นิพนธ์ต้นฉบับ

Predictive model using baseline characteristics at birth for INtubation-SURfactant-Extubation (INSURE) failure in preterm with respiratory distress syndrome

Arunee Prapruettrong

Department of Pediatrics, Phatthalung Hospital

Abstract

Background: The use of surfactant via INSURE (INtubation-Surfactant-Extubation) methods is widely employed for the treatment of respiratory distress syndrome (RDS) in preterm infants to reduce complications associated with invasive mechanical ventilation. However, if INSURE is unsuccessful, defined as requiring reintubation within 72 hours after extubation, mortality rates and rates of bronchopulmonary dysplasia increase significantly.

Objective: To develop predictive scores from baseline characteristics at birth of preterm for predicting INSURE failure.

Design, Setting, and Participants: Prognostic prediction research utilizing a retrospective observation design from 1 January 2018, to 31 December 2022, in preterm infants born before 34 weeks gestational age with RDS treated with INSURE at Phatthalung hospital, Thailand.

Methods: Retrospective data from medical records on infants and maternal characteristics associated with INSURE failure were use to develop a prediction score for INSURE failure using multivariable logistic regression, with risk scores derived from coefficients of variable in the equation.

Results: A total of 159 patients were included in the study and followed until discharge, with 26 patients (16.4%) experiencing INSURE failure. Four variables predicted INSURE failure including: 1. Maternal gestaional age, 2. Birth weight of the infants, 3. Apgar score at 1 minute, and 4. Severity of RDS in infants (with scores >16 increase the risk by 6-fold). Overall, a score >16 had a sensitivity of 80.8%, specificity of 87.2%, and AuROC of 0.86, 95%CI (0.77-0.96).

Conclusions: Creating a prediction score for INSURE failure in crucial in identifying the risks associated with this approach for treating RDS in preterm infants. This score can aid medical teams in selecting the most appropriate treatment for each infant.

Keywords: Extubation, Prognosis, Respiratory Distress Syndrome, Surfactant, Gestational Age, Birth Weight, Apgar Score

การทำนาย Intubation-Surfactant-Extubationไม่สำเร็จ ในทารกเกิดก่อนกำหนด ที่มีภาวะ Respiratory Distress Syndrome ด้วยลักษณะพื้นฐานของทารกเมื่อแรกเกิด

อรุณี ประพฤติตรง
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพัทลุง

Received January 18, 2024 Revised March 13, 2024 Accepted March 27, 2024

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: การรักษาโรค respiratory distress syndrome (RDS) ในทารกเกิดก่อนกำหนด ด้วย surfactant โดยวิธี INSURE (INtubation-SURfactant-Extubation) มีการใช้อย่างแพร่หลาย เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบรุกราน ซึ่งพบว่าหาก INSURE ไม่สำเร็จ คือใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำภายในเวลา 72 ชั่วโมงหลังถอด อัตราการเสียชีวิต ภาวะปอดอักเสบเรื้อรังจะเพิ่มมากขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อสร้างคะแนนทำนายโอกาส INSURE ไม่สำเร็จ โดยใช้ลักษณะพื้นฐานของทารกแรกเกิด

รูปแบบ สถานที่ และผู้ป่วย: เป็นการศึกษาแบบ prognostic prediction research รูปแบบ retrospective observational design ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 ในทารกเกิดก่อนกำหนด อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะ RDS ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี INSURE ของโรงพยาบาลพัทลุงหากมีการใส่ท่อช่วยหายใจใหม่หลังจากถอดภายใน 72 ชั่วโมง ถือว่า INSURE ไม่สำเร็จ

วิธีการศึกษา: ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ลักษณะพื้นฐานของทารกและมารดา ที่มีผลต่อ INSURE ไม่สำเร็จ สร้างชุดทำนาย INSURE ไม่สำเร็จ ด้วย multivariable logistic regression โดยกำหนดคะแนนความเสี่ยงจากค่า coefficient ของตัวแปรในสมการ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ศึกษา 159 ราย ติดตามจนจำหน่าย มีผู้ป่วยที่รักษาด้วย INSURE ไม่สำเร็จ 26 คน (ร้อยละ 16.4) ลักษณะที่ทำนาย INSURE ไม่สำเร็จมี 4 ตัวแปร คือ 1. อายุครรภ์ของมารดา 2. น้ำหนักตัวแรกเกิดของทารก 3. คะแนน APGARs ที่ 1 นาที และ 4. ความรุนแรงของ RDS ทารกที่มีคะแนนสูง (มากกว่า 16) เพิ่มความเสี่ยง 6 เท่า ในภาพรวม คะแนนที่ >16 มีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 80.8, ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 87.2 และ AuROC 0.86, 95%CI (0.77-0.96)

สรุป: การสร้างคะแนนที่ทำนาย INSURE ไม่สำเร็จ มีความสำคัญในการช่วยระบุความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรค RDS ในทารกเกิดก่อนกำหนดด้วยวิธี INSURE คะแนนทำนายช่วยให้ทีมแพทย์สามารถเลือกใช้วิธีการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับทารกแต่ละราย

