

**Mortality rate of persistent pulmonary hypertension of the newborn before and after using KNH
one-page care plan for PPHN in King Narai Hospital**

Muthita Meesang

Department of Pediatrics, King Narai hospital

Received December 27, 2025 Revised June 1, 2025 Accepted June 20, 2025

Abstract

Background: Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn (PPHN) is a severe condition with a high mortality and morbidities due to limitations in medical staff, medications and inhaled nitric oxide (iNO). In 2018, we developed a guideline for the management of PPHN to improve diagnosis and treatment. As a result, the mortality rate decreased. However, deaths from this condition continue to occur, highlighting the challenges and opportunities for improving treatment in resource-limited settings. Therefore, the KNH One-Page Care Plan for PPHN was developed in 2021, a simple, concise tool that fits on a single page for ease of use. This care plan ensures consistent management of all newborns with PPHN, providing clear reporting points for nurses to physicians and establishes uniform steps for physician-led interventions.

Objective: To investigate the mortality rate of neonates with PPHN at King Narai Hospital after the implementation of the KNH one-page care plan for PPHN.

Method: This study is a retrospective study conducted on newborns with a gestational age of 34 weeks or more, diagnosed with PPHN, between October 1, 2018, and September 30, 2024. We evaluated the effectiveness of the KNH One-Page Care Plan for PPHN at King Narai hospital in term of mortality rate, duration of mechanical ventilation, length of hospital stays and complications before and after its implementation. Additionally, we investigated the factors associated with mortality and identified the appropriate OSI (Oxygen Saturation Index) threshold for initiating pulmonary vasodilator therapy in hospitals without iNO.

Result: A total of 59 infants were included, divided into two groups: 40 infants born before the implementation of the PPHN care plan and 19 were in the group treated after its implementation. The baseline characteristics of the two groups and the causes of pulmonary hypertension were not significantly different.

The mortality rate in the pre-care plan group was 27.5%, while in the post-care plan group, it was 0% (p value <0.001). The pre-care plan group had a significantly longer duration of mechanical ventilation (10 days vs. 4 days, p value <0.001). The pre-care plan group had a significantly longer hospital stay (16.9 days vs. 9.7 days, p value <0.001). Factors associated with mortality included an OSI before receiving pulmonary vasodilator treatment and administration of high-dose norepinephrine. The optimal OSI range for initiating pulmonary vasodilator therapy was found to be between 8 and 11.

Conclusion: The KNH One-Page Care Plan for PPHN effectively reduced mortality rates, duration of intubation, and hospital stays in newborns with PPHN.

Keywords: PPHN, mortality rate, length of hospital stay

อัตราการเสียชีวิตในทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดปอดสูง ก่อนและหลังการใช้

KNH one-page care plan for PPHN ในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช

มุกิตา มีแสง

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดเป็นภาวะที่รุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูงมาก เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านบุคลากรการแพทย์ ยา ก๊าซ iNO และเครื่องมือในการรักษา โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชมีการจัดทำแนวทางการดูแลรักษาภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดขึ้นในปี พ.ศ. 2561 เพื่อให้มีการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมขึ้น พบว่าอัตราการเสียชีวิตลดลง แต่อย่างไรก็ตามยังคงพบการเสียชีวิตจากภาวะนี้อยู่ทุกปี ดังนั้นการรักษาภาวะนี้ถือว่ามีความท้าทายและมีโอกาสในการพัฒนาอยู่อีกมากในโรงพยาบาลที่มีข้อจำกัดในการดูแลรักษา ดังนั้นในปี พ.ศ. 2564 จึงได้คิดค้นแนวทาง KNH (King Narai hospital) one-page care plan for PPHN เป็นเครื่องมือที่ง่ายต่อการใช้ เนื้อหากระชับอยู่ในหน้าเดียว ทำให้ทารกทุกรายได้รับการดูแลในแนวทางเดียวกัน พยาบาลมีจุดที่ต้องรายงานแพทย์ตรงกัน แพทย์มีจุดที่ต้องมาทำการดูแลรักษาตามขั้นตอนเดียวกัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช หลังใช้เครื่องมือ KNH one-page care plan for PPHN

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ retrospective study ในทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดปอดสูง ตั้งแต่ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 การประเมินผลสำเร็จของแนวทางการรักษาภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิด โดยศึกษาถึงอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของทารก ร่วมกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต และค่า OSI ที่เหมาะสมในการเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดในโรงพยาบาลที่ไม่มีก๊าซ iNO

ผลการศึกษา: ทารกจำนวน 59 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทารกที่เกิดก่อนมีการใช้เครื่องมือ PPHN care plan 40 ราย และกลุ่มที่เกิดหลัง 19 ราย ข้อมูลพื้นฐานของทารกทั้งสองกลุ่ม และสาเหตุของภาวะความดันเลือดปอดสูงไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม โดยมีอัตราการเสียชีวิตของกลุ่มแรกร้อยละ 27.5 และกลุ่มหลังร้อยละ 0 (p value 0.011) ระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของกลุ่มแรกนานกว่ากลุ่มหลังอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (10 วัน กับ 4 วัน, p value <0.001 และ 16.9 วัน กับ 9.7 วัน, p value <0.001) ปัจจัยที่สัมพันธ์

กับการเสียชีวิตคือ ค่า OSI ที่สูงก่อนที่จะได้ยา pulmonary vasodilator และการได้รับยา norepinephrine ขนาดสูง
ค่า OSI ที่เหมาะสมในการเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดอยู่ที่ 8-11

สรุป: KNH one-page care plan for PPHN ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ และ
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้

คำสำคัญ: ภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิด อัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

