

นิพนธ์ต้นฉบับ

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับ
วิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ
respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

พญ.กัลมลี เจนจรัตน์
โรงพยาบาลนครพิงค์

บทคัดย่อ

บทนำ: การให้ surfactant ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะ Respiratory distress syndrome (RDS) ด้วยวิธี INSURE มีข้อดีกว่าวิธีเดิม (conventional) แต่ทางปฏิบัติยังมีข้อจำกัดของบุคลากรและทรัพยากร

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่มีปัญหา RDS ที่ได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE เทียบกับวิธี conventional และศึกษาความสำเร็จในการรอดต่อช่วยหายใจหลังการให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE

วิธีการวิจัย: การศึกษาย้อนหลัง โดยการทบทวนเวชระเบียนของทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่มีปัญหา RDS และได้รับ surfactant ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565 วิเคราะห์ผลลัพธ์ระหว่างการได้รับ surfactant โดยใช้สถิติ Gaussian regression model หรือ Logistic regression model ตามลักษณะข้อมูล และวิเคราะห์ ปรับด้วย inverse propensity score weighting

ผลการวิจัย: ทารกที่เข้าเกณฑ์ศึกษา 280 ราย มีภาวะ RDS 240 ราย และได้รับ surfactant 194 ราย (ร้อยละ 80.8) โดยได้รับวิธี conventional และวิธี INSURE 157 ราย (ร้อยละ 80.9) และ 37 ราย (ร้อยละ 19.1) ตามลำดับ พบว่าทั้งสองกลุ่ม มีเพศ วิธีการคลอด อายุของมารดา การได้รับ intrapartum antibiotic prophylaxis และ ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการคลอดไม่แตกต่างกัน แต่มีน้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ อัตราการเกิดในโรงพยาบาล Apgar score ภาวะ pregnancy induce hypertension ของมารดา และการได้รับ antenatal steroid น้อยกว่าในกลุ่ม conventional และเมื่อปรับด้วย inverse propensity weighting แล้ว พบว่ากลุ่ม INSURE มี severe BPD หรือเสียชีวิตน้อยกว่า (OR 0.39, 95% CI 0.16-0.96, p = 0.041) อัตราการเกิด Ventilator associated pneumonia น้อยกว่า (OR 0.26, 95% CI 0.07 – 0.94, p = 0.041) และอัตราการเกิด retinopathy of prematurity ตั้งแต่ stage 3 ขึ้นไป น้อยกว่า (OR 0.10, 95% CI 0.06 – 0.18, p <0.001) เมื่อเทียบกับกลุ่ม conventional อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ตามลำดับ กลุ่ม INSURE ถอดต่อช่วยหายใจสำเร็จหลังได้ surfactant 29 ราย (ร้อยละ 78.4) โดยกลุ่มทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1000 กรัม มีอัตราการรอดต่อช่วยหายใจสำเร็จ ร้อยละ 71.4 ในกลุ่มถอดต่อไม่สำเร็จ พบภาวะ patent ductus arteriosus (ร้อยละ 100, p=0.006) สูงกว่า กลุ่มถอดต่อสำเร็จ (ร้อยละ 44.8)

สรุป: การให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE ในบริบทของโรงพยาบาลรัฐระดับตติยภูมิ ให้ผลลัพธ์ที่ดีแก่ทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยมาก ลดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เห็นควรพัฒนาต่อเพื่อให้เข้าถึงได้มากขึ้น

คำสำคัญ: RDS, BPD, surfactant, INSURE, ทารกน้ำหนักน้อยมาก

ส่งบทความ: 30 ต.ค. 2566, แก้ไขบทความ: 19 ธ.ค. 2566, ตีพิมพ์บทความ: 21 ธ.ค. 2566

ติดต่อบทความ

พญ.กัลมลี เจนจรัตน์, กุมารแพทย์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิด โรงพยาบาลนครพิงค์
E-mail: kanmatee.jen@gmail.com

Original Article

Comparative analysis of clinical outcomes in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: surfactant replacement using INSURE technique versus conventional method at Nakornping Hospital

Kanmalee Jenjarat M.D.

Nakornping Hospital

ABSTRACT

Introduction: Administering surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS) using the INSURE method presents advantages over conventional techniques. However, practical limitations persist concerning personnel and resources.

Objectives: The study aimed to compare clinical outcomes between preterm infants weighing less than 1,500 grams with RDS, who received surfactant via INSURE versus conventional methods and to examine the success rate of extubation after surfactant administration via INSURE.

Research Methodology: This retrospective study involved reviewing medical records of preterm infants weighing less than 1,500 grams, experiencing RDS, and receiving surfactant between October 1, 2019, and September 30, 2022. Statistical analysis for main outcomes included Gaussian regression or Logistic regression models based on data characteristics, complemented by inverse propensity score weighting adjustments.

Results: Among the 280 eligible infants, 240 had RDS, and 194 (80.8%) received surfactant - 157 (80.9%) via conventional methods and 37 (19.1%) via INSURE. Both groups exhibited no significant differences in demographics, delivery methods, maternal age, intrapartum antibiotic prophylaxis, or Intrapartum complications. However, the conventional group displayed lower birth weight, gestational age, inborn rate, Apgar score, pregnancy-induced hypertension, and antenatal steroid use. After inverse propensity weighting adjustment, the INSURE group showed significantly lower rates of severe BPD or mortality (OR 0.39, 95% CI 0.16-0.96, $p=0.041$), ventilator-associated pneumonia (OR 0.26, 95% CI 0.07 – 0.94, $p=0.041$), and retinopathy of prematurity stage 3 or higher (OR 0.10, 95% CI 0.06 – 0.18, $p <0.001$) compared to the conventional group. Successful extubation after surfactant administration in the INSURE group was observed in 29 cases (78.4%), while success rate in extremely low birth weight infants was 71.4%. In fail extubation group had higher incidence of patent ductus arteriosus (100%, $p=0.006$) compared to successful extubation (44.8%).

Conclusion: Administering surfactant via INSURE in a regional hospital setting yields favorable outcomes for extremely low birth weight preterm infants, reducing significant complications. Further development is essential to enhance accessibility.

Keywords: RDS, BPD, surfactant, INSURE, VLBW

Submitted: 2023 Oct 30, Revised: 2023 Dec 19, Published: 2023 Dec 21

Contact

Kanmalee Jenjarat, Neonatologist, Nakornping hospital
E-mail: kanmalee.jen@gmail.com

บทนำ

ภาวะ respiratory distress syndrome (RDS) เป็นโรคที่พบบ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนด เนื่องจากการพัฒนาของโครงสร้างปอดที่ยังไม่สมบูรณ์ ทำให้มีผลต่อการผลิตและหลังสารลดแรงตึงผิวในปอด (surfactant) จึงเกิดปัญหาเหล่านี้ตามมาได้แก่ ภาวะปอดแฟบ (atelectasis) สูญเสีย functional residual capacity (FRC) ในถุงลม ความยืดหยุ่นของปอด (lung compliance) ลดลง เกิดภาวะ hypoventilation และเสียความสมดุลของ ventilation-perfusion (V/Q mismatch) ส่งผลให้ทารกไม่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซได้^[1]