คำสำคัญ: การถอดท่อช่วยหายใจ การพยากรณ์โรค กลุ่มอาการหายใจลำบาก สารลดแรงตึงผิว อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด คะแนน Apgar

บทนำ

แม้อัตราการคลอดทั้งหมดของประเทศไทยมีแนวโน้มลดลง แต่แนวโน้มทารกเกิดก่อนกำหนดมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น ปัญหาหลักของทารกเกิดก่อนกำหนด คือปัญหาเรื่องหายใจ จากภาวะ respiratory distress syndrome (RDS) ที่เกิดจากภาวะการขาด surfactant[1] ทำให้ทารกมีปัญหาระบบทางเดินหายใจล้มเหลวตั้งแต่แรกเกิด ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ การรักษาคือการให้ออกซิเจนร่วมกับความความดันบวก และ surfactant ทดแทน วิธีเดิมคือ การใส่ท่อช่วยหายใจ ให้ surfactant และใส่ท่อช่วยหายใจต่อแล้วพิจารณาถอดท่อช่วยหายใจภายหลัง ซึ่งแม้ว่าจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิต แต่วิธีนี้พบว่าทารกเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ท่อช่วยหายใจและการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบรุกราน เช่น การติดเชื้อ (VAP) ลมรั่วในช่องปอด (pneumothorax) เลือดออกในปอด (pulmonary hemorrhage) ภาวะปอดอักเสบเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia)

มีการพัฒนาวิธีการให้ surfactant แบบใหม่ ด้วยวิธี INSURE (INtubation-SURfactant-Extubation) คือการถอดท่อช่วยหายใจทันที หลังจากให้ surfactant แล้วให้ออกซิเจนกับความดันบวกต่อด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน พบว่าลดระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และลดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะปอดอักเสบเรื้อรัง เลือดออกในช่องโพรงสมอง ลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับวิธีการให้ surfactant แบบเดิม[2-4]รวมถึงวิธีการให้ surfactant วิธีอื่นๆ เช่น MIST (Minimally Invasive Surfactant therapy), LISA (Less Invasive Surfactant Administration) ที่ถูกพัฒนาเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว สำหรับประเทศไทยมีการใช้วิธี INSURE เพิ่มมากขึ้นในโรงพยาบาลระดับทั่วไป แต่วิธี LISA หรือ MIST ยังไม่นิยมใช้แพร่หลาย

พบว่าร้อยละ10-30 ของทารกที่ได้รับการรักษาด้วย INSURE มีภาวะ INSURE ไม่สำเร็จ[5-9] คือทารกมีความจำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจใหม่ ภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากถอด พบว่าทารกกลุ่มนี้ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต เพิ่มระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ภาวะปอดอักเสบเรื้อรัง[10,11] ซึ่งพบว่า น้ำหนักตัวแรกเกิด[2] อายุครรภ์[2,5] ความรุนแรงของ RDS ภาวะการขาดออกซิเจนขณะคลอด การมี patent ductus arteriosus (PDA) และภาวะความเข้มข้นเลือดก่อนถอดท่อช่วยหายใจ[7] เพิ่มความเสี่ยงต่อการถอดท่อไม่สำเร็จในทารกเกิดก่อนกำหนด แต่ยังไม่มีการศึกษาคะแนนทำนายความเสี่ยงต่อการถอดท่อไม่สำเร็จ ในทารกที่ได้รับการรักษาด้วย INSURE โดยเฉพาะ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือสร้างสมการทำนายความเสี่ยงของทารกที่จะรักษาด้วย INSURE ไม่สำเร็จที่ใช้ลักษณะพื้นฐานของทารกเมื่อแรกเกิด ทำให้เลือกวิธีการรักษาโรค RDS ที่จำเป็นต้องได้ surfactant ได้อย่างเหมาะสม เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการรักษาด้วย INSURE ไม่สำเร็จ และหลีกเลี่ยงการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจแบบรุกรานโดยไม่จำเป็น เพื่อประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา

วิธีการศึกษา

รูปแบบวิจัย

การศึกษาติดตามแบบย้อนหลัง (retrospective observational cohort design) โดยใช้ลักษณะพื้นฐานของทารกและมารดาจากเวชระเบียนผู้ป่วยในเพื่อทำนายปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ INSURE ไม่สำเร็จ ในโรงพยาบาลพัทลุง ซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไป มีจำนวนเตียง neonatal intensive care unit (NICU) จำนวน 10 เตียง มีจำนวนการคลอดทารกมีชีพ 2,500-3,000 รายต่อปี ศึกษาย้อนหลัง 5 ปี ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565

กลุ่มการศึกษา

Inclusion criteria

1. อายุครรภ์แรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ได้รับการวินิจฉัยโรคเป็น RDS
2. ได้รับ surfactant ด้วยวิธี INSURE

Exclusion criteria

1. ทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง
2. ข้อมูลเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

