

7

Chronic Lung Disease of Infancy: A Practical Management

จิตลลลกา กัโรจนวงค์

Chronic lung disease of infancy (CLDI) หมายถึง ความผิดปกติเรื้อรังของระบบหายใจในทารก ซึ่งมีอาการตั้งแต่แรกเกิด ส่วนใหญ่มักเป็นผลตามหลังภาวะ respiratory distress syndrome ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม อย่างไรก็ตาม ความผิดปกติอื่นๆ ในปอดของทารก เช่น ปอดอักเสบ, meconium aspiration, lung hypoplasia, ฯลฯ ซึ่งต้องใช้เครื่องหายใจ และออกซิเจนความเข้มข้นสูงในระยะสัปดาห์แรกๆ หลังคลอดก็ทำให้เกิดภาวะนี้ได้¹

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีปัญหาทางระบบหายใจอยู่เป็นเวลานาน และมักจะมีอาการผิดปกติทางระบบหายใจกำเริบ (exacerbation) ได้บ่อย สาเหตุสำคัญในการกระตุ้นให้อาการกำเริบที่พบมากที่สุด คือ การติดเชื้อไวรัส^{2,3} มีการศึกษาแบบ prospective study เป็นเวลา 4 เดือนในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีที่เป็น CLDI พบว่าผู้ป่วย 27 ใน 30 ราย มีการติดเชื้อระบบหายใจอย่างน้อย 1 ครั้ง เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญ คือ RSV (Respiratory syncytial virus) โดยพบถึงร้อยละ 59 และร้อยละ 70 ของผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล⁴ ไวรัสตัวอื่นที่มีรายงานว่ามีความสำคัญไม่น้อยกว่ากันคือ Rhinovirus โดยพบว่าอุบัติการณ์และความรุนแรงของไวรัสทั้งสองในการทำให้เกิดอาการกำเริบทางระบบหายใจ

ไม่แตกต่างกัน⁵

สาเหตุอื่นๆ ของการกระตุ้นให้เกิดอาการกำเริบทางระบบหายใจในผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ การสูดสำลัก (aspiration), และหัวใจวาย (heart failure) นอกจากนี้การหายใจผิดปกติ และหยุดหายใจ (apnea) ขณะหลับก็เป็นสาเหตุสำคัญของการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วย CLDI² และยิ่งพบว่า ทารกที่เป็น CLDI มีโอกาสเกิดภาวะ apparent life-threatening events (ALTEs) หรือ sudden infant death syndrome (SIDS) ได้เพิ่มขึ้นถ้าไม่ได้รับการดูแลที่เหมาะสม^{6,7}

การรักษา

การรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบหายใจกำเริบจะมุ่งเน้นที่ภาวะหลัก 4 ประการซึ่งมีผลเสริมกัน (synergistic) ในการลดการทำงานของปอด และสามารถรักษาได้ ได้แก่ ภาวะพร่องออกซิเจน บวม (edema) หลอดลมหดเกร็ง และการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยมีวัตถุประสงค์สำคัญ คือ ต้องให้ผู้ป่วยมีออกซิเจน และการแลกเปลี่ยนก๊าซ (ventilation) ที่เพียงพอ โดยพยายามหลีกเลี่ยงปัจจัยต่างๆ ที่จะทำให้เกิดผลเสียต่อปอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น^{8,9} รายละเอียดของการรักษาที่สำคัญมีดังนี้

1. การช่วยหายใจ (Mechanical ventilation)

การวินิจฉัยภาวะหายใจล้มเหลวในผู้ป่วย CLDI ควรพิจารณาจากลักษณะทางคลินิก ได้แก่ ผู้ป่วยที่หยุดหายใจ (apnea) และ/หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบากรุนแรง ไม่ควรพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจโดยดูผล blood gas เพียงอย่างเดียว^๘ ในผู้ป่วย CLDI ที่มีอาการหายใจลำบากสามารถให้ออกซิเจนที่มีความเข้มข้นสูงได้โดยไม่ต้องระวังการเกิด hypoventilation ซึ่งต่างจากการให้ออกซิเจนในผู้ใหญ่ที่เป็น COPD ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ดูอาการคงที่ แม้ผล blood gas จะเข้าได้กับภาวะหายใจวาย อาจลองให้การรักษาด้วยวิธีต่างๆ ก่อน ถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงพิจารณาให้เครื่องช่วยหายใจ^๙

