = 15)	NCPAP (n = 21)	p-value ^a
ข้อมูลของมารดา			
การตั้งครรภ์ครั้งที่ 1 (ร้อยละ)	42.9	30.0	0.487 ¹
ได้ dexamethasone ก่อนคลอด (ร้อยละ)	86.7	90.0	1.000 ¹
ผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง (ร้อยละ)	33.3	47.6	0.607 ¹
อายุมารดา (ปี)	23.45 ± 6.37	28.32 ± 6.81	0.064**
ข้อมูลของทารกแรกเกิด			
อายุครรภ์แรกเกิด (สัปดาห์)	26.93 ± 1.79	26.81 ± 1.91	0.845**
อายุครรภ์ที่เข้าร่วมงานวิจัย (สัปดาห์)	29.20 ± 1.37	29.11 ± 2.07	0.880**
น้ำหนักตัวแรกเกิด (กรัม)	924 ± 145.69	910 ± 169.57	0.804**
เพศชาย (ร้อยละ)	66.7	42.9	0.284 ¹
ใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่แรกเกิด (ร้อยละ)	73.3	85.7	0.418 ¹
ครรภ์แฝด (ร้อยละ)	40.0	14.3	0.122 ¹
ได้รับสารลดแรงตึงผิวปอด (surfactant) หลังเกิด (ร้อยละ)	40.0	81.0	0.030 ¹
ได้รับยา aminophylline ก่อนถอดท่อช่วยหายใจ (ร้อยละ)	80.0	85.7	0.677 ¹
คะแนน APGAR นาทีที่ 5 (มัธยฐาน)	8	6-7	0.684*
pH ก่อนถอดท่อช่วยหายใจ (มัธยฐาน)	7.45	7.42	0.244*
partial pressure of carbon dioxide ก่อนถอดท่อช่วยหายใจ (mmHg)	44.5 ± 16.57	44.18 ± 10.32	0.947**
Fraction of inspired oxygen ก่อนถอดท่อช่วยหายใจ (มัธยฐาน)	0.25	0.3	0.301*

*Mann-Whitney U test

**student's t-test

¹chi-square (x²) test

เมื่อติดตามทารกแรกเกิดหลังถอดท่อช่วยหายใจนาน 3 วัน พบว่ากลุ่ม HHHFNC มีทารกที่ไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้สำเร็จจำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 4.6 มีสาเหตุมาจากทางเดินหายใจส่วนต้นอุดตัน และภาวะปอดแฟบ ส่วนกลุ่ม NCPAP มีทารกที่ไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้สำเร็จจำนวน 4 คน คิดเป็นร้อยละ 15.4 โดยมีสาเหตุจากการหยุดหายใจบ่อยจำนวน 2 คน (ทั้ง 2 คนได้รับ aminophylline ก่อนถอดท่อช่วยหายใจ) ใช้กล้ามเนื้อช่วยในการหายใจมากขึ้นจำนวน 2 คน ใช้ความเข้มข้น oxygen สูงกว่า 0.6 จำนวน 1 คน และมีรายงานสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้ไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้สำเร็จบันทึกไว้ในเวชระเบียน ได้แก่ เสมหะข้นเหนียวอุดตันทางเดินหายใจ ภาวะปอดแฟบ แต่ข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.357$ จาก intention-to-treat analysis และ $p = 0.376$ จาก per protocol analysis) ดังแสดงในตารางที่ 2

และได้มีการติดตามข้อมูลต่อเนื่อง พบว่าระยะเวลาที่ได้รับการช่วยหายใจด้วยวิธีต่าง ๆ ทั้ง invasive และ non – invasive procedure กลุ่ม HHHFNC ระยะเวลาเฉลี่ย 57.79 วัน กลุ่ม NCPAP ระยะเวลาเฉลี่ย 54.59 วัน ($p = 0.744$) และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลกลุ่ม HHHFNC ระยะเวลาเฉลี่ย 78.43 วัน กลุ่ม NCPAP ระยะเวลาเฉลี่ย 77.12 วัน ($p = 0.876$)