นิยามศัพท์

INSURE คือวิธีการให้ surfactant ผ่านทางท่อช่วยหายใจ มีการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบรุกรานเป็นระยะเวลาสั้น ๆ ชนิดของ surfactant ที่ใช้คือ Survanta™ (25mg/mL) ปริมาณ 100 mg/kg/dose ให้ในท่านอนหงายศีรษะราบ แล้วถอดท่อช่วยหายใจ แล้วให้เครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกรานต่อ เช่น NCPAP (nasal continuous positive pressure), HFNC (high flow nasal cannula), nHFV (nasal high frequency ventilation) โดยระยะเวลาการให้ surfactant คือภายใน 2 ชั่วโมงหลังคลอด (early rescue therapy)

INSURE ไม่สำเร็จ หมายถึงทารกต้องใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำหลังจากถอดท่อช่วยหายใจ หลังการรักษาด้วย surfactant ในวิธี INSURE ภายใน 72 ชั่วโมง โดยมีข้อบ่งชี้ในการใส่ท่อช่วยหายใจ ดังนี้ (1) ภาวะหยุดหายใจซ้ำที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาหรือการช่วยหายใจแรงดันบวกด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน (2) ใช้ออกซิเจน (FiO_2) มากกว่า ร้อยละ 60 แต่ยังวัดค่าออกซิเจน (oxygen saturation) ได้ต่ำกว่าร้อยละ 85 [3] (3) ค่าคาร์บอนไดออกไซด์ มากกว่า 60-65 มิลลิเมตรปรอท และมีค่าความเป็นกรดในเลือด (pH) ต่อเนื่องน้อยกว่า 7.2

INSURE สำเร็จ หมายถึง ทารกไม่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำหลังจากถอดท่อช่วยหายใจ หลังการรักษาด้วย surfactant ในวิธี INSURE นานมากกว่า 72 ชั่วโมง

ระดับความรุนแรงของ RDS โดยพิจารณาจากภาพรังสีทรวงอก moderate RDS คือพบลักษณะ ground glass appearance และ air bronchograms สำหรับ severe RDS คือพบลักษณะ white out lung มักมีภาวะหายใจล้มเหลว ต้องใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ

การประมาณขนาดตัวอย่าง

จากการทดลองเก็บข้อมูลทารกตัวอย่างจำนวน 90 คน พบว่า INSURE ไม่สำเร็จ 11 คน คิดเป็นร้อยละ 12.2 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบ INSURE ไม่สำเร็จร้อยละ 10-30[6] พบว่าตัวแปรที่มีผล มี 3 ตัวแปร คืออายุครรภ์ น้ำหนักตัว คะแนน APGAR ที่ 1 นาที หากใช้สูตร rule of thumb 10 event ต่อ 1 ตัวแปร จะได้ 30 events ของ INSURE ไม่สำเร็จ หรือหากคำนวณจากค่าความคลาดเคลื่อน จากอุบัติการณ์ ร้อยละ 12.2 (margin of error เท่ากับ 0.09) และค่าตัวแปร 3 ตัวแปร จะได้ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 333

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลถูกนำมาวิเคราะห์ ใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แสดงข้อมูลพื้นฐานของทารกและมารดา นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวนความถี่ ร้อยละ เช่น ความรุนแรงของ RDS การได้รับ steroid ของมารดา เปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างข้อมูลเชิง

กลุ่มด้วยการวิเคราะห์ chi-square สำหรับการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณต่อเนื่องใช้ T-test แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่าง true positive rate (sensitivity) กับ false positive rate (1-sensiticity) โดยการแปรค่าจุดตัด (cut-off point) ใช้ receiver operating characteristic curves (ROC) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่น 95% confidence interval (CI) การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression) นำเสนอด้วยการคำนวณความเสี่ยง odd ratio ใช้ค่าความน่าจะเป็น p value <0.05 ข้อมูลถูกรวบรวมในโปรแกรม Excel และวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Stata16

