

Treatment outcomes of surfactant therapy in neonates with lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn

Sukanya Boonbuamas

Department of Pediatrics, Sunpasitthiprasong Hospital

Received April 26, 2026 Revised September 24, 2026 Accepted September 29, 2026

Abstract

Background: Persistent pulmonary hypertension (PPHN) significantly contributes to morbidity and mortality in the newborn. There is evidence of surfactant deficiency in severe lung diseases that lead to PPHN. Surfactant therapy would decrease the risk of death in neonates with lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Objective: To evaluate the treatment outcomes of surfactant therapy in neonates with lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn and to determine its association with the mortality

Method: A retrospective study was conducted in neonates born ≥ 34 weeks gestation with lung parenchymal disease-induced moderate to severe persistent pulmonary hypertension of the newborn (oxygenation index ≥ 15) between 1 October 2018 and 30 April 2025. Infants were categorized into surfactant and control groups. The primary outcome was the mortality rate. Chi-square tests and three binary logistic regression models were used.

Result: There were 84 infants in each group. Mortality rate was lower in the surfactant group than in the control group (26.2% vs. 53.6%, p value <0.001). In crude analysis, surfactant therapy was associated with reduced odds of death (OR = 0.31, 95% CI 0.16-0.59, p value < 0.001). After adjustment for gestational age, initial oxygenation index, age at diagnosis, and outborn status, surfactant remained independently associated with lower mortality rate (adjusted OR = 0.21, 95% CI 0.10-0.45, p value <0.001). The association persisted after additional adjustment for primary diagnosis (adjusted OR = 0.23, 95% CI 0.10-0.50, p value <0.001).

Conclusion: Neonate with moderate to severe PPHN, exogenous surfactant therapy was significantly associated with lower mortality. Prospective studies with standardized treatment protocols are warranted.

Keywords: Persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN, Surfactant

ผลการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิวในทารกแรกเกิดที่มีโรคทางปอด
ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

สุกัญญา บุญบัวมาศ

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในทารกแรกเกิด การรักษาด้วยการให้สารลดแรงตึงผิว (surfactant therapy) ในทารกที่มีโรคทางปอดที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง จะช่วยลดความรุนแรงของโรคได้ แต่การศึกษาผลของการรักษาด้วย surfactant ในทารกกลุ่มนี้ยังไม่เพียงพอ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการรักษาด้วย surfactant ในทารกที่มีโรคทางปอดที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาด้วย surfactant กับการเสียชีวิต

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลัง ในทารกอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ moderate to severe PPHN จาก RDS, MAS หรือ congenital pneumonia และมีค่า oxygenation index (OI) มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ที่มารับบริการตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2561 ถึง 30 เมษายน พ.ศ.2568 เปรียบเทียบข้อมูลการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้ surfactant ผลลัพธ์หลักคืออัตราการเสียชีวิต วิเคราะห์ด้วย Chi-square test และ binary logistic regression จำนวน 3 โมเดล

ผลการศึกษา: ทารกจำนวน 168 ราย โดยแบ่งกลุ่มละ 84 ราย พบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้ surfactant ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 26.2 เทียบกับ ร้อยละ 53.6, p value <0.001) เมื่อวิเคราะห์แบบไม่ปรับปัจจัย การได้รับ surfactant สัมพันธ์กับโอกาสเสียชีวิตที่ลดลง (OR = 0.31, 95% CI 0.16-0.59, p value <0.001) และยังคงมีนัยสำคัญหลังปรับอายุครรภ์ ค่า OI แรกวินิจฉัย อายุที่ได้รับการวินิจฉัย และสถานที่เกิด (adjusted OR = 0.21, 95% CI 0.10-0.45, p value <0.001) ผลยังคงสอดคล้องเมื่อเพิ่มการวินิจฉัยหลักในโมเดล sensitivity analysis (adjusted OR = 0.23, 95% CI 0.10-0.50, p value <0.001)

สรุป: การให้ surfactant ในทารกที่มีภาวะ moderate to severe PPHN จาก RDS, MAS หรือ congenital pneumonia มีความสัมพันธ์กับการลดโอกาสเสียชีวิต อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบย้อนหลังไม่สามารถสรุปความเป็นเหตุและผลได้โดยตรง จึงควรมีการศึกษาติดตามไปข้างหน้าร่วมกับแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐาน

คำสำคัญ: สารลดแรงตึงผิว, ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงระดับปานกลางถึงรุนแรง

บทนำ

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในทารกแรกเกิด (persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) เป็นภาวะที่ความดันเลือดในปอดไม่ลดลงหลังคลอด เนื่องจากเส้นเลือดในปอดมีแรงต้านทานสูงขึ้นจนขัดขวางไม่ให้เลือดจากหัวใจห้องขวาล่างไหลไปปรับออกซิเจนที่ปอดได้ตามปกติ และมีเลือดดำไหลลัดไปยังหัวใจด้านซ้าย (right to left shunt) ผ่านทาง foramen ovale และ ductus arteriosus ทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดที่ออกจากหัวใจห้องซ้ายไปเลี้ยงร่างกายต่ำลงมากส่งผลให้ทารกมีการขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง (hypoxic respiratory failure; HRF)¹⁻³ และต้องการการรักษาอย่างเหมาะสมทันที เพื่อลดอัตราการตายและทุพพลภาพของทารก⁴⁻⁷

สาเหตุและพยาธิสรีรวิทยาของภาวะ PPHN แบ่งได้เป็นหลายกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีพยาธิสภาพในปอด (lung parenchymal disease/maldevelopment) เช่น ภาวะสูดสำลักขี้เทา (meconium aspiration syndrome; MAS) ภาวะปอดอักเสบติดเชื้อตั้งแต่แรกเกิด (congenital pneumonia; CP) โรคหายใจลำบากในทารกเกิดก่อนกำหนด (respiratory distress syndrome; RDS) กลุ่มที่ 2 มีการปรับตัวผิดปกติ (abnormal or delayed transition/maladaptation) เช่น ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวหลังเกิด (transient tachypnea of the newborn; TTN) ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด (perinatal asphyxia) กลุ่มที่ 3 มีการเจริญเติบโตและพัฒนาการผิดปกติของปอด เช่น ปอดไม่เจริญ (lung hypoplasia) จากภาวะต่าง ๆ เช่น ในโรคไส้เลื่อนกะบังลม (congenital diaphragmatic hernia; CDH) กลุ่มที่ 4 ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic)⁸

การให้สารลดแรงตึงผิว (surfactant therapy) มีประโยชน์ในการรักษาทารกที่มีภาวะ PPHN ที่เกิดจากกลุ่มที่มีพยาธิสภาพในปอด (lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension) ที่มีภาวะขาดสารลดแรงตึงผิว (surfactant deficiency) เช่น RDS หรือมีกระบวนการยับยั้งการทำงานของสารลดแรงตึงผิว หรือสารลดแรงตึงผิวไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ (surfactant inactivation/ inhibition/dysfunction) เช่น MAS, CP⁹⁻¹² โดยพบว่า การให้ surfactant ร่วมกับการช่วยหายใจเพื่อให้ปอดขยายตัวได้เหมาะสม สามารถลดอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการใช้เครื่องปอดและหัวใจเทียม (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) ได้^{13,14} การศึกษานี้คาดว่าจะให้ข้อมูลสำคัญเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ surfactant ในทารกที่มีภาวะ lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมและปรับปรุงผลลัพธ์ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคต

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการรักษาด้วย surfactant ในทารกที่มีโรคทางปอดที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension)

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาค้นหลัง โดยทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยกลุ่มทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิด มากกว่า 2000 กรัม ที่มารับบริการในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2561 ถึง 30 เมษายน พ.ศ.2568

เกณฑ์การคัดเข้า คือทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดมากกว่า 2000 กรัม อายุ 0-72 ชั่วโมง ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe PPHN) จากอาการทางคลินิก และ/หรือจากการตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนเสียงความถี่สูง (echocardiogram) โดยมีสาเหตุมาจากภาวะ RDS, MAS หรือ CP และมีค่า oxygenation index (OI) มากกว่าหรือเท่ากับ 15

เกณฑ์การคัดออก คือทารกแรกเกิดที่เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง รวมถึงภาวะไส้เลื่อนกะบังลมแต่กำเนิด (congenital diaphragmatic hernia) ภาวะโครโมโซมผิดปกติ (chromosome abnormalities) ทารกที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart defect)

ในการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ด้วย logistic regression¹⁵ ใช้สูตร $n \geq 100 + 50i$ เมื่อ i คือ จำนวนตัวแปรอิสระใน final model แทนค่าในสูตร โดย $i = 1$ (ตัวแปรหลัก คือ การได้รับสารลดแรงตึงผิว), $N \geq 100 + 50(1) = N \geq 150$ เพื่อทดแทนกรณีข้อมูลสูญหาย (compensate for missing data) ใช้สูตร $N_{adj} = n/(1-C)$ เมื่อ C คือ สัดส่วนของข้อมูลที่คาดว่าจะสูญหาย $= 0.2$ แทนค่าในสูตร $N_{adj} = 150/(1-0.2)$, $N_{adj} = 187.5$ ดังนั้น ขนาดตัวอย่างที่ต้องการคือ 188 ราย หรือกลุ่มละ 94 ราย