บทนำ

ภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิด (persistent pulmonary hypertension of the newborn: PPHN) เป็นภาวะที่ความดันเลือดแดงในปอดไม่ลดลงตามปกติหลังเกิด ทำให้มีการลัดของเลือดค้ำผสมกับเลือดแดง ทารกจึงมีภาวะขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงและมีโอกาสเสียชีวิตประมาณร้อยละ 4-33 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว^{1,2} และสูงมากถึงร้อยละ 40-60 ในการศึกษาในประเทศไทย³⁻⁶ เป้าหมายในการรักษาเป็นการพยายามลดความดันเลือดปอดให้ได้มากที่สุดเพื่อให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ปอดได้ดี ร่วมกับการดูแลระดับประคองการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด⁷⁻⁹ ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของทารกมากขึ้น การรักษาโดยใช้ iNO^{10,11} ในการลดความดันเลือดปอดในทารกที่มีภาวะ PPHN มีประสิทธิภาพในการรักษาดีมาก แต่ก็ยังจำกัดอยู่ในโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ ซึ่งในโรงพยาบาลทั่วไปยังไม่มีใช้เนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่องราคาและบุคลากร โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาดกลาง มีเตียง NICU 10 เตียง รับดูแลส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน 11 แห่ง ให้การรักษาทารกที่มีภาวะ PPHN จำนวน 10-20 รายต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิตในปี พ.ศ. 2559-2560 สูงมากถึงร้อยละ 80 สูงมากกว่าค่าเฉลี่ยในประเทศไทย ภาวะนี้จึงเป็นปัญหาสำคัญที่ควรได้รับการดูแลแก้ไขอย่างเร่งด่วน ดังนั้นในปี พ.ศ.2561 จึงได้จัดทำแนวทางการดูแลรักษาภาวะ PPHN ของโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชขึ้น โดยอ้างอิงและปรับเป็นแนวทางการรักษาให้เข้ากับบริบทของโรงพยาบาล ซึ่งมาจากการศึกษาของ นพ.ณรงค์ศักดิ์ นาวัญ ในปี พ.ศ. 2561¹² ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย PPHN ลดลงเหลือร้อยละ 20-30 และคงที่ในระดับดังกล่าวอย่างไม่มีแนวโน้มลดลงเพิ่มเติมเมื่อทบทวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต พบว่ายังมีช่องว่างของการดูแลรักษา คือความล่าช้าในการวินิจฉัยและรักษาภาวะ PPHN การตัดสินใจเริ่มต้นการรักษาโดยการให้ยาลดความดันเลือดปอดยังมีความล่าช้า และแตกต่างกันในแพทย์ผู้ดูแลแต่ละท่าน ผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถคำนวณค่า Oxygen Index (OI) เพื่อเป็นการติดตามความรุนแรงและกำหนดจุดเริ่มต้นการให้ยา (เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถทำการเจาะค่าก๊าซในเลือดจากเส้นเลือดแดงได้) และไม่มีก๊าซ iNO ในการรักษาอีกด้วย จึงพบโอกาสในการพัฒนาต่อไป ในการปิดช่องว่างดังกล่าวผู้วิจัยจึงนำจุดบกพร่องมาสร้างเครื่องมือ KNH one-page care plan for PPHN โดยยึดหลักการให้กุมารแพทย์ผู้รับผิดชอบสามารถเริ่มต้นการรักษาได้อย่างสอดคล้องและเป็นไปในทิศทางเดียวกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วย ในข้อจำกัดของโรงพยาบาล โดยการกำหนดค่า FiO₂ (fraction of inspired oxygen) และ OSI (oxygen saturation index) แทนที่ใช้ OI โดยอ้างอิงจากสมการ $OI = 2OSI$ ^{13,14} ในการเริ่มต้นการดูแลรักษา เพื่อให้ได้จุดที่ได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วและการรักษาที่เหมาะสม โดยแพทย์ทุกคนเข้าใจตรงกันและให้การดูแลตามขั้นตอนแบบเดียวกัน ในประเทศไทยมีการศึกษาถึงการรักษา และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย PPHN หลายการศึกษา แต่ยังไม่ค่อยมีการศึกษาประเมินเปรียบเทียบผลในการพัฒนาการดูแลรักษา นอกจากนี้ในการรักษาผู้ป่วยโดยการเริ่มให้ก๊าซ iNO มีการใช้ค่า OI ที่ 20¹⁵ แต่ในโรงพยาบาลที่ไม่มีก๊าซ iNO ซึ่งต้องใช้ยาที่มี

ประสิทธิภาพต่ำกว่าและมีภาวะแทรกซ้อนจากยามากกว่า และยังมีข้อจำกัดของการเจาะเส้นเลือดแดง โดยยังไม่ค่อยมีงานวิจัยกล่าวถึงการใช้ค่า OSI ในการเริ่มให้ยาลดความดันเลือดปอด ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการรักษา ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย PPHN ก่อนและหลังการใช้เครื่องมือดังกล่าว เพื่อประเมินผลสำเร็จของการใช้เครื่องมือ KNH one-page care plan for PPHN ของโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช เพื่อช่วยในการพัฒนาแนวทางการรักษานี้ต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช หลังใช้เครื่องมือ KNH one-page care plan for PPHN

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบเหตุไปผล โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังในทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดปอดสูง (PPHN) ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤตโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN จากการมีภาวะขาดออกซิเจนรุนแรงร่วมกับค่าความอิ่มตัวออกซิเจนไม่คงที่มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงได้ง่าย (lability) และ/หรือร่วมกับมีค่า preductal oxygen saturation แตกต่างจากค่า postductal oxygen saturation มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 (อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชยังคงมีข้อจำกัดด้านการวินิจฉัยเนื่องจากไม่มีแพทย์เฉพาะทางด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด และกุมารแพทย์ทั่วไปไม่สามารถตรวจ echocardiography ได้ทุกคน ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจ echocardiography เพื่อประเมินความดันในหลอดเลือดปอดอย่างครบถ้วน) โดยเก็บข้อมูลทารกที่เกิดในโรงพยาบาลและรับส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 รวมระยะเวลา 6 ปี และเกณฑ์คัดออก คือทารกที่มีความพิการแต่กำเนิด (congenital anomaly) รุนแรง ทารกที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว (congenital cyanotic heart disease) และทารกที่ถูกส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น โดยประมาณการศึกษาแบบ superiority trial มี power 90% และ alpha error 0.05 โอกาสรอดชีวิตของกลุ่มควบคุมร้อยละ 50³⁻⁶ โอกาสรอดชีวิตของกลุ่มทดลองต้องการให้ได้ร้อยละ 90 ต้องใช้ทารกในแต่ละกลุ่มอยู่ที่ 29 ราย รวมขนาดประชากรในการศึกษา 58 ราย แต่เนื่องจากในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษาใน 6 ปี มีทารกที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 59 ราย จึงเลือกใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมาทำการศึกษา แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมคือ ก่อนใช้ KNH one-page care plan for PPHN ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2564 จำนวน 40 ราย และกลุ่มทดลองคือหลังการใช้แนวทางดังกล่าว เริ่มตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 จำนวน 19 ราย เก็บข้อมูลโดยการทบทวนเวชระเบียน และ

รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของทารก ความเจ็บป่วย การรักษา ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต

โดยการวิจัยครั้งนี้ได้รับการอนุมัติรับรองให้ทำการศึกษาโดยคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช เลขที่ KNH 60/2567 ตั้งแต่วันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ.2567