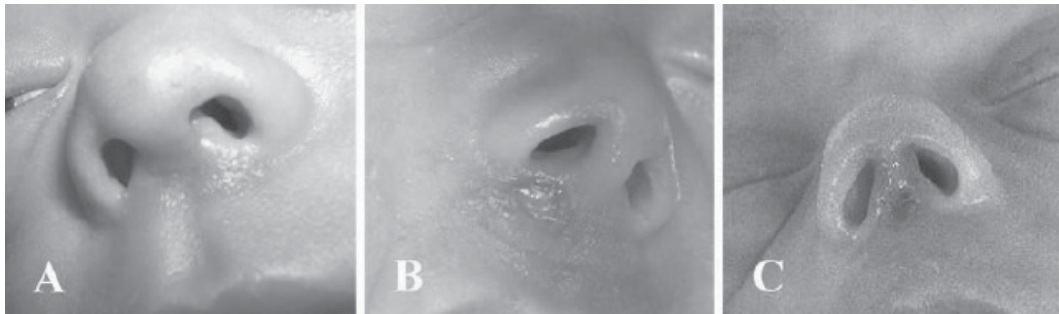
อนึ่งในการพิจารณาเรื่องความปลอดภัยของเครื่องมือช่วยหายใจทั้ง 2 ชนิด โดยใช้แบบประเมินภาวะบาดเจ็บต่ออวัยวะทางแสดงในรูปภาพที่ 2 ซึ่งผู้ประเมินคือพยาบาลที่ให้การพยาบาลทารกายนั้น แบ่งเป็น 4 ระดับ ระดับ 1 คือปกติ ระดับ 2 คือเยื่อจมูกแดง เล็กน้อยผิวหนังส่วนอื่นปกติ (รูป A) ระดับ 3 คือผิวหนังส่วนบนหลุดลอก เกิดแผลตื้น (รูป B) และระดับ 4 คือ ผิวหนังเกิดการขาดเลือด ผิวหนังหลุดลอกออกทั้งชั้น (รูป C) โดยประเมินในช่วงเวลา 3 วัน พบว่าทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาที่ 3 วันหลังการถอดท่อช่วยหายใจ

ผลการศึกษา	HHHFNC		NCPAP		p-value ^a
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
ไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้สำเร็จ ภายใน 3 วันหลังถอดท่อช่วยหายใจ					
Intention-to-treat	1/22	4.6	4/26	15.4	0.357 ¹
Per protocol	1/15	6.7	4/21	19.0	0.376 ¹
เหตุผลของการล้มเหลว					
มีการหยุดหายใจบ่อย	0	0	2	9.5	NA
ใช้กล้ามเนื้อในการหายใจมากขึ้น	0	0	2	9.5	NA
ใช้ความเข้มข้น oxygen สูงกว่า 0.6	0	0	1	4.8	NA
มีภาวะเลือดเป็นกรด	0	0	0	0	NA
อัตราการหายใจมากกว่า 60 ครั้งต่อนาที	0	0	1	4.8	NA
อื่น ๆ	1	6.7	1	4.8	NA

¹chi-square (χ^2) test

NA ไม่สามารถคำนวณได้



รูปภาพที่ 2 การบาดเจ็บของจมูกทารก (ดัดแปลงจาก Fischer C, Bertelle V, Hohlfeld J, Forcada-Guex M, Stadelmann-Diaw C, Tolsa JF. Nasal trauma due to continuous positive airway pressure in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2010; 95:F447-51)

ตารางที่ 3 ภาวะบาดเจ็บต่อมูกทารก

	ระดับ	HHHFN จำนวน (ร้อยละ)	NCPAP จำนวน (ร้อยละ)	p-value ^a
วันที่ 1	1	14 (93.3)	15 (83.3)	0.607*
	2	1 (6.7)	3 (16.7)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	
วันที่ 2	1	11 (73.3)	13 (68.4)	1.000*
	2	4 (26.7)	6 (31.6)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	
วันที่ 3	1	12 (85.7)	10 (66.7)	0.390*
	2	2 (14.3)	6 (33.3)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	