การเก็บข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยทางด้านมารดา ได้แก่ อายุมารดา ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ การได้รับยาเสพติดก่อนคลอด อายุครรภ์ขณะคลอด วิธีการคลอด ประวัติน้ำเดิน ประวัติการติดเชื้อในน้ำคร่ำ ประวัติน้ำคร่ำปนเชื้อ และข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยทางด้านทารก ได้แก่ น้ำหนักแรกเกิด เพศ คะแนน APGAR การวินิจฉัยหลัก (primary diagnosis) การได้รับ surfactant อายุที่ได้รับการวินิจฉัย moderate to severe PPHN ค่า OI แรกวินิจฉัย ยาที่ใช้รักษาภาวะ PPHN การใช้เครื่องช่วยหายใจ ค่าก๊าซในเลือด ภาวะแทรกซ้อนระยะเวลาที่ใส่ท่อช่วยหายใจ (duration of mechanical ventilation) ระยะเวลาที่ได้รับออกซิเจน (duration of oxygen therapy) ระยะเวลาในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และผลลัพธ์จากการรักษา

นิยามศัพท์

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปอดอักเสบติดเชื้อตั้งแต่แรกเกิด (congenital pneumonia; CP) พิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงทางด้านมารดา ได้แก่ prolonged rupture of membrane, chorioamnionitis อาการแสดงทางปอด อาการแสดงของภาวะติดเชื้อในเลือด ภาพรังสีทรวงอก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Duration of mechanical ventilation หมายถึง จำนวนวันที่ใส่ท่อช่วยหายใจถึงวันที่ถอดท่อได้

Duration of oxygen therapy หมายถึง จำนวนวันที่ใส่ท่อช่วยหายใจจนถึงวันที่ถอดออกซิเจนได้

Ventilator-free days หมายถึง จำนวนวันที่นับจากวันที่ใส่ท่อช่วยหายใจจนถึงวันที่ 28 หากทารกเสียชีวิตหรือใส่ท่อช่วยหายใจเกิน 28 วัน จะนับเป็น 0 วัน

ตัวแปรและนิยามผลลัพธ์

ตัวแปรอิสระหลักคือการได้รับ surfactant โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ surfactant และกลุ่มควบคุม ผลลัพธ์หลักคือการเสียชีวิต ตัวแปรพื้นฐานที่ใช้ควบคุมปัจจัยกวน ได้แก่ อายุครรภ์ ค่า OI แรกวินิจฉัย อายุที่ได้รับการวินิจฉัย สถานที่เกิด (inborn/outborn) และการวินิจฉัยหลัก

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา โดยข้อมูลเชิงคุณภาพรายงานเป็นความถี่และร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณรายงานเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด ตามการแจกแจงของข้อมูล

สถิติเชิงอนุมาน โดยข้อมูลเชิงคุณภาพวิเคราะห์โดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher exact test ข้อมูลเชิงปริมาณวิเคราะห์โดยใช้สถิติ Student t-test หรือ Mann-Whitney U test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \text{ value} < 0.05$

วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตด้วย binary logistic regression เนื่องจากตัวแปรผลลัพธ์หลักเป็นตัวแปรทวิภาค คือ รอดชีวิตและเสียชีวิต โดยกำหนดให้การรอดชีวิต = 0 และการเสียชีวิต = 1 ตัวแปรอิสระหลักคือการได้รับ surfactant และรายงานผลเป็น odds ratio (OR), adjusted odds ratio (aOR), ช่วงความเชื่อมั่น 95% และค่า p value การคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่โมเดลพิจารณาจากความสำคัญทางคลินิก ลำดับเวลาของตัวแปรที่เกิดขึ้นก่อนผลลัพธ์ และหลักการควบคุมปัจจัยกวนตามแนวทางการรายงานงานวิจัยเชิงสังเกต การวิเคราะห์ logistic regression แบ่งเป็น 3 โมเดล ได้แก่ Model 1 เป็น crude model ประกอบด้วยการได้รับ surfactant เพียงตัวแปรเดียว Model 2 เป็น main adjusted model โดยปรับปัจจัยกวนพื้นฐาน ได้แก่ อายุครรภ์ ค่า OI แรกวินิจฉัย อายุที่ได้รับการวินิจฉัย และสถานที่เกิด และ Model 3 เป็น sensitivity model โดยเพิ่มการวินิจฉัยหลักเข้าไปในโมเดล ทั้งนี้ ไม่ได้นำตัวแปรที่เกิดภายหลังการรักษาหรือเป็นผลลัพธ์รอง เช่น การใช้ HFOV/iNO ภาวะแทรกซ้อน ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาการให้ออกซิเจน และระยะเวลารอดโรงพยาบาล เข้าในโมเดลหลัก เพื่อหลีกเลี่ยงการปรับตัวแปรเกินความจำเป็นหรือ overadjustment ประเมินความเหมาะสมของโมเดลด้วย Omnibus test of model coefficients, ค่า Nagelkerke R^2 , classification accuracy และ Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test โดยถือว่า Hosmer–Lemeshow test ที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแสดงว่าโมเดลมีความสอดคล้องกับข้อมูลในระดับที่ยอมรับได้

