

การรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัว 1250 กรัม หรือน้อยกว่าด้วยสารลดแรงตึงผิวที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์* ปราโมทย์ ไพรสวรรณา*
สันติ ปุณณะหิตานนท์* สุวิมล สรรพวัฒน์*

Thaithumyanon P, Praisuwanna P, Punnahitananda S, Sanpawat S. Surfactant therapy in preterm infants weighing 1250 grams or less at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Chula Med J 2000 Sep; 44(9): 725 - 34

Objectives : To evaluate the effectiveness of surfactant replacement therapy on mortality and morbidity rates in the preterm infants ≤ 1250 grams with severe Idiopathic Respiratory Distress Syndrome (IRDS).

Methods : All clinical data from premature infants weighing 500-1250 grams admitting to the NICU from January 1995 to December 1998 were analyzed. Neonates who developed IRDS and required immediate postpartum mechanical ventilation were designated as infants with severe IRDS. Exogenous surfactant preparations (Alveofact® Exosurf neonatal® and Survanta®) were given to the infants only when these drugs were available and according to the attending physicians' decisions. A conventional intermittent ventilation mode was used through out the study period. Evidence of pneumonia, pneumothorax, broncho-pulmonary dysplasia (BPD), intraventricular hemorrhage (IVH) and retinopathy of prematurity (ROP) were defined as morbidity.

Results : During the study period, there were 216 eligible infants. IRDS was diagnosed in 109 infants (50.5 %). Ninety eight had severe IRDS and 41 of them (group 1) received exogenous surfactant treatment. Six (14.6 %), 8 (19.5 %)

and 27 (65.9%) infants were classified as non-responders, partial responders and good responders respectively. In comparison with the other 57 infants (group 2) who did not receive surfactant treatment, it was shown that both groups of infants had similar characteristic data in terms of mean \pm SD of gestational age, birth weight, 5 minute Apgar score and the proportion of male to female infants. There was no statistical difference of the mortality rate (41.5% vs 28.1% $p > 0.05$). However, 4/17 demised infants in group 1 died shortly after surfactant replacement therapy due to delay treatment (8 - 20 hours of age). The prevalence of BPD, PDA, pneumonia, pneumothorax, ROP of grade II or more and IVH were not statistical different between the two groups. IVH of 7 out of 16 infants (43.7%) in group 2 were grade III and IV where as the IVH occurring in all 9 infants of group 1 were only grade I and II.

Conclusion : This study demonstrated that premature infants weighing \leq 1250 grams were at high risk of developing severe IRDS. Surfactant replacement therapy did not alter the survival or morbidity rate except for decreasing the severity of IVH.

Reprint request : Thaithumyanon P, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 16, 2000.

พิมลรัตน์ ไทธรรมยานนท์, ปราโมทย์ ไพรสุวรรณ, สันติ ปุณณะนิตานนท์, สุวิมล สรรพวัฒน์.
การรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัว 1250 กรัม หรือน้อยกว่าด้วยสารลดแรงตึงผิวที่
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2543 ก.ย; 44(9): 725 - 34

ทำการศึกษาผลของการให้สารลดแรงตึงผิว (Exogenous surfactant) ในการรักษาภาวะปอด
ไม่สมบรูณ์ในทารกเกิดก่อนกำหนด (Idiopathic Respiratory Distress Syndrome หรือ IRDS) น้ำหนัก
ตัวระหว่าง 500 - 1250 กรัม ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม 2538 ถึง ธันวาคม 2541
พบว่า จากจำนวนทารกทั้งสิ้น 216 ราย มีทารกป่วยเป็น IRDS 109 ราย (50.5 %) 98 ราย มีอาการ
รุนแรงต้องช่วยหายใจทันทีหลังคลอดในจำนวนนี้ 41 ราย (41.8 %) ได้รับสารลดแรงตึงผิว จัดเป็น
ทารกกลุ่ม 1. สารที่ให้ใช้เป็นยาชื่อ Alveofact®, Exosurf neonatal® และ Survanta® ทารก 6 ราย
(14.6 %) อาการไม่ดีขึ้น (non-responders) 8 ราย (19.5 %) ต้องการยามากกว่า 1 ครั้ง (partial
responders) และ 27 ราย (65.9 %) อาการดีขึ้นทันที (responders) หลังได้รับยาเพียงครั้งเดียว ทารก
อีก 57 ราย ที่ไม่ได้รับยาเนื่องจากไม่มียาให้หรือแพทย์ผู้รักษาไม่สั่งให้จัดเป็นกลุ่ม 2 ทารกทุกคนได้รับการ
ช่วยหายใจแบบ conventional mechanical ventilation