*Fisher's exact test

ในด้านคะแนนที่บ่งถึงความเจ็บปวดและไม่สบายของทารก (neonatal infant pain score NIPS) ซึ่งแบ่งการแปลผลเป็น 4 ระดับได้แก่ no pain, mild discomfort, mild to moderate pain และ moderate to severe pain ประเมินเป็นเวลา 3 วัน พบว่า ทั้ง 2 กลุ่ม

มีค่า NIPS วันที่ 1 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.186$) ส่วนผลการศึกษาในวันที่ 2 และวันที่ 3 ผลการประเมิน NIPS ของกลุ่มเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับข้อมูล วันที่ 1 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Neonatal infant pain score (NIPS)

	ระดับ	HHHFN จำนวน (ร้อยละ)	NCPAP จำนวน (ร้อยละ)	p-value ^a
วันที่ 1	No pain	7 (46.7)	4 (21.1)	0.186*
	Mild discomfort	8 (53.3)	11 (57.9)	
	Mild to moderate pain	0 (0)	3 (15.8)	
	Moderate to severe pain	0 (0)	1 (5.3)	
วันที่ 2	No pain	3 (23.1)	1 (5.3)	0.089*
	Mild discomfort	10 (76.9)	12 (63.2)	
	Mild to moderate pain	0 (0)	6 (31.6)	
	Moderate to severe pain	0 (0)	0 (0)	
วันที่ 3	No pain	6 (42.9)	1 (6.3)	0.063*
	Mild discomfort	8 (57.1)	12 (75)	
	Mild to moderate pain	0 (0)	3 (18.8)	
	Moderate to severe pain	0 (0)	0 (0)	

*Fisher's exact test

ส่วนความสะอาดสลายในการให้การพยาบาลทารกแรกเกิด ได้ประเมินเป็น 3 ระดับคือ ไม่พึงพอใจ เจย ๆ และพึงพอใจมาก ผู้ประเมินคือพยาบาลที่ให้การพยาบาลทารกรายนั้น ประเมินเป็นเวลา 3 วัน วันที่ 1 ทั้งกลุ่ม HHHFNC และกลุ่ม NCPAP ประเมินระดับพึงพอใจ มากที่สุดทั้ง 2 กลุ่ม ($p = 0.750$) วันที่ 3 ข้อมูลเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับข้อมูลวันที่ 1 แต่วันที่ 2 กลุ่ม HHHFNC ได้รับการประเมินระดับพึงพอใจมาก กลุ่ม NCPAP ประเมินระดับพึงพอใจ และระดับเจย ๆ เท่ากัน (8 คน คิดเป็นร้อยละ 42.1) ($p = 0.034$) ดังแสดงในตารางที่ 5

ด้านความพึงพอใจของบิดามารดา ได้ประเมินเป็น 3 ระดับคือ ไม่พึงพอใจ เจย ๆ และพึงพอใจ ผู้ประเมินคือบิดาหรือมารดาของทารกที่มาเยี่ยมหรือมาอยู่เฝ้าที่หอผู้ป่วย NICU โรงพยาบาลพุทธชินราช โดยจะเน้นความพึงพอใจทางด้านความสะดวกในการเข้าอุ้ม และการดูแลทารกเกิดก่อนกำหนดโดยวิธีแกงการู (kangaroo care) พบว่าวันที่ 3 กลุ่ม HHHFNC และ NCPAP ผลการศึกษาต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.011$) ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 ความพึงพอใจของพยาบาลทารกแรกเกิด