ภาวะ RDS เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของทารกเกิดก่อนกำหนด มีอุบัติการณ์แปรผกผันกับอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิด นอกจากนี้ปัญหาที่สำคัญของทารกเกิดก่อนกำหนดที่รอดชีวิตจาก RDS คือ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามมา ได้แก่ intracranial hemorrhage, patent ductus arteriosus (PDA), pulmonary hemorrhage, neonatal sepsis, and broncho-pulmonary dysplasia (BPD)^[2]

การรักษาตามแนวทาง European Consensus guidelines on the management of RDS 2019^[3] แนะนำว่าทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค RDS มีอาการแยลงขณะที่ใช้ NCPAP อย่างน้อย 6 ชม.น้ำ ร่วมกับต้องการออกซิเจนมากกว่า 30% ($FiO_2 > 0.3$) ควรได้รับการรักษาด้วย surfactant ภายใน 2 ชั่วโมง (early rescue therapy) วิธีการบริหารยา surfactant ในปัจจุบัน^[2] แบ่งเป็น 1) วิธีเดิม (conventional) คือ การใส่ท่อช่วยหายใจ ให้ surfactant แล้วให้เครื่องช่วยหายใจแบบบุกราน (invasive ventilation) ต่ออีกกระยะหนึ่ง 2) วิธีที่รุกรานน้อยซึ่งทำได้หลายวิธี เช่น INSURE (Intubation, SURfactant, Extubation) คือ การใส่ท่อช่วย

หายใจ ให้ surfactant แล้วหลังจากนั้นถอดท่อหลอดลมคอกออกทันทีและช่วยหายใจทารกต่อด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน (non invasive ventilation) นอกจากนี้ยังมีวิธี เช่น LISA (less invasive surfactant administration, MIST (minimally invasive surfactant therapy)

ในทศวรรษที่ผ่านมาข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบว่าการให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE ช่วยลดความต้องการใช้เครื่องช่วยหายใจ และความต้องการออกซิเจนที่อายุ 28 วัน ได้อย่างมีนัยสำคัญ^[4-6] ที่ผ่านมารองพยาบาลนครพิงค์ ได้เริ่มนำวิธีการให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE เข้ามาใช้ แต่ยังมีข้อจำกัดจากปริมาณของเครื่องช่วยหายใจ ชนิด non invasive, ราคาของ surfactant ที่ค่อนข้างสูง ทำให้บางครั้งขนาดของ surfactant ที่ใช้เมื่อเทียบกับน้ำหนักของทารกน้อยกว่าขนาดที่แนะนำในแนวทางปฏิบัติมาตรฐาน, ประสิทธิภาพของแพทย์และพยาบาลที่ดูแล ซึ่งยังแตกต่างจากการศึกษาในประเทศที่พัฒนาแล้ว หรือแม้กระทั่งในโรงเรียนแพทย์ต่างๆ ในประเทศไทย ทำให้ในการให้ surfactant แบบ INSURE ยังพบการถอดท่อช่วยหายใจไม่สำเร็จ (extubation failure) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทารกแรกเกิดก่อนกำหนดที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ในหลายครั้งกุมารแพทย์จึงยังมีความลังเลในการเลือกใช้วิธีการ แบบ INSURE ในทารกกลุ่มนี้ ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่ศึกษาเกี่ยวกับวิธีการให้ surfactant ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ให้เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลนครพิงค์ เพื่อนำไปสู่จะพัฒนาแนวทางการเลือกผู้ป่วยที่จะใช้ได้ surfactant ด้วยวิธี INSURE ได้อย่างปลอดภัยต่อไป

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ อัตราการเกิด BPD ความรุนแรงของภาวะ BPD, ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ pneumothorax, retinopathy of prematurity (ROP), PDA, intraventricular hemorrhage (IVH), Periventricular leukomalacia (PVL), Proven Neonatal sepsis, ventilator associated pneumonia (VAP) ระหว่างทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม และมีปัญหา RDS ที่ได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE เทียบกับวิธี conventional

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาอัตราการเกิดและปัจจัยที่มีผลต่อ extubation failure ภายใน 72 ชั่วโมง ในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม และมีปัญหา RDS ที่ได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE

วิธีดำเนินงานวิจัย

รูปแบบการวิจัย งานวิจัยนี้ เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective observational analytic study) โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าในการศึกษา (Inclusion criteria) คือ ทารกเกิดมีชีพ ที่มีปัญหา RDS และได้รับ surfactant

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) คือ

1) ทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดที่มีผลต่อการหายใจ เช่น congenital diaphragmatic hernia (CDH), congenital pulmonary airway malformation (CPAM) เป็นต้น

2) ทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดที่มีผลต่อการมีชีวิต เช่น trisomy 13, trisomy 18,

anencepaly, ทารกบวมน้ำ (hydrops fetalis) เป็นต้น

การเก็บข้อมูลและการดำเนินการวิจัย

เก็บข้อมูล ได้แก่ เพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด ประวัติการเจ็บป่วยของมารดาที่มีผลกระทบต่อทารกเกิด respiratory distress syndrome เช่น มารดาเป็นเบาหวาน มารดามีความดันโลหิตสูง ประวัติการมีน้ำเดินนานเกิน 18 ชั่วโมง ประวัติการได้รับ antenatal corticosteroid และ intrapartum antibiotic prophylaxis วิธีการบริหารยา surfactant และขนาดยาที่ได้รับ ชนิดและระยะเวลาของการใช้เครื่องช่วยหายใจ และผลการรักษาในระยะสั้น ได้แก่ การเกิดภาวะ BPD และความรุนแรง ภาวะ VAP ระยะเวลานอนโรงพยาบาล รวมถึงการรอดชีวิตกลับบ้านของทารก บันทึกข้อมูลลงในโปรแกรมสถิติ และสร้าง propensity score ของการได้ surfactant แบบ INSURE และเปรียบเทียบการเกิดภาวะ BPD ระหว่างการให้ surfactant ทั้งสองกลุ่ม ด้วยวิธี Inverse propensity score weighting (IPTW)

การวินิจฉัยโรค RDS ประกอบด้วยอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ grunting, retractions, nasal flaring, cyanosis และ increased oxygen requirement ประกอบกับผลการตรวจทางรังสีวิทยา และต้องเริ่มมีอาการหลังคลอดไม่นาน^[1,9] ในการศึกษานี้ภาวะ RDS ทารกจะได้รับการวินิจฉัยโดยกุมารแพทย์ทารกแรกเกิดปริกำเนิด ผลการตรวจทางรังสีวิทยาที่ใช้ในการวินิจฉัย ประกอบด้วย diffuse reticulo-granular pattern, ground-glass appearance in both lung fields และ air bronchograms^[1,9]

ข้อบ่งชี้ของการให้ surfactant ใช้ตามแนวทางของ European Consensus guidelines on the management of RDS 2019^[3] โดยการเลือกใช้วิธี conventional คือ การใส่ท่อช่วยหายใจ ให้ surfactant แล้วให้เครื่องช่วยหายใจแบบรุกราน (invasive ventilation) ต่ออีกระยะหนึ่ง หรือใช้