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ในตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลโดย Independent sample t test หรือ Mann-Whitney U test ตามการกระจายของข้อมูล รายงานด้วยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\text{mean} \pm \text{SD}$) กรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ และค่าเฉลี่ยและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ($\text{median} \pm \text{IQR}$) สำหรับข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติ ในตัวแปรกลุ่ม (categorical variable) ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-square test หรือ Fisher's exact test (สำหรับตัวแปรกลุ่มที่มีค่าข้อมูลน้อยกว่า 5 ในค่าใดค่าหนึ่ง) รายงานด้วยจำนวนและร้อยละ เพื่อทดสอบสมมติฐานโดยค่า p value < 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตโดย logistic regression วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความสามารถในการทำนายโอกาสเสียชีวิตของค่า OSI ที่เริ่มให้การรักษาด้วยยาขยายหลอดเลือดปอด โดยการคำนวณพื้นที่ใต้โค้ง (area under the curve; AUC) ของ receiver operating characteristic (ROC) curve และหาค่า cutoff point โดยใช้โปรแกรม SPSS version 23 ในการคำนวณ

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มก่อนจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=40)	กลุ่มหลังจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=19)	p value
อายุครรภ์ (สัปดาห์)*	37.7 (1.81)	38.0 (1.53)	0.536
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)**	3066.5 (531.81)	3234.7 (659.3)	0.298
เพศชาย	23 (57.50)	11 (57.9)	0.977
วิธีการคลอด			
Normal labor	14 (35)	4 (21)	0.370
Cesarean section	26 (65)	15 (79)	0.305
Elective cesarean section	13 (32.5)	4 (21.05)	0.540

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มก่อนจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=40)	กลุ่มหลังจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=19)	p value
ทารกที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชน	7 (17.5)	7 (36.8)	0.103
คะแนน Apgar ≤ 7 ที่ 1 นาที	11 (27.5)	9 (47.4)	0.152
คะแนน Apgar < 7 ที่ 5 นาที	4 (10)	0 (0)	0.294
อายุมารดา (ปี)**	28.4 (6.18)	24.4 (6.88)	0.040
ภาวะแทรกซ้อนของมารดาขณะตั้งครรภ์			
Gestational diabetic mellitus (GDM)	10 (25)	8 (42.1)	0.182
Pregnancy induces hypertension (PIH)	2 (5)	1 (5.3)	1.000
ภาวะตัวเย็นในทารกแรกเกิด	14 (35)	1 (5.3)	0.023
อายุที่เริ่มมีความดันเลือดปอดสูง (ชั่วโมง)*	10.1 (6.17)	8.1 (2.81)	0.180
สาเหตุของภาวะ PPHN			
Transient tachypnea of newborn	17 (42.5)	4 (21.1)	0.108
Respiratory distress syndrome	11 (27.5)	7 (36.8)	0.270
Meconium aspiration syndrome	12 (30)	8 (42.1)	0.599
Respiratory support			
การรักษาโดยใช้ oxygen box	22 (55)	3 (15.8)	0.005
การใช้ mode CMV ตั้ง rate $> 80/\text{min}$	11 (28.9)	0 (0)	0.011
Maximum Mean Airway Pressure (MAP) (cmH ₂ O)**	14.2 (3.11)	11.1 (2.67)	0.001
OSI ที่เริ่มต้นการให้ pulmonary vasodilator*	11.7 (3.14)	7.7 (1.24)	< 0.001
FiO ₂ ที่เริ่มต้นการให้ pulmonary vasodilator*	0.85 (0.18)	0.61 (0.06)	< 0.001

*Median (IQR)

**Mean (SD)

ค่าที่แสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) หรือค่ามัธยฐาน (ช่วงควอไทล์) ตามความเหมาะสม การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่ม ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลประเภทกลุ่ม และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณแบบไม่เป็นไปตามการแจกแจงปกติ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p \text{ value} < 0.05$

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลการเจ็บป่วยของทารกทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าข้อมูลทั่วไปของทารกทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ทั้งเพศ อายุครรภ์ และน้ำหนักแรกเกิด โดยเป็นเพศชายร้อยละ 57.5 ในกลุ่มก่อนการใช้ KNH one-page care plan for PPHN และร้อยละ 57.9 ในกลุ่มที่มีการใช้แนวทางดังกล่าว อายุครรภ์เฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มอยู่ที่ประมาณ 38 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ยในกลุ่มแรกคือ 3066 กรัม ในกลุ่มที่สองอยู่ที่ 3234 กรัม วิธีการคลอดปกติและผ่าคลอด คะแนน Apgar ≤ 7 ที่ 1 และ Apgar < 7 ที่ 5 นาที ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ของมารดา ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ทารกส่วนใหญ่เกิดในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช เป็นทารกที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชนเพียงร้อยละ 17.5 และร้อยละ 36.8 ในทั้งสองกลุ่มตามลำดับ ระยะเวลาหลังเกิดที่ทารกมีภาวะ PPHN อยู่ที่ประมาณ 8-10 ชั่วโมงหลังเกิดทั้งสองกลุ่ม และสาเหตุของภาวะ PPHN ไม่แตกต่างกัน ซึ่งพบว่าทารกกลุ่มแรกมีสาเหตุส่วนมากมาจากภาวะ malignant transient tachypnea of newborn (TTN) ในขณะที่ทารกกลุ่มหลังมีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากภาวะ meconium aspiration syndrome (MAS) ในการดูแลรักษาทางระบบหายใจพบว่าทารกกลุ่มแรกมีประวัติได้รับการรักษาโดย oxygen box มากกว่าทารกกลุ่มหลัง มีการใช้ MAP (mean airway pressure) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังได้รับการตั้งเครื่องช่วยหายใจโดยใช้อัตราการหายใจที่ไม่เหมาะสมคือ mode CMV ที่ใช้ rate มากกว่า 80 ครั้งต่อนาที สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย

ตารางที่ 2 ข้อมูลการใช้ยาในการรักษาภาวะ PPHN

ข้อมูลการใช้ยา	กลุ่มก่อนจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=40)	กลุ่มหลังจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=19)	p value
Volume expander (NSS)	35 (87.5)	6 (31.6)	<0.001
Inotrope และ vasopressor			
Dopamine	23 (57.5)	0 (0)	<0.001
ขนาดยาสูงสุดของ dopamine (mcg/kg/min)*	8 (6.4)	0 (0)	<0.001
Adrenaline	25 (62.5)	19 (100)	0.001
ขนาดยาสูงสุดของ adrenaline (mcg/kg/min)*	0.38 (0.85)	0.15 (0.12)	0.108
Norepinephrine	36 (90)	6 (31.6)	<0.001
ขนาดยาสูงสุดของ norepinephrine (mcg/kg/min)*	0.66 (0.75)	0.13 (0.27)	<0.001
Inotrope กับ vasopressor ร่วมกัน ≥ 3 ชนิด	7 (17.5)	0 (0)	0.084