สิ่งที่ทราบกันดีว่า การให้ positive pressure เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิด CLDI ดังนั้น การใช้เครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วย CLDI ที่มีภาวะหายใจล้มเหลวจึงควรมีจุดมุ่งหมายที่จะช่วยหายใจโดยใช้ setting ที่น้อยที่สุดซึ่งจะช่วยให้มีการแลกเปลี่ยนก๊าซที่เพียงพอ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และพยายามลดระยะเวลาของการให้การช่วยหายใจให้น้อยที่สุด^{๘-10}

สำหรับการตั้งเครื่องช่วยหายใจ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นความแตกต่างของการช่วยหายใจด้วยวิธีต่างๆ ในผู้ป่วย CLDI ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ความดัน (peak inspiratory pressure, PIP) ที่ต่ำสุด เพื่อให้ได้ tidal volume ที่เพียงพอ นิยมให้ inspiratory time 0.3-0.5 วินาที และ flow rate 5-10 L/min^{๙,11} เนื่องจาก inspiratory time ที่สั้นและ flow rate ที่สูงไปจะทำให้เกิด maldistribution ของก๊าซที่หายใจเข้า แต่การตั้ง inspiratory time ที่ยาวไป (>0.6 วินาที) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด air leak และมีผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้^{๙,11} สำหรับ PEEP (positive end expiratory pressure) แนะนำให้ตั้งประมาณ 3-5 ซม.น้ำ การตั้ง PEEP ที่สูงไป อาจมีผลลด lung perfusion และ cardiac venous return ทั้งยังเพิ่มโอกาสเกิด barotrauma¹¹ แต่ในรายที่มีอาการอุดกั้น

ของทางเดินหายใจมาก โดยเฉพาะรายที่มี bronchomalacia การตั้ง PEEP ประมาณ 5-8 ซม.น้ำอาจช่วยลด expiratory airway resistance และเพิ่ม alveolar ventilation ได้^๙

เมื่อผู้ป่วยดีขึ้น ควรรีบลดการช่วยหายใจ เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด volume-induced lung injury และลดอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อ โดยนิยมใช้หลักของ permissive hypercapnia โดยยอมรับ $p\text{CO}_2$ ที่สูงขึ้นถึง 50-60 ซม.น้ำหรือมากกว่า ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่คงที่ และ $\text{pH} > 7.25$ ^{๙,10} มีรายงานว่า การใช้ patient-triggered ventilation และ pressure support ventilation จะช่วยให้การ weaning ทำได้เร็วขึ้น^{12,13}

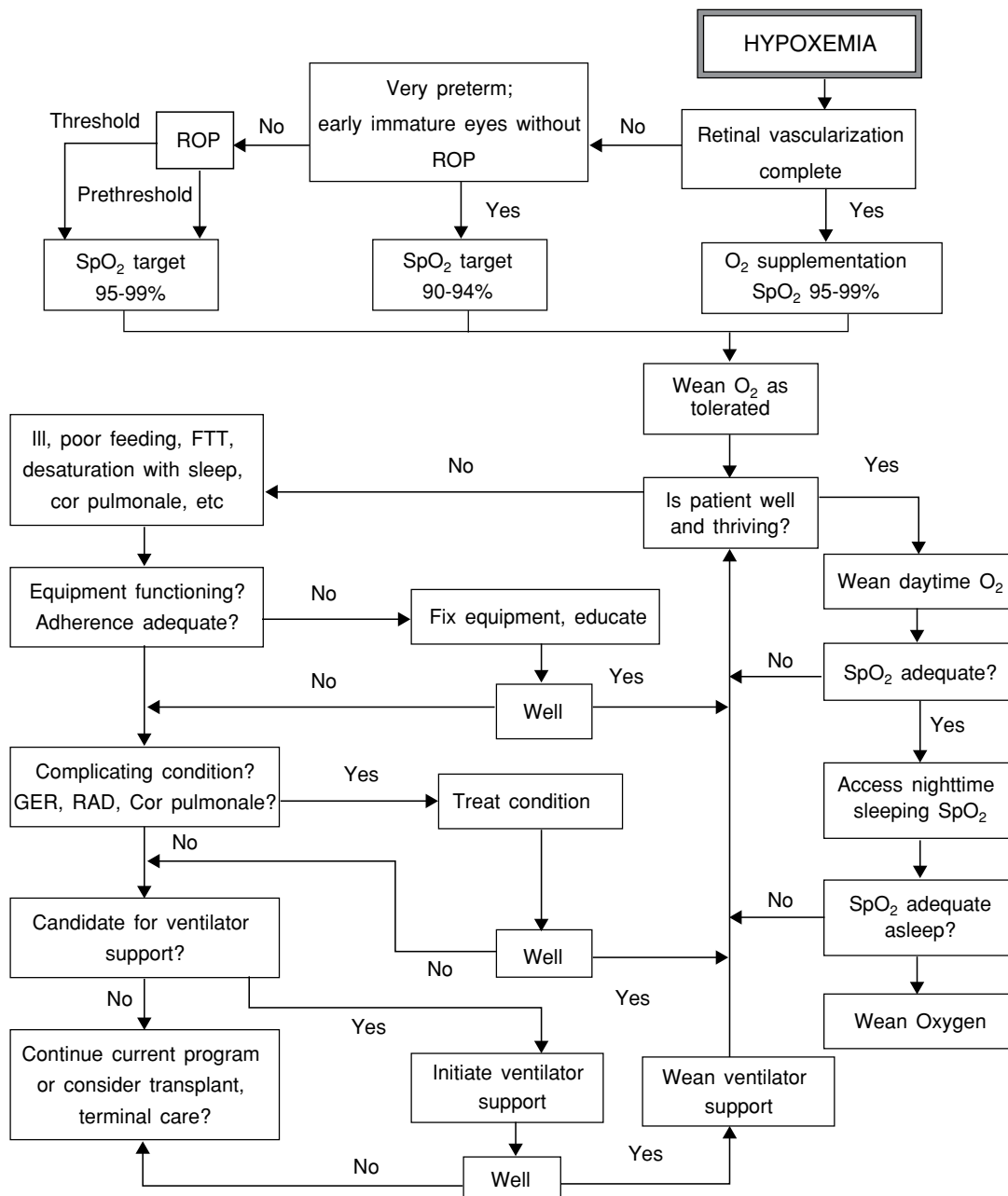
2. การให้ออกซิเจน (Oxygen therapy)