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

งานวิจัยผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ รหัสโครงการ 036/68 R

ผลการศึกษา

ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe PPHN) ที่มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่เข้าเกณฑ์ได้รับการรักษาตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 เมษายน พ.ศ.2568 มีจำนวนทั้งสิ้น 168 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ surfactant จำนวน 84 ราย (surfactant group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับ surfactant จำนวน 84 ราย (control group) (ตารางที่ 1) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ surfactant มีค่าเฉลี่ยของอายุครรภ์ (37.3 ± 1.6 สัปดาห์) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ (38.1 ± 1.5 สัปดาห์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการวินิจฉัยโรคเบื้องต้นทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ได้รับ surfactant พบภาวะ CP มากที่สุด (ร้อยละ 61.9) รองลงมาคือ MAS (ร้อยละ 22.6) และ RDS (ร้อยละ 15.5) ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับ surfactant ไม่พบภาวะ RDS แต่มีสัดส่วนของภาวะ CP (ร้อยละ 72.6) และ MAS (ร้อยละ 27.4) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ surfactant สำหรับน้ำหนักแรกเกิด เพศ คะแนน APGAR ที่ 1 และ 5 นาที วิธีการคลอด การได้รับส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น อายุของมารดา ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ของมารดา การได้รับ dexamethasone ก่อนคลอด อายุที่ได้รับการวินิจฉัย และค่า OI แรกวินิจฉัย ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ค่าเฉลี่ยอายุที่ได้รับ surfactant คือ 31.2 ชั่วโมง เป็นชนิด poractant alfa จำนวน 46 ราย และ beractant จำนวน 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 54.8 และ 45.2 ตามลำดับ ขนาดยาของ poractant alfa คือ 100-200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม และขนาดของ beractant คือ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของมารดาและทารกแรกเกิด

Variable	Surfactant group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	Control group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	p value
อายุครรภ์ (mean $\pm$ SD) (สัปดาห์)	37.3 $\pm$ 1.6	38.1 $\pm$ 1.5	<0.001
น้ำหนักแรกเกิด (mean $\pm$ SD) (กรัม)	2954 $\pm$ 467	2991 $\pm$ 432	0.591
เพศชาย	60 (71.4)	55 (65.5)	0.406
คะแนน APGAR ที่อายุ 1 นาที median (range)	9 (1-9)	9 (1-10)	0.332

Variable	Surfactant group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	Control group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	p value
คะแนน APGAR ที่อายุ 5 นาที median (range)	10 (1-10)	10 (4-10)	0.362
ผ่าตัดคลอด	60 (71.4)	57 (67.9)	0.615
Appropriate for gestational age	72 (85.7)	72 (85.7)	0.470
Outborn	48 (57.1)	44 (52.4)	0.535
อายุของมารดา (mean $\pm$ SD) (ปี)	28.9 $\pm$ 6.4	28.4 $\pm$ 6.4	0.794
ได้รับยาเตียรอยด์ก่อนคลอด	14 (16.7)	7 (8.3)	0.10
Prolonged rupture of membrane	13 (15%)	13 (15%)	1.000
Chorioamnionitis	1 (1%)	0 (0%)	1.000
Diabetes Mellitus	10 (11.9)	8 (9.5)	0.618
Hypertension	6 (7.1)	9 (10.7)	0.417
Primary diagnosis	n (%)	n (%)	0.001
- Respiratory distress syndrome	13 (15.5)	0 (0)	
- Congenital pneumonia	52 (61.9)	61 (72.6)	
- Meconium aspiration syndrome	19 (22.6)	23 (27.4)	
อายุที่ได้รับการวินิจฉัย moderate to severe PPHN* (mean $\pm$ SD) (hour)	30.6 $\pm$ 20.6	29.8 $\pm$ 18.3	0.976
Oxygenation index (OI) แรกวินิจฉัย (mean $\pm$ SD)	26.6 $\pm$ 9.6	26.1 $\pm$ 13.7	0.052