วิธี INSURE คือ การใส่ท่อช่วยหายใจ ให้ surfactant แล้วหลังจากนั้นถอดท่อหลอดลมคอ ออกทันทีและช่วยหายใจทารกด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน (non invasive ventilation) จะขึ้นอยู่กับอาการตัดสินใจของแพทย์เจ้าของไข้เป็นหลัก ยังไม่มีข้อกำหนดในการเลือกวิธีบริหารยาที่ชัดเจน ยา surfactant ที่ได้รับส่วนใหญ่เป็น Poractant ขนาด 100-200 mg/kg/dose และเป็น Beractant ขนาด 100 mg/kg/dose ในกรณีที่ได้มาจากโรงพยาบาลชุมชนบางแห่ง

ภาวะ extubation failure หมายถึง ทารกที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจใหม่ ภายใน 72 ชั่วโมง หลังจากการถอดท่อช่วยหายใจหลัง ได้ surfactant แบบ INSURE^[6,10]

นิยามของโรคปอดเรื้อรัง BPD คือ ภาวะปอดอักเสบเรื้อรังในทารก ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม National Institutes of Health in 2001 (NIH 2001)^[11] และ National Institute of Child Health and Human Development in 2018 (NICHD 2018)^[12]

วิธีทางสถิติและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ดำเนินการเก็บข้อมูล รวบรวมข้อมูลและนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel และโปรแกรม Stata version 16.0 ใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะประชากร ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน เป็นต้น การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้สถิติ independent t-test หรือ rank sum test สำหรับข้อมูล continuous data และ Fisher

Exact test หรือ Anova สำหรับ categorical data

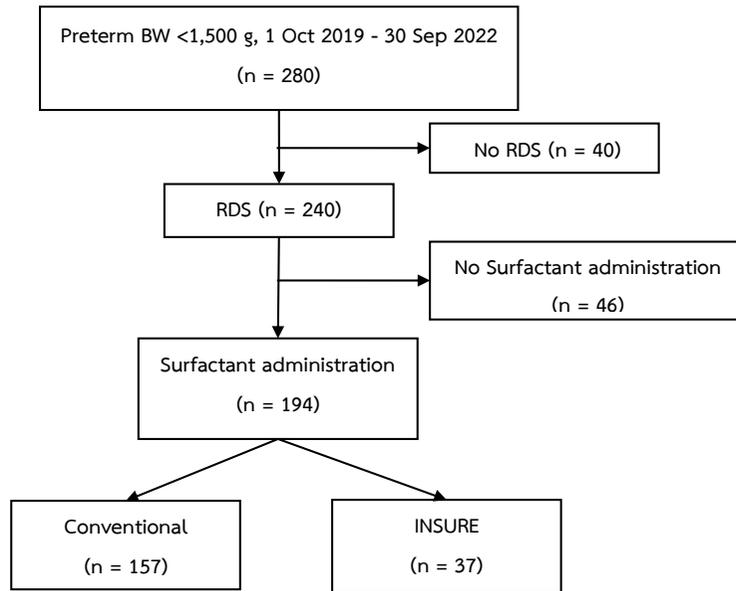
ส่วนการวิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์ในการรักษา และภาวะแทรกซ้อน ใช้สถิติ IPTW โดยขั้นตอนแรกวิเคราะห์ด้วย univariable analysis แล้วเลือกปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีนัยสำคัญทางคลินิก มาวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis และนำมาคิดค่า propensity score ของการเลือกวิธีบริหารยา surfactant

ในขั้นตอนที่ 2 แสดงผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนของ INSURE เทียบกับ conventional โดยใช้สถิติ Gaussian regression model สำหรับข้อมูล continuous data และ Logistic regression model สำหรับ categorical data และปรับด้วย inverse propensity score weighting แสดงค่า β -Coefficient, adjusted odd ratio, 95% confidence interval (95%CI) แสดงค่าความเชื่อมั่นที่ 95 ระดับความสำคัญทางสถิติที่ 0.05 นำเสนอโดยใช้ตาราง และแผนภูมิ

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษามีทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม จำนวน 280 ราย ได้รับการวินิจฉัยเป็น RDS 240 ราย (ร้อยละ 85.7) ในจำนวนนี้มีทารกที่ได้รับ surfactant 194 ราย (ร้อยละ 80.8) โดยแบ่งเป็นวิธี conventional และวิธี INSURE 157 ราย (ร้อยละ 80.9) และ 37 ราย (ร้อยละ 19.1) ตามลำดับ (แผนภาพที่ 1)

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์



ภาพที่ 1 การคัดเลือกทารกเข้าร่วมในการศึกษา

ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น RDS และได้รับ surfactant เป็นทารกเพศชาย 110 ราย (ร้อยละ 56.7) คลอดโดยวิธีผ่าตัด 80 ราย (ร้อยละ 41.2) คลอดโดยใช้เครื่องมือช่วยคลอด 4 ราย (ร้อยละ 2.1) อายุครรภ์เฉลี่ย $28^{+4} \pm 2^{+2}$ สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย $1,090 \pm 288$ กรัม มีค่าเฉลี่ย Apgar score ที่ 1, 5, 10 นาที เป็น 5.4, 7.2, 7.8 ตามลำดับ เป็นทารกเกิดในโรงพยาบาลนครพิงค์ (inborn) 132 ราย (ร้อยละ 68.0) โดยแบ่งเป็น Intrauterine transfer 84 ราย, ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลนครพิงค์ 43 ราย และ Birth before arrival 5 ราย ทารกรอดชีวิตจนกลับบ้าน 153 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.8 และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาอนโรงพยาบาล 61 วัน

มารดามีอายุเฉลี่ย 28.2 ± 7.1 ปี มีประวัติการได้รับ antenatal corticosteroid 151 ราย (ร้อยละ 77.8) และได้รับยาครบก่อนคลอด 57 ราย (ร้อยละ 29.4) มารดาได้ยา intrapartum antibiotic prophylaxis 102 ราย (ร้อยละ 52.6) และได้รับยาอย่างน้อย 4 ชั่วโมงก่อนคลอด 60 ราย (ร้อยละ 30.9) มารดามีภาวะเสี่ยงหรือมีโรคประจำตัวทั้งหมด 110 ราย โดยมีมารดาเป็นเบาหวาน 14 ราย มารดามีความดันโลหิตสูงคลอด 37 ราย ภาวะเสี่ยงนอกจากนั้น เช่น ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ การไม่ได้ฝากครรภ์ เป็นต้น มารดามีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการคลอด 72 ราย โดยประวัติการมีน้ำเดินนานเกิน 18 ชั่วโมง 23 ราย placenta previa/abnormal vaginal bleeding 8 ราย chorioamnionitis 12 ราย fetal non reassuring 13 ราย (ตารางที่ 1)

Comparative analysis of clinical outcomes in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: surfactant replacement using INSURE technique versus conventional method at Nakornping Hospital

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ได้รับการวินิจฉัย RDS และได้รับการรักษาด้วย surfactant ด้วยวิธี INSURE กับ conventional

