

# ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อความล้มเหลวของการใช้ High flow nasal cannula (HFNC) ในทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก

จรรยา ยงค์ประดิษฐ์

**ความเป็นมา:** High flow nasal cannula (HFNC) เป็นอุปกรณ์ช่วยหายใจที่นิยมในปัจจุบันแต่ยังไม่มีข้อมูลเรื่องการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ HFNC ในทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อความล้มเหลวของการใช้ HFNC ในทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก เปรียบเทียบผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนของทารกกลุ่มที่ใช้ HFNC ล้มเหลวกับกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จ

**วิธีการศึกษา:** Retrospective case-control study โดยรวบรวมข้อมูลเวชระเบียนทารกแรกเกิดที่ admit NICU ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 - 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ด้วยเรื่องภาวะหายใจลำบากได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วย HFNC มาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเพื่อหาปัจจัยเสี่ยง เปรียบเทียบผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน

**ผลการศึกษา:** ทารกทั้งหมด 217 คน อัตราการล้มเหลวจากการใช้ HFNC 29.5% พบอุบัติการณ์มารดาที่มีภาวะจี้เทาในน้ำคร่ำ (MSAF) ทารกเป็น MAS และ PPHN แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มทารกที่ใช้ HFNC สำเร็จและล้มเหลว ในกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีปัญหา hypoxia มากกว่าจึงมี oxygen saturation ต่ำกว่าและใช้ HFNC setting FiO<sub>2</sub> มากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จ ผลเลือดของทารกกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า แต่ค่าเฉลี่ย CRP อายุ 6-23 ชั่วโมงและ CRP อายุ 24-48 ชั่วโมงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC สำเร็จ ภาวะ MAS, PPHN เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญต่อการรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลว กลุ่มทารกที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมี Air leak syndrome และต้อง refer ออกไปรักษาต่อเนื่อง จำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ใช้ออกซิเจนและวันนอนโรงพยาบาลมีมากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญ

**สรุป:** ทารกที่มีภาวะ MAS และ PPHN มีความเสี่ยงสูงในการใช้ HFNC แล้วล้มเหลว ซึ่งอาจสังเกตได้จากทารกมีปัญหา hypoxia มากและใช้ HFNC setting FiO<sub>2</sub> สูงควรเลือกใช้การช่วยหายใจด้วยวิธีอื่นๆ เช่น NIPPV หรือใส่ท่อช่วยหายใจ

**คำสำคัญ:** High flow nasal cannula, ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด

## บทนำ

ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด (respiratory distress in newborn) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทารกแรกเกิด โดยทารกที่มีอาการหายใจเหนื่อยมักมีอาการอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้ ได้แก่ หายใจเร็วมากกว่า 60 ครั้งต่อนาที หายใจกลั่น ปีกจมูกบาน มีการใช้กล้ามเนื้อในการช่วยหายใจเพิ่มขึ้นและ/หรือมีภาวะเขียว<sup>1-2</sup> อุบัติการณ์ของภาวะหายใจลำบากพบได้ร้อยละ 7 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ทารกต้องได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต<sup>3</sup> สาเหตุของภาวะหายใจลำบากมีหลายประการ ที่พบบ่อยในทารกแรกเกิด ได้แก่ perinatal asphyxia, ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวในทารกแรกเกิด (Transient tachypnea of the newborn; TTNB) กลุ่มอาการหายใจลำบากในทารกเกิด (Respiratory distress syndrome; RDS) โรคปอดอักเสบ (Pneumonia) กลุ่มอาการสูดสำลักขี้เทา (Meconium aspiration syndrome; MAS) ภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax), ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด (Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn; PPHN), infection, hypothermia และปัญหา metabolic อื่นๆ เช่น hypoglycemia โดยในทารกคนเดียวกันอาจพบสาเหตุร่วมหลายประการได้<sup>4</sup>

### การดูแลรักษา<sup>4</sup> ประกอบด้วย

1. การดูแลรักษาสาเหตุเฉพาะ เช่น pneumothorax ก็ทำการเจาะระบายลมออก
2. การดูแลรักษาแบบประคับประคองประกอบด้วย การลดความต้องการออกซิเจนของเด็กลงให้เหลือน้อยที่สุด, maintenance of fluid, electrolytes and metabolic homeostasis และการให้ออกซิเจนให้เหมาะสม
3. การให้ surfactant ในกลุ่ม Respiratory distress syndrome (RDS)
4. Respiratory support ความก้าวหน้าของการรักษาในปัจจุบัน กุมารแพทย์มีการนำอุปกรณ์การช่วยหายใจชนิดที่ไม่รุกราน (non-invasive respiratory support) เป็นอุปกรณ์ที่สามารถสร้างแรงดันบวกในช่วงหายใจออก (positive end expiratory pressure; PEEP) ได้แก่ nasal

continuous positive airway pressure (NCPAP), nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) และ high flow nasal cannula (HFNC) ถูกนำมาใช้มากขึ้น เพื่อช่วยลดภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวจนต้องใส่ท่อช่วยหายใจ และกลุ่มที่อาการรุนแรงจะใส่ท่อช่วยหายใจร่วมกับเครื่องช่วยหายใจชนิดรุกราน (invasive respiratory support) ได้แก่ conventional ventilator, high frequency oscillatory ventilation (HFOV)

ปัจจุบันพบว่า การใช้ High flow nasal cannula (HFNC) ถูกนำมาใช้มากขึ้นเพื่อช่วยลดภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวจนต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ทำให้ทารกสุขสบายมากขึ้น ให้การพยาบาลได้ง่าย ลดการรบกวนทารก และทำให้มารดากับทารกสร้างปฏิสัมพันธ์กันได้ดีขึ้น<sup>4-8</sup> และมีรายงานผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ NCPAP ได้แก่ บาดเจ็บต่อผนังก้นจมูก การติดเชื้อของจมูก เสมหะอุดตัน ภาวะลมรั่วในช่องปอด ท้องอืดตึง เป็นต้น ทำให้กุมารแพทย์หลายประเทศหันมาเลือกใช้ HFNC มากขึ้น เนื่องจากภาวะบาดเจ็บต่อจมูกและช่องจมูกน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ NCPAP<sup>9</sup> มีการศึกษาหลายแห่งที่สนับสนุนว่าการใช้ HFNC สามารถใช้ได้ทั้งในทารกครบกำหนดและทารกก่อนกำหนดโดยสามารถลดภาวะแทรกซ้อนเมื่อเปรียบเทียบกับการช่วยหายใจด้วย noninvasive respiratory support ชนิดอื่น<sup>10-12</sup> ปัจจุบันในประเทศไทยและต่างประเทศมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาของ NCPAP และ HFNC แต่ส่วนใหญ่จะศึกษาในการป้องกันการใส่ท่อช่วยหายใจกลับซ้ำหลังถอดท่อช่วยหายใจ ซึ่งพบว่า HFNC เป็นอุปกรณ์ช่วยหายใจทางเลือกที่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก NCPAP และยังพบว่าอุปกรณ์ HFNC เป็นเครื่องมือที่สะดวกในการใส่ ดูแลง่าย การบาดเจ็บต่อจมูกและความไม่สุขสบายของทารกน้อยกว่าอุปกรณ์ NCPAP ทำให้ได้รับความพึงพอใจจากพยาบาลทารกแรกเกิดและผู้ปกครองมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>13-17</sup> การทำการศึกษารายงานใหญ่ของการใช้ HFNC มักทำในกลุ่มทารกที่ใช้หลังถอดท่อช่วยหายใจ แต่ยังไม่มียังข้อมูล

