

## การรักษาโรค Respiratory distress syndrome ด้วยสารลดแรงตึงผิวในประเทศไทย

พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์\*

ปัจจุบันในประเทศพัฒนาแล้ว การใช้สารลดแรงตึงผิว (Surfactant) รักษา Respiratory distress syndrome (RDS) หรือ Hyaline membrane disease (HMD) ในทารกแรกเกิดนั้น จัดว่าเป็นมาตรฐานการรักษาย่างหนึ่ง เป็นการแก้ไขตรงจุด เพราะว่าสาเหตุของโรคนี้เกิดจากปอดทารกขาดสารลดแรงตึงผิวเนื่องจากเกิดก่อนกำหนดหรือมีปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำให้สารลดแรงตึงผิวในถุงลมปอดเสื่อมสภาพไป

นับตั้งแต่ Fujiwara และคณะ<sup>(1)</sup> รายงานผลสำเร็จในการรักษาโรคนี้ด้วยการให้สารลดแรงตึงผิวสกัดจากเนื้อปอดวัว ในปี ค.ศ. 1980 ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมอย่างกว้างขวาง ด้วยสารลดแรงตึงผิวชนิดต่าง ๆ ทั้งชนิดที่เตรียมได้จากธรรมชาติและชนิดที่สังเคราะห์ขึ้น ส่วนประกอบสำคัญของสารลดแรงตึงผิวคือ dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) เชื่อกันว่าสารลดแรงตึงผิวเป็นผลิตภัณฑ์ยาชนิดหนึ่งที่มีการศึกษาวิจัยในคนมากที่สุดด้วยวิธีการทดลองที่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอก (multiple placebo controlled trials) มีทารกจำนวนมากเป็นหมื่นคนรวมอยู่ในการทดลองเหล่านี้ ผลการวิจัยสรุปได้ว่า<sup>(2)</sup> การใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อป้องกันหรือรักษาโรค RDS ในทารกเกิดก่อนกำหนดได้ผลคุ้มค่าและสามารถลดอัตราการตายจากโรคนี้ได้ ประมาณร้อยละ 40 และลดอุบัติการณ์ของการเกิดลมรั่วในปอด (pulmonary air leaks) อย่างชัดเจน ทำให้คงควบคุมอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกายอมให้จดทะเบียนขายในประเทศได้

สำหรับประเทศไทย บริษัทยาเริ่มเอาสารลดแรงตึงผิวชื่อ Survanta<sup>®</sup> มาขายเป็นชนิดแรกเมื่อประมาณปี พ.ศ. 2536 และมีชนิดอื่น ๆ เข้ามาขายตามลำดับ ได้แก่ Exosurf<sup>®</sup>, Alveofact<sup>®</sup> และ Curosurf<sup>®</sup> สารลดแรงตึงผิวที่มีใช้ในประเทศไทยเหล่านี้เป็นสารที่สกัดได้ตามธรรมชาติ ยกเว้น Exosurf<sup>®</sup> ซึ่งเป็นชนิดสังเคราะห์ทุกชนิดมีราคาแพงมากประมาณ 2 - 3 หมื่นบาทต่อ 1 ขวด ต่อการใช้ 1 - 2 ครั้ง ขึ้นกับน้ำหนักตัวคนไข้ ดังนั้นจึงต้องใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้ประสิทธิภาพของสารลดแรงตึงผิวชนิดต่าง ๆ ไม่มีคามแตกต่างกันชัดเจน จากการศึกษาโดย Vermont-Oxford neonatal network<sup>(3)</sup> ไม่พบว่าอัตราการตายหรือเกิดโรคปอดเรื้อรัง (Bronchopulmonary dysplasia, BPD) ในทารกน้ำหนักตัว 501 - 1500 กรัม ที่เป็น RDS แตกต่างกันระหว่างกลุ่มได้รับ Survanta กับกลุ่มได้รับ Exosurf แต่ทารกน้ำหนักตัว 1001 - 1500 กรัม กลุ่มได้รับ Survanta เกิด BPD น้อยกว่า (27% ต่อ 34%) และเกิด pneumothorax น้อยกว่า กลุ่มได้รับ Exosurf (9% ต่อ 15%) Bloom และคณะ<sup>(4)</sup> เปรียบเทียบสารลดแรงตึงผิวสกัดจากธรรมชาติ 2 ชนิดคือ Infasurf และ Survanta ในการป้องกันและรักษา RDS พบว่าอัตราการเกิด pneumothorax อัตราตายและการเกิด BPD ไม่แตกต่างกันระหว่างทารกที่ได้รับ Infasurf หรือ Survanta ในประเทศพัฒนาแล้วจะใช้สารลดแรงตึงผิวเพื่อป้องกันและรักษาโรค RDS แต่ก็ยังมีความเห็นแตกต่างกันในกลุ่มกุมารแพทย์ที่รักษาทารกแรกเกิด (Neonatologist)