ข้อมูลการใช้ยา	กลุ่มก่อนจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=40)	กลุ่มหลังจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=19)	p value
ยาขยายหลอดเลือดปอด (pulmonary vasodilator)			
Sildenafil	32 (80)	0 (0)	0.003
ขนาดยาสูงสุดของ sildenafil (mg/kg/dose)*	0.58 (0.52)	0 (0)	<0.001
Iliprost	21 (52.5)	17 (89.5)	0.007
ขนาดยาสูงสุดของ iloprost (ng/kg/min)*	0.94 (1.79)	3 (2.65)	0.005
Milrinone	8 (20)	4 (21)	1.000
Sodium bicarbonate	26 (65)	2 (10.5)	<0.001
Hydrocortisone	34 (85)	7 (36.8)	<0.001
ยานอนหลับและระงับความเจ็บปวด			
Fentanyl	40 (100)	19 (100)	1
ขนาดยาสูงสุดของ fentanyl (mcg/kg/hr)*	3.65 (4.41)	2.95 (1.13)	0.127
midazolam	19 (47.5)	9 (47.4)	0.992
ขนาดยาสูงสุดของ midazolam (mcg/kg/hr)*	0.01 (0.01)	0.02 (0.01)	0.185
Muscle relaxant	3 (7.5)	0 (0)	0.544

*Median (IQR)

ค่าที่แสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) หรือค่ามัธยฐาน (ช่วงควอไทล์) ตามความเหมาะสม การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่ม ใช้ *Chi-square test* หรือ *Fisher's exact test* สำหรับข้อมูลประเภทกลุ่ม และ *Mann-Whitney U test* สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณแบบไม่เป็นไปตามการแจกแจงปกติ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p\text{ value} < 0.05$

การให้สารน้ำเพื่อเพิ่มความดันโลหิตในกลุ่มแรกมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ การใช้ยาในกลุ่ม inotrope และ vasopressor พบปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มคือ ในกลุ่มแรกมีการใช้ยา dopamine และ norepinephrine มากกว่า ในขณะที่กลุ่มที่สองมีการใช้ adrenaline เป็นหลักในการเพิ่มความดันโลหิตของผู้ป่วย และใช้ขนาดยาที่สูงกว่าในกลุ่มแรกโดยเฉพาะ norepinephrine (0.66 กับ 0.13, $p\text{ value} < 0.001$) อีกทั้งในกลุ่มแรกพบการใช้ยา inotrope และ vasopressor มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ชนิดรวมกันในผู้ป่วยคนเดียวมากกว่ากลุ่มหลังมากแต่ยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (ร้อยละ 17.5 กับ ร้อยละ 0, $p\text{ value} 0.084$) การรักษาโดยใช้ยาขยายหลอดเลือดปอด (pulmonary vasodilator) พบว่า ในกลุ่มแรกมีการเริ่มให้ยาที่ระดับ FiO_2 0.85

ค่า OSI 11.73 โดยกลุ่มหลังเริ่มที่ FiO₂ 0.61 ค่า OSI 7.74 กลุ่มแรกจะเริ่มช้ากว่ากลุ่มสอง โดยกลุ่มแรกมีการใช้ยาทั้ง sildenafil ร่วมกับ iloprost (ทางหลอดเลือดดำ) เป็นหลัก ในกลุ่มหลังใช้ยา iloprost (ทางหลอดเลือดดำ) เป็นหลัก การใช้ยาอื่น ๆ เช่น sodium bicarbonate และ hydrocortisone มีการใช้มากในกลุ่มแรก การใช้นานอนหลับและขาดความเจ็บปวดไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

ข้อมูลภาวะแทรกซ้อน	กลุ่มก่อนจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=40)	กลุ่มหลังจัดทำ PPHN care-plan จำนวน (ร้อยละ) (N=19)	p value
Ventilator associated pneumonia	8 (20)	0 (0)	0.036
Pneumothorax	7 (17.5)	1 (5.3)	0.416
Renal insufficiency	1 (2.5)	0 (0)	0.487
ระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ (ไม่รวมผู้ป่วยเสียชีวิต) (วัน)*	10.1 (6.5)	4.2 (1.8)	<0.001
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (ไม่รวมผู้ป่วยเสียชีวิต) (วัน)*	16.9 (8.3)	9.7 (3.3)	<0.001
ผู้ป่วยที่เสียชีวิต	11 (27.5)	0 (0)	0.011

*Median (IQR)

ค่าที่แสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) หรือค่ามัธยฐาน (ช่วงควอไทล์) ตามความเหมาะสม การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลประเภทกลุ่ม และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณแบบไม่เป็นไปตามการแจกแจงปกติ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p value < 0.05

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบ การเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษา ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต พบว่า การเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia: VAP) ในกลุ่มแรกพบมากกว่ากลุ่มที่สอง (ร้อยละ 20 กับ ร้อยละ 0, p value 0.036) ภาวะลมรั่วในช่องปอด (pneumothorax) ก็พบมากกว่าถึง 3 เท่าแต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (ร้อยละ 17.5 กับ ร้อยละ 5.3, p value 0.416) ภาวะไตทำงานผิดปกติ (renal insufficiency) ไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม ระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจเมื่อตัดผู้ป่วยที่เสียชีวิตออกพบว่ากลุ่มแรกมีการใส่ท่อช่วยหายใจอยู่ที่ 10 วัน ซึ่งนานมากกว่ากลุ่มที่สองคือ 4 วัน (p value <0.001) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเมื่อตัดผู้ป่วยที่เสียชีวิตออกไปแล้วพบว่า กลุ่มแรกมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มหลังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (16.9 วัน กับ 9.7

วัน, p value <0.001) และอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มแรกก็มากกว่ากลุ่มหลังอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (ร้อยละ 27.5 กับร้อยละ 0, p value 0.011)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารก PPHN โดยใช้สถิติ univariate logistic regression

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต	Crude OR (95%CI)	p value
ภาวะตัวเย็น (hypothermia)	5.2 (1.29-20.89)	0.020
การใช้ mode CMV ตั้ง rate >80/min	5.55 (1.28-24.03)	0.022
Maximum Mean Airway Pressure (MAP)	1.26 (1.02-1.55)	0.030
OSI ที่เริ่มต้นการให้ pulmonary vasodilator	1.55 (1.17-2.07)	0.002
ขนาดยาสูงสุดของ adrenaline (mcg/kg/min)	26.72 (2.71-263.04)	0.005
ขนาดยาสูงสุดของ norepinephrine (mcg/kg/min)	4.43 (1.67-11.7)	0.003
Pneumothorax	8.57 (1.57-46.71)	0.013
Inotrope กับ vasopressor ร่วมกัน ≥ 3 ชนิด	8.57 (1.57-46.71)	0.013