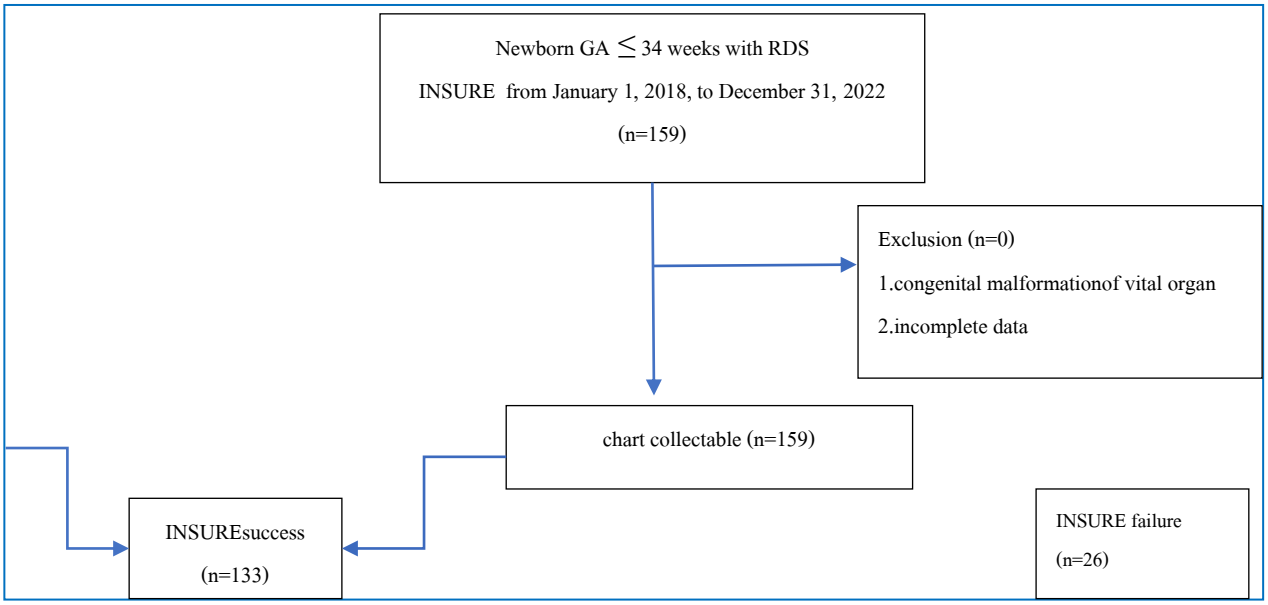
การสร้างคะแนนการทำนาย โดยเลือกตัวแปรที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อ INSURE ไม่สำเร็จ สร้างค่าคะแนนโดยใช้ logistic regression coefficient ของแต่ละตัวแปรหารด้วยค่า logistic regression coefficient ที่มีค่าต่ำสุด นำมารวมเป็น INSURE score เปรียบเทียบความแม่นยำในการทำนายของ INSURE score ด้วย calibration plot

หลักจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์

งานวิจัยผ่านการประเมินและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพัทลุง ประเทศไทย เลขที่ใบรับรอง 17/2565

ผลการศึกษา

จำนวนทารกทั้งหมดที่ทำการศึกษา 159 คน พบว่าเพศชายร้อยละ 55.3 อายุครรภ์เฉลี่ย 31.2 ± 1.9 สัปดาห์น้ำหนักตัวแรกเกิดเฉลี่ย 1,527 ± 344 กรัม INSURE ไม่สำเร็จ 26 คน INSURE สำเร็จ 133 คน นำเข้าสู่การวิเคราะห์ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Flow chart ของผู้ป่วยในการศึกษา

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของข้อมูล (baseline characteristics)

Variables	INSURE-failure	INSURE-success	OR	p value	AuROC
	26 (16.3%)	133 (83.7%)			
Demographics infants					
Male sex, N (%)	15 (57.7)	11 (42.3)	1.12	0.793	0.51 (0.41-0.62)
GA, mean (SD)	29.2 (1.9)	31.6 (1.8)	0.52	<0.001	0.18 (0.08-0.28)
BW, g, mean (SD)	1211 (387)	1589 (300)	0.99	<0.001	0.21 (0.09-0.33)
Apgar score at 1 minute, mean (SD)	6.2 (2.5)	7.5 (1.4)	0.72	0.003	0.37 (0.25-0.49)
Apgar score at 5 minute, mean (SD)	7.5 (2.0)	8.6 (1.2)	0.67	0.003	0.34 (0.23-0.45)
Demographics mother					
Maternal age, year, mean (SD)	30.5 (6.0)	29.7 (7.4)	1.01	0.647	0.53 (0.42-0.64)
Cesarean delivery, N (%)	18 (69.2)	93 (69.9)	0.93	0.855	0.50 (0.40-0.60)
Primiparous	7 (26.9)	39 (29.3)	1.12	0.805	0.51 (0.42-0.61)
Twin , N (%)	2 (7.7)	31 (23.3)	0.27	0.090	0.42 (0.36-0.49)
ANC, N (%)	24 (92.3)	128 (96.2)	2.13	0.381	0.52 (0.46-0.57)
Antenatal steroid use, N (%)					
None or any dose, Complete dose	13(50), 13(50)	91 (68.4), 42 (31.6)	2.16	0..075	0.59 (0.48-0.69)
Premature rupture of membrane (PROM), N(%)	5 (19.2)	14 (10.5)	2.02	0.218	0.54 (0.46-0.63)
Pregnancy induce hypertension, N (%)	8 (30.7)	21 (15.8)	2.37	0.076	0.58 (0.48-0.67)
Gestational diabestes mellitus, N (%)	4 (15.4)	20 (15.0)	1.03	0.964	0.50 (0.42-0.58)
Pre-extubation					
Severe RDS, N (%)	9 (34.6)	9 (6.8)	7.29	<0.001	0.64 (0.54-0.73)
Ventilator mode			0.73	0.299	0.44 (0.33-0.55)
HFOV, no. (%)	6 (23.0)	22 (16.5)			
CMV, no. (%)	13 (54.2)	63 (47.3)			