ระดับ		HHHFNC จำนวน (ร้อยละ)	NCPAP จำนวน (ร้อยละ)	p-value ^a
วันที่ 1	ไม่พึงพอใจ	1 (6.7)	2 (10.5)	0.750*
	เจย ๆ	1 (6.7)	3 (15.8)	
	พึงพอใจมาก	13 (86.7)	14 (73.7)	
วันที่ 2	ไม่พึงพอใจ	3 (21.4)	3 (15.8)	0.034*
	เจย ๆ	0 (0)	8 (42.1)	
	พึงพอใจมาก	11 (78.6)	8 (42.1)	
วันที่ 3	ไม่พึงพอใจ	1 (7.1)	4 (25.0)	0.456*
	เจย ๆ	2 (14.3)	4 (25.0)	
	พึงพอใจมาก	11 (78.6)	8 (50.0)	

*Fisher's exact test

ตารางที่ 6 ความพึงพอใจของบิดามารดา

ระดับ		HHHFNC จำนวน (ร้อยละ)	NCPAP จำนวน (ร้อยละ)	p-value ^a
วันที่ 1	ไม่พึงพอใจ	0 (0)	2 (22.2)	0.699*
	เจย ๆ	1 (14.3)	2 (22.2)	
	พึงพอใจ	6 (85.7)	5 (55.6)	
วันที่ 2	ไม่พึงพอใจ	0 (0)	4 (30.8)	0.259*
	เจย ๆ	2 (33.3)	5 (38.5)	
	พึงพอใจ	4 (66.7)	4 (30.8)	
วันที่ 3	ไม่พึงพอใจ	0 (0)	3 (30.0)	0.011*
	เจย ๆ	0 (0)	3 (30.0)	
	พึงพอใจ	9 (100.0)	4 (40.0)	

*Fisher's exact test

วิจารณ์

ผลการศึกษาในงานวิจัยนี้ ด้านข้อมูลพื้นฐานทางมารดาและทารก แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ยกเว้นด้านการได้รับสารลดแรงตึงผิวปอด ซึ่งอาจมีผลต่อการแปลผลการหายใจล้มเหลวหลังคลอดต่อช่วยหายใจได้ แต่หลังคลอดต่อช่วยหายใจครบ 3 วันแล้วพบว่ากลุ่มที่ใช้ NCPAP และกลุ่ม HHHFNC เกิดภาวะการหายใจล้มเหลว แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงข้อมูลติดตามต่อเนื่องด้านระยะเวลาที่ต้องใช้อุปกรณ์ช่วยหายใจ และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลของทั้ง 2 กลุ่มซึ่งไม่แตกต่างกันอีกด้วย ผลการวิจัยนี้ตรงกับงานวิจัยของ Manley และคณะ¹² คือ ทารกที่ใช้ HHHFNC เทียบกับอุปกรณ์ที่เป็นมาตรฐานอย่าง NCPAP มีประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน อีกหนึ่งเหตุผลที่แม้กลุ่ม HHHFNC จะได้รับสารลดแรงตึงปอดน้อยกว่า แต่ผลการศึกษายังไม่แตกต่างกันนั้นคือ ข้อบ่งชี้ในการให้สารลดแรงตึงปอดต่อเมื่อทารกได้รับการวินิจฉัยเป็น RDS ที่ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจโดยไม่สามารถลด FiO_2 ต่ำกว่า 30-40% ได้²¹ นั่นหมายความว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับสารลดแรงตึงปอด จะมีอาการหอบเหนื่อย ต้องการ FiO_2 น้อยกว่าตั้งแต่ต้นนั่นเอง อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ จำนวนผู้ป่วยที่น้อยเกินไป จนอาจเป็นสาเหตุให้ไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มศึกษาได้ นอกจากนี้งานวิจัยของ Campbell และคณะ ยังกล่าวไว้ว่า กลุ่ม HHHFNC มีอัตราการใส่ท่อช่วยหายใจกลับเข้าไปใหม่ภายใน 7 วันหลังคลอดต่อช่วยหายใจมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม NCPAP อย่างมีนัยสำคัญ จึงควรต้องมีการรวบรวมข้อมูลทำเป็น meta-analysis เพื่อเทียบประสิทธิผลของอุปกรณ์ทั้ง 2 ชนิด หรือเพิ่มระยะเวลาการเก็บข้อมูลให้นานขึ้น