เรื่องการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ HFNC ในการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากช่วงแรกเกิดในการป้องกันการเกิดภาวะหายใจล้มเหลวมากนักในปัจจุบัน แต่พบการศึกษาในประเทศเกาหลีในปี 2562 ที่ศึกษาปัจจัยที่ทำให้การรักษาด้วย HFNC ล้มเหลวในการรักษาทารกที่มีภาวะหายใจลำบากคือ ทารกก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ที่มีภาวะหายใจลำบากจากภาวะ Respiratory distress syndrome (RDS) การใช้ FiO<sub>2</sub> ที่สูงขณะ on HFNC ผล blood gas ที่มี acidosis และ hypercobia<sup>18</sup>

รพ.สามพรานได้เริ่มก่อตั้งหอผู้ป่วยหนักทารกเกิด (NICU) ตั้งแต่ปี 2559 และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 ที่ admit หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดนี้มีภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress) โดยพบอุบัติการณ์ของภาวะหายใจลำบากในปี 2560-2563 มีอัตราสูงขึ้นจากร้อยละ 5 เพิ่มเป็นร้อยละ 9, 10 และ 16 ตามลำดับของทารกแรกเกิดมีชีพทั้งหมด ซึ่งทีมผู้ดูแลทั้งแพทย์พยาบาลส่วนใหญ่มักเลือกใช้อุปกรณ์ช่วยหายใจชนิดไม่รุกล้ำประเภท HFNC มากกว่าการใช้ NCPAP หรือ NIPPV แต่เมื่อทบทวนผลการรักษาตั้งแต่ปี 2561-2563 พบว่าอัตราล้มเหลวของการใช้ HFNC ในการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากเพิ่มมากขึ้นคิดเป็นร้อยละ 19.8, 27.2 และ 30.0 ตามลำดับ ซึ่งในต่างประเทศพบอัตราล้มเหลวอยู่ที่ร้อยละ 12.9-38.0<sup>19-24</sup> เช่นกัน เมื่อการรักษาด้วย HFNC ล้มเหลวทำให้ต้องเลือกใช้การช่วยหายใจอื่น ได้แก่ การใช้ noninvasive ventilator อื่นๆ ได้แก่ NCPAP หรือ NIPPV และบางรายจำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ เมื่อได้ทบทวนเวชระเบียนพบว่า ทารกแรกเกิดกลุ่มที่มีปัญหาล้มเหลวจากการใช้ HFNC ในการช่วยหายใจบางรายมีอาการรุนแรงจากตัวโรคหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ท่อช่วยหายใจล่าช้าทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ร่วมกับเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ และจำเป็นต้อง refer ผู้ป่วยไปรักษายังโรงพยาบาลอื่นเนื่องจากมีภาวะหายใจล้มเหลอรุนแรง จากภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) มากขึ้น ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่จะทำนายผลต่อความล้มเหลวของการใช้ HFNC ในการป้องกันภาวะ

ทางเดินหายใจล้มเหลวในทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากของ รพ.สามพราน เพื่อประกอบการพิจารณากำหนดเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยทารกแรกเกิดเมื่อมีปัญหาหายใจเหนื่อยให้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้น

## วัตถุประสงค์การวิจัย

**วัตถุประสงค์หลัก** เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อความล้มเหลวของการใช้ HFNC ในทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก

**วัตถุประสงค์รอง** เพื่อศึกษาผลการรักษาของการใช้ HFNC ทั้งกลุ่มที่ประสบความสำเร็จและกลุ่มล้มเหลว ต้องให้การรักษาด้วยวิธีใด ภาวะแทรกซ้อน วันนอนโรงพยาบาลของกลุ่มที่ใช้ HFNC ทั้ง 2 กลุ่มเปรียบเทียบกัน

## ระเบียบวิธีวิจัยและการดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัยเป็นการวิจัย retrospective case-control study โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังเก็บข้อมูลด้วยการสืบค้นจากทะเบียนผู้ป่วยในของหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (Neonatal intensive care unit; NICU) ที่ admit ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ด้วยเรื่องภาวะหายใจลำบากในช่วงอายุแรกเกิดถึง 24 ชั่วโมงและได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยการช่วยหายใจด้วย HFNC

## กลุ่มประชากรที่จะศึกษา

กลุ่มประชากรผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีปัญหาหายใจลำบาก (respiratory distress in newborn) ในช่วงอายุแรกเกิดถึง 24 ชั่วโมงที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU) ของ รพ.สามพราน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 จนถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ที่ได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยการช่วยหายใจด้วย HFNC เริ่มต้น 4-5 L/min FiO<sub>2</sub> 0.21-0.4 สามารถปรับ flow เพิ่มได้สูงสุด 8 L/min และปรับ FiO<sub>2</sub> ให้ oxygen saturation มีค่าตั้งแต่ 95% หลังจากนั้นทารกจะได้รับการประเมินแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จสามารถป้องกันภาวะหายใจล้มเหลวได้และ wean

off HFNC ได้ภายใน 7 วัน (กลุ่มควบคุม) ส่วนอีกกลุ่มคือ กลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลว (กลุ่มทดลอง)

**เกณฑ์และการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion Criteria)** คือ ทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 1,250 กรัม และ GA ตั้งแต่ 30 สัปดาห์ และไม่มีภาวะพิการในระบบต่างๆ ที่มีภาวะหายใจลำบากในช่วงแรกเกิดถึง 24 ชม. โดยได้รับการรักษาด้วย HFNC ในการรักษาเริ่มต้น

**เกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion criteria)** ทารกแรกเกิดที่มีภาวะดังต่อไปนี้

1. air leak syndrome ได้แก่ pneumothorax, pneumomediastinum, pneumoperitoneum
2. Abnormalities of upper and lower airway (Pierre-Robin Sequence, Treacher Collins syndrome, Goldenhar syndrome, Choanal atresia, Cleft lip/palate), trisomy 13, 18, 21 กลุ่มโรคที่มีอาการทางระบบประสาทรุนแรงที่ทำให้มีปัญหาระบบการหายใจ เช่น Spinal muscular atrophy
3. Serious abdominal, cardiac or respiratory malformation
4. กลุ่ม respiratory distress ที่อาการไม่มาก (Transitional period) ใช้ standard nasal cannula, oxygen box therapy แล้วอาการดีขึ้น และผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก แพทย์ผู้ดูแลเลือกใช้อุปกรณ์ noninvasive respiratory support อื่นๆ ได้แก่ NCPAP, NIPPV เพื่อช่วยหายใจ
5. ผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีปัญหา moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy หรือกลุ่มทารกแรกเกิดที่มีอาการ respiratory distress รุนแรงต้องใส่ท่อใส่หายใจตั้งแต่แรกเกิด

**นิยามสำหรับกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในงานวิจัย**

**กลุ่มทดลอง (case)** คือ กลุ่มทารกแรกเกิดที่มีปัญหาหายใจลำบากเมื่อให้การรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลว (**failure group**) โดยพิจารณาจากอาการทางคลินิกหรือผลวิเคราะห์ก๊าซในเลือดอย่างน้อย 1 ข้อ

ได้แก่ การใช้พลังงานและกล้ามเนื้อในการหายใจมากขึ้น อัตราการหายใจเร็วขึ้น (มากกว่า 60 ครั้งต่อนาที) มีอาการหยุดหายใจบ่อย oxygen saturation ต่ำกว่า 95% ผลการตรวจก๊าซในเลือดพบ PaO<sub>2</sub> น้อยกว่า 50 mm.Hg ในขณะที่ได้รับ oxygen 100%, PaCO<sub>2</sub> มากกว่า 60 mm.Hg หรือมีภาวะเลือดเป็นกรดค่า pH น้อยกว่า 7.25 ซึ่งเมื่อแพทย์ผู้ดูแลพิจารณาว่าเข้าเกณฑ์การใช้ HFNC ล้มเหลวให้พิจารณาช่วยหายใจด้วยวิธีอื่นๆ ได้แก่ NCPAP, NIPPV หรือพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจตามความเหมาะสมเพื่อป้องกันภาวะหายใจล้มเหลว

**กลุ่มควบคุม (control)** คือ กลุ่มทารกแรกเกิดที่มีปัญหาหายใจลำบากเมื่อให้การรักษาด้วย HFNC แล้วสำเร็จ (success group) สามารถป้องกันภาวะหายใจล้มเหลวได้ และ wean off HFNC ได้ภายใน 7 วัน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง อ้างอิงจาก Bernard, R.(2000). Fundamentals of biostatistics (5th ed.). Duxbury: Thomson learning, 384-385

$$n_{case} = \left[ \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$
$$p_1 = P(exposure|case), q_1 = 1 - p_1$$
$$p_2 = P(exposure|control), q_2 = 1 - p_2$$
$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{control}}{n_{case}}$$
$$p_1 = \frac{p_2 OR}{1+p_2(OR-1)}$$

โดย  $n_{case}$  = ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง  
 $P_1$  = อัตราของ outcome ในกลุ่ม case  
 $P_2$  = อัตราของ outcome ในกลุ่ม control  
Alpha = 0.05, Beta = 0.2

อ้างอิงจากงานวิจัยของ Won Young Lee และคณะ<sup>18</sup> ได้ศึกษาแบบ case control study ในการใช้ HFNC เป็นอุปกรณ์รักษาภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดที่มีปัญหา respiratory distress syndrome พบว่า กลุ่มที่

ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวในการรักษาร้อยละ 30 ส่วนกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จในการรักษาร้อยละ 70 จึงคำนวณกลุ่มตัวอย่างได้น้อยกว่ากลุ่มละ 24 คน

**วิธีเก็บข้อมูลรวบรวมข้อมูล** เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของประชากรที่เข้าร่วมงานวิจัย ประกอบด้วย

**ข้อมูลของมารดา:** อายุมารดา, ลำดับการตั้งครรภ์, ประวัติการได้ฝากครรภ์, ประวัติการได้ฝากครรภ์ครบตามเกณฑ์, ผลเลือดมารดาาระหว่างฝากครรภ์ ได้แก่ HBsAg, AntiHIV, VDRL, GDM, โรคประจำตัว ได้แก่ chronic HT, anemia, วิธีคลอด, คลอดในโรงพยาบาลหรือ BBA, ประวัติมารดา PROM, PIH, antepartum hemorrhage, chorioamnionitis, มารดามีไข้จากสาเหตุอื่นๆ, โรคร่วมอื่นๆ ของมารดา

**ข้อมูลทารก:** อายุครรภ์แรกเกิด, น้ำหนักตัวแรกเกิด, เพศ, Apgar นาทีที่ 1 และ 5, ประเภททารก (AGA, SGA, LGA) อายุที่เริ่มมีภาวะหายใจลำบาก, Vital sign และ SPO2 การวินิจฉัยโรคหลักและโรคร่วม ผลเลือดของทารก: CBC, blood sugar, CRP 6-23 hr, CRP 24-48 hr, blood for hemoculture, ผลวิเคราะห์ก๊าซในเลือด, HFNC setting flow and FiO<sub>2</sub>, ผลการรักษาเมื่อใช้ HFNC สำเร็จหรือล้มเหลว ถ้าล้มเหลวต้องช่วยหายใจด้วยอุปกรณ์ NCPAP, NIPPV หรือใส่ท่อช่วยหายใจ, เหตุผลของการล้มเหลว, วันนอนโรงพยาบาล, จำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ, จำนวนวันที่ใช้ oxygen, ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น กลุ่ม air leak syndrome ได้แก่ pneumothorax, pneumomediastinum, การบาดเจ็บต่ออวัยวะ, BPD, NEC และผลการรักษา ได้แก่ ดีขึ้นสามารถรักษาได้จนหาย, refer, dead

**การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ** ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยนำเสนอในรูปแบบร้อยละ (Percentage), ค่าเฉลี่ย (Mean), ค่ากลาง (Median), ค่าสูงสุดและค่าต่ำสุด (Min and Max), SD การคำนวณทางสถิติใช้เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณด้วย Independent Sample T test เปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพด้วย Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test และใช้ multivariate

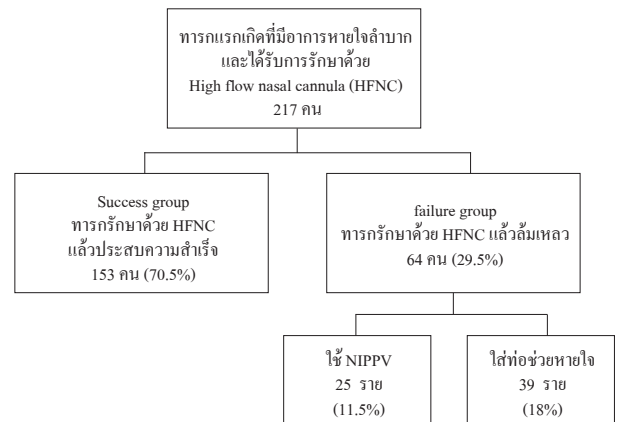
logistic regression analysis วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง โดยการคำนวณ odds ratio ที่ระดับ 95% confidence interval และค่า p-value < 0.05 ถือว่าเป็นนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS version 20

### ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

งานวิจัยนี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครปฐม เลขที่ 5/2564 เมื่อวันที่ 23 มีนาคม พ.ศ. 2564

### ผลการศึกษา

รูปที่ 1 แผนภาพ (Flow diagram) แสดงการศึกษาวิจัยในทารกแรกเกิดที่มีอาการหายใจลำบากและได้รับการรักษาด้วย High flow nasal cannula ที่ admit NICU ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564