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง<sup>(5,6)</sup> พบว่าการให้สารนี้เข้าทางหลอดลม (trachea) ก่อนที่สัตว์ทดลองที่ขาดสารลดแรงตึงผิวในปอดจะหายใจหรือภายในอายุ 10 นาทีแรก สามารถป้องกันมิให้เกิด RDS ชนิดรุนแรงโดยช่วยลดการทำลายของเซลล์บุหลอดลมฝอย ลดการรั่วซึมของโปรตีนจากปลาสมาเข้าไปในทางเดินหายใจ และทำให้ปอดมีความยืดหยุ่น (compliance) และแลกเปลี่ยนก๊าซได้ดีกว่าให้ เมื่ออายุมากกว่านี้ รายงานการศึกษาในทารกเกิดก่อนกำหนดโดย Kendig และคณะ<sup>(7)</sup> พบว่าอัตราการตายและการเกิด pneumothorax ในกลุ่มที่ได้รับสารนี้เพื่อป้องกัน (ให้ทันทีเมื่อแรกเกิดก่อนจะมีอาการ) เกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเพื่อรักษา (ให้เมื่อมีอาการหรือวินิจฉัยได้ว่าเป็น RDS) นอกจากนี้ Dunn และคณะ<sup>(8)</sup> กับ Kattwinkel และคณะ<sup>(9)</sup> พบว่าทารกกลุ่มที่ได้รับสารนี้เพื่อป้องกันจะเกิดโรค RDS ที่มีมารุนแรงน้อยกว่า และเสียชีวิตหรือเกิดโรคปอดเรื้อรัง (BPD) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับสารนี้เพื่อรักษา แต่ก็มีรายงานจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าการให้สารนี้เพื่อรักษาได้ผลดีเช่นกัน และอาจสิ้นเปลืองน้อยกว่า เนื่องจากทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยไม่จำเป็นต้องเป็นโรค RDS ทุกคน ประมาณ 2/3 ของทารกน้ำหนักน้อยมากต่ำกว่า 1500 กรัม (Very low birth weight) ไม่เป็นโรคนี้ การรักษาโรค RDS โดยไม่ต้องให้สารลดแรงตึงผิวก็สามารถทำให้ทารกหายเป็นปกติได้ โดยเฉพาะในทารกที่น้ำหนักตัวมากขึ้น

ในวงการแพทย์ไทยส่วนใหญ่มีการใช้สารลดแรงตึงผิวกับทารกเกิดก่อนกำหนดเฉพาะเพื่อการรักษาอย่างเดี่ยวและน่าจะเป็นการเหมาะสม แต่ก็ยังมีจำนวนน้อยที่หน่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีทารกป่วยเป็นโรค RDS จำนวนค่อนข้างมาก และมีการทดลองใช้รักษาเด็กจำนวนมากพอสมควร พิมพ์รัตน์ ไทยธรรมยานนท์ และคณะ<sup>(10)</sup> รายงานผลการใช้สารนี้รักษาทารกน้ำหนักตัว  $\leq 1250$  ไร่ในวารสารฉบับนี้ ซึ่งพบว่าการใช้สารลดแรงตึงผิวรักษาโรค IRDS ไม่สามารถลดอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนของโรคเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สารนี้ แต่ทารกที่ไม่ได้รับสารนี้เกิดปัญหาเลือดออกในช่องสมอง (Intraventricular hemorrhage) รุนแรงกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าทารกที่