Pre-extubation					
Non-invasive ventilator, N (%)	7 (25)	48 (36.0)			
FiO2, mean (SD)	42.0 (13.9)	40.1 (13.2)	1.01	0.507	0.54 (0.42-0.66)
Hemoglobin, mean (SD)	15.6 (2.2)	16.4 (2.3)	0.82	0.063	0.38 (0.27-0.49)
pH, mean (SD)	7.31 (0.1)	7.33 (0.1)	0.81	0.493	0.48 (0.36-0.59)
pCO2, mmHg, mean (SD)	45.7 (15.4)	44.4 (12.0)	1.00	0.806	0.54 (0.40-0.67)
Aminophylline prophylaxis, N (%)	6 (66.7)	3 (33.3)	13.00	0.001	0.60 (0.52-0.69)
Post-extubation					
Non-invasive mode			0.49	0.018	0.36 (0.26-0.46)
Nasal-HFOV	6 (23.1)	22 (16.5)			
nCPAP	13 (50.0)	63 (47.4)			

Variables	INSURE-failure	INSURE-success	OR	p value	AuROC
	26 (16.3%)	133 (83.7%)			
HFNC	7 (26.9)	48 (36.1)			
FiO2, %, mean (SD)	31.9 (9.7)	35.5 (10.3)	0.95	0.110	0.37 (0.26-0.49)
pH, mean (SD)	7.37 (0.1)	7.36 (0.1)	23.98	0.289	0.55 (0.41-0.69)
pCo2, mmHg, mean (SD)	38 (15.4)	42.3 (8.8)	0.96	0.053	0.37 (0.22-0.51)
Ventilator days, mean (SD)	6.3 (8.6)	0.17 (1.7)	4.71	<0.001	0.95 (0.89-1.00)
Non-invasive ventilator days, mean (SD)	16.8 (16.4)	5.9 (6.5)	1.09	<0.001	0.72 (0.59-0.85)
Oxygen use days, mean (SD)	35.5 (25.8)	13.3 (14.9)	1.05	<0.001	0.77 (0.67-0.88)

GA, gestational age; SD, standard deviation; BW, birth weight; ANC, antenatal care; RDS, respiratory distress syndrome; HFOV, high frequency ventilation; CMV, conventional mechanical ventilation; FiO_2, fraction of inspired oxygen; pCo_2, partial pressure of carbon dioxide.

อุบัติการณ์การเกิด INSURE ไม่สำเร็จ อยู่ที่ร้อยละ 16.3 ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของทารกเปรียบเทียบทารกกลุ่ม INSURE ไม่สำเร็จ มีอายุครรภ์แรกเกิดและน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า กลุ่ม INSURE สำเร็จ (mean ± SD เป็น 29.2 ± 1.9 เทียบกับ 31.6 ± 1.8 สัปดาห์, p <0.001) และ (1,211 ± 387 เทียบกับ 1,589 ± 300 กรัม, p <0.001) สัดส่วนของเพศไม่แตกต่างกัน คะแนน APGAR ที่ 1 และ5 นาทีกลุ่ม INSURE ไม่สำเร็จมีคะแนนน้อยกว่า (6.2 ± 2.5 เทียบกับ 7.5 ± 1.4, p = 0.003) และ (7.5 ± 2.0 เทียบกับ 8.6 ± 1.2, p = 0.003)

ความรุนแรงของ RDS พบว่าในกลุ่ม INSURE ไม่สำเร็จรุนแรงกว่า (ร้อยละ 34.6 เทียบกับร้อยละ 6.8, p <0.001) เครื่องช่วยหายใจก่อนและหลังถอดท่อช่วยหายใจ ปริมาณการใช้ออกซิเจน ผลเลือด (blood gas) พบว่าไม่แตกต่างกันพบว่าระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบรุกราน (6.3 ± 8.6 วัน เทียบกับ 0.17 ± 1.7 วัน, p <0.001) เครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน (16.8 ± 16.4 วัน เทียบกับ 5.9 ± 6 วัน, p <0.001) และการใช้ออกซิเจนทั้งหมด (35.5 ± 25.8 วันเทียบกับ 13.3 ± 14.9 วัน, p <0.001) ในกลุ่ม INSURE ไม่สำเร็จมากกว่ากลุ่มที่ INSURE สำเร็จ

ตารางที่ 2 Multivariable clinical predictors ที่ดีที่สุด 95% CI, logistic regression beta coefficient (β) and assigned item score

Predictors	OR	95% CI	p value	β	Score
Birth weight (g)					
<1,000	3.6	1.24-6.04	0.003	2.98	31.5
1,001-1,250	1.2	-0.07-2.48	0.065	1.85	10.5
>1,251	1.0	reference	-	-	0
Gestational age (weeks)					
<30	1.4	-0.09-3.01	0.066	1.84	12.5
30.1-32	0.5	-1.12-2.20	0.524	0.64	4.5
>32.1	1.0	reference	-	-	0
Apgar score 1 min					
<3	1.4	-1.07-4.01	0.257	1.13	12.5
4-5	0.11	-1.49-1.72	0.888	0.14	1
>6	1.0	reference	-	-	0
RDS severity					
severe	2.1	0.75-3.46	0.002	3.05	18
moderate	1.0	reference	-	-	0