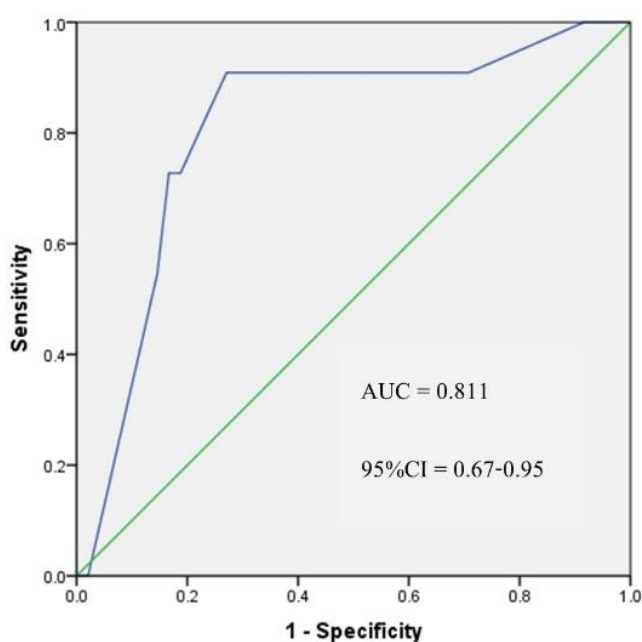
วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ univariate logistic regression แสดงผลลัพธ์เป็นค่า odds ratio (OR) พร้อมช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% confidence interval: 95% CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p value < 0.05

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารก PPHN เมื่อใช้สถิติ univariate logistic regression พบว่า ภาวะตัวเย็น การได้รับ MAP ในเครื่องช่วยหายใจที่สูง การได้รับการตั้งอัตราการหายใจที่สูงมากกว่า 80 ครั้งต่อนาที การได้รับยา adrenaline และ norepinephrine ขนาดสูง การได้รับยา inotrope และ vasopressor มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ตัว ค่า OSI ที่สูงก่อนที่จะได้ยา pulmonary vasodilator และภาวะ pneumothorax มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ multivariate logistic regression พบว่า ปัจจัยที่ยังมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตมีเพียง 2 ปัจจัย คือ ค่า OSI ที่สูงก่อนที่จะได้ยา pulmonary vasodilator และการได้รับยา norepinephrine ขนาดสูงจะทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารก PPHN โดยใช้สถิติ multivariate logistic regression

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต	Adjusted OR (95%CI)	p value
OSI ที่เริ่มต้นการให้ pulmonary vasodilator	1.46 (1.07-1.94)	0.016
ขนาดยาสูงสุดของ norepinephrine (mcg/kg/min)	3.35 (1.07-10.41)	0.037

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ multivariate logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างเป็นอิสระกับการเสียชีวิต แสดงผลลัพธ์เป็นค่า adjusted odds ratio (aOR) พร้อมช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% confidence interval: 95% CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p value < 0.05



รูปที่ 1 Reciver operating characteristic (ROC) curve ของค่า OSI ก่อนเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอด

เมื่อพิจารณาค่า OSI และ FiO_2 ก่อนเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดที่สัมพันธ์กับการทำนายโอกาสเสียชีวิตประเมินโดยพื้นที่ใต้โค้ง ROC จากรูปที่ 1 พบว่าค่า OSI ก่อนเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดมีพื้นที่ใต้โค้งอยู่ที่ 0.811 และจากตารางที่ 6 เมื่อพิจารณาค่า OSI ที่เริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดในค่าที่ต่างกัน พบว่าค่า OSI ตั้งแต่ 8 ขึ้นไปมีผลสัมพันธ์กับการเสียชีวิต และเมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariate logistic regression พบว่าค่า OSI ที่เริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดที่มากกว่า 11 ยังคงมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยผู้ป่วยที่มีค่า OSI มากกว่า 11 ก่อนเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดมีโอกาเสียชีวิตสูงขึ้นถึง 26 เท่าเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ OSI น้อยกว่า 11

ตารางที่ 6 แสดงค่า OSI ที่เริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอด (pulmonary vasodilator) ที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วย PPHN โดยใช้สถิติ univariate และ multivariate logistic regression

ค่า OSI ที่เริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอด	Crude OR (95%CI)	p value
Pulmonary vasodilator at OSI >7	4.12 (0.48-35.27)	0.197
Pulmonary vasodilator at OSI >8	8.46 (1.00-71.388)	0.050
Pulmonary vasodilator at OSI >9	12.85 (1.52-108.54)	0.019
Pulmonary vasodilator at OSI >10	20 (2.350-170.23)	0.006
Pulmonary vasodilator at OSI >11	26.92 (3.13-231.58)	0.003
Pulmonary vasodilator at OSI >12	11.56 (2.55-52.41)	0.002
Pulmonary vasodilator at OSI >13	13.33 (2.89-61.49)	0.001
Pulmonary vasodilator at OSI >14	7 (1.68-29.43)	0.008

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ univariate และ multivariate logistic regression เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างค่า OSI ที่เริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดกับการเสียชีวิต แสดงผลลัพธ์เป็นค่า crude odds ratio (OR) และ adjusted odds ratio (aOR) พร้อมช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% confidence interval: 95% CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p value < 0.05

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษานี้พบอัตราการเกิดภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ อยู่ที่ 2.1 ต่อ 1000 การเกิดมีชีพ แบ่งกลุ่มก่อนใช้ KNH one page care plan in PPHN ในการดูแลรักษาผู้ป่วยทารกทุกรายที่มีปัญหาหอบเหนื่อย (respiratory distress) 40 รายในระยะเวลา 3 ปี และหลังใช้ 19 รายในระยะเวลา 3 ปีเช่นกัน พบว่ากลุ่มหลังมีการเกิดภาวะ PPHN น้อยกว่าอย่างชัดเจน อาจเนื่องมาจากเครื่องมือนี้ช่วยลดอัตราการเกิด PPHN ได้ เนื่องจากมีเกณฑ์การเฝ้าระวังในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่ทำให้พยาบาลปฏิบัติตามและให้แพทย์ทำการรักษาโรคทางปอดต่าง ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ PPHN เมื่อพบว่าผู้ป่วยต้องการได้รับ FiO_2 มากกว่าหรือเท่ากับ 0.4 เช่น หากมีภาวะ RDS ให้มีการให้ surfactant การให้การฟุ้งปอดที่เหมาะสม (optimal lung recruitment) เพื่อสามารถแลกเปลี่ยนก๊าซได้อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นต้น จึงทำให้ทารกได้รับการดูแลรักษาก่อนที่จะมีภาวะขาดออกซิเจนที่รุนแรงจนทำให้เกิดภาวะ PPHN แทรกซ้อน เมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยที่แบ่งเป็น 2 กลุ่มดังกล่าว พบข้อมูลพื้นฐานส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน พบว่าสาเหตุของภาวะ PPHN ในกลุ่มแรกเกิดจาก ภาวะ malignant TTN เป็นส่วนใหญ่ ร้อยละ 42.5 ซึ่งอาจเนื่องมาจากในกลุ่มแรกมีการคลอดแบบ elective cesarean section มากกว่า และยังมีการใช้ออกซิเจน box ใน