ลักษณะพื้นฐาน	Total (n= 194) n (%)	INSURE (n = 37) n (%)	Conventional (n = 157) n (%)	p-value
เพศชาย	110 (56.7)	20 (54.1)	90 (57.3)	0.717
วิธีการคลอด				0.135
Normal delivery	110 (56.7)	17 (45.9)	93 (59.2)	
Cesarean section	80 (41.2)	18 (48.6)	62 (39.5)	
Vacuum extraction or Forceps extraction	4 (2.1)	2 (5.4)	2 (1.3)	
สถานที่เกิด				0.002
Inborn	132 (68.0)	33 (89.2)	99 (63.1)	
Outborn	62 (31.7)	4 (10.8)	58 (36.9)	
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)				0.008
< 1,000	75 (38.7)	7 (18.9)	68 (43.3)	
1,000-1,499	119 (61.3)	30 (81.1)	89 (56.7)	
mean±SD	1,090±288	1,172 ± 197	1,070 ± 303	0.052
อายุครรภ์ (สัปดาห์)				0.018
< 28	67 (34.5)	5 (13.5)	62 (39.5)	
28 - 29 ⁺⁶	68 (35.1)	18 (48.6)	50 (31.8)	
30 - 31 ⁺⁶	47 (24.2)	10 (27.1)	37 (23.6)	
> 32	12 (6.2)	4 (10.8)	8 (5.1)	
mean±SD	28 ⁺⁴ ± 2 ⁺²	28 ⁺³ ± 2 ⁺³	29 ⁺⁴ ± 1 ⁺³	0.003
Apgar score				
นาที่ ที่ 1 mean ± SD, (min – max)	5.4 ± 2.3 (0-9)	6.4 ± 1.7	5.2 ± 2.4	0.003
นาที่ ที่ 5 mean ± SD, (min – max)	7.2 ± 2.0 (0-10)	8.0 ± 1.3	7.0 ± 2.1	0.003
นาที่ ที่ 10 mean ± SD, (min – max)	7.7 ± 1.6 (1-10)	8.5 ± 1.0	7.6 ± 1.7	0.004
การได้รับ Antenatal steroid				0.012
ไม่ได้รับยา	43 (22.2)	2 (5.4)	41 (26.1)	
Partial course	94 (48.5)	19 (51.4)	75 (47.7)	
Complete course	57 (29.4)	16 (43.2)	41 (26.1)	
การได้รับ intrapartum antibiotic prophylaxis				0.189
ไม่ได้รับยา	92 (47.4)	21 (56.8)	71 (45.2)	
ได้รับยา < 4 hr ก่อนคลอด	42 (21.6)	4 (10.8)	38 (24.2)	
ได้รับยา ≥ 4 hr ก่อนคลอด	60 (30.9)	12 (32.4)	48 (30.6)	
Maternal complications	110 (56.7)	25 (67.6)	85 (54.1)	0.146
Pregnancy induce hypertension	37 (19.1)	13 (35.1)	24 (15.3)	0.010
Diabetic mother	14 (7.2)	1 (2.7)	13 (8.3)	0.477
Intrapartum complications	72 (37.1)	13 (35.1)	59 (37.6)	0.851
Placenta previa/ Abnormal vaginal bleeding	8 (4.1)	1 (2.7)	7 (4.5)	1.000
Chorioamnionitis	12 (6.2)	2 (5.4)	10 (6.4)	1.000
Prolonged rupture of membrane	23 (11.9)	4 (10.8)	19 (12.1)	1.000

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

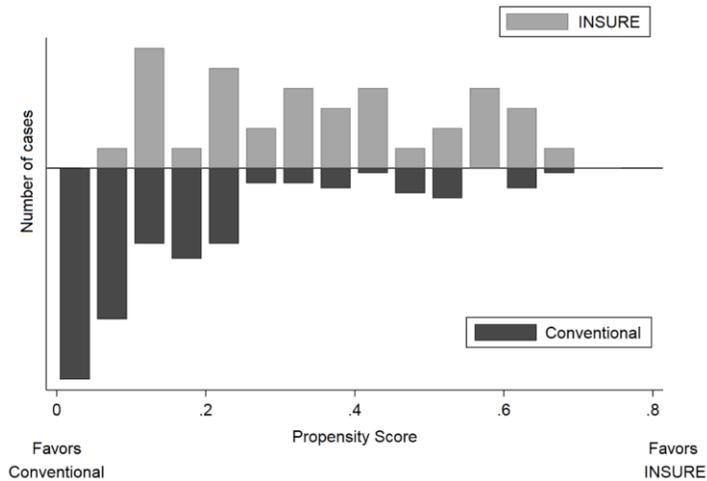
ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ได้รับการวินิจฉัย RDS และได้รับการรักษาด้วย surfactant ด้วยวิธี INSURE กับ conventional (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	Total (n= 194) n (%)	INSURE (n = 37) n (%)	Conventional (n = 157) n (%)	p-value
Fetal non reassuring	13 (6.7)	4 (10.8)	9 (5.7)	0.277
Maternal age at delivery (year) mean±SD	28.2 ± 7.1	29.4 ± 6.9	27.9 ± 7.1	0.237
Surfactant dose (mg/kg) mean±SD (min-max)	150 ± 37 (75-237)	158 ± 41	148 ± 36	0.139

จากทารกทั้งหมด 194 ราย ได้รับ surfactant ชนิด Poractant 191 ราย และชนิด Beractant 3 ราย ซึ่งทารกที่ได้รับ surfactant ชนิด Beractant ทั้ง 3 ราย ได้รับ surfactant โดยวิธี conventional และเป็นทารกที่ได้รับการส่งตัวจากโรงพยาบาลอื่น เมื่อเปรียบเทียบทารกที่ได้รับ surfactant โดยวิธี conventional และวิธี INSURE พบว่า แพทย์มีแนวโน้มที่เลือกใช้โดยวิธี INSURE ในทารกที่เกิดในโรงพยาบาล (inborn) มีน้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ และ Apgar score ที่ 1, 5, 10 นาที มากกว่า รวมทั้งมารดาที่ได้รับ antenatal corticosteroid ครบก่อนคลอด และในกลุ่มมารดาที่มีความดันโลหิตสูง (p-value 0.002, 0.008, 0.018, 0.003, 0.003, 0.004, 0.012 และ 0.010 ตามลำดับ) (ตารางที่ 1) ค่าของ Propensity score ของการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE จากปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีนัยสำคัญทางคลินิก (pretreatment factor)

ได้แก่ เพศ สถานที่เกิด น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ Apgar score ประวัติการได้รับ antenatal corticosteroid และ intrapartum antibiotic ประวัติมารดาเป็นเบาหวาน มารดามีความดันโลหิตสูง แสดงการกระจายของ Propensity score ของทารกทั้งสองกลุ่ม ดังแผนภาพที่ 2 โดยแกนนอนแสดง Propensity score ของทารก ซึ่งทารกแต่ละคนจะมีคะแนน propensity อยู่ระหว่าง 0 ถึง 1 โดยทารกที่มีแนวโน้มที่แพทย์จะเลือกให้ surfactant โดยวิธี conventional จะมีคะแนน propensity เข้าใกล้ 0 และโดยทารกที่มีแนวโน้มที่แพทย์จะเลือกให้ surfactant โดยวิธี INSURE จะมีคะแนน propensity เข้าใกล้ 1 ยกตัวอย่างเช่น ทารกที่มีคะแนน propensity เท่ากับ 0.3 จะมีโอกาสได้รับ surfactant โดยวิธี INSURE ร้อยละ 30 และ วิธี conventional ร้อยละ 70 ส่วนในแกนตั้ง แสดงจำนวนของทารกที่ได้รับ surfactant โดยแบ่งตามวิธีที่ได้รับยาจริง