จากแผนภูมิที่ 1 แสดงลำดับขั้นตอนการวิจัยพบว่า ทารกแรกเกิดที่มีอาการหายใจลำบากและได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วย High flow nasal cannula (HFNC) เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 217 คน โดยแบ่งเป็นทารกที่ประสบความสำเร็จไม่มีภาวะหายใจล้มเหลว (success group) 153 คน คิดเป็นร้อยละ 70.5 ส่วนที่เหลือเป็นทารกที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลว (failure group) 64 คน คิดเป็นร้อยละ 29.5 ซึ่งกลุ่มนี้ต้องช่วยหายใจด้วย NIPPV 25 คนคิดเป็นร้อยละ 11.5 และต้องใส่ท่อช่วยหายใจ 39 คนคิดเป็นร้อยละ 18

## ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของมารดา (N =217)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
อายุมารดา (ปี) Mean = 25.79 , Median = 25.00 SD = 6.06, Min = 15, Max = 42	
เชื้อชาติ ไทย	148 (68.2)
อื่น ๆ	69 (31.8)
ประวัติการฝากครรภ์	
จำนวนครั้งของการฝากครรภ์ Mean= 8.5, Median=9, SD= 3.79, Min =0, Max= 23	
การฝากครรภ์ครบตามเกณฑ์	
ครบ (≥ 5 ครั้ง)	182 (83.9)
ไม่ครบ	35 (16.1)
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์และการคลอด	
ผลเลือดมารดาเป็น HIV	2 (0.9)
ผลเลือดมารดาเป็นซีฟิลิส	7 (3.2)
ผลเลือดมารดาเป็นพาหะตับอักเสบบี	1 (0.5)
เบาหวานขณะตั้งครรภ์	4 (1.8)
ภาวะความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์	7 (3.2)
ภาวะโลหิตจาง	53 (24.4)
ภาวะตกเลือดก่อนคลอด	1 (0.5)
มีขี้เทาในน้ำคร่ำ (Meconium stained amniotic fluid; MSAF)	30 (13.8)
ภาวะน้ำเดินก่อนคลอดเกิน 18 ชั่วโมง	5 (2.3)
มารดามีไข้ระหว่างรอคลอด	7 (3.2)
วิธีคลอด	
คลอดปกติ	143 (65.9)
ผ่าตัดคลอด	69 (31.8)
ช่วยคลอดโดยเครื่องดูดสุญญากาศ	5 (2.3)
มารดาได้รับยา corticosteroid	17(7.8)
สถานที่คลอด	
คลอดในโรงพยาบาล	214 (98.6)
คลอดก่อนมาถึงโรงพยาบาล	3 (1.4)

จากตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปพบว่า มารดามีอายุเฉลี่ย 25.79 ปี เชื้อชาติไทยพบมากที่สุด คือ 148 คน (ร้อยละ 68.2) และเชื้อชาติอื่นๆ 69 คน (ร้อยละ 31.8) ประวัติการฝากครรภ์พบว่าจำนวนครั้งของการฝากครรภ์มีค่าเฉลี่ยคือ 8.5 ครั้ง ฝากครรภ์ครบตามเกณฑ์ 182 คน (ร้อยละ 83.9) ส่วนไม่ครบตามเกณฑ์คิดเป็น 35 คน (ร้อยละ 16.1) ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์และการคลอดที่พบมากที่สุด คือ ภาวะโลหิตจาง 53 คน (ร้อยละ 24.4) รองลงมาคือ มีขี้เทาในน้ำคร่ำ (Meconium stained amniotic fluid; MSAF) 30 คน (ร้อยละ 13.8) ส่วนใหญ่

คลอดปกติมากที่สุด 143 คน (ร้อยละ 65.9) รองลงมาคือ ผ่าตัดคลอด 69 คน (ร้อยละ 31.8) และส่วนใหญ่คลอดในโรงพยาบาล 214 คน (ร้อยละ 98.6)

## ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของทารก

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
อายุครรภ์ (range = 33 – 41 <sup>+5</sup> wk, mean= 38 <sup>+1</sup> wk, SD=1.67)	
33 – 36 <sup>-6</sup> สัปดาห์	41 (18.9)
37 – 40 สัปดาห์	154 (71)
40 <sup>-1</sup> – 41 <sup>+5</sup> สัปดาห์	22 (10.1)
น้ำหนักแรกเกิด (range : 1,600 – 4,410 กรัม, mean 2,993.11 กรัม, SD 551.61)	
1,600 – 2,499 กรัม	35 (16.1)
2,501 – 4,000 กรัม	174 (80.2)
4,001 – 4,410 กรัม	8 (3.7)
น้ำหนักตัวเมื่อเปรียบเทียบกับอายุครรภ์	
SGA	15 (6.9)
AGA	195 (89.9)
LGA	7 (3.2)
เพศ	
ชาย	127 (58.5)
หญิง	90 (41.5)
Apgar score นาทีก่อน 1	1 (5-9) *
Apgar score นาทีก่อน 5	10 (8-10) *
Apgar score นาทีก่อน 10	10 (9-10) *
อายุที่มีอาการหายใจลำบาก (ชั่วโมง)	1 (1-19) *
อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)	70 (40-100) *
ระดับออกซิเจนในเลือด (%)	96 (80-100) *
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก.ดล)	78.47 ± 32.34 (20-284) **
ค่าความเข้มข้นของเลือด (%)	53.86 ± 7.63 (27-77.6) **
จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว (cells/mm <sup>3</sup> )	18,827 ± 6,291 (4,690-41,500) **
ปริมาณเกล็ดเลือด (cells/mm <sup>3</sup> )	298,608 ± 257,728 (25,000-391,000) **
ค่า CRP อายุ 6-23 ชั่วโมง	3.79 ± 6.67 (1.1-33.4) **
ค่า CRP อายุ 24-48 ชั่วโมง	10.12 ± 15.03 (0.1-129) **

\* Median (IQR) \*\* Mean ± SD (IQR)

จากตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของทารกพบว่า มีอายุครรภ์อยู่ระหว่าง 33-41<sup>+5</sup> สัปดาห์ อายุครรภ์เฉลี่ย 38<sup>+1</sup> สัปดาห์ โดยพบช่วงอายุครรภ์ครบกำหนดมากที่สุด 154 คน (ร้อยละ 71) รองลงมาคือ อายุครรภ์ก่อนกำหนด (33-36<sup>-6</sup> สัปดาห์) 41 คน (ร้อยละ 18.9) พบเป็น AGA