เมื่อเปรียบเทียบผลของการให้ยานี้พบว่าลักษณะทั่วไปของทารกทั้ง 2 กลุ่ม หมายถึง อายุครรภ์
น้ำหนักแรกเกิด คะแนน Apgar ที่ 5 นาที และสัดส่วนของจำนวนเด็กผู้ชายต่อเด็กผู้หญิงไม่แตกต่างกัน
ทางสถิติ อัตราตายในทารกกลุ่ม 1 และกลุ่ม 2 เท่ากับ 41.5 % และ 28.1 % ตามลำดับ ซึ่งไม่มี
ความแตกต่างกันทางสถิติ, ($p > 0.05$) แต่ทารก 4/17 ราย ในกลุ่ม 1 ที่เสียชีวิตนั้น ได้รับยาซ้ำเกินไป
(อายุ 8 - 20 ชม.) เมื่ออาการรุนแรงมาก อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน bronchopulmonary dysplasia,
patent ductus arteriosus ปอดบวม ลมรั่วในช่องปอด retinopathy of prematurity และเลือดออกใน
ช่องสมอง (intraventricular hemorrhage) ก็ไม่แตกต่างกันทางสถิติเช่นกัน แต่ทารก 7 รายใน 16 ราย
(43.7 %) ที่มีเลือดออกในสมองในกลุ่ม 2 มีความรุนแรงเป็น grade 3 และ 4 ส่วนเลือดออกในสมอง
ทารกกลุ่ม 1 ที่มีจำนวน 9 ราย นั้นเป็นเพียง grade 1 และ 2 เท่านั้น

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าทารกน้ำหนักแรกเกิด ≤ 1250 กรัมมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด IRDS
และส่วนใหญ่มีอาการรุนแรง การรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิวสามารถช่วยให้อาการดีขึ้นทันที และเกิด
ปัญหาเลือดออกในช่องสมองไม่รุนแรงเท่ากับการที่ไม่ได้รับสารนี้ แต่อัตราตายและอัตราการเกิดภาวะ
แทรกซ้อนต่าง ๆ ของทารกกลุ่มได้และไม่ได้รับสารนี้ไม่แตกต่างกัน

มีการศึกษามากมายในต่างประเทศที่แสดงให้เห็นว่า การใช้สารลดแรงตึงผิว (Exogenous surfactant) รักษาภาวะปอดไม่สมบูรณ์ (Idiopathic Respiratory Distress Syndrome หรือ IRDS) ในทารกเกิดก่อนกำหนด ได้ผลดี สามารถทำให้อาการหายใจลำบากดีขึ้น ทารกต้องการออกซิเจนและการช่วยหายใจน้อยลง โดยใช้เครื่องช่วยหายใจด้วยความดันน้อยลง (mean airway pressure และ peak inspiratory pressure ลดลง) ยังผลให้อุบัติการณ์เกิดลมรั่วในปอด (pneumothorax หรือ pulmonary interstitial emphysema) ลดลง และสามารถลดอัตราการตายได้ประมาณร้อยละ 40⁽¹⁻⁶⁾ ในประเทศพัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น เป็นต้น แพทย์จะให้สารลดแรงตึงผิวแก่ทารกป่วยด้วยภาวะ IRDS ทุกคนที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจที่มีอายุครรภ์ 24 - 32 สัปดาห์ หรือมีน้ำหนักตัวระหว่าง 600 - 1750 กรัม (Rescue treatment) ซึ่งนับเป็นมาตรฐานอย่างหนึ่งของการรักษา และจะใช้สารนี้เพื่อเป็นการป้องกันโรค (prophylactic treatment) โดยให้สารนี้แก่ทารกเกิดก่อนกำหนด อายุครรภ์ 23 - 29 สัปดาห์ หรือน้ำหนักตัว 500-1250 กรัม ทุกคนเมื่อแรกเกิดทันที ซึ่งปรากฏว่าสามารถลดความรุนแรงของภาวะ IRDS ได้ และได้ผลดีกว่าการให้แบบรักษา (Rescue treatment)⁽⁷⁾ ในสหรัฐอเมริกา Maniscalco และคณะ⁽⁸⁾ แสดงให้เห็นว่าการให้สารลดแรงตึงผิวรักษาภาวะ IRDS สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาลได้ประมาณ \$18,500 ต่อคน Shennan และคณะ⁽⁹⁾ รายงาน การใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อป้องกันโรคสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายประมาณ \$10,000 ต่อคน สำหรับการให้สารลดแรงตึงผิวในประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศกำลังพัฒนา น่าจะมีขีดจำกัด เพราะว่าสารนี้เป็นยานำเข้าจากต่างประเทศมีราคาแพงมาก เมื่อเทียบกับรายได้เฉลี่ยของประชากรในประเทศและการใช้นี้อย่างเดียวไม่สามารถแก้ไขปัญหาทั้งหมดได้ จำเป็นต้องมีการดูแลรักษาอื่น ๆ ที่ได้มาตรฐานร่วมด้วย จึงจะให้ผลคุ้มค่า