Comparative analysis of clinical outcomes in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: surfactant replacement using INSURE technique versus conventional method at Nakornping Hospital



ภาพที่ 2 การกระจายของ Propensity score ของทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE กับ conventional

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ และภาวะแทรกซ้อนของการรักษา ด้วย Univariable analysis พบความแตกต่างของระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ อัตราการเกิด PDA อัตราการเสียชีวิตหรือเกิด BPD ระดับรุนแรงตาม NIH 2001 definition และอัตราการเสียชีวิตหรือเกิด BPD ตั้งแต่ grade II ขึ้นไปตาม NICHD 2018 definition ระหว่างทารกที่ได้รับ surfactant โดยวิธี conventional และวิธี INSURE (p-value <0.001, 0.041, 0.027 และ 0.033 ตามลำดับ) (ตารางที่ 2) และเมื่อปรับด้วย IPTW ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ (β -coefficient -8.42) และอัตราการเสียชีวิตหรือเกิด

BPD ระดับรุนแรงตาม NIH 2001 definition (Odds ratio 0.39) ยังคงแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001 และ 0.041) แต่อัตราการเกิด PDA และอัตราการเสียชีวิตหรือเกิด BPD grade II-III ตาม NICHD 2018 definition มีแนวโน้มลดลงในกลุ่ม INSURE (Odds ratio 0.61 และ 0.42) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.273 และ 0.072) นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่ม INSURE มีอัตราการเกิด VAP และ ROP ตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไป น้อยกว่ากลุ่ม conventional อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio 0.26, 0.10 p-value 0.041 และ <0.001 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3)

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนของทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE กับ conventional

ลักษณะพื้นฐาน	Total (n = 194) n (%)	Univariable		p-value	Multivariable		
		INSURE (n = 37) n (%)	Conventional (n = 157) n (%)		β -Coefficient* /Odds ratio	95% CI	p-value
ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน) #	6 ± 15 (0-85)	1 ± 2 (0-70)	7 ± 18 (0-85)	<0.001	-7.14*	-12.54 - (-1.73)	0.010
ระยะเวลาการใช้ non invasive ventilator (วัน) #	15 ± 27 (0-85)	16 ± 32 (1-49)	14 ± 26 (0-85)	0.172	3.50*	-3.14 - 10.14	0.302
ระยะเวลาการใช้ low flow oxygen (วัน) #	7 ± 20 (0-77)	8 ± 19 (0-77)	6 ± 20 (0-52)	0.602	2.60*	-2.59 - 7.79	0.327
ระยะเวลาการใช้ออกซิเจนทั้งหมด (วัน) #	39 ± 50 (0-167)	40 ± 34 (2-110)	39 ± 52 (0-167)	0.546	-1.04*	-13.40 - 11.32	0.869
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน) #	61 ± 39 (0-279)	61 ± 29 (2-118)	64 ± 42, 0 279)	0.501	-2.56*	-18.62 - 13.49	0.754
การรอดชีวิตกลับบ้าน (n=187)	153 (81.8)	34 (91.9)	119 (79.3) (n=150)	0.096	1.38	0.32 - 6.07	0.667
ภาวะแทรกซ้อนของทารก							
Pneumothorax	16 (8.2)	1 (2.7)	15 (9.6)	0.316	0.32	0.03 - 3.57	0.352
Patent ductus arteriosus	139 (71.6)	21 (56.8)	118 (75.2)	0.041	0.67	0.28 - 1.65	0.385
Ventilator associated pneumonia	27 (13.9)	3 (8.1)	24 (15.3)	0.305	0.33	0.08 - 1.42	0.137
Retinopathy of prematurity (ROP)							
ROP stage 1	13 (6.7)	3 (8.1)	10 (6.4)				
ROP stage 2	7 (3.6)	1 (2.7)	6 (3.8)				
ROP stage 3	15 (7.7)	0 (0.0)	15 (9.6)				
ROP (all stage)	35 (18.0)	4 (10.8)	31 (19.7)	0.243	0.85	0.23 - 3.07	0.800
ROP stage 3 or treatment	15 (7.7)	0 (0.0)	15 (9.6)	0.079	NA	NA	NA
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)							
<u>BPD: NIH 2001 definition</u>				0.110	0.92	0.27 - 3.15	0.891
No BPD	36 (18.6)	11 (29.7)	25 (15.9)				
Mild BPD	40 (20.6)	11 (29.7)	29 (18.5)				
Moderate BPD	24 (12.4)	4 (10.8)	20 (12.7)				
Severe BPD	56 (28.9)	9 (24.3)	47 (29.9)				
BPD but death before Severity diagnosis	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.9)				
Death before BPD diagnosis	29 (14.9)	2 (5.4)	27 (17.2)				
Missing data	6 (3.1)	0 (0.0)	6 (3.8)				
Death or Severe BPD	88 (45.4)	11 (29.7)	77 (51.0)	0.027	0.63	0.25 - 1.57	0.322
<u>BPD: NICHD 2018 definition</u>				0.255	1.05	0.43 - 2.62	0.908
No BPD	66 (34.0)	16 (43.2)	50 (31.8)				
BPD grade I	26 (13.4)	7 (18.9)	19 (12.1)				
BPD grade II	42 (21.6)	7 (18.9)	35 (22.3)				

Comparative analysis of clinical outcomes in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: surfactant replacement using INSURE technique versus conventional method at Nakornping Hospital

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนของทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE กับ conventional (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	Total (n = 194) n (%)	Univariable		Multivariable			
		INSURE (n = 37) n (%)	Conventional (n = 157) n (%)	p-value	β -Coefficient* /Odds ratio	95% CI	p-value
BPD grade III	12 (6.2)	1 (2.7)	11 (7.0)				
BPD grade IIIa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Death before BPD diagnosis	30 (15.5)	2 (5.4)	28 (17.8)				
GA > 32 wk	12 (6.2)	4 (10.8)	8 (5.1)				
Missing data	6 (3.1)	0 (0.0)	6 (3.8)				
Death or BPD grade II-III	84 (43.3)	10 (30.3)	74 (51.7)	0.033	0.72	0.28 – 1.89	0.510
Intraventricular hemorrhage (IVH)							
Any grade	83 (42.8)	13 (35.1)	70 (44.6)	0.357	0.59	0.25 – 1.40	0.232
Stage 3 or more	15 (7.7)	2 (5.4)	13 (8.3)	0.740	0.66	0.10 - 4.65	0.681
Periventricular leukomalacia (PVL) ^{###}	7 (4.5)	0 (0.0)	7 (5.8)	0.347	NA	NA	NA
Proven Neonatal sepsis	27 (13.9)	4 (10.8)	23 (14.6)	0.792	1.00	0.27 – 3.77	0.999

[#] median±IQR (min-max)

^{###} ทารก 40 ราย ไม่ได้ทำ 2nd screening (Total: n = 154, INSURE: n = 33, conventional: n = 121)

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนของทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE กับ conventional เมื่อ adjusted ด้วย inverse propensity weighting