มากที่สุด 195 คน (ร้อยละ 89.9) ทารกเพศชายพบมากที่สุด คือ 127 คน (ร้อยละ 58.5) และเพศหญิง 90 คน (ร้อยละ 41.5) ค่า Apgar score นาที่ที่ 1 มีค่ามัธยฐาน คือ 9 (ค่าต่ำที่สุด 5 ค่าสูงสุด 9) Apgar score นาที่ที่ 5 มีค่ามัธยฐาน คือ 10 (ค่าต่ำที่สุด 8 ค่าสูงสุด 10) Apgar score นาที่ 1 มีค่ามัธยฐาน คือ 10 (ค่าต่ำที่สุด 9 ค่าสูงสุด 10) อายุที่ทารกเริ่มมีอาการหายใจลำบากมีค่ามัธยฐาน คือ 1 ชั่วโมง (ค่าต่ำสุด 1 ชั่วโมง ค่าสูงสุด 19 ชั่วโมง) อัตราการหายใจ มีค่ามัธยฐานคือ 70 ครั้ง/นาที่ (ค่าต่ำสุด 40 ครั้ง/นาที่ ค่าสูงสุด 100 ครั้ง/นาที่) ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด มีค่ามัธยฐานคือ 96 % (ค่าต่ำสุด 80% ค่าสูงสุด 100%) ระดับน้ำตาลในเลือด มีค่าเฉลี่ย  $78.49 \pm 32.34$  มก.ดล ค่าความเข้มข้นของเลือดมีค่าเฉลี่ย  $53.86 \pm 7.67\%$  จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวมีค่าเฉลี่ย  $18,727 \pm 6291$  cells/mm<sup>3</sup> ปริมาณเกล็ดเลือดมีค่าเฉลี่ย  $298,608 \pm 257,728$  cells/mm<sup>3</sup> ค่า CRP อายุ 6-23 ชั่วโมงมีค่าเฉลี่ย  $3.79 \pm 6.67$  ค่า CRP อายุ 24-48 ชั่วโมงมีค่าเฉลี่ย  $10.12 \pm 15.03$

### ตารางที่ 3 สาเหตุภาวะหายใจลำบากของทารกจากโรคหลักและโรคร่วม (N=217)

โรค	จำนวน (ร้อยละ)
Transient tachypnea of the newborn (TTN)	57 (26.3)
Congenital pneumonia	87 (40.1)
Meconium Aspiration Syndrome (MAS)	21 (9.7)
Respiratory distress syndrome (RDS)	17 (7.8)
Neonatal sepsis	94 (43.3)
Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)	11 (5.1)
Hypoglycemia	15 (6.9)
Polycythemia	20 (9.2)

หมายเหตุ ทารกบางรายมีภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุมากกว่า 1 โรค

จากตารางที่ 3 แสดงสาเหตุภาวะหายใจลำบากของทารกพบว่า สาเหตุที่พบมากที่สุดคือ neonatal sepsis 94 คน (ร้อยละ 43.3) รองลงมาคือ congenital pneumonia 87 คน (ร้อยละ 40.1) Transient tachypnea of the newborn (TTN) 57 คน (ร้อยละ 26.3) Meconium aspiration syndrome (MAS) 21 คน (ร้อยละ 9.7) polycythemia 20 คน (ร้อยละ 9.2)

### ตารางที่ 4 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของมารดาในทารกที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จและกลุ่มล้มเหลว (N=217)

ข้อมูลทั่วไป	Success group N=153	Failure group N=64	P-value
อายุมารดา (ปี)	25.56±6.06	26.34±6.06	0.387
เชื้อชาติ			
ไทย	103 (67.3)	45 (70.3)	
อื่นๆ	50 (32.7)	19 (29.7)	
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอด			
- ภาวะโลหิตจาง			0.513
มี	37 (24.2)	16 (25.0)	
ไม่มี	116 (75.8)	48 (75.0)	
- ภาวะความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์			0.340
มี	4 (2.6)	3 (4.7)	
ไม่มี	149 (97.4)	61 (95.3)	
- ภาวะมีเชื้อแท่น้ำคร่ำ (MSAF)			*0.025
มี	16 (10.5)	14 (21.9)	
ไม่มี	137 (89.5)	50 (78.1)	
- ภาวะน้ำเดินก่อนคลอดเกิน 18 ชั่วโมง			0.538
มี	4 (2.6)	1 (1.6)	
ไม่มี	149 (97.4)	63 (98.4)	
- ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์			0.078
มี	1 (0.65)	3 (4.7)	
ไม่มี	152 (99.3)	61 (95.3)	
- ผลเลือดมารดาเป็นซีฟิไลส			0.660
มี	5 (3.7)	2 (3.1)	
ไม่มี	148 (96.7)	62 (96.9)	
- มารดามีไข้ระหว่างภาวะเจ็บครรภ์			0.341
มี	4 (2.6)	3 (4.7)	
ไม่มี	149 (97.4)	61 (95.3)	
- มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด			0.538
ได้รับ	13(8.5)	4(6.25)	
ไม่ได้รับ	149(97.39)	63(98.44)	

จากตารางที่ 4 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของมารดาในทารกที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จ (success group) 153 คนและกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลว (failure group) 64 คน พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวของการใช้ HFNC ในการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก คือ ภาวะมีเชื้อแท่น้ำคร่ำ (meconium stained amniotic fluid; MSAF) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ อายุมารดา เชื้อชาติ ภาวะโลหิตจางของมารดา ภาวะ

ความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ ภาวะน้ำเดินคลอด ก่อนกำหนดเกิน 18 ชั่วโมง ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ผลเลือดมารดาเป็นซีฟิลิสและมารดามีไข้ระหว่างเจ็บครรภ์ไม่มีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวของการใช้ HFNC ในการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก

**ตารางที่ 5** เปรียบเทียบข้อมูลของทารกในทารกที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จ และกลุ่มล้มเหลว (N=217)

ข้อมูลทั่วไป	Success group N=153	Failure group N=64	P-value
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	38.21±1.61	38.09±1.87	0.650
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม)	3,008.37±560.21	2,956.64±533.01	0.530
เพศ			0.110
ชาย	85 (55.6)	42 (65.6)	
หญิง	68 (44.4)	22 (34.4)	
วิธีคลอด			0.070
คลอดปกติ	102 (66.7)	41 (64.1)	
ผ่าตัดคลอด	48 (31.4)	21 (32.8)	
ช่วยคลอดโดยเครื่องสุญญากาศ	3 (1.96)	2 (3.1)	
สถานที่คลอด			0.208
คลอดในโรงพยาบาล	152 (99.3)	62 (96.9)	
คลอดก่อนมาถึงโรงพยาบาล	1 (0.7)	2 (3.1)	
น้ำหนักตัวเมื่อเปรียบเทียบกับอายุครรภ์			0.070
SGA	13(8.5)	2(3.13)	
AGA	133(86.93)	62(96.88)	
LGA	0	7(10.94)	
อายุที่มีอาการหอบเหนื่อย (ชม.)	2.87±3.64	2.44±3.76	0.431
อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)	68.57±8.66	70.73±8.72	0.095
ความอิ่มตัวของออกซิเจน(%)	96.03±3.30	93.83±4.93	*0.000
HFNC Setting			
Flow ของออกซิเจน (L/ min)	5.87±0.75	6.03±0.93	0.187
FiO2 ที่ใช้	0.39±0.09	0.42±0.09	*0.030
สาเหตุของภาวะหายใจลำบาก			
TTN	48(31.4)	9 (14.1)	*0.005
Congenital pneumonia	59 (38.6)	28 (43.8)	0.287
MAS	8 (5.2)	13 (20.3)	*0.001
RDS	10 (6.5)	7 (10.9)	0.202
Neonatal sepsis	65 (42.5)	29 (45.3)	0.407
PPHN	0 (0)	11 (17.2)	*0.000
Hypoglycemia	10 (6.5)	5 (7.8)	0.468
Polycythemia	13 (8.5)	7 (10.9)	0.369
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก.ดล)	77.93±28.60	79.77±40.14	0.704
ค่าความเข้มข้นของเลือด (%)	54.41±7.81	52.53±7.04	0.098
จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว (cells/mm3)	19,511±6241	17,192±6154	*0.013
ปริมาณเกล็ดเลือด (cells/mm3)	313,718±300,369	262,484±90,445	0.182
ค่า CRP อายุ 6-23 ชั่วโมง	2.98±6.06	5.86±7.60	*0.003
ค่า CRP อายุ 24-48 ชั่วโมง	5.84±8.44	20.35±21.25	*0.000