การใช้สารนี้เพื่อการรักษา น่าจะเหมาะสมกว่าการใช้เพื่อป้องกัน เนื่องจากภาวะ IRDS อย่างรุนแรงมิได้เกิดขึ้นกับทารกน้ำหนักน้อยเหล่านี้ทุกคน อย่างไรก็ตาม แม้

ว่าจะสามารถช่วยทารกเหล่านี้ให้รอดตายจากภาวะ IRDS ด้วยสารลดแรงตึงผิว ภาวะแทรกซ้อนบางอย่างที่เกี่ยวข้องอาจป้องกันไม่ได้หรือเกิดมากขึ้น ถ้าประสิทธิภาพการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนด ด้านอื่น ๆ ยังไม่มีความพร้อม ผู้รายงานจึงได้ทำการศึกษามูลของการให้สารลดแรงตึงผิวรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัว ≤ 1250 กรัมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลที่มีความพร้อมในการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้มาตรฐานแห่งหนึ่งสำหรับประเทศไทย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อแสดงผลการใช้สารลดแรงตึงผิว ในทารกน้ำหนักน้อยกลุ่มนี้ที่ป่วยเป็น IRDS อย่างรุนแรง และเปรียบเทียบอัตราการตาย อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นขณะอยู่โรงพยาบาลของทารกกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิวที่มีอายุครรภ์ น้ำหนักตัวและความรุนแรงของภาวะ IRDS ในเกณฑ์เดียวกัน

วิธีการ

ทำการศึกษาในทารกเกิดมีชีพทุกรายที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิด 500 -1250 กรัม ที่หน่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม 2538 ถึง ธันวาคม 2541 ทารกได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IRDS จากอาการตรวจพบทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีปอดที่เข้าได้กับภาวะ IRDS ทารกที่มีอาการรุนแรงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจทันทีหลังเกิด จัดเป็นทารกที่เป็น IRDS อย่างรุนแรง ถ้าแพทย์ที่ดูแลเห็นสมควรต้องให้การรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว และมีสารนี้ในหน่วยทารกแรกเกิดในขณะนั้น ทารกคนนั้นก็จะได้รับสารนี้ จัดเป็นทารก กลุ่มที่ 1 ส่วนทารกที่มีอาการรุนแรงเช่นกันและไม่ได้รับสารนี้ยังคงได้รับการรักษาอื่น ๆ เช่นเดียวกับทารกในกลุ่มที่ 1 จะถูกจัดให้เป็นทารกกลุ่ม 2 สารลดแรงตึงผิวที่ใช้มีชนิดต่าง ๆ ได้แก่ Alveofact®, Exosurf neonatal® และ Survanta® ทารกคนใดจะได้รับสารชนิดใดขึ้นกับความพร้อมของสารนั้น ๆ โดยการพ่นสารนี้เข้าปอดผ่านทาง endotracheal tube ด้วยวิธีการและขนาดยาตามที่บริษัทยาแนะนำ ภายในระยะเวลา 6 -12 ชั่วโมงหลังให้สารลดแรงตึงผิว ถ้าทารก