ลักษณะพื้นฐาน	β -Coefficient*/ Odds ratio	95% CI	p-value
ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ	-8.42*	-11.87 - (-4.98)	<0.001
ระยะเวลาการใช้ non invasive ventilator	1.90*	-3.80 - 7.60	0.514
ระยะเวลาการใช้ออกซิเจน	3.46*	-2.79 - 9.70	0.278
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (length of stay)	-3.07*	-14.16 - 8.02	0.588
การรอดชีวิตกลับบ้าน	2.26	0.55 - 9.22	0.257
ภาวะแทรกซ้อนของทารก			
Pneumothorax	0.27	0.03 - 2.14	0.213
Patent ductus arteriosus (PDA)	0.61	0.25 - 1.48	0.273
Ventilator associated pneumonia (VAP)	0.26	0.07 - 0.94	0.041
Retinopathy of prematurity (ROP) Any stage	0.91	0.27 - 3.05	0.880
Retinopathy of prematurity (ROP) Stage 3 or more	0.10	0.06 - 0.18	<0.001
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)			
<u>BPD: NIH 2001 definition</u>			
Any stage	0.82	0.31 - 2.17	0.686
Death or Severe BPD	0.39	0.16 - 0.96	0.041
<u>BPD: NICHD 2018 definition</u>			
Any grade	0.70	0.29 - 1.72	0.438
Death or BPD grade II-III	0.42	0.17 - 1.08	0.072

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนของทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE กับ conventional เมื่อ adjusted ด้วย inverse propensity weighting (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน	β -Coefficient*/ Odds ratio	95% CI	p-value
Intraventricular hemorrhage (IVH)			
Any grade	0.49	0.21 - 1.14	0.099
Stage 3 or more	0.55	0.11 - 2.69	0.461
Periventricular leukomalacia (PVL)	0.38	0.10 - 1.35	0.133
Proven Neonatal sepsis	1.45	0.39 - 5.40	0.579

ในทารกที่ได้รับ surfactant แบบ INSURE 37 ราย มีทารกที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจใหม่ภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากการถอดท่อช่วยหายใจ 8 ราย อัตรา extubation failure คิดเป็นร้อยละ 21.6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะพื้นฐานของทารกที่ถอดท่อช่วยหายใจสำเร็จและทารกที่ถอดท่อช่วยหายใจไม่สำเร็จ แต่

พบว่าภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะ PDA และ VAP ในกลุ่มของทารกที่ถอดท่อช่วยหายใจไม่สำเร็จสูงกว่าทารกที่ถอดท่อช่วยหายใจสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.006 และ 0.007 ตามลำดับ) และอัตราการรอดชีวิตของทารกทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p-value 0.007) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ลักษณะพื้นฐาน ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE ถอดท่อช่วยหายใจสำเร็จและไม่สำเร็จ

ลักษณะพื้นฐาน ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อน	INSURE		p value
	Success (n = 29) n (%)	Failure (n = 8) n (%)	
เพศชาย	14 (48.3)	6 (75.0)	0.246
วิธีการคลอด			0.331
Normal delivery	15 (51.7)	2 (25.0)	
Cesarean section	13 (44.8)	5 (62.5)	
Vacuum extraction or Forceps extraction	1 (3.4)	1 (12.5)	
สถานที่เกิด			0.198
Inborn	27 (93.1)	6 (75.0)	
Outborn	2 (6.9)	2 (25.0)	
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)			0.631
< 1,000	5 (17.2)	2 (25.0)	
1,000-1,499	24 (82.8)	6 (75.0)	
mean±SD	1,189 ± 204	1,111 ± 165	0.323
อายุครรภ์ (สัปดาห์)			0.372
< 28	3 (10.3)	2 (25.0)	
28 - 29 ⁺⁶	13 (44.8)	5 (62.5)	
30 - 31 ⁺⁶	9 (31.0)	1 (12.5)	
> 32	4 (13.8)	0 (0.0)	
mean±SD	29 ⁺⁶ ± 1 ⁺³	28 ⁺⁶ ± 1 ⁺¹	0.084

Comparative analysis of clinical outcomes in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: surfactant replacement using INSURE technique versus conventional method at Nakornping Hospital

ตารางที่ 4 ลักษณะพื้นฐาน ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE ถอดท่อช่วยหายใจสำเร็จและไม่สำเร็จ (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อน	INSURE		p value
	Success (n = 29) n (%)	Failure (n = 8) n (%)	
Apgar score			
นาที่ ที่ 1*	6.3 ± 1.8	6.8 ± 1.7	0.531
นาที่ ที่ 5*	8.1 ± 1.3	7.9 ± 1.4	0.719
นาที่ ที่ 10*	8.6 ± 0.9	8.1 ± 1.4	0.240
การได้รับ Antenatal steroid			0.392
ไม่ได้รับยา	1 (3.4)	1 (12.5)	
Partial course	14 (48.3)	5 (62.5)	
Complete course	14 (48.3)	2 (25.0)	
การได้รับ intrapartum antibiotic prophylaxis			0.413
ไม่ได้รับยา	15 (51.7)	6 (75.0)	
ได้รับยา < 4 hr ก่อนคลอด	4 (13.8)	0 (0.0)	
ได้รับยา ≥ 4 hr ก่อนคลอด	10 (34.5)	2 (25.0)	
Maternal complications			
Pregnancy induce hypertension	11 (37.9)	2 (25.0)	0.685
Diabetic mother	1 (3.4)	0 (0.0)	1.000
Intrapartum complications			
Placenta previa/ Abnormal vaginal bleeding	0 (0.00)	1 (12.5)	0.216
Chorioamnionitis	1 (3.4)	1 (12.5)	0.390
Prolonged rupture of membrane	4 (13.8)	0 (0.0)	0.557
Fetal non reassuring	3 (10.3)	1 (12.5)	1.000
อายุมารดา (ปี) Maternal age at delivery (year) *	29.6 ± 7.0	28.8 ± 6.9	0.757
Surfactant dose (mg/kg)	154 ± 41	174 ± 43	0.237
ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน) **	1 ± 1 (0-1)	8.5 ± 15 (2-70)	<0.001
ระยะเวลาการใช้ non invasive ventilator (วัน) **	18 ± 32 (1-49)	14 ± 28 (1-47)	0.592
ระยะเวลาการใช้ low flow oxygen (วัน) **	8 ± 18 (0-77)	7 ± 27 (0-31)	0.809
ระยะเวลาการใช้ออกซิเจนทั้งหมด (วัน) **	33 ± 34 (2-105)	51 ± 34 (3-110)	0.366
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน) (length of stay) **	52 ± 27 (32-118)	68 ± 45 (2-110)	0.398
การรอดชีวิตกลับบ้าน	29 (100.0)	5 (62.5)	0.007
ภาวะแทรกซ้อนของทารก			
Pneumothorax	0 (0.0)	1 (12.5)	0.216
Patent ductus arteriosus (PDA)	13 (44.8)	8 (100.0)	0.006
Ventilator associated pneumonia (VAP)	0 (0.0)	3 (37.5)	0.007
Retinopathy of prematurity (ROP)	3 (10.3)	1 (12.5)	1.000
Stage 1	2 (6.9)	1 (12.5)	
Stage 2	1 (3.4)	0 (0.0)	