ทางด้านข้อมูลความปลอดภัยของอุปกรณ์ ได้มีรายงานเกี่ยวกับอัตราการเกิดภาวะลมรั่วในปอด (pulmonary air leak syndrome) อันเนื่องมาจากอุปกรณ์ทั้ง 2 ชนิดสร้างแรงดันบวกให้แก่ปอด แต่งานวิจัยนี้พบว่าทารกที่เข้าร่วมงานวิจัยไม่มีคนใดมีภาวะลมรั่วในปอดเลย ในการประเมินการบาดเจ็บต่อจุกของทารกเป็นเวลา 3 วันพบว่าทั้งทารกจากกลุ่ม HHHFNC และ NCPAP แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีทารกหายใจบาดเจ็บถึงระดับ 3 และ

4 ซึ่งเป็นระดับที่รุนแรงเลย อย่างไรก็ตาม จากงานวิจัยของ Fisher C.⁴ และคณะ รายงานว่า ค่าเฉลี่ยการเกิดภาวะบาดเจ็บต่อจุกทารก ระดับที่ 2 มักเกิดขึ้นในช่วง 2.7 วันหลังใส่อุปกรณ์ NCPAP และ ระดับ 3 และ 4 มักเกิดขึ้นหลัง 4.5 วันหลังใส่อุปกรณ์ NCPAP ดังนั้นจึงยังไม่อาจสรุปได้ชัดเจนว่ากลุ่ม HHHFNC และ NCPAP เกิดภาวะบาดเจ็บต่อจุกทารกไม่แตกต่างกัน ควรมีการเก็บข้อมูลในระยะยาวต่อไป

ทางด้านการประเมินความเจ็บปวดและไม่สบายของทารกด้วย neonatal infant pain score (NIPS) เป็นเวลา 3 วัน ทารกทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากข้อจำกัดของอุปกรณ์ที่ใช้ในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกนั้น สายที่ใช้สำหรับกลุ่ม HHHFNC มีความใหญ่และแข็งกว่าสายมาตรฐาน ทำให้มีการบาดเจ็บมากขึ้น ร่วมกับจำนวนประชากรที่น้อย จึงทำให้อาจไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มได้