อาการไม่ดีขึ้น จัดเป็นพวกที่ใช้ไม่ได้ผล (non responders) ถ้าอาการดีขึ้นในระยะแรกแล้วเลวลงอีกต้องให้สารนี้อีกครั้งหนึ่งจึงจะดีขึ้นจัดเป็นพวกที่ใช้ได้ผลบ้าง (partial responders) ถ้าอาการดีขึ้นทันทีตลอดไปหลังให้สารนี้เพียงครั้งเดียว จัดเป็นพวกที่ใช้ได้ผล (responders) อาการที่ดีขึ้นได้แก่สามารถลดเปอร์เซ็นต์ออกซิเจนและการช่วยหายใจ และภาพถ่ายรังสีปอดดีขึ้น วินิจฉัยสาเหตุตายของทารกตามผลการตรวจพบทางคลินิกและ/หรือผลตรวจศพ วินิจฉัยภาวะแทรกซ้อน bronchopulmonary dysplasia (BPD) เมื่อทารกนั้นยังคงต้องการออกซิเจนมากกว่าปกติ หลังอายุภายหลังปฏิสนธิ (postconceptional age) 36 สัปดาห์หรือมีอาการทางคลินิกร่วมกับผลตรวจภาพถ่ายรังสีปอดที่เข้าได้กับภาวะ BPD ทารกส่วนใหญ่จะได้รับการตรวจสมองด้วยคลื่นความถี่สูงอย่างน้อย 1 ครั้ง เพื่อวินิจฉัยภาวะเลือดออกในช่องสมอง (intraventricular hemorrhage หรือ IVH) ยกเว้นทารกที่เสียชีวิตเร็วภายในอายุไม่กี่ชั่วโมง ทารกทุกคนที่รอดชีวิตจะได้รับการตรวจตา เพื่อวินิจฉัยภาวะ retinopathy of prematurity (ROP) อย่างน้อย 1 ครั้ง ก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ผลตรวจตาที่เป็น ROP stage II ขึ้นไปถือว่าเป็น ROP วินิจฉัย patent ductus arteriosus (PDA) ปอดบวม และลมรั่วในปอดด้วยอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีปอดและ echocardiography ในบางราย

เปรียบเทียบอัตราตาย อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน BPD PDA ROP ปอดบวม ลมรั่วในปอด เลือดออก

ในช่องสมองที่เกิดขึ้นในทารกกลุ่ม 1 และ 2 โดยใช้ Chi square test และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอายุครรภ์ น้ำหนักตัว คะแนน Apgar โดยใช้ Student's t-test ค่า $p < 0.05$ แสดงถึงความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ในระยะเวลา 4 ปี (มกราคม 2538 – ธันวาคม 2541) มีทารกน้ำหนักแรกเกิดระหว่าง 500 ถึง 1250 กรัม รับประทานในหน่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 216 ราย มีอายุครรภ์ระหว่าง 22-36 สัปดาห์ ทารกจำนวน 109 ราย (50.5 %) ได้รับการวินิจฉัยเป็น IRDS อุบัติการณ์เกิด IRDS แปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ ดังในตารางที่ 1, 2 ยกเว้นทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่า 750 กรัมหรืออายุครรภ์ต่ำกว่า 28 สัปดาห์ ทารกกลุ่มนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น IRDS น้อยกว่าที่ควรเป็นเนื่องจากส่วนใหญ่เป็นเด็กแท้ง เด็กที่ขาดออกซิเจนปริกำเนิดอย่างรุนแรง (severe perinatal asphyxia) ทารกเหล่านี้เสียชีวิตเร็วก่อนที่จะมีอาการทางคลินิกของภาวะ IRDS และไม่ได้รับการตรวจศพ

ทารก 98 รายในจำนวน 109 รายที่เป็น IRDS มีอาการรุนแรงต้องช่วยหายใจตั้งแต่แรกเกิด ในจำนวนนี้มี 41 ราย (41.8 %) ได้รับความลดแรงตึงผิว (กลุ่มที่ 1) อีก 57 ราย (58.2 %) ไม่ได้รับสารนี้ (กลุ่มที่ 2) ทารกกลุ่มที่ 1 มีอายุครรภ์เฉลี่ย \pm ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 28.4 ± 1.3 สัปดาห์ และน้ำหนักตัวเฉลี่ย \pm ความเบี่ยงเบน