*PPHN: persistent pulmonary hypertension of the newborn

การรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะ moderate to severe PPHN (ตารางที่ 2) พบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ surfactant ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 26.2 เทียบกับ ร้อยละ 53.6, p value <0.001) การช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจชนิดความถี่สูง (high frequency oscillatory ventilation; HFOV) พบมากกว่า (ร้อยละ 89.3 และ ร้อยละ 72.6, p value 0.006) และมีจำนวนวันปลอดเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-free days; VFDs) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.001) โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.1 และ 5.6 วัน ตามลำดับ ทารกทั้งสองกลุ่มได้ยา pulmonary vasodilator, inotropic drug และ ก๊าซไนตริก (inhaled nitric oxide; iNO) ไม่แตกต่างกัน ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาที่ได้รับ oxygen และการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 2 การรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกของทารกแรกเกิด

Variable	Surfactant group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	Control group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	p value
การเสียชีวิต	22 (26.2)	45 (53.6)	<0.001
HFOV* use	75 (89.3)	61 (72.6)	0.006
iNO† use	55 (65.5)	56 (66.7)	0.871
Inotropic drug(s)			0.052
1 drug	2 (2.4)	1 (1.2)	
2 drugs	14 (16.7)	11 (13.1)	
3 drugs	34 (41.7)	31 (36.9)	
> 3 drugs	30 (35.7)	41 (48.8)	
Pulmonary vasodilator drug(s)			0.991
1 drug	10 (11.9)	11 (13.1)	
2 drugs	17 (20.2)	29 (34.5)	
3 drugs	31 (36.9)	19 (22.6)	
> 3 drugs	21 (25)	25 (29.8)	
ระยะเวลาที่ใส่ท่อช่วยหายใจ (mean ± SD) (วัน)	12.1 ± 7.6	13.2 ± 11.8	0.757
จำนวนวันปลอดเครื่องช่วย	11.1 ± 9.1	5.6 ± 7.5	<0.001

Variable	Surfactant group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	Control group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	p value
หายใจ (mean ± SD) (วัน)			
ระยะเวลาที่ได้รับออกซิเจน (mean ± SD) (วัน)	18.3 ± 11.5	18.5 ± 15.8	0.371
ระยะเวลาในการเข้ารับการรักษ ในโรงพยาบาล (mean ± SD) (วัน)	21.1 ± 13.1	21.3 ± 18.2	0.441

*HFOV: high frequency oscillation ventilation; †iNO: inhaled nitric oxide

ภาวะแทรกซ้อนของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ moderate to severe PPHN (ตารางที่ 3) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ surfactant มีอัตราการเกิดภาวะลมรั่วในปอด (pneumothorax หรือ pulmonary air leak syndrome) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 35.7 และ 72.6, p value <0.001) และอัตราการเกิด late-onset neonatal sepsis (LONS) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 7.1 และ 27.4, p value 0.001) ส่วนภาวะ ventilator-associated pneumonia (VAP) มีอัตราการเกิดมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ surfactant อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 15.5 และ 6, p value 0.046) ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ pulmonary hemorrhage ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนทารกแรกเกิด

Variable	Surfactant group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	Control group จำนวน (ร้อยละ) n = 84	p value
Pneumothorax/pulmonary air leak syndrome	30 (35.7)	61 (72.6)	<0.001
Pulmonary hemorrhage	32 (38.1)	28 (33.3)	0.520
Ventilator-associate pneumonia	13 (15.5)	5 (6)	0.046
Late-onset neonatal sepsis	6 (7.1)	23 (27.4)	0.001

ผลการวิเคราะห์ binary logistic regression แสดงในตารางที่ 4 ใน Model 1 การได้รับ surfactant สัมพันธ์กับโอกาสเสียชีวิตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 0.31, 95% CI 0.16-0.59, p value <0.001) หลังปรับอายุครรภ์ ค่า OI แรกวินิจฉัย อายุที่ได้รับการวินิจฉัย และ outborn ใน Model 2 พบว่าการได้รับ surfactant ยังคงสัมพันธ์กับโอกาสเสียชีวิตที่ลดลง (aOR = 0.21, 95% CI 0.10-0.45, p value < 0.001) โดยค่า OI แรกวินิจฉัยที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสของการเสียชีวิตที่สูงขึ้น และอายุที่ได้รับการวินิจฉัยที่มากขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสของการเสียชีวิตที่ต่ำลง เมื่อเพิ่มการวินิจฉัยหลักใน Model 3 ผลของสารลดแรงตึงผิวยังคงมีนัยสำคัญ (aOR = 0.23, 95% CI 0.10-0.50, p value <0.001) ขณะที่การวินิจฉัยหลักโดยรวมไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ในโมเดลนี้ การเพิ่ม diagnosis ทำให้ Nagelkerke R² เพิ่มขึ้นจาก 0.245 เป็น 0.261 เพียงเล็กน้อย และ block chi-square ของ diagnosis ไม่มีนัยสำคัญ (p value 0.304)