แสดงข้อมูล จำนวนทารก(ร้อยละ) , Mean±SD , \*P-value< 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของทารกในกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จ (success group) และกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลว (failure group) พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีอายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด เพศ วิธีคลอด สถานที่คลอด อายุที่มีอาการหอบเหนื่อย อัตราการหายใจ flow ของ oxygen ที่ใช้ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณา ค่าอิมตัวของออกซิเจนในเลือดพบว่า failure group มีค่าความอิมตัวของออกซิเจนในเลือดต่ำกว่าและค่า HFNC setting FiO2 ที่ใช้มีค่ามากกว่า success group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปรียบเทียบสาเหตุของภาวะหายใจลำบาก พบว่าการวินิจฉัยภาวะ TTN, MAS, PPHN มีอุบัติการณ์ในกลุ่มทารกที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวแตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะ congenital pneumonia, RDS, neonatal sepsis, hypoglycemia และ polycythemia ของทารกที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จกับล้มเหลวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาผลเลือดพบว่า ค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าเฉลี่ยของ CRP อายุ 6-23 ชั่วโมงและอายุ 24-48 ชั่วโมง กลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าระดับน้ำตาลในเลือดค่าความเข้มข้นของเลือด ปริมาณเกล็ดเลือดของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



**ตารางที่ 6** แสดงปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลวเมื่อใช้ univariate logistic regression

ปัจจัยเสี่ยง	Odd Ratio	95% CI	P-value
มารดามีภาวะซีเทาน้ำคร่ำ (MSAF)	2.398	1.091-5.267	*0.025
สาเหตุของภาวะหายใจลำบาก			
TTN	0.358	0.164-0.783	0.005
Congenital pneumonia	1.239	0.686-2.239	0.287
MAS	4.620	1.811-11.789	*0.001
RDS	1.756	0.637-4.839	0.202
Neonatal sepsis	1.122	0.623-2.018	0.407
PPHN	N/A		*0.000
Hypoglycemia	1.212	0.379-3.698	0.468
Polycythemia	1.323	0.502-3.486	0.369

N/A สูงมากจนคำนวณค่าไม่ได้ (บางค่า = 0) \*มีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value<0.05)

จากตารางที่ 6 แสดงปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ มารดามีภาวะซีเทาน้ำคร่ำ (MSAF) (OR 2.398, 95%CI 1.091-5.267) และสาเหตุของภาวะหายใจลำบากคือ MAS (OR 4.620, 95%CI 1.811-11.789) โดยทารกที่มารดามีภาวะซีเทาน้ำคร่ำ (MSAF) มีความเสี่ยง 2.398 เท่าของทารกที่มารดาไม่มีซีเทาน้ำคร่ำ ทารกที่มีภาวะ MAS มีความเสี่ยง 4.620 เท่าของทารกที่ไม่มีภาวะ MAS ในการรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลว และทารกที่มีภาวะ PPHN มีความเสี่ยงสูงมากในการรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลว (ไม่อาจคำนวณค่า odds ratio) เพราะไม่พบว่ามีทารกที่เป็น PPHN สามารถใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จได้ (กลุ่ม success=0) ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าทารกที่เป็น PPHN ต้องใส่ท่อช่วยหายใจทุกราย

**ตารางที่ 7** แสดงปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลวเมื่อใช้ multivariate logistic regression

ปัจจัยเสี่ยง	Odd Ratio	95% CI	P-value
มารดามีภาวะซีเทาน้ำคร่ำ(MSAF)	0.581	0.121-2.784	0.497
สาเหตุของภาวะหายใจลำบาก			
MAS	7.575	1.353-42.400	*0.021

\*มีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value<0.05)

จากตารางที่ 7 เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการใช้ HFNC แล้วล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์ที่แบบ multivariate logistic regression analysis พบว่า ทารกที่เป็น MAS มีความเสี่ยงต่อการรักษาด้วย HFNC แล้วล้มเหลว 7.575 เท่าของกลุ่มทารกที่ไม่เป็น MAS ส่วนปัจจัยที่มารดามีภาวะซีเทาไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการใช้ HFNC แล้วล้มเหลว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio 7.575, 95%CI 1.353-42.400, P-value 0.021)

**ตารางที่ 8** การเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อน ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาและสถานะการจำหน่ายของทารกกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จ และกลุ่มล้มเหลว (N=217)

ข้อมูล	Success group N=153	Failure group N=64	P-value
ภาวะแทรกซ้อน			
-Air leak syndrome			*0.025
มี	0	3(4.69)	
ไม่มี	153(100%)	61(95.31%)	
-Necrotizing enterocolitis (NEC)			0.079
มี	7(4.58%)	7(4.69%)	
ไม่มี	146(95.42%)	57(89.06%)	*0.000
ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน)	1.86±1.06	3.73±2.087	*0.000
ระยะเวลาที่ใช้ออกซิเจน (วัน)	2.20±1.85	4.36±2.45	*0.000
วันนอนโรงพยาบาล (วัน)	7.57±3.05	10.09±3.54	
สถานะก่อนจำหน่าย			*0.000
-improved	150(98.04%)	43(67.19%)	
-refer	3(1.96%)	21(32.81%)	

แสดงข้อมูล Mean± SD, จำนวนทารก(%), \*P-value< 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบผลการรักษาพบว่า กลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีภาวะแทรกซ้อนคือ Air leak syndrome ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจให้ออกซิเจน วันนอนโรงพยาบาล และต้อง refer ทารกไปรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลอื่นๆ มากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วประสบความสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนภาวะ NEC ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## อภิปรายผล