ตารางที่ 1. อุบัติการณ์เกิด IRDS จำแนกตามอายุครรภ์

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	จำนวนทารกทั้งหมด	IRDS n (%)	ไม่ใช่ IRDS n (%)
< 28	54	24 (44.4)	30 (55.6)
28-29	71	54 (76.1)	17 (23.9)
30-31	61	27 (44.3)	34 (55.7)
≥ 32	30	4 (13.3)	26 (86.7)
ทั้งหมด	216	109 (50.5)	107 (49.5)

ตารางที่ 2. อุบัติการณ์เกิด IRDS จำแนกตามน้ำหนักแรกเกิด

น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)	จำนวนทารกทั้งหมด	IRDS n (%)	ไม่ใช่ IRDS n (%)
< 750	22	3 (13.6)	19 (86.4)
750-999	82	48 (58.5)	34 (41.5)
1000-1250	112	58 (51.8)	54 (48.2)
ทั้งหมด	216	109 (50.5)	107 (49.5)

มาตรฐาน เท่ากับ 1009 ± 171 กรัม ไม่แตกต่างกันทางสถิติกับกลุ่มที่ 2 ซึ่งมีค่า เท่ากับ 28.3 ± 1.9 สัปดาห์ และ 985 ± 143 กรัม ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยคะแนน Apgar ที่ 5 นาที สัดส่วนจำนวนเด็กผู้ชายต่อเด็กผู้หญิง และสัดส่วนทารกน้ำหนักตัวต่ำกว่าอายุครรภ์ (SGA) ของทารกทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นกันดังในตารางที่ 3 ผลของการใช้สารลดแรงตึงผิวปรากฏว่าทารก 6 ราย (14.6 %) อากาศไม่ดีขึ้นหลังได้รับสารนี้ (non responders) และทั้งหมดเสียชีวิตเร็ว ภายในอายุ 2 วัน 4 ใน 6 รายนี้ได้รับสารลดแรงตึงผิวซ้ำที่อายุ 8 - 20 ชั่วโมงขณะที่มีอาการรุนแรงมากขึ้น ใกล้จะเสียชีวิต อีก 2 ราย มีอาการช็อคคร่วมด้วย สาเหตุช็อคเกิดจากเสียเลือดและติดเชื้อ group B streptococcus อย่างละ 1 ราย ทารก 8 ราย (19.5 %) อากาศดีขึ้นในระยะแรกหลังจากได้รับสารลดแรงตึงผิวแต่จำเป็นต้องให้อีกครั้ง

หนึ่งภายในเวลา 6 - 12 ชั่วโมงต่อมา (partial responders) ทั้ง 8 ราย รอดชีวิตจากภาวะ IRDS ทารกกกลุ่ม 1 ที่เหลืออีกจำนวน 27 ราย (65.9 %) อากาศดีขึ้นทันทีหลังได้รับสารลดแรงตึงผิวเพียงครั้งเดียว (responders) อายุทารกเมื่อได้รับสารลดแรงตึงผิวมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายทารกที่เสียชีวิตได้รับสารนี้ช้ากว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p = 0.009$ (ค่าเฉลี่ยอายุที่ได้รับสารนี้ \pm ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 6.15 ± 4.68 ชั่วโมง และ 3.29 ± 1.76 ชั่วโมงตามลำดับ) ทารก 11 รายใน 35 รายนี้เสียชีวิตจากการติดเชื้อ 7 ราย เสียชีวิตจาก BPD 3 ราย และล้มลงตายหลังจากหายจากโรค IRDS 1 ราย ทารก 16 รายในกลุ่ม 2 เสียชีวิตจากภาวะ IRDS 8 ราย ติดเชื้อ 6 ราย และเลือดออกในช่องสมองอย่างรุนแรง (IVH grade III และ IV) 2 ราย (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบคุณสมบัติทารกป่วยด้วย IRDS อย่างรุนแรงระหว่างกลุ่มได้รับสารและไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิว

คุณสมบัติ	ทารกกลุ่มที่ 1 (ได้รับสารลดแรงตึงผิว)	ทารกกลุ่มที่ 2 (ไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิว)
	n = 41	n = 57
อายุครรภ์, $x \pm$ SD (สัปดาห์)	28.4 ± 1.3	28.3 ± 1.9
น้ำหนักแรกเกิด, $x \pm$ SD (กรัม)	1009 ± 171	985 ± 143
คะแนน Apgar ที่ 5 นาที, $x \pm$ SD	8.4 ± 5.3	7.5 ± 2.7
จำนวนทารกน้ำหนักตัวต่ำไม่สมอายุครรภ์ (SGA)	4	9
จำนวนเด็กผู้ชาย	26	21

* ค่า p ของทุกคุณสมบัติ > 0.05

ตารางที่ 4. สาเหตุของการเสียชีวิต

	ทารกกลุ่มที่ 1 (ได้รับสารลดแรงตึงผิว) n = 41	ทารกกลุ่มที่ 2 (ไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิว) n = 57
Shock	2	0
IRDS	4	8
Sepsis	7	6
BPD	3	0
IVH (gr. III, IV)	0	2
Milk aspiration	1	0
ทั้งหมด	17 (41.5 %)	16 (28 %)

เมื่อเปรียบเทียบอัตราตายและภาวะแทรกซ้อนในทารก 2 กลุ่มนี้ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติดังในตารางที่ 5 ยกเว้นความรุนแรงของ IVH ที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ 2 ซึ่งรุนแรงกว่ากลุ่ม 1 ทารก 7 ใน 16 รายของกลุ่ม 2 ที่เกิด IVH เป็น IVH grade III และ IV ส่วน IVH ที่เกิดขึ้น 9 รายในกลุ่ม 1 เป็นเพียง grade I และ II ซึ่งหายเป็นปกติเมื่อเด็กรอดชีวิต ไม่มีทารกรอดชีวิตรายใดเป็น ROP grade IV หรือตาบอด

เมื่อพิจารณาผลของการให้สเตอรอยด์ (Dexa-

methasone) ก่อนคลอดพบว่ามีเพียงมารดา 10 รายได้รับยานี้และคลอดทารก 13 ราย มารดาคนหนึ่งได้รับสเตอรอยด์ เพียงครั้งเดียวก่อนคลอดลูกแฝด 4 รายอายุครรภ์ 27 สัปดาห์ซึ่งทั้ง 4 รายป่วยเป็น IRDS อย่างรุนแรงจากจำนวนทารก 13 ราย ที่ได้รับสเตอรอยด์ก่อนคลอดมีอายุครรภ์ระหว่าง 27 - 31 สัปดาห์ 6 รายป่วยเป็น IRDS รุนแรง ซึ่ง 3 ราย เสียชีวิต 3 ราย ไม่เป็น IRDS และเป็น IRDS อย่างไม่รุนแรง 4 ราย ทั้ง 7 รายนี้รอดชีวิตโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน

ตารางที่ 5. เปรียบเทียบอัตราตายและการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทารกป่วยด้วย IRDS อย่างรุนแรงระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิว

	ทารกกลุ่มที่ 1 (ได้รับสารลดแรงตึงผิว) n = 41	ทารกกลุ่มที่ 2 (ไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิว) n = 57
Morbidity		
BPD	16	12
PDA	21	21
Pneumonia	33	36
Pneumothorax	4	4
ROP (grade II-III)	5	13
IVH	9	16
Mortality		
	17	16