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ binary logistic regression เพื่อประเมินความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต

Variable	Model 1 Crude OR (95% CI)	Model 2 Adjusted OR (95% CI)	Model 3 Adjusted OR (95% CI)
ได้รับ surfactant: yes vs no	0.31 (0.16-0.59)	0.21 (0.10-0.45)	0.23 (0.10-0.50)
อายุครรภ์, ต่อ 1 สัปดาห์	-	0.82 (0.65-1.03)	0.84 (0.66-1.08)
Oxygenation index แรก วินิจฉัย, ต่อ 1 หน่วย	-	1.06 (1.02-1.10)	1.06 (1.02-1.10)
อายุที่ได้รับการวินิจฉัย, ต่อ 1 ชั่วโมง	-	0.98 (0.96-0.99)	0.97 (0.95-0.99)
Outborn: yes vs no	-	1.26 (0.62-2.54)	1.18 (0.56-2.45)
Primary diagnosis overall	-	-	-
Respiratory distress syndrome vs meconium	-	-	1.05 (0.19-5.97)

Variable	Model 1 Crude OR (95% CI)	Model 2 Adjusted OR (95% CI)	Model 3 Adjusted OR (95% CI)
aspiration syndrome			
Congenital pneumonia vs meconium aspiration syndrome	-	-	1.86 (0.77-4.48)

หมายเหตุ: รายงานค่า OR ในทิศทาง “ได้รับ surfactant เทียบกับไม่ได้รับ” เพื่อให้อ่านว่า OR < 1 หมายถึง โอกาสของการเสียชีวิตลดลง; Model 2 ปรับอายุครรภ์, OI แรกวินิจฉัย, อายุที่ได้รับการวินิจฉัย และ outborn; Model 3 เพิ่มการวินิจฉัยหลัก

ตารางที่ 5 สรุปความเหมาะสมของโมเดล logistic regression

โมเดล	ตัวแปรในโมเดล	Model χ^2	df	p value	-2LL	Nagelkerke R ²	Overall correct
Model 1	ได้รับ surfactant	13.342	1	<0.001	212.626	0.103	63.7%
Model 2	ได้รับ surfactant + อายุ ครรภ์ + Oxygenation index แรกวินิจฉัย + อายุ ที่ได้รับการวินิจฉัย + outborn	33.589	5	<0.001	192.380	0.245	67.3%
Model 3	Model 2 + primary diagnosis	35.969	7	<0.001	190.000	0.261	69.6%

หมายเหตุ: Hosmer-Lemeshow test ของ Model 2 p value 0.684 และ Model 3 p value 0.885 แสดงว่าโมเดล สอดคล้องกับข้อมูลในระดับที่ยอมรับได้; Model 1 มี df = 0 จึงไม่ควรใช้ Hosmer-Lemeshow test ในการตีความ ความเหมาะสมของโมเดล

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้พบว่าในทารกที่มีภาวะ moderate to severe PPHN จาก RDS, CP หรือ MAS การได้รับ surfactant สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์ดังกล่าวยังคงมีนัยสำคัญหลังควบคุมปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ อายุครรภ์ ความรุนแรงของภาวะพร่องออกซิเจนตั้งแต่แรกเกิด อายุที่ได้รับการวินิจฉัยและสถานที่เกิด แสดงให้เห็นว่าการให้ surfactant อาจเป็นองค์ประกอบสำคัญของการดูแลทารกกลุ่มนี้ ในบริบทที่มีพยาธิสภาพเนื้อปอดร่วมด้วย (lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn)^{13,16-19} กลไกที่เป็นไปได้คือ การให้ surfactant ช่วยลดแรงตึงผิวในถุงลม ทำให้ถุงลมขยายตัว การแลกเปลี่ยนก๊าซในถุงลมจึงดีขึ้น ทำให้ค่าออกซิเจนในเลือดดีขึ้น²⁰ ยังช่วยเพิ่มความสามารถในการยืดขยายของปอด (compliance) เมื่อปอดขยายตัวดีขึ้น ส่งผลให้ความดันหลอดเลือดปอดลดลงและการตอบสนองต่อการรักษาร่วม เช่น iNO หรือยาขยายหลอดเลือดปอดให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น²¹⁻²³ กลไกนี้สอดคล้องกับแนวทางการดูแล PPHN ที่ต้องแก้ทั้งความผิดปกติของหลอดเลือดปอดและพยาธิสภาพของเนื้อปอดไปพร้อมกัน ในทวีปยุโรปและอเมริกา แนะนำให้ surfactant ร่วมกับการช่วยหายใจอย่างเหมาะสมในภาวะ PPHN เพื่อทำให้ค่าออกซิเจนในเลือดดีขึ้น^{24,25}