ในการศึกษานี้ พบว่าปัจจัยเสี่ยงจากมารดา มีภาวะซีเทาในน้ำคร่ำ (Meconium stained amniotic fluid; MSAF) และทารกที่มีกลุ่มอาการสูดสำลักซีเทา (Meconium aspiration syndrome; MAS) เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญที่ทำให้ทารกที่มีปัญหาหายใจลำบากช่วงแรกเกิดจนถึงอายุ 24 ชั่วโมงใช้ HFNC แล้วล้มเหลวเมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี univariate logistic regression analysis แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate logistic regression analysis พบว่า ทารกที่มีกลุ่มอาการสูดสำลักซีเทา (Meconium aspiration syndrome; MAS) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติเพียงปัจจัยเดียว ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Won Young Lee และคณะ<sup>18</sup> ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงด้านอายุครรภ์ (GA <34 สัปดาห์) และสาเหตุจากทารกที่เป็น Respiratory distress syndrome (RDS) อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มประชากรของทารกที่เข้าร่วมการวิจัยของการศึกษานี้จะมีกลุ่มทารก preterm ค่อนข้างน้อยเนื่องจากโรงพยาบาลสามพรานเป็นโรงพยาบาลชุมชนยังไม่มี surfactant และเครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (High Frequency Oscillatory Ventilation; HFOV) ดังนั้นทีมสูติแพทย์และกุมารแพทย์จะพิจารณา refer มารดาที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ออกไปรักษาโรงพยาบาลศูนย์นครปฐมเนื่องจากมีความเสี่ยงที่อาจเกิดภาวะ severe RDS ทำให้การศึกษานี้ ทารกที่เข้าร่วมการวิจัยนี้จึงเป็นกลุ่ม late preterm และ term อุบัติการณ์โรคที่ทำให้มีภาวะหายใจลำบากจึงมีสัดส่วนของ MAS

จำนวนมากต่างกับการศึกษาของ Won Young Lee และคณะ<sup>18</sup> ที่พบ RDS จำนวนมาก

นอกจากนี้พบว่า ผลการรักษาทารกที่มีปัญหาหายใจลำบากช่วงแรกเกิดด้วย HFNC มีอัตราล้มเหลวร้อยละ 29.5 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมาพบอัตราการล้มเหลวอยู่ระหว่างร้อยละ 12.9-38.0<sup>18</sup> เช่นการศึกษาของ Won Young Lee และคณะ<sup>18</sup> ได้ผลอัตราล้มเหลวของการใช้ HFNC ร้อยละ 29.8 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ การศึกษาของ Murki และคณะ<sup>21</sup> ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ HFNC กับ NCAP ในทารกก่อนกำหนดในการช่วยหายใจจากภาวะหายใจลำบาก พบอัตราล้มเหลวของ HFNC เป็นร้อยละ 26.3 แต่เมื่อสืบค้นการศึกษ้อัตราการล้มเหลวของการใช้ HFNC ในทารกแรกเกิดของประเทศไทยพบแต่การศึกษาที่ใช้ HFNC เปรียบเทียบกับ NCAP หลังถอดท่อช่วยหายใจในทารกแรกเกิดก่อนกำหนด ดังเช่นการศึกษาของศศิวิมล<sup>14</sup> กุสุมาและคณะ<sup>13</sup> เมื่อพิจารณาข้อมูลทารกที่ล้มเหลวจากการใช้ HFNC พบว่า ทารกส่วนใหญ่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจมากถึงร้อยละ 18 ส่วนที่เหลือใช้ NIPPV ร้อยละ 11.5

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลด้านทารกพบว่า กลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีปัญหา hypoxia มากกว่าทำให้ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจึงทำให้ทารกในกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวใช้ HFNC setting FiO<sub>2</sub> มากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Won Young Lee และคณะ<sup>18</sup> ส่วนผลเลือดของทารกกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC สำเร็จอย่างมีนัยสำคัญ และทารกกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีค่าเฉลี่ย CRP อายุ 6-23 ชั่วโมงและ CRP อายุ 24-48 ชั่วโมงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC สำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวส่วนใหญ่สัมพันธ์กับภาวะ neonatal sepsis จึงทำให้มี leukopenia และ CRP สูงกว่า<sup>25</sup> กลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จ

การเปรียบเทียบผลการรักษา พบว่า กลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีภาวะแทรกซ้อนคือ Air leak syndrome ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ใช้ออกซิเจน วันนอนโรงพยาบาล และสถานะการจำหน่ายต้อง refer ทารกไปรักษาต่อเนื่องจากที่โรงพยาบาลอื่นๆ มากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อติดตามผล refer พบว่ามีทารก 1 รายเสียชีวิตสาเหตุจาก cardiopulmonary failure

ปัจจุบัน ข้อบ่งชี้ในการใช้ HFNC<sup>25</sup> ที่ชัดเจน ได้แก่ Post extubation, Apnea of prematurity, Weaning of NCPAP ต่อมาหลายประเทศก็เริ่มนำ HFNC มาใช้แทน NCPAP ในการช่วยหายใจทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากโดยเฉพาะกลุ่ม preterm ที่มีปัญหา RDS แต่การศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ HFNC ในการรักษาทารกแรกเกิดในกลุ่มที่มีอาการหายใจลำบากเมื่อมีการเปรียบเทียบกับ noninvasive ventilator อื่นๆ เช่น NCPAP หรือ NIPPV ในหลายการศึกษาพบว่ายังไม่ชัดเจน<sup>11</sup> แต่ก็มีการศึกษาที่แนะนำให้ใช้ HFNC แทนการใช้ NCPAP ว่ามีความปลอดภัย<sup>26</sup> ซึ่งในประเทศไทยปัจจุบันมีการแพร่หลายของการใช้ high flow nasal cannula ในการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบากในระยะต้นแต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจนที่ทำให้การใช้ HFNC ล้มเหลว จึงนำมาซึ่งการศึกษานี้ พบว่า อัตราการล้มเหลวจากการใช้ HFNC เป็นร้อยละ 29.5 และพบว่า ทารกที่มีภาวะหายใจลำบากจาก MAS เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมากถึง 7.575 เท่าของกลุ่มทารกที่ไม่เป็น MAS ดังนั้น จึงเป็นข้อเสนอแนะสำหรับแพทย์ผู้ดูแลทารกที่มีภาวะหายใจลำบากจาก MAS ต้องระมัดระวังการช่วยหายใจด้วย HFNC หากพิจารณาใช้แล้วทารกไม่ดีขึ้นต้องเปลี่ยนวิธีช่วยหายใจ เช่น ใช้ NIPPV หรือใส่ท่อช่วยหายใจ เพื่อให้ทารกมีความปลอดภัย

## สรุปผลการศึกษา

ทารกที่มีภาวะ MAS และ PPHN มีความเสี่ยงสูงในการใช้ HFNC แล้วล้มเหลว ซึ่งอาจสังเกตได้จากทารกมีปัญหา hypoxia มากและใช้ HFNC setting FiO<sub>2</sub> สูงควรเลือกใช้การช่วยหายใจด้วยวิธีอื่นๆ เช่น NIPPV หรือใส่ท่อช่วยหายใจ ผลเลือดในทารกกลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า แต่ค่า CRP อายุ 6-23 ชั่วโมงและอายุ 24-48 ชั่วโมงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ HFNC แล้วสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญ ผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนกลุ่มทารกที่ใช้ HFNC แล้วล้มเหลวมีระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ใช้ออกซิเจน วันนอนโรงพยาบาล จำนวนทารกที่เกิด Air leak syndrome จำนวนทารกที่ต้อง refer ไปรักษาต่อเนื่องมากกว่ากลุ่มที่ทารกใช้ HFNC แล้วสำเร็จอย่างมีนัยสำคัญ