OR, odds ratio; CI, confidence interval; RDS, respiratory distress syndrome

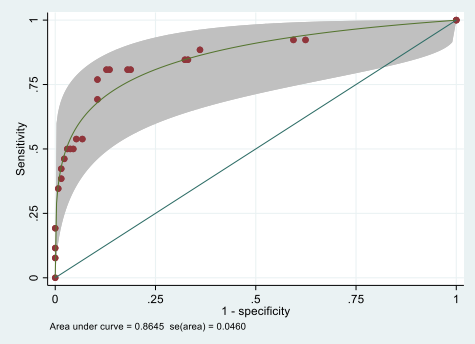
การสร้างสมการตรวจสอบความถูกต้อง

ห้าตัวแปร ที่พบว่ามีความสัมพันธ์เพิ่มโอกาส INSURE ไม่สำเร็จ คือ น้ำหนักตัวทารกแรกเกิด อายุครรภ์ คะแนน APGAR ที่ 1 และ 5 นาที ระดับความรุนแรงของ RDS ซึ่งทั้งหมดมีค่า p value น้อยกว่า 0.05 สำหรับคำแนน APGAR เลือกวิเคราะห์ต่อเฉพาะที่ 1 นาที เนื่องจากค่าไม่ต่างกันมาก ทดสอบ collinearity พบว่าทั้ง 4 ตัวแปรไม่มีความสัมพันธ์กัน

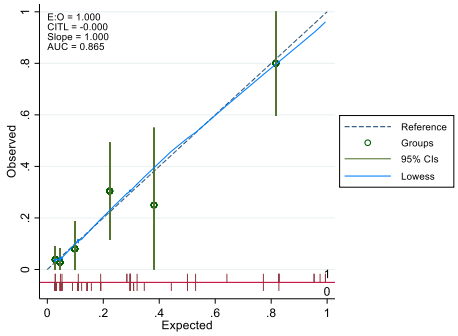
แต่ละตัวแปรถูกแบ่งกลุ่มย่อย น้ำหนักตัวแรกเกิดแบ่ง 3 กลุ่ม 1) น้ำหนักตัวแรกเกิด <1,000 กรัม 2) 1,001-1250 กรัม 3) มากกว่า 1,251 กรัม อายุครรภ์แบ่ง 3 กลุ่ม 1) น้อยกว่า 30 สัปดาห์ 2) 30.1-32 สัปดาห์ 3)มากกว่า 32.1 สัปดาห์ คะแนน APGAR ที่ 1 นาที แบ่ง 3 กลุ่ม 1) น้อยกว่า 3 2) 4 ถึง 5 3) มากกว่า 6 ความรุนแรง RDS แบ่งเป็นรุนแรงปานกลาง กับรุนแรงมาก แบ่งตามการรายงานก่อนหน้า[6]

สร้างค่าคะแนนโดยใช้ logistic regression coefficient ของแต่ละตัวแปรหารด้วยค่า logistic regression coefficient ที่มีค่าต่ำสุด ดังนี้ น้ำหนักตัวแรกเกิด น้อยกว่า 1,000 กรัม ให้ 31.5 คะแนน น้ำหนัก 1,001-1250 กรัม 10.5 คะแนน และ มากกว่า 1,251 กรัม 0 คะแนน อายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์ ให้ 12.5 คะแนน 30.1-32 สัปดาห์ 4.5 คะแนน และ มากกว่า 32.1 สัปดาห์ 0 คะแนน คะแนน APGAR ที่ 1 นาที น้อยกว่า 3 ให้ 12.5 คะแนน 4 ถึง 5 1 คะแนน และมากกว่า 6 0 คะแนน ความรุนแรง RDS ถ้า severe ให้ 18 moderate ให้ 0 คะแนน รวมเป็น INSUREscore (ตารางที่ 2)

INSUREscore มีคะแนนน้อยที่สุดคือ 0 มากสุด 74.5 คะแนน



รูปที่ 2 เปรียบเทียบ area under receiver operating characteristic curve (AuROC) ระหว่าง INSUREscore และ observe risk



รูปที่ 3 pmcalplot ของ INSUREscore predicted risk และ observed risk of INSURE failure case

คะแนนสามารถทำนายโอกาส INSURE ไม่สำเร็จได้อย่างดีคือ AuROC เท่ากับ 0.86, 95%CI (0.77-0.96) (รูปที่ 2) Hosmer-Lemeshow goodness of fit ดีมีการทำนายไม่ต่างจากค่าจริง คือค่า p value ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ 0.941 คำนวณ internal validation ของ INSUREscore กับข้อมูลที่แตกต่างไปจากข้อมูลปัจจุบันว่าได้หรือไม่ ด้วยข้อมูลจำลองจากข้อมูลเดิม (boot-strapped) 100 ครั้ง ค่าที่ได้เป็นที่น่ายอมรับ (AuRoc = 0.87, 95%CI: 0.77-1.01) คะแนนทำนายความแม่นยำด้วย pmcalplot of INSUREscore เทียบกับ observe risk (รูปที่ 3)

ตารางที่ 3 ตารางเปรียบเทียบระหว่างคะแนนสูงและต่ำ

Probability categories	Score (0-74.5)	INSURE failure (n=26)		INSURE success (n=133)		LHR+	95%CI	p value
		n	%	n	%			
Low	≤16	5	19.2	116	87.2	0.22	0.06, 0.61	<0.001
High	>16	21	80.8	17	12.8	6.32	2.73. 14.57	<0.001
Mean±SD		32.3	20.0	7.2	9.0			

LHR, likelihood ratio.