ผลการศึกษาที่พบว่าภาวะลมรั่วในปอดต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับ surfactant มีความสำคัญทางคลินิก เพราะภาวะลมรั่วในปอดมักสัมพันธ์กับการใช้แรงดันสูงในการช่วยหายใจและความรุนแรงของโรคปอด การให้ surfactant ทำให้ปอดมีความสามารถในการยืดขยายได้ดีขึ้น จึงลดการช่วยหายใจด้วยแรงดันที่สูงจนเกินไป ทำให้ช่วยลดการบาดเจ็บของปอดจากเครื่องช่วยหายใจ²⁶⁻²⁸ และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ surfactant มีการช่วยหายใจด้วย HFOV มากกว่า และมีจำนวนวันปลอดเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-free days, VFDs) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้

การศึกษานี้ยังพบว่า late-onset sepsis ต่ำกว่าในกลุ่มได้รับสารลดแรงตึงผิว ซึ่งอาจสะท้อนผลทางอ้อมจากการลดความรุนแรงของโรคปอดและการดูแลวิกฤตที่มีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้เป็นผลลัพธ์ที่เกิดภายหลังการรักษา จึงไม่ควรตีความว่าเป็นผลโดยตรงจากการให้ surfactant จากข้อมูลย้อนหลังเพียงอย่างเดียว

การพบ VAP สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ surfactant ควรตีความด้วยความระมัดระวัง เนื่องจาก VAP อาจได้รับอิทธิพลจากความรุนแรงของโรคตั้งต้น การใช้เครื่องช่วยหายใจแบบจับซ้อน การรอดชีวิตนานพอที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อน และความแตกต่างของการเฝ้าระวังทางคลินิก แม้ระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้เครื่องช่วยหายใจไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษาแบบย้อนหลังยังไม่สามารถควบคุมปัจจัยด้านความรุนแรงและรายละเอียดการดูแลระหว่างทางได้ครบถ้วน

ในโมเดลปรับปัจจัยกวน ค่า OI แรกเกิดสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ สะท้อนว่าค่า OI เป็นดัชนีสำคัญของความรุนแรงของภาวะ PPHN และความเล็งต่อผลลัพธ์ไม่พึงประสงค์ ส่วนอายุที่ได้รับการ

วินิจัยที่มากขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสของการเสียชีวิตที่ต่ำลงอาจเกิดจากลักษณะของข้อมูลย้อนหลังหรือ survivor bias กล่าวคือ ทารกที่รุนแรงมากอาจเสียชีวิตเร็วกว่า ในขณะที่ทารกที่อยู่รอดนานขึ้นจึงมีโอกาเข้าสู่การประเมินหรือได้รับการรักษาตามเกณฑ์ ดังนั้นควรระมัดระวังการตีความและควรยืนยันด้วยการศึกษาเชิง prospective เมื่อเพิ่มการวินิจัยหลักใน Model 3 ผลของการให้ surfactant ยังมีนัยสำคัญและมีขนาดผลใกล้เคียงกับ Model 2 ทำให้ผลลัพธ์มีความคงทนในระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตาม RDS พบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับสารลดแรงตึงผิว ซึ่งสะท้อนข้อบ่งชี้ทางคลินิกและอาจทำให้เกิดความไม่สมดุลของข้อมูลตามการรักษาจริง การใช้ Model 2 เป็นโมเดลหลักจึงเหมาะสมกว่า ส่วน Model 3 ควรใช้เป็น sensitivity analysis

บทสรุป

ในทารกแรกเกิดที่มีภาวะ moderate to severe PPHN จาก RDS, CP หรือ MAS การรักษาด้วย surfactant สัมพันธ์กับการลดโอกาสเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในการวิเคราะห์แบบไม่ปรับปัจจัยและแบบปรับปัจจัยกวน ผลลัพธ์สนับสนุนบทบาทของ surfactant ในทารกที่มีภาวะ PPHN ร่วมกับพยาธิสภาพของเนื้อปอด (lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn) อย่างไรก็ตาม ควรตีความผลในฐานะความสัมพันธ์จากการศึกษาแบบย้อนหลัง ไม่ใช่ข้อสรุปเชิงเหตุและผลโดยตรง