ความพึงพอใจของพยาบาลต่อการพยาบาลทารกแรกเกิด ในวันที่ 2 กลุ่ม HHHFNC ได้รับการประเมินระดับพึงพอใจ มากกว่ากลุ่ม NCPAP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพยาบาลให้เหตุผลว่า กลุ่ม HHHFNC นั้นให้การดูแลง่ายกว่า มีอุปกรณ์ต่อเชื่อมน้อยกว่า สะดวกต่อการเปลี่ยนผ้าอ้อม หรืออุ้มมาทำหัตถการต่าง ๆ มากกว่า และความพึงพอใจของบิดามารดาในช่วงเวลาเวลา 3 วัน (ตารางที่ 6) พบว่าวันที่ 3 กลุ่ม HHHFNC ได้รับการประเมินระดับพึงพอใจ มากกว่ากลุ่ม NCPAP เนื่องจากบิดามารดารู้สึกพึงพอใจเมื่อเห็นทารกใส่อุปกรณ์ช่วยหายใจขนาดเล็กลง ไม่ได้ต่อกับเครื่องช่วยหายใจขนาดใหญ่ อีกทั้งสามารถอุ้ม และทำ kangaroo care ได้สะดวกอีกด้วย กล่าวโดยสรุปคือ ประสิทธิภาพของการใช้อุปกรณ์ HHHFNC ในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,250 กรัม ภายหลังการคลอดต่อช่วยหายใจ ไม่แตกต่างจากการใช้ NCPAP อีกทั้งพยาบาลผู้ดูแลตลอดจนบิดามารดาของทารกแรกเกิดก็พึงพอใจในการใช้อุปกรณ์นี้มากกว่า NCPAP จึงสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อย หลังคลอดต่อช่วยหายใจได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงอารียา ดีสมโชค อาจารย์หน่วยทารกแรกเกิดและปริกำเนิด นายแพทย์ทำนบ ตันนิติศุภวงษ์ อาจารย์หน่วยทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงวัชรรัตน์ ตันติประภา อาจารย์หน่วยทารกแรกเกิดและปริกำเนิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คุณจตุพร เสือมี นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการประจำโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก รวมถึงแพทย์ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤตทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล ปฏิบัติตามแนวทางการรักษาตามโครงการวิจัย รวมถึงร่วมดูแลรักษาผู้ป่วยตลอดการศึกษาวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilator strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008; 28:S41-6.
2. Hillman N, Jobe AH. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates. *Neoreviews* 2013; 14(5):e227-36.
3. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5): CD006405.
4. Fischer C, Bertelle V, Hohlfeld J, Forcada-Guex M, Stadelmann-Diaw C, Tolsa JF. Nasal trauma due to continuous positive airway pressure in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(6):F447-51.
5. Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol* 2007;27(12):776-81.
6. de Klerk A. Humidified high-flow nasal cannula: is it the new and improved CPAP? *Adv Neonatal Care* 2008;8(2):98-106.
7. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, Di Geronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol* 2007;27(2):85-91.
8. Collins C. High flow nasal cannulae cause less nasal trauma compared to nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Arch Dis Child* 2012; 97: A116-7.
9. Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 2013;58(1):98-122.
10. Urbano J, del Castillo J, López-Herce J, Gallardo JA, Solana MJ, Carrillo Á. High-flow oxygen therapy: pressure analysis in a pediatric airway model. *Respir Care* 2012; 57(5):721-6.
11. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dimberger DR, Abbasi S. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics* 2013 ;131(5):e1482-90.
12. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013;369(15):1425-33.
13. Kieran EA, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'Donnell CP. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130(5):e1170-6.
14. Wratney A, Cheifetz I. AARC clinical practice guideline-Removal of the endotracheal tube-2007 Revision & Update. *Respiratory Care* 2007; 52(1):81-93.
15. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993;12(6):59-66.

16. Anand KJ. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155(2):173-80.
17. Thomson Reuters Clinical Editorial Staff (US). NeoFax 2011. 24th ed. Thomson Reuter; 2011.
18. Nannarumit P. Care of respiratory distress in neonates. In: Nannarumit P, editor. The future of pediatric practice 4. Department of pediatrics, Faculty of medicine, Ramathibodi Hospital. Bangkok; 2006. p.15-8. [ประชานันท์นฤมิต. Care of respiratory distress in neonates. ใน: ประชานันท์นฤมิต, บรรณาธิการ. กุมารเวชปฏิบัติก้าวหน้า 4 ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี. กรุงเทพฯ; 2549. หน้า 15-8.]
19. Patara-archachai C. Lesson 12th How to calculated the sample size. In: Patara-archachai C, editor. Biostatistics for medical researches. Bangkok. Thammasat University publisher (Rangsit); 2008. p. 203-15. [จรรยา ภัทรอาชาชัย. บทที่ 12 การกำหนดขนาดตัวอย่าง. ใน: จรรยา ภัทรอาชาชัย, บรรณาธิการ. ชีวสถิติ สำหรับงานวิจัยทางการแพทย์. กรุงเทพฯ. โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต; 2551. หน้า 203-15.]
20. Janejindamai W. Heated Humidified High flow Nasal Cannula Therapy in newborn. In: Punnahitanon S, editor. Practical Approaches for Neonatal Problems. Bangkok. Active Print company; 2015. P. 387-400. [วาริชา เจนจินดามัย. Heated Humidified High flow Nasal Cannula Therapy ในทารกแรกเกิด. ใน: สันติ ปุณณะหิตานนท์, บรรณาธิการ. Practical Approaches for Neonatal Problems. กรุงเทพฯ. บริษัท แอดทีฟพริ้นท์ จำกัด; 2558. หน้า 387-400.]
21. Craig JJ. Respiratory Distress in the Preterm Infant. In: Christine AG, Sherin UD, editors. Avery's diseases of the newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier saunders; 2012. P.641.