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

ตารางที่ 4 ลักษณะพื้นฐาน ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มทารกที่ได้รับ surfactant วิธี INSURE ถอดท่อช่วยหายใจสำเร็จและไม่สำเร็จ (ต่อ)

ลักษณะพื้นฐาน ผลลัพธ์และภาวะแทรกซ้อน	INSURE		p value
	Success (n = 29) n (%)	Failure (n = 8) n (%)	
Bronchopulmonary dysplasia (BPD)			
<u>BPD: NIH 2001 definition</u>			
Any stage	18 (62.1)	8 (100.0)	0.076
Death or Severe BPD	6 (20.7)	5 (62.5)	0.035
<u>BPD: NICHD 2018 definition</u>			
Any grade	16 (55.2)	5 (62.5)	1.000
Death or BPD grade II-III	5 (20.0)	5 (62.5)	0.036
Intraventricular hemorrhage (IVH)			
Any grade	10 (34.5)	3 (37.5)	1.000
Stage 3 or more	1 (3.4)	1 (12.5)	0.390
Periventricular leukomalacia (PVL)	2 (6.9)	2 (25.0)	0.198
Proven neonatal sepsis	2 (6.9)	2 (25.0)	0.198

* mean±SD

** median±IQR (min-max)

อภิปรายผลการวิจัย

ทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ในการศึกษานี้มีอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 81.8 ซึ่งน้อยกว่าอัตราการรอดชีวิตในการศึกษาก่อนหน้าของโรงพยาบาลนครพิงค์^[13] ในปี 2559-2562 ที่ ร้อยละ 89.6 เนื่องจากได้ตัดทารกกลุ่มที่อาการรุนแรงน้อย ได้แก่ ทารกที่ไม่เป็น RDS หรือทารกที่เป็น RDS แต่ไม่รุนแรงจนต้องได้รับ surfactant ออกจากการศึกษา เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ใกล้เคียงในประเทศไทย ของ โสภิตา ตันธวัชณ์ โรงพยาบาลอุดรธานี^[14] พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกันที่ ร้อยละ 81.9 นอกจากนี้ค่ามัธยฐานของระยะเวลาอนโรโรงพยาบาล 61 วัน มากกว่าค่าเฉลี่ยเดิม^[13] ในปี 2559-2562 ที่ 39.6 วัน เพราะในการศึกษานี้ได้คำนวณระยะเวลาอนโรโรงพยาบาลโดยนับรวมระยะเวลาอนโรโรงพยาบาลนครพิงค์ และระยะเวลาอนโรโรงพยาบาลชุมชนด้วย ในกรณีผู้ป่วยได้รับการส่งต่อกลับไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลชุมชน

ภาวะ RDS เป็นภาวะที่พบบ่อย ถึงร้อยละ 85.7 ของทารกแรกเกิดก่อนกำหนดที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ทารกส่วนใหญ่ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ซึ่งเป็นการรักษาตามมาตรฐาน^[2] แต่แม้ว่าจะมีหลักฐานทางการแพทย์ ว่าการให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE ช่วยลดความต้องการใช้เครื่องช่วยหายใจ และความต้องการออกซิเจนที่อายุ 28 วัน ได้อย่างมีนัยสำคัญ^[4-8] แต่พบว่า การให้ surfactant แบบ INSURE ในโรงพยาบาลนครพิงค์ มีเพียงร้อยละ 19.1 และมี extubation failure ร้อยละ 21.6 เมื่อเทียบกับการศึกษาของอรุณี ประพุดติตรง โรงพยาบาลพัทลุง^[15] พบว่ามีการให้ surfactant แบบ INSURE สูงถึงร้อยละ 47.6 extubation failure ร้อยละ 2.4 ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของกลุ่มทารกกลุ่ม INSURE ในการศึกษาของโรงพยาบาลพัทลุง มีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1,600 กรัม สูงกว่าในการศึกษานี้ที่ทารกทั้งหมดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม

ในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเลือกให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE (Pretreatment factor) มีอยู่หลายปัจจัย แต่ปัจจัยที่สามารถนำไปพัฒนาต่อ คือ ประวัติการคลอดแบบ inborn ซึ่งจะช่วยให้ทารกได้รับ surfactant ได้รวดเร็วหลังคลอด และการที่มารดาได้รับ Antenatal corticosteroid ครบก่อนคลอด ซึ่งมีเพียง ร้อยละ 29.4 น้อยกว่าการศึกษาของภานุพันธ์ วิเศษโวหาร รพ มหาราชนครราชสีมา^[16] ที่มารดามีประวัติการได้รับ Antenatal corticosteroid ครบก่อนคลอด ร้อยละ 46.6 ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นข้อจำกัดของคนไข้ที่อยู่ในพื้นที่ห่างไกล คนไข้ชาติพันธุ์ และคนไข้ต่างชาติจากประเทศเพื่อนบ้าน ซึ่งเป็นจุดที่ควรได้รับการพัฒนาแก้ไขต่อไป

ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ในการศึกษา นี้ มีอุบัติการณ์ของ BPD ชนิดรุนแรงร้อยละ 28.9 (ตาม NIH 2001 definition) BPD grade ≥ 2 ร้อยละ 27.8 (ตาม NICHD 2018 definition) IVH grade 3-4 ร้อยละ 7.7 VAP ร้อยละ 13.9 ซึ่งสูงกว่าข้อมูลของประเทศไทย (ThaiNY)^[17] ในช่วงเดียวกัน (ร้อยละ 16.9, 18.7, 5.6 และ 10.2 ตามลำดับ) แต่มีอุบัติการณ์ของ ROP stage 3 หรือ ROP ที่ต้องได้รับการรักษา ร้อยละ 7.7 ใกล้เคียงกับข้อมูลของประเทศไทย (ThaiNY)^[17] ที่ร้อยละ 7.1 เหตุผลที่ทำให้อัตราการเกิด BPD ของโรงพยาบาลนครพิงค์ สูงกว่าค่าเฉลี่ยข้อมูลของประเทศไทย น่าจะเกิดจากพื้นฐานผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการมารับบริการ ทำให้ไม่ได้รับ Antenatal corticosteroid ก่อนคลอด และจำนวนเตียงที่จำกัดในโรงพยาบาลนครพิงค์ ทำให้ไม่สามารถรับคนไข้ทั้งหมดมารอคคลอดในโรงพยาบาลได้ โรงพยาบาลชุมชนหลายแห่งในจังหวัดเชียงใหม่ยังไม่มี surfactant และต้องใช้เวลาส่งตัวนานกว่า 2 ชั่วโมง ซึ่งทำให้เลย

ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการให้ surfactant รวมทั้งความไม่เพียงพอของ non invasive ventilator และ oxygen blender ที่ใช้ในช่วง weaning ในโรงพยาบาลนครพิงค์ทำให้คนไข้ต้องได้รับออกซิเจน FiO₂ 100% มีผลต่อการวินิจฉัย BPD และความรุนแรง ของ BPD ที่มากขึ้น