INSUREscore จัดกลุ่มคะแนนที่ 16 คะแนน กลุ่มที่คะแนนมากกว่า 16 เป็นกลุ่ม high risk มีโอกาส INSURE ไม่สำเร็จมากกว่าคะแนนโดยภาพรวม 6 เท่า (LHR+ = 6.32, 95%CI: 2.73-14.57, p <0.001) ความไว (sensitivity) ร้อยละ 80.8 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 87.2 (ตารางที่ 3)

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ศึกษาลักษณะพื้นฐานของทารกและประวัติการตั้งครรภ์ของมารดา และparameter ventilator และ blood gas ในการทำนายโอกาส INSURE ไม่สำเร็จ ผลการศึกษานี้พบว่า อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด คะแนน APGAR ที่ 1 และ 5 นาที ความรุนแรงของ RDS เพิ่มความเสี่ยงที่ INSURE ไม่สำเร็จ สมการการทำนายโอกาส INSURE ไม่สำเร็จที่มีตัวแปร 4 ตัว ให้ค่าการจำแนกที่ดี มีค่า calibration internal validation ที่ดีและค่าความไวและความจำเพาะที่คะแนน 16 เท่ากับร้อยละ 80.8 และร้อยละ 87.2 ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าINSURE ไม่สำเร็จสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนสำคัญ ได้แก่ ภาวะการติดเชื้อ ภาวะปอดอักเสบเรื้อรังและอัตราการเสียชีวิต ที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษานี้พบว่า อายุครรภ์น้อยสัมพันธ์กับ INSURE ที่ไม่สำเร็จ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้เป็นส่วนใหญ่[2,4,7,9,12-16] แต่มีบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[6] ซึ่งอาจเกิดจากอายุครรภ์ของ 2กลุ่มที่เปรียบเทียบไม่ได้แตกต่างกันมาก ความสัมพันธ์ระหว่างอายุครรภ์กับ INSURE ที่ไม่สำเร็จ อธิบายจาก ทารกอายุครรภ์น้อย ความไม่สมบูรณ์ของปอด ปริมาณของ surfactant[1] การตอบสนองของสมองและ chemoreceptor ต่อภาวะการหยุดหายใจ[17]

น้ำหนักแรกเกิด พบว่าน้ำหนักแรกเกิดยิ่งน้อย เพิ่มความเสี่ยงต่อ INSURE ไม่สำเร็จ สอดคล้องกับวิจัยก่อนหน้า[2,4,6,9,12] ซึ่งอธิบายความสัมพันธ์กับ INSURE ไม่สำเร็จ เหมือนอายุครรภ์ คือจากความไม่สมบูรณ์ของร่างกาย

คะแนน APGAR ที่ 1 และ 5 ที่ลดลงเพิ่มความเสี่ยงต่อ INSURE ไม่สำเร็จ ในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า[9] อธิบายคะแนน APGAR ที่น้อย บ่งบอกถึงภาวะการขาดออกซิเจนในทุกส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย สมอง ปอด การที่เลือดเป็นกรด การตื่นตัวของทารกที่อาจลดลง[18]

และความรุนแรงของ RDS ที่มาก พิจารณาจากภาพรังสีทรวงอก การศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้าพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อ INSURE ไม่สำเร็จ[7,8,14] ซึ่งหากรุนแรง การขาด surfactant ยิ่งมาก ทารกบางรายจำเป็นต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบรุกรานต่อ หรือได้รับ surfactant เพิ่มเติม

ลักษณะของเครื่องช่วยหายใจ ปริมาณออกซิเจน ค่าความเป็นกรดในเลือดความเข้มข้นเลือด ก่อนถอดท่อช่วยหายใจ[6,7,13,19] ในการศึกษานี้ไม่มีผลต่อ INSURE ไม่สำเร็จ แตกต่างจากบางการศึกษาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อ INSURE ไม่สำเร็จซึ่งอาจเกิดจากทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกันน้อย

ปัจจัยอื่น ๆ เช่นภาวะแทรกซ้อนของมารดาขณะตั้งครรภ์ เช่น ภาวะความดันสูง เบาหวาน การได้รับ dexamethasone ไม่มีผลเพิ่ม INSURE ไม่สำเร็จในการศึกษานี้

INSUREscore มีความไวและเฉพาะสำหรับทำนาย INSURE ไม่สำเร็จซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้จะเป็นการศึกษา extubation failure scoreซึ่ งใช้ตัวแปร ดังนี้ 5-min Apgar score, early-onset sepsis, hemoglobin before extubation, pH before extubation และ caffeine administration ในทารกเกิดก่อนกำหนด ซึ่งลักษณะทารกที่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถนำมาใช้เปรียบเทียบได้[20]