ค่า p > 0.05 ของการเปรียบเทียบทุกชนิด

วิจารณ์

อุบัติการณ์เกิด IRDS ในทารกน้ำหนักตัว ≤ 1250 กรัม ในการศึกษาที่สูงถึงประมาณร้อยละ 50.5 ทารกยิ่งอายุครรภ์น้อยก็ยิ่งเสี่ยงต่อการเกิด IRDS ยกเว้นพวกที่มีอายุครรภ์อ่อนมาก ๆ (ต่ำกว่า 28 สัปดาห์) และ/หรือมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 750 กรัม ซึ่งมักจะเสียชีวิตเร็วหลังคลอด ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IRDS เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นเด็กแห้งหรือขาดออกซิเจนปริกำเนิดอย่างรุนแรง (severe perinatal asphyxia) โดยยังไม่มีอาการแสดงทางคลินิก และไม่มีการตรวจความสมบูรณ์ของสารลดแรงตึงผิวในปอดทารกเหล่านี้ก่อนเสียชีวิต อุบัติการณ์ที่แท้จริงจึงน่าจะสูงกว่านี้ การที่อุบัติการณ์ IRDS สูงนี้อาจเนื่องจากการให้ สเตอรอยด์ก่อนคลอดน้อยมากซึ่งมีเพียง 10 ราย (ประมาณ 6 % ของทารกทั้งหมด) จึงทำให้อุบัติการณ์ IRDS ในทารกเหล่านี้ยังคงสูงเหมือนเมื่อประมาณ 30 ปีก่อนของประเทศพัฒนาแล้ว⁽¹⁰⁾ และส่วนใหญ่ยังคงมีอาการรุนแรง ทารก 98 รายใน 109 รายที่เป็น IRDS (90 %) มีอาการรุนแรงจนต้องช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจ และมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 33.7 (33/98 ราย) ผู้รายงานเชื่อว่าสูติแพทย์สามารถช่วยลดอัตราการตายนี้ได้ด้วยการให้สเตอรอยด์ก่อนคลอดมากขึ้นและช่วยทำคลอดดีขึ้น ดังเช่นในประเทศพัฒนาแล้ว⁽¹¹⁾

แม้ว่าผลการศึกษาในรายงานนี้แสดงให้เห็นว่าการให้สารลดแรงตึงผิวไม่ช่วยลดอัตราการตายหรือการเกิดภาวะแทรกซ้อน แต่ทารกที่ได้รับสารลดแรงตึงผิวเร็วจะไม่เสียชีวิตจากภาวะ IRDS และมีความรุนแรงของการเกิด IVH น้อย ไม่มีทารกคนใดในกลุ่มที่ได้รับสารลดแรงตึงผิวเกิดเลือดออกในช่องสมอง (IVH) อย่างรุนแรงถึงเกรด III หรือ IV เหมือนกับในกลุ่มที่ไม่ได้รับสารนี้ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Fujiwara และคณะ⁽²⁾ และของ US/Canadian Exosurf study⁽⁵⁾ ที่เชื่อว่าการให้สารลดแรงตึงผิวนี้นำไปสู่การช่วยหายใจ ความดันโลหิตและความดันกาซออกซิเจนในเลือด (P_{aO_2}) ไม่แกว่งขึ้นลงมาก จึงไม่เกิดปัญหาเลือดออกในสมองหรือมีเลือดออกในสมองน้อย

รายงานต่าง ๆ ในวารสารการแพทย์ แสดงให้เห็น

ว่า การให้สารลดแรงตึงผิวรักษาภาวะ IRDS ยิ่งเร็วเท่าใดจะยิ่งได้ผลดี^(7,12,13) ซึ่งสนับสนุนโดยผลการศึกษาที่ทารกที่เสียชีวิตได้รับสารลดแรงตึงผิวช้ากว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อายุเฉลี่ย \pm ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน เมื่อได้รับสารนี้ในทารกกลุ่มรอดชีวิตเท่ากับ 3.29 ± 1.76 ชั่วโมง อันเป็นช่วงอายุที่อาการแสดงของโรคชัดเจน ดังนั้นแพทย์ควรรีบให้สารลดแรงตึงผิวแก่ทารกที่ต้องการภายในอายุต่ำกว่า 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นไม่น่าจะได้ผลดีเท่าที่ควรและอาจเป็นการสิ้นเปลือง เนื่องจากมีการรั่วซึมของโปรตีนเข้าไปในถุงลมปอด และเยื่อผิวในปอดถูกทำลายมากเกินไป ถุงลมปอดแฟบจำนวนมากเกิดขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป⁽¹⁴⁾ ทำให้ประสิทธิภาพของสารลดแรงตึงผิวที่ให้เสื่อม ใช้น้อยกว่าได้ผลดังในทารก 4 ราย ในกลุ่ม 1 ที่ได้รับการรักษาด้วยสารนี้เข้าไปคือได้รับเมื่ออายุ 8 - 20 ชั่วโมง ขณะมีอาการรุนแรงใกล้เสียชีวิตและเสียชีวิตอย่างรวดเร็วหลังได้รับ การให้สารลดแรงตึงผิวเมื่อเกิดอาการรุนแรงมากแล้วจึงไม่ได้ผล อย่างไรก็ตามมีทารก 35 ราย (85.4 %) ใช้สารนี้ได้ผล ต้องการการช่วยหายใจและออกซิเจนน้อยลงอย่างชัดเจน