ผลลัพธ์ของการรักษาที่ได้จากวิธี INSURE ใน การศึกษานี้ อาจไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล แต่สามารถลดระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และส่งผลให้มีการเสียชีวิตหรือเกิดภาวะ BPD ระดับรุนแรง อัตราการเกิด VAP และ ROP ตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไป ลดลงสอดคล้องกับวิจัยก่อนหน้า^[7,8,18] และพบว่าภาวะแทรกซ้อน เช่น BPD, PDA, IVH, PVL น้อยกว่าในกลุ่ม INSURE (Odds ratio <1) แต่อาจยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากมีกลุ่มตัวอย่างน้อย จึงทำให้การศึกษามี power ไม่เพียงพอ

ทารกกลุ่ม INSURE ที่รอดต่อสำเร็จ ใน การศึกษานี้ มีน้ำหนักเฉลี่ย ประมาณ 1,200 กรัม (1,189 \pm 204) และ อายุ ครรภ์เฉลี่ยที่ 30 สัปดาห์ (29⁺⁶ \pm 1⁺³) แม้ว่าการศึกษานี้จะไม่พบความแตกต่างระหว่างปัจจัยที่จะทำให้เกิด extubation failure แต่อัตราการเกิด PDA ที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทารกที่รอดต่อสำเร็จ และไม่สำเร็จ อาจเป็นสาเหตุที่สำคัญของการ extubation failure เพราะ PDA เป็นภาวะที่มักเกิดในสัปดาห์แรกของชีวิต โดยเฉพาะในช่วงอายุ 48-72 ชั่วโมง^[19] การเฝ้าระวังภาวะ PDA เพื่อการรักษาย่างรวดเร็ว รวมถึงการคำนึงถึงอัตราการให้สารน้ำทางหลอดเลือดให้เหมาะสม น่าจะช่วยลดปัญหาการรอดต่อไม่สำเร็จได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Faten Awaysheh^[10] ที่พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิด INSURE failure คือ อายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์, น้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม, low

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

Apgar score และภาวะซีด รวมถึงการวินิจฉัย PDA และ IVH ได้รวดเร็ว จะลดอัตราการรอดต่อไม่สำเร็จได้ และจากข้อจำกัดที่การศึกษานี้มีขนาดประชากรที่ไม่เพียงพอ ที่จะวิเคราะห์ถึงความแตกต่างของปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด extubation failure ในทารกที่ได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE จึงควรทำการศึกษต่อยอดในอนาคตต่อไป

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษา^[20,21] ในต่างประเทศ การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาเก็บข้อมูลในทารกกลุ่มเล็ก ๆ เท่านั้น เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาอื่นในประเทศไทย ที่ทำการเก็บข้อมูล การทำ INSURE ในทารกที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ในบริบทของโรงพยาบาลสาธารณสุข แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการพัฒนาการดูแลทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัมของโรงพยาบาลนครพิงค์ และยังมีประโยชน์ในการพัฒนาระบบเครือข่ายโรงพยาบาลชุมชน รวมทั้งจังหวัดใกล้เคียง โดยพัฒนาระบบการส่งตัวจาก

โรงพยาบาลชุมชน ให้เข้าถึงการให้ surfactant อย่างเหมาะสมจากโรงพยาบาลแม่ข่ายและสามารถรอดต่อช่วยหายใจได้เร็วและปลอดภัย เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดภาวะแทรกซ้อน **สรุปผลและข้อเสนอแนะ**

การให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE ในบริบทของโรงพยาบาลนครพิงค์ สามารถให้ผลลัพธ์ที่ดีแก่ทารกในการลดระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และลดการเสียชีวิตหรือเกิดภาวะ BPD ระดับรุนแรง รวมทั้งลดอัตราการเกิด VAP และ ROP ตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไป โดยทารกที่น้ำหนักแรกเกิดประมาณ 1,000 – 1,200 กรัม ขึ้นไป และ อายุครรภ์ ตั้งแต่ 29 - 30 สัปดาห์มีโอกาสจะประสบความสำเร็จในการรอดต่อช่วยหายใจ จึงเป็นโอกาสในการพัฒนาแนวทางการให้ surfactant ด้วยวิธี INSURE ในทารกที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ในโรงพยาบาลนครพิงค์ เพื่อให้ทารกมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Lagoski M, Hamvas A, Wambach JA. Respiratory distress syndrome in the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine : Diseases of the Fetus and Infant. 11th ed. Philadelphia, PA :Elsevier/Saunders; 2020. p. 1159-73.
2. Pirunnet T. Update in RDS Management. In: Punnahitanon S, editor. Smart practice in neonatal care. Bangkok: Thai Neonatal Society; 2019. P.285-325. [In Thai]
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2019 update. Neonatology. 2019;115(4):432-50. doi: 10.1159/000499361.
4. Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, Shattuck KE, Sánchez PJ, Seidner S, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: A multicenter, randomized trial. J Pediatr. 2004;144(6):804-8. doi: 10.1016/j.jpeds. 2004.03.024.

5. Tapia JL, Urzua S, Bancalari A, Meritano J, Torres G, Fabres J, et al. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012;161(1):75-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.054.
6. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(Suppl 1):S3-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.019.
7. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003063. doi: 10.1002/14651858.CD003063.
8. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009;123(1):137-42. doi: 10.1542/peds.2007-3501.
9. Berlin SC. Diagnostic Imaging of the Neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine : Diseases of the Fetus and Infant.* 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2020. p. 608-633.
10. Awaysheh F, Alhmaiedeen N, Al-Ghananim R, Bsharat A, Al-Hasan M. Criteria for Using INSURE in Management of Premature Babies with Respiratory Distress Syndrome. *Med Arch.* 2019;73(4):240-43. doi: 10.5455/medarh.2019.73.240-243.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
12. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
13. Ruangphraya T, Jenjarat K. Outcomes of very low birth weight preterm infants at Nakornping hospital. *Journal of Nakornping Hospital.* 2021;12(2);32-49. [In Thai]
14. Tanthawat S. Outcome of very low birth weight infants in Udonthani Hospital. *Udonthani Hospital Medical Journal.* 2017;25(3);241-48. [In Thai]
15. Prepruetrong A. Neonatal outcome between INSURE method and conventional method in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Academic Journal of Mahasarakham Provincial Public Health Office.* 2020;4(8);177-87. [In Thai]
16. Wisetwoharn P, Aswakul O. Respiratory distress in early premature newborns with suboptimal antenatal steroid. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2019;27(4);195-202. [In Thai]

การเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE กับวิธี conventional ในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัม ที่มีภาวะ respiratory distress syndrome ในโรงพยาบาลนครพิงค์

17. Prempunpong C. Thai Newborn Registry (ThaiNY). In: Punnahitanon S, editor. Practice updates in neonatology. Bangkok: Thai Neonatal Society: 2023. p. 1-4. [In Thai]
18. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358(7):700-8. doi: 10.1056/NEJMoa072788.
19. Benitz WE, Bhombal S. Patent ductus arteriosus in the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine : Diseases of the Fetus and Infant*. 11th ed. Philadelphia, PA :Elsevier/Saunders; 2020. p. 1334-41.
20. Read B, Lee DS, Fraser D. Evaluation of a practice guideline for the management of respiratory distress syndrome in preterm infants: A quality improvement initiative. *Paediatr Child Health*. 2016;21(1):e4-9.
21. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;14:155. doi: 10.1186/1471-2431-14-155.