ข้อจำกัดของงานวิจัย

เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียน จึงอาจมีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนและความสม่ำเสมอของข้อมูล การได้รับ surfactant ไม่ได้เกิดจากการสุ่ม แต่ขึ้นกับข้อบ่งชี้และดุลยพินิจทางคลินิก จึงอาจมี confounding by indication ตัวแปรบางรายการ เช่น รายละเอียดเวลาให้ยา ขนาดยา การตอบสนองของ OI เป็นรายชั่วโมง และความรุนแรงของโรคร่วม อาจยังไม่ครบถ้วนสำหรับการปรับปัจจัยกวนการวินิจัยหลักบางกลุ่มมีจำนวนไม่มาก โดยเฉพาะ RDS ที่พบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับสารลดแรงตึงผิว จึงทำให้การวิเคราะห์แบบแยกโรคมีข้อจำกัด ผลการศึกษาเป็นข้อมูลจากโรงพยาบาลเดียว อาจมีข้อจำกัดในการนำไปใช้กับบริบทอื่น

ข้อเสนอแนะ

ควรพัฒนาแนวทางการให้ surfactant ในทารกที่มีภาวะ lung parenchymal disease-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn โดยกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย ระยะเวลาการให้ยา การประเมิน OI ก่อนและหลังการรักษา และการใช้การรักษาอย่างเป็นระบบ นอกจากนี้ควรมีการศึกษา prospective multicenter หรือ registry ระดับเขตสุขภาพเพื่อยืนยันผลลัพธ์และลดอคติจากการเลือกผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neoreviews*. 2015;16:e680-92.
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. Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, Ryckman KK, Feuer SK, Rogers E, et al. Morbidity of persistent pulmonary hypertension of the newborn in the first year of life. *J Pediatr*. 2019;213:58-65.
4. 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.
5. Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Perez JA, et al. Clinical inhaled nitric oxide research group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *J Perinatol*. 2003;23:300-3.
6. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: Neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr*. 2000;136:611-7.
7. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, Sokol GM, Solimano A, Singer J, et al. Neonatal inhaled nitric oxide study group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr*. 2007;150:235-40.
8. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol*. 2021;48:595-618.
9. Dargaville PA, Herting E, Soll RF. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28:101501.
10. Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu MY, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:477-81.
11. Bae CW, Takahashi A, Chida S, Sasaki M. Morphology and function of pulmonary surfactant inhibited by meconium. *Pediatr Res*. 1998;44:187-91.
12. Herting E, Rauprich P, Stichtenoth G, Walter G, Johansson J, Robertson B. Resistance of different surfactant preparations to inactivation by meconium. *Pediatr Res*. 2001;50:44-9.

13. 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.
14. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;2:CD000399.
15. Hosmer DW and Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000:1-383.
16. Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the collaborative European multicenter study group. *Pediatrics.* 2000;106:957-64.
17. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD002054.
18. Natarajan CK, Sankar MJ, Jain K, Agarwal R, Paul VK. Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2016;36:S49-54.
19. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Boyle E, Roehr CC. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107:393-7.
20. Beken S, Turkyılmaz C, Koc E, Hirfanoglu IM, Altuntas N. The effects of surfactant on oxygenation in term infants with respiratory failure. *Iran J Pediatr.* 2013;23:477-80.
21. Gonzalez A, Bancalari A, Osorio W, Luco M, Gonzalez A, Perez H, et al. Early use of combined exogenous surfactant and inhaled nitric oxide reduces treatment failure in persistent pulmonary hypertension of the newborn: A randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2021;41:32-8.
22. Konduri GG, Lakshminrusimha S. Surf early to higher tides: Surfactant therapy to optimize tidal volume, lung recruitment, and iNO response. *J Perinatol.* 2021;41:1-3.
23. Kusuda S, Kim TJ, Koriyama T, Matsunami S, Nakanishi H. Contribution of pulmonary surfactant with inhaled nitric oxide for treatment of pulmonary hypertension. *Pediatr Int.* 2006;48:459-63.

24. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European pediatric pulmonary vascular disease network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:879-901.
25. Ball MK, Seabrook RB, Bonachea EM, Chen B, Fathi O, Nankervis CA, et al. Evidence-based guidelines for acute stabilization and management of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2023;40:1495-508.
26. Qing Q, Zha P, Dai LY, Wang Y. Effect of different ventilation methods combined with pulmonary surfactant on neonatal acute respiratory distress syndrome. *World J Clin Cases*. 2023;11:5878-86.
27. Kalenga M, Battisti O, Bertrand JM, Francois A, Langhendries JP. Early respiratory changes after surfactant therapy in premature infants assisted by primary high frequency oscillatory ventilation (HFOV). *Pediatr Res*. 1998;43:287.
28. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996;97:48-52.