บทสรุป

ผลการศึกษานี้พบว่า อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด คะแนน APGAR ที่ 1 และ 5 นาที ความรุนแรงของ RDS เพิ่มความเสี่ยงที่ INSURE ไม่สำเร็จ สมการการทำนายโอกาส INSURE ไม่สำเร็จที่มีตัวแปร 4 ตัว ให้ค่าการจำแนกที่ดี มีค่า calibration internal validation ที่ดีและค่าความไวและความจำเพาะที่คะแนน 16 เท่ากับร้อยละ 80.8 และร้อยละ 87.2 ตามลำดับสามารถนำ INSUREscore ร่วมพิจารณาในการเลือกวิธีการดูแลรักษาทารกที่มีปัญหา RDS ได้อย่างเหมาะสมเช่นหากคะแนน INSURE มากกว่า 16 ควรหลีกเลี่ยงวิธี INSURE เนื่องจากมีโอกาสไม่สำเร็จเมื่อเทียบกับกลุ่มคะแนนน้อย มากกว่า 6 เท่า

ข้อจำกัดของการศึกษา คือการศึกษาที่เป็นแบบย้อนหลัง และจำนวนกลุ่มประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อย และเป็นการศึกษาในสถานที่เดียว ซึ่งอาจไม่เหมาะกับบริบทของโรงพยาบาลอื่น จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ภาควิชาระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก ศูนย์วิจัยคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์รังสิต ดร.พญ.ภาสุรี แสงศุภวานิช สาขากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ รศ.พญ.ปารมี ทองสุกใส สาขาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เอกสารอ้างอิง

1. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress dyndrome: 2022 update. Neonatology. 2023;120:3-23.
2. Naseh A, Yekta BG. INSURE method (intubation surfactant extubation) in early and late premature neonates with respiratory distress: factors affecting the outcome and survival rate. Turk J Pediatr. 2014;56:232-7.
3. Nayeri FS, Esmaeilnia Shirvani T, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, Moghimpour Bijani F. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge. Acta Med Iran. 2014;52:596-600.
4. Najafian B, Saburi A, Fakhraei SH, Afjeh A, Eghbal F, Noroozian R. Predicting factor of INSURE failure in low birth weight neonates with RDS. Iran J Neonatol. 2015;5:30-4.
5. Mandhari HA, Al Riyami B, Khan A, Nonoyama M, Rizvi SGA. Risk factors of extubation failure in intubated preterm infants at a tertiary care hospital in Oman. Sultan Qaboos Univ Med J. 2022;22:247-52.

6. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful intubation surfactant extubation procedure: A cohort study. BMC Pediatr. 2014;14:155.
7. Cherif A, Hachani C, Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. Am J Perinatol. 2008;25:647-52.
8. Dani C, Corsini I, Bertini G, Fontanelli G, Pratesi S, Rubaltelli FF. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23:1024-29.
9. Ognean ML, Stoicescu SM, Boanta O, Nastase L, Gliga C, Cucerea M. Intubation surfactant: extubation on continuous positive pressure ventilation. J Crit Care Med. 2016;2:73-9.
10. Park SJ, Bae MH, Jeong MH, Jeong SH, Lee N, Byun SY, et al. Risk factors and clinical outcomes of extubation failure in very early preterm infants. BMC Pediatr. 2023;23:36.
11. Li T, Jiang H, Liu DY, Li XH. Risk factors for the failure of the INSURE method in very preterm infants with respiratory distress syndrome. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2014;16:610-3.
12. De Bisschop B, Derriks F, Cools F. Early predictors for Intubation surfactant extubation failure in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: A systematic review. Neonatology. 2020;117:33-45.
13. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation surfactant extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. Early Hum Dev. 2012;88:S3-4.
14. Azzabi O, Selmi I, Bellali H, Siala N, Dridi Y, Fetni I, et al. Intubation surfactant extubation Strategy in a medical resource-limited department: A prospective study. J Trop Pediatr. 2016;62:169-70.
15. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Pierantoni L, Guglielmi M, Faldella G. Role of bilevel positive airway pressure in the management of preterm newborns who have received surfactant. Acta Paediatr. 2010;99:1807-11.
16. He F, Wu D, Sun Y, Lin Y, Wen X, Cheng ASK. Predictors of extubation outcomes among extremely and very preterm infants: a retrospective cohort study. J Pediatr. 2022;98:648-54.
17. Koons A, Hegyi T, Mehta R, Hiatt M, Weinberger B. Cerebral vascular responses to changes in carbon dioxide tension in term and preterm infants with apnea. Biol Neonate. 2003;84:115-8.
18. Derrick M, Luo NL, Bregman JC, Jilling T, Ji X, Fisher K, et al. Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: A model for human cerebral palsy? J Neurosci. 2004;24:24-34.
19. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <2 9 weeks gestational age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:343-7.
20. Cheng Z, Dong Z, Zhao Q, Zhang J, Han S, Gong J, et al. A prediction model of extubation failure risk in preterm infants. Front Pediatr. 2021;9:693320.