ทารกที่มีภาวะหอบเหนื่อยมากกว่า หลังจากที่มีการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์เบื้องต้นทางโรงพยาบาลจึงทำการแก้ไขโดยออกแนวทาง zero no O₂ box in respiratory distress ขึ้นจากนั้นภาวะ malignant TTN จึงลดลงตามลำดับ ทำให้กลุ่มหลังมีข้อมูลของการเกิดภาวะ PPHN จาก MAS เป็นส่วนใหญ่ ร้อยละ 42.1 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทยในโรงพยาบาลอุดรธานีและโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์^{5,6}

จากผลการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN ในกลุ่มที่เกิดก่อนการจัดทำ KNH one-page care plan for PPHN สูงกว่ากลุ่มที่เกิดหลังการจัดทำการรักษาตามเครื่องมืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการเสียชีวิตของกลุ่มก่อนจัดทำแนวทางการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 27.5 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ นพ.ณรงค์ศักดิ์ นาวัญ และคณะ¹⁶ ซึ่งทำใน Asian multicenter โดยมีประเทศไทย ญี่ปุ่น ญูเวต อินเดีย ปากีสถาน และสิงคโปร์ พบอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 20.6 และเมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ (โดยตัดผู้ป่วยที่เสียชีวิตออก) พบว่ากลุ่มแรกมีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่ากลุ่มหลังอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ซึ่งอาจเกิดเนื่องมาจากผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลตามเครื่องมือนี้ได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN และให้การรักษารวดเร็วและเหมาะสมขึ้น และเป็นไปในแนวทางเดียวกันในแพทย์ผู้ดูแลแต่ละท่าน โดยมีการเลือกใช้ยาในกลุ่ม inotrope และ vasopressor ทั้งชนิดและขนาดยาที่เหมาะสมมากขึ้น การตั้งเครื่องช่วยหายใจเหมาะสม และมีการใช้ยาขยายหลอดเลือดปอดเร็วขึ้น ทำให้การรักษาภาวะ PPHN มีประสิทธิภาพมากกว่ากลุ่มแรก ทำให้ในกลุ่มที่ใช้ KNH one-page care plan for PPHN มีอัตราการเสียชีวิตน้อยลงจนไม่พบการเสียชีวิตเลย นอกจากนี้ยังหายเร็วขึ้น ลดระยะเวลาที่อยู่ใน NICU และกลับบ้านได้เร็วขึ้นกว่าเดิมอีกด้วย นอกจากนี้ยังไม่พบภาวะ ventilator associated pneumonia เลยในกลุ่มหลังซึ่งเนื่องมาจากสามารถถอดท่อช่วยหายใจได้เร็วกว่า

เมื่อลงรายละเอียดถึงการรักษาภาวะ PPHN เทียบกับในสองกลุ่ม การตั้งเครื่องช่วยหายใจในกลุ่มแรกยังมีการตั้งที่ไม่เหมาะสมอยู่มาก เช่น การใช้ mode CMV ที่ไม่ synchronize กับผู้ป่วยร่วมกับการตั้งอัตราการหายใจสูงมากบางรายสูงมากกว่า 100 ครั้งต่อนาที และมีการใช้ MAP ที่สูงมากกว่ากลุ่มหลัง ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะ overinflation ทำให้ความดันเลือดปอดสูงขึ้นไปอีก และมีการเกิดภาวะ pneumothorax มากกว่าด้วยในกลุ่มแรก ส่วนในแง่การดูแลระบบไหลเวียนโลหิต การใช้สารน้ำและยาช่วยเพิ่มความดันโลหิต พบว่าในกลุ่มแรกมีการใช้สารน้ำเพื่อช่วยเพิ่มความดันมากกว่ากลุ่มที่สอง และการใช้ยา inotrope และ vasopressor พบว่าในกลุ่มแรกใช้ยา dopamine เพื่อเพิ่มความดันโลหิตมากกว่า และยังมีการใช้ยาเพิ่มความดันหลายตัวร่วมกันและขนาดยาในแต่ละตัวสูงกว่าอีกด้วย อาจเนื่องมาจากในกลุ่มแรกผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาภาวะ PPHN ช้ากว่า ซึ่งการที่ภาวะ PPHN เกิดขึ้นแต่ยังไม่ได้รับการแก้ไขความดันโลหิตจะต่ำลงในระยะเวลาต่อมา ทำให้ทารกในกลุ่มแรกมีอาการรุนแรงมากกว่า มีภาวะความดันโลหิตต่ำกว่า ออกซิเจนในเลือดต่ำมากและบ่อยกว่ากลุ่มหลัง เพราะเริ่มให้