รอดชีวิตได้รับสารนี้เร็วกว่าทารกที่เสียชีวิต ( $3.29 \pm 1.76$  ชม. ต่อ  $6.15 \pm 4.68$  ชม.,  $p = 0.0009$ ) เวลาที่เหมาะสมในการให้สารลดแรงตึงผิว ยังไม่มีการกำหนดแน่ชัด Konishi และคณะ<sup>(11)</sup> รายงานว่าผลการรักษาในรายที่ได้รับสารลดแรงตึงผิวก่อนอายุ 30 นาที ดีกว่าการให้ที่อายุ 6 ชั่วโมง OSIRIS study<sup>(12)</sup> พบว่าการให้ก่อนอายุ 2 ชั่วโมงดีกว่าการให้เมื่ออายุมากกว่าและมีอัตราตายหรือเกิด BPD ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (31.9% ต่อ 38.2%,  $p=0.001$ ) ในปัจจุบันนี้แพทย์ส่วนใหญ่สามารถวินิจฉัยโรค RDS ได้เร็ว จึงนิยมให้สารลดแรงตึงผิวแก่ทารกเร็วภายในอายุ 2-3 ชั่วโมง

เนื่องจากไม่มีการสุ่มตัวอย่างทารกกลุ่มได้รับและไม่ได้รับสารลดแรงตึงผิว ในรายงานจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จึงไม่สามารถแสดงผลแตกต่างของการใช้สารนี้รักษาทารกเหล่านี้ได้เหมือนกับรายงานอื่นๆ ในต่างประเทศ อย่างไรก็ตาม รายงานนี้ก็ประโยชน์ให้แพทย์ไทยพิจารณาเลือกใช้สารลดแรงตึงผิวรักษาทารกตามความเหมาะสมของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง ซึ่งมีสภาพคนไข้ และความพร้อมทางด้านบุคลากรทางการแพทย์ ตลอดจนอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่แตกต่างกับในประเทศพัฒนาแล้ว

### อ้างอิง

1. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980 Jan 12; 1 (8159): 55 - 9
2. Soll RF, MC Queen MC. Surfactant replacement therapy. In : Sinclair JC, Braken MD, eds. *Effective Care of the Newborn Infants*. Oxford Oxford University Press, 1992: 329 - 35
3. Vermont - Oxford Neonatal Network. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996 Jan; 97(1): 1 - 6

4. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM, Egant EA, Trout JR, Malloy MH, Brown DR. Comparison of Infasurf (CLSE) to Survanta (Beractant) in treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997 Jul; 100(1): 31 - 3
5. Jobe A, Ikegami M, Jacob H, Jones S, Conaway D. Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability, *J Appl Physiol* 1983 Jul; 55 (1 pt 1): 169 - 76
6. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation, *Pediatr Res* 1978 Apr; 12(4 pt 1): 249-55
7. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubene LJ, Davis JM, Maniscalco MN, Sinkin RA, Bartoletti A. 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. Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1991 Mar; 87(3): 377 - 86
9. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, Jung AL, King K, Mueller D. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks gestation. *Pediatrics* 1993 Jun; 92(1): 90 - 8
10. พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์, ปราโมทย์ ไพรสวรรณา, สันติ ปุณณะหิตานนท์, สุวิมล สรรพวัฒน์. การรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนัก 1250 กรัม หรือ น้อยกว่าด้วยสารลดแรงตึงผิวที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2543 ก.ย;44(9): 725-34
11. Konishi M, Fujiwara T, Chida S. A prospective, randomized trial of early versus late administration of a single dose of Surfactant-TA. In: Ross Laboratories Special Conference: Hot Topics 1990 in Neonatology. Washington, DC, 1990: 233 - 50
12. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed administration of a synthetic surfactant, the judgement of OSIRS. The OSIRIS Collaborative Group. *Lancet* 1992 Dec 5; 340(8832): 1363 - 9