การที่อัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนของทารกกลุ่มได้รับและไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิวไม่แตกต่างกัน อาจ เนื่องจากมีความลำเอียงเกิดขึ้นในตัวแพทย์ที่ดูแลรักษาทารกขณะนั้น ซึ่งมีแนวโน้มที่จะให้สารนี้แก่ทารกที่มีอาการรุนแรงมากกว่า เพราะไม่มีการสุ่มตัวอย่างทางสถิติ สารลดแรงตึงผิวที่ใช้เป็นทั้งชนิดสกัดจากธรรมชาติ (Alveofact®, Survanta®) และชนิดสังเคราะห์ (Exosurf®) ซึ่งอาจมีประสิทธิภาพไม่เท่าเทียมกัน และเนื่องจากทารกเหล่านี้มีน้ำหนักและอายุครรภ์น้อยมากจึงมีอวัยวะระบบอื่น ๆ เช่น สมอง ไต ทางเดินอาหาร ระบบภูมิคุ้มกัน หัวใจ และหลอดเลือดไม่สมบูรณ์ตามอายุครรภ์ พร้อมทั้งจะเกิดภาวะแทรกซ้อน BPD PDA ROP IVH และติดเชื้อง่าย เมื่อมีปัญหาต้องใช้เครื่องช่วยหายใจก็ยิ่งทำให้ทารกเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้น รายงานนี้เป็นการแสดงประสบการณ์ของการใช้สารลดแรงตึงผิวรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยมากในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

แห่งหนึ่งของประเทศไทย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย
สารลดแรงตึงผิวในทารกเหล่านี้จะช่วยให้อาการหายจาก
โรค IRDS และเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตน้อยลงถ้า
ให้การรักษาเร็วและถูกต้อง

อ้างอิง

1. Collaborative European Multicenter Study Group (Robertson B). Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988 Nov; 82(5): 683-91
2. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyawa K, Ogawa Y, Takeuchi V, Nishida H, Kito H. Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome. Final analysis of a multicenter, double blind, randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatrics* 1990 Nov; 86(5): 753-64
3. Investigational Drug Brochure for Survanta^R (beractant). Ross Laboratories Division of Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, revised August 1989.
4. Long W, Thompson T, Sundell H, Schumacher R, Volberg F, Guthrie R. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700 – to 1350 gram infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1991 Apr;118 (4 pt 1): 595 - 605
5. US and Canadian Pediatric Study Group, Effects of two rescue doses of Exosurf^R Pediatric in 1232 infants \geq 1250 gram. *Pediatr Res* 1990; 27: 320A.
6. Soll RF, Lucey JF. Surfactant replacement therapy. *Pediatrics Rev* 1991 Mar;12(9): 261-7
7. Kendig JW, Notter RN, Cox C, Reudene LT, Davis JM, Maniscalco WM, Sinkin RA, Dwech HS, Horgan MJ. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1991 Mar 28; 324(13): 865 - 71
8. Maniscalco WM, Kendig JW, Shapiro DL. Surfactant replacement therapy: impact on hospital charges for premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1989 Jan; 83 (1): 1 - 6
9. Shennan A, Dunn M, Posmyer F. Cost-effectiveness of single dose surfactant prophylaxis in infants of less than 30 weeks' gestation. *Pediatr Res* 1989;25:231A
10. Usher RH, Allen AC, McLean FH. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1971 Nov; 111(6) : 826 - 30
11. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Feb; 168(2): 508 - 13
12. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL, Kuhl PG, Moller JC. Early versus late surfactant treatment in preterm infant of 27 to 32 weeks' gestational age: A multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998 Nov; 102(5):1153 - 60
13. The OSIRIS Collaborative group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic

surfactant, the judgement of OSIRIS. Lancet
1992 Dec; 340(8832): 1363 - 9

14. Seidner SR, Ikegami M, Yamada T, Rider ED,
Costro R, Jobe AH. Decreased surfactant

dose-response after delayed administration to
preterm rabbits. Am.J Respir Crit Care Med
1995 Jul; 152(1): 113 - 20