การรักษาดูแลระบบไหลเวียนโลหิตเมื่อทารกเข้าสู่ภาวะ shock แล้ว ในขณะที่กลุ่มหลังมีการให้สารน้ำน้อยกว่า และให้ยาเพิ่มความดันโลหิตในจำนวนและขนาดที่น้อยกว่า เนื่องจากกลุ่มหลังมีการทำตามแนวทางโดยให้การช่วยเหลือระบบไหลเวียนตั้งแต่ผู้ป่วยมีภาวะ PPHN ที่ยังไม่เข้าสู่ภาวะ shock และนอกจากนี้ยังให้ยา adrenaline เป็นหลัก ซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยที่มีภาวะ PPHN เนื่องจาก dopamine เมื่อใช้ในขนาดที่สูงจะออกฤทธิ์เป็น vasopressor โดยจะทำหน้าที่หดเส้นเลือดส่วนกลางเพื่อเพิ่มความดันโลหิตแต่ในขณะเดียวกันก็ยังมีผลต่อเส้นเลือดในปอดซึ่งทำให้เกิดการหดตัวมากขึ้นเกิดความดันเลือดปอดที่สูงมากขึ้นทำให้ภาวะ PPHN เลวลง ในทางกลับกันยา adrenaline จะมีผลต่อเส้นเลือดในปอดน้อยกว่าทำให้เมื่อให้ยาแล้วมีความต้านทานของเส้นเลือดปอดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ dopamine¹⁷ นอกจากนี้การให้ยาหลายตัวร่วมกันในขนาดสูงผู้ป่วยกลุ่มแรกอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดทำให้มีผลต่อการดูแลรักษาที่ยากขึ้น โดยรวมนี้จึงมีผลทำให้กลุ่มหลังมีผลการรักษาดีกว่ากลุ่มแรก การได้รับยาขยายหลอดเลือดปอดในกลุ่มหลังได้รับเร็วขึ้น โดยผู้ป่วยได้ยาเมื่อวินิจฉัย PPHN และต้องการใช้ FiO_2 ที่ 0.61 เพื่อให้ได้ออกซิเจนตามเป้าหมาย และค่า OSI ที่ 7.74 (ในขณะที่กลุ่มแรกได้รับยาขยายหลอดเลือดปอดเมื่อต้องการใช้ FiO_2 ที่ 0.85 เพื่อให้ได้ออกซิเจนตามเป้าหมาย และค่า OSI ที่ 11.73) ยาที่ได้รับส่วนใหญ่อีกคือ iloprost ซึ่งได้ผลดีเมื่อเลือกเป็น first-line treatment ในทารกที่มีภาวะ PPHN ในโรงพยาบาลที่ไม่มี iNO ตามการศึกษาของ นพ.ณรงค์ศักดิ์ นาวัญ และคณะ พบว่าช่วยลดค่า OI ได้ดีใน 24-72 ชั่วโมงหลังได้รับยา^{18,19} ซึ่งกลุ่มก่อนมีการใช้ PPHN care plan มีการให้ยา sildenafil เป็นหลักซึ่งได้ผลดีเช่นกัน ตามการศึกษาของ Baquero H. และคณะ และการศึกษาของ Vargas-origel A. และคณะ พบว่าการให้ยา sildenafil ในขนาด 0.5-3 mg/kg/dose ทุก 6 ชั่วโมง ในที่ที่ไม่มี iNO ทำให้ผู้ป่วยมีค่า oxygen index ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด และค่าความดันโลหิตดีขึ้นและอัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วย PPHN ที่ไม่ได้รับยา sildenafil^{20,21} ดังนั้นผู้วิจัยคิดว่าชนิดของยาที่เลือกใช้ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตและผลการรักษาของผู้ป่วย ดังนั้นการเลือกใช้ยาลดความดันเลือดปอดชนิดใดก็ตามขึ้นอยู่กับทรัพยากรของโรงพยาบาลนั้น ๆ และความถนัดของแพทย์ผู้ให้ยา แต่จุดเริ่มต้นการให้ยาและการตั้งเครื่องช่วยหายใจที่เหมาะสมเพื่อช่วยฟื้นฟูปอดอย่างมีประสิทธิภาพ มีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตและผลการรักษามากกว่า โดยกลุ่มที่ได้รับการดูแลรักษาตาม one-page care plan for PPHN จะมีจุดเริ่มต้นของการให้การดูแลรักษาเร็ว กว่า โดยเริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการวินิจฉัยเข้ากับภาวะ PPHN ร่วมกับเมื่อค่า OSI อยู่ที่ประมาณ 7.74 หรือเมื่อผู้ป่วยต้องการใช้ FiO_2 0.61 ในการทำให้ค่าออกซิเจนในเลือดอยู่ในค่าที่กำหนด การให้ยา hydrocortisone มีมากในกลุ่มแรกซึ่งอาจทำให้เกิดผลการรักษาที่ดีขึ้นได้เนื่องจากยา hydrocortisone มีผลทำให้ลดอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) และช่วยลดการทำงานของ phosphodiesterase 5 (PDE 5) ทำให้เพิ่มการขยายของหลอดเลือดปอด²² โดยในกลุ่มหลังก็มีการให้ยา hydrocortisone อยู่บ้าง ดังนั้นการให้ยา

hydrocortisone อาจไม่ได้มีผลในการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มหลังมากนัก การใช้ยา sodium bicarbonate ในกลุ่มแรกมีมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ อาจเนื่องมาจากกลุ่มแรกมีความรุนแรงของตัวโรคมมากกว่า

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบผลการศึกษาในกลุ่มที่รอดชีวิตกับกลุ่มที่เสียชีวิต พบว่าข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย สาเหตุของภาวะ PPHN ไม่แตกต่างกัน และพบว่าผู้ที่ผู้ป่วยเป็นทารกที่ถูกส่งตัวต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชน ไม่มีผลสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยแตกต่างจากงานวิจัยของ พญ.พรพิมล โรจนครินทร์⁶ เนื่องจากมีการเก็บข้อมูลงานวิจัยของ มุทิตา มีแสง²³ ในปี พ.ศ. 2563 พบว่าผู้ป่วยที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชนมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่เกิดในโรงพยาบาลเนื่องจากมีความล่าช้าในการวินิจฉัย การรักษา และการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างส่งต่อ จึงได้มีการปรับปรุงการดูแลรักษาในภาพรวมจังหวัดลพบุรี มีกลุ่มหมอเด็กลพบุรี เพื่อการปรึกษา และส่งต่อแนวทางการรักษา มีเกณฑ์การปรึกษาในผู้ป่วยที่คิดถึงภาวะ PPHN จึงทำให้ทารกที่ถูกส่งตัวมามีอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงจนไม่พบการเสียชีวิตเลยโดยเฉพาะในทารกกลุ่มหลังซึ่งมีร้อยละของทารกที่เกิดในโรงพยาบาลชุมชนมากกว่ากลุ่มแรก จากการทำ multivariate logistic regression พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะ PPHN คือ ค่า OSI ที่สูงก่อนที่จะได้ยา pulmonary vasodilator และการได้รับยา norepinephrine ขนาดสูง เนื่องจากการใช้ระดับของออกซิเจนที่สูงมากในกลุ่มที่เสียชีวิตอาจเกิดจากการวินิจฉัยช้าทำให้มีการที่ต้องเพิ่มระดับออกซิเจนขึ้นไปเรื่อย ๆ จนระดับสูงสุดทำให้ความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่วินิจฉัยและให้การรักษาเร็ว การใช้ยา vasopressor ในขนาดที่สูงมาก ๆ โดยเฉพาะ norepinephrine เพื่อหวังเพิ่มความต้านทานหลอดเลือดส่วนกลาง (systemic vascular resistance: SVR) เอาชนะความต้านทานหลอดเลือดปอด (pulmonary vascular resistance: PVR) เมื่อขนาดยาสูงมากก็จะมีผลข้างเคียงของยาตามมา และทำให้หัวใจทำงานต้านแรงไม่ไหวจึงอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น