## ข้อจำกัด

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และทำในโรงพยาบาลสามพรานแห่งเดียวซึ่งเป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 150 เตียง ทารกแรกเกิดที่เลือกเข้ามาในงานวิจัยอาจมิได้เป็นตัวแทนของทารกแรกเกิดของทั้งประเทศไทยได้ทั้งหมด เนื่องจากในการศึกษานี้พบทารกส่วนใหญ่เป็น late preterm และ term จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาในหลายสถาบันเพื่อเพิ่มจำนวนประชากรในงานวิจัยและทำการศึกษาแบบ randomized control study เพื่อที่จะศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และปัจจัยเสี่ยงที่ดียิ่งขึ้น

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสามพรานที่อนุญาตให้ทำการวิจัยในสถาบัน เจ้าหน้าที่โรงพยาบาลสามพรานแผนกต่างๆ ได้แก่ แผนกเวชระเบียน แผนกฝากครรภ์ หอผู้ป่วยทารกแรกเกิด วิกฤต หอผู้ป่วยหลังคลอด ที่ทำให้ผู้วิจัยได้ข้อมูลมาทำการศึกษาคั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Warren JB, Anderson JM. Newborn respiratory disorder. *Pediatr Rev*.2010;31:487-95.
2. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev*.2013; 14:29-36.
3. Kumar A, Bhat B. Epidemiology of respiratory distress of newborns, *Indian Journal of Pediatrics* 1996; 63:93-8.
4. วราภรณ์ แสงทวีสิน, วิบูลย์ กาญจนพัฒน์กุล, สุนทร อื้อเผ่าพันธ์ และคณะ. Respiratory Distress and Respiratory Distress Syndrome. *ปัญหาทารกแรกเกิด. กรุงเทพฯ:ธนาเพลส, 2550; 97-109.*
5. Hillman N, Jobe AH. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates, *Neoreviews* 2013; 14(5):e227-36.
6. Dani C, Pratesi S, Migliori C, et al. High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:629e34.
7. Osman M, Elsharkawy A, Abdel-Hady H. Assessment of pain during application of nasal-continuous positive airway pressure and heated, humidified high-flow nasal cannulae in preterm infants. *J Perinatol* 2015;35:263e7.
8. Klingenberg C, Pettersen M, Hansen EA, et al. Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure: a randomized cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99: F134e7.
9. Mardegan V, Priante E, Lolli E, et al. Heated, humidified high-flow nasal cannulae as a form of noninvasive respiratory support for preterm infants and children with acute respiratory failure. *Am J Perinatol* 2016;33:1058e61.
10. Manley BJ, Owen LS. High-flow nasal cannula: mechanisms, evidence and recommendations. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:139e45.
11. Chao KY, Chen YL, Tsai LY, et al. The role of heated humidified high-flow nasal cannula as noninvasive respiratory support in neonates. *Pediatr Neonatol* 2017;58:295e302.
12. Fleeman N, Mahon J, Bates V, et al. The clinical effectiveness and costeffectiveness of heated humidified high-flow nasal cannula compared with usual care for preterm infants: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1e68.
13. กุสุมา สยะนานนท์, อารียา ดีสมโชค. เปรียบเทียบการใช้ Heated Humidified High flow Nasal Cannula (HHHFNC) และ Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) หลังถอดท่อช่วยหายใจในทารกแรกเกิดก่อนกำหนด: พุทธชินราชวารสาร 2016;33:156-67.
14. ศศิวิมล สุนสวัสดิ์. การศึกษาการใช้ High-flow Nasal Cannula เปรียบเทียบกับการใช้ Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) ในการป้องกันการใส่ท่อช่วยหายใจกลับซ้ำและเพื่อช่วยถอนการใช้ continuous positive airway pressure (NCPAP). [www.thaipediatrics.org](http://www.thaipediatrics.org). 2558.
15. Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol* 2007;27:776-81.
16. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, et al. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol* 2007;27: 85-91.
17. 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.
18. Won Young Lee, Eui Kyung Choi, Jeonghee Shin, et al. Risk factors for treatment failure of heated humidified high-flow nasal cannula as an initial respiratory support in newborn infants with respiratory distress. *Pediatrics and Neonatology* 2020; 61:174-179.

19. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, et al. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol* 2007;27:85e91.
20. Kugelman A, Riskin A, Said W, et al. Bader D. A randomized pilot study comparing heated humidified high-flow nasal cannulae with NIPPV for RDS. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:576e83.
21. Murki S, Singh J, Khant C, et al. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for primary respiratory support in preterm infants with respiratory distress: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2018;113:235e41.
22. Zheng G, Huang XQ, Zhao HH, et al. The effect of the treatment with heated humidified high-flow nasal cannula on neonatal respiratory distress syndrome in China: a single center experience. *Can Respir J* 2017;2017:3782401.
23. Ciuffini F, Pietrasanta C, Lavizzari A, et al. Comparison between two different modes of non-invasive ventilatory support in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome mild to moderate: preliminary data. *Pediatr Med Chir* 2014;36:153e8.
24. Shin J, Park K, Lee EH, Choi BM. Humidified high flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure as an initial respiratory support in preterm infants with respiratory distress: a randomized, controlled non-inferiority trial. *J Korean Med Sci* 2017;32:650e5.
25. อนันต์ โหมยิตเศรษฐ, เปรมฤดี ภูมิถาวร, อัญชลี ลิ้มรังสิกุล และคณะ. Sepsis. *Ramathibodi Hand book of PICU and NICU*.2561;177-179.
26. Roehr CC, Yoder BA, Davus OG, et al. Evidence support and guidelines for using heated, humidified, high-flow therapy meeting, 2015. *Clin Perinatol* 2016;43:693-705.

# Risk factors for treatment failure of High flow nasal cannula as an initial respiratory support in neonates with respiratory distress

Jariya Yongpradit

*Department of Pediatrics, Sampran Hospital*

**Background:** High flow nasal cannula (HFNC) is a popular non-invasive breathing device today. But there are no data on the efficacy and safety of using HFNC in neonates with respiratory distress.

**Purpose:** To investigate risk factors for treatment failure of HFNC as an initial respiratory support in newborns with respiratory distress after birth. Compare outcomes and complications of neonates both groups.

**Method:** Retrospective case-control study in neonates admitted from October 1, 2016 to February 28, 2021 with respiratory distress at receiving initial treatment with HFNC, statistical data were analyzed for risk factors, and data were compared for the failure group with the success group.

**Results:** A total of 217 neonates had 29.5% HFNC failure rate. Compared with the success group, the failure group had higher incidence of maternal meconium-stained amniotic fluid (MSAF), MAS and PPHN significant. In the failure group, there were more hypoxia problems and therefore lower blood oxygen saturation, and the HFNC setting FiO<sub>2</sub> was greater than in the success group. WBC count was lower but the mean CRP age 6-23 hours and CRP age 24-48 hours were greater than the success group. MAS and PPHN is significant risk factor of failure group. Failure group had air leak syndrome and need to be referred for further treatment, the number of days the ventilator, oxygen used, and hospitalization days were significantly higher than those in the success group.

**Conclusion:** Treatment failure of HFNC should be considered a risk for neonates with respiratory distress from MAS, PPHN. Neonates with severe hypoxia and with higher HFNC FiO<sub>2</sub> settings may help for other noninvasive ventilators or intubation.

**Keywords:** High flow nasal cannula, respiratory distress in neonates