การศึกษาถึงค่า OSI ที่เหมาะสมในการเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอด (หลังจากผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาโรคทางปอดที่เป็นสาเหตุ การให้การช่วยหายใจที่เหมาะสมให้มี optimal lung recruitment ดูแลระบบไหลเวียนโลหิต และด้านอื่น ๆ เช่น สิ่งแวดล้อม สิ่งเร้า ยานอนหลับลดความเจ็บปวด และดูแลค่าความเข้มข้นเลือดเกลือแร่กรดต่างในเลือด ให้เป็นปกติไปพร้อม ๆ กันแล้ว แต่ผู้ป่วยยังมีภาวะ hypoxia ต้องการใช้ออกซิเจนในปริมาณสูง) ในโรงพยาบาลที่มีข้อจำกัดในการวัดค่า OI และไม่มีก๊าซ iNO เมื่อพิจารณาค่า OSI ก่อนเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดที่สัมพันธ์กับการทำนายโอกาสเสียชีวิตพบจุดตัดที่เหมาะสมคือ ค่า OSI ที่ควรเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดอยู่ในช่วง 8-11 โดย ผู้วิจัยเลือกค่า OSI ในช่วงนี้เนื่องจากการนำไปใช้ในโรงพยาบาลที่มีข้อจำกัดในการดูแลรักษาผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤติ เช่น โรงพยาบาลที่มีกุมารแพทย์ทารกแรกเกิดน้อยหรือไม่มีเลย แพทย์มีประสบการณ์การดูแลทารก PPHN น้อย ไม่มีแพทย์เฝ้าในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤตตลอด 24 ชั่วโมง จำนวนพยาบาลที่ดูแลทารกวิกฤตมีจำกัด มีข้อจำกัดในการเจาะเส้นเลือดแดงหรือการใส่สายสวนหลอดเลือดแดงที่สะดือ และไม่มีก๊าซ iNO จึงอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงได้หากปล่อยไว้นานโดยไม่เริ่มให้ยาขยาย

หลอดเลือดปอดอย่างรวดเร็ว เพราะหากทารกมีค่า OI หรือ OSI ที่สูงมากมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่มากขึ้น^{3,6} แต่หากเริ่มยาเร็วเกินไปก็อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับผลแทรกซ้อนของยาโดยไม่จำเป็นได้ และหากไม่สะดวกในการคำนวณค่า OSI ผู้วิจัยแนะนำค่า FiO_2 ที่ใช้ในผู้ป่วยที่วินิจฉัย PPHN แล้ว เพื่อให้ได้ค่าออกซิเจนตามเป้าหมายคือ pre-ductal oxygen saturation มากกว่าร้อยละ 90 โดยควรเริ่มยาขยายหลอดเลือดปอดเมื่อ ค่า FiO_2 อยู่ในช่วง 0.70-0.75 (จากค่าเฉลี่ยของ FiO_2 ก่อนเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดในผู้ป่วยกลุ่มที่รอดชีวิตอยู่ที่ 0.73)

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือจำนวนประชากรที่ค่อนข้างน้อย ทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลไม่พบความแตกต่างในบางปัจจัย และเนื่องจากการศึกษาย้อนหลังโดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ซึ่งอาจมีความไม่สมบูรณ์ของเวชระเบียน นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจ (echocardiogram) เนื่องจากทางโรงพยาบาลไม่มีกุมารแพทย์โรคหัวใจเด็ก และในช่วงก่อนปี พ.ศ.2564 ยังไม่มีเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด จึงทำให้ทารกส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจ echocardiogram

บทสรุป

เครื่องมือ KNH one-page care plan for PPHN ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจ และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทารกที่มีภาวะ PPHN ได้ ในโรงพยาบาลที่มีข้อจำกัดในทั้งด้านยาและบุคลากร โดยหลักการสำคัญคือการให้การวินิจฉัยและให้การรักษารวดเร็ว โดยค่า OSI ที่ควรเริ่มให้ยาขยายหลอดเลือดปอดอยู่ในช่วง 8-11 และพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต คือ ค่า OSI ที่สูงก่อนที่จะได้ยา pulmonary vasodilator และการได้รับยา norepinephrine ขนาดสูง ทั้งนี้ในโรงพยาบาลที่ยังมีอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN สูงมากอยู่ อาจมีการจัดทำแนวทางการรักษาภาวะ PPHN ของแต่ละโรงพยาบาลโดยปรับปรุงให้เข้ากับบริบทของโรงพยาบาลนั้น ๆ และนอกจากนี้การศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตก็สามารถนำไปปรับปรุงพัฒนาแนวทางการรักษาให้ดียิ่งขึ้นได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นางสาวแพรวพรรณ หนูทอง หัวหน้าพยาบาลตึกผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิฤต โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช และขอขอบคุณ พญ.รัศมี ตั้งศิริ หัวหน้าแผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช และนพ.จุฬา คูณันต์กุล กุมารแพทย์ระบบทางเดินหายใจ ที่ให้คำปรึกษาในงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:14-20.
2. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16:157-61.
3. ขนิษฐา ผิวหอม. อัตราการเสียชีวิตและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดปอดสูงในโรงพยาบาลศรีสะเกษ. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์*. 2564;36:181-90.
4. พิษญา ถนอมสิงห์. ผลการรักษาภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ขึ้นไปในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา. *เวชสารโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา*. 2554;35:31-43.
5. มนูญญา อภิวัฒน์พร. ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลอุดรธานี*. 2564;29:30-7.
6. พรพิมล โรจนครินทร์. ผลการรักษาและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์. 2564;60:294-305.
7. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 1988;81:657-61.
8. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and Hb ion concentration changes. *J Clin Invest*. 1966;45:399-410.
9. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics*. 1985;76:488-94.
10. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. The I-NO/PPHN study group. inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: A randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics*. 1998;101:325-34.
11. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Clinical inhaled nitric oxide research group. low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2000;342:469-74.

12. Nakwan N. The practical challenges of diagnosis and treatment options in persistent pulmonary hypertension of the newborn: A developing country's perspective. *Am J Perinatal*. 2018;35:1366-75.
13. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of oxygen saturation index compared with oxygenation index in neonates with hypoxemic respiratory failure. *JAMA Network Open*. 2019;2:e191179.
14. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, Gugino S, Koenigsknecht C, Swartz D, et al. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology*. 2015;107:161-6.
15. Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP, Singer J, Ambalavanan N, Lee T, et al. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J Perinatol*. 2013;33:944-9.
16. Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: Incidence, etiology, diagnosis, treatment outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;34:1-6.
17. Cheung PY, Barrington KJ. The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets. *Crit Care*. 2001;5:158-66.
18. Nakwana N, Wannarob J, Nakwan N. Intravenous iloprost may be an effective first-line treatment for persistent pulmonary hypertension of the newborn in limited-resource situations. *Asian Biomedicine*. 2013;7:873-80.
19. Janjindamai W, Thatrimontrichai A, Maneenil G, Chanvitan P, Dissaneevats S. Effectiveness and safety of intravenous iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Indian Pediatr*. 2013;50:934-8.
20. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006;117:1077-83.
21. Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcón-Santos SB, Amador-Licona N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010;27:225-30.

22. Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SY, Russell JA, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;302:595-603.
23. มุทิตา มีแสง. อัตราการเสียชีวิตในทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดปอดสูงก่อนและหลังจัดทำแนวทางการดูแลรักษาในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช. 2563;12:71-82.