การให้ออกซิเจนในระดับที่เหมาะสมมีความจำเป็นมาก ออกซิเจนที่ความเข้มข้นสูงจะมีผลเสียต่อเยื่อบุทางเดินหายใจ และมีผลลดการทำงานของ cilia อย่างไรก็ตาม ภาวะพร่องออกซิเจนจะทำให้เกิด bronchospasm และ pulmonary vasoconstriction ซึ่งถ้าเป็นอยู่นานจะเกิด pulmonary hypertension และ cor pulmonale ได้ นอกจากนี้ ระดับออกซิเจนที่พอเพียงยังมีความจำเป็นในการเจริญเติบโต และช่วยเพิ่ม exercise tolerance¹

Pulse oximeter เป็นอุปกรณ์ที่นิยมใช้ในการประเมินระดับออกซิเจนที่เหมาะสม เนื่องจากใช้ได้ง่าย และสามารถประเมินระดับออกซิเจนได้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน ในผู้ป่วยที่ post-menstrual age มากกว่า 32 สัปดาห์ และไม่น่าจะมีปัญหาการเกิด retinopathy of prematurity (ROP) นิยมรักษาระดับออกซิเจนให้ออกซิเจน saturation (SpO_2) อยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ สูงกว่า 94-95% ตลอดเวลา ทั้งขณะตื่น หลับ และรับประทานอาหาร เพื่อให้มีการเจริญเติบโตที่เหมาะสม และป้องกันผลแทรกซ้อนของภาวะพร่องออกซิเจน^{1,14,15} แต่ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนดมาก และมีอายุน้อย มีรายงานผลเสียของการรักษาระดับ $\text{SpO}_2 > 95\%$ ในการทำให้เกิด

ROP¹⁶ นอกจากนี้ในการศึกษา STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity)¹⁷ และการศึกษา BOOST (Benefits of Oxygen Saturation Targeting)¹⁸ พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาระดับ SpO₂ > 95% มีโอกาสเกิด

อาการกำเริบทางระบบหายใจมากกว่ากลุ่มที่รักษาระดับ SpO₂ ในระหว่าง 89-94% ในผู้ป่วยที่ยังมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด ROP จึงแนะนำให้รักษาระดับ SpO₂ ระหว่าง 92-94%^{1,9} แนวทางการให้ออกซิเจนสรุปไว้ดังแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 แนวทางการให้ออกซิเจน และเครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วย chronic lung disease

จาก American Thoracic Society Documents: Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 377.

ในผู้ป่วย CLDI การรักษาระดับออกซิเจนให้เพียงพอตลอดเวลาที่มีความสำคัญ โดยเฉพาะเวลาหลับซึ่งมักพบ sleep-related desaturation ได้จากภาวะ hypoventilation โดยทั่วไป ผู้ป่วย CLDI ที่มีระดับออกซิเจนที่เพียงพอแล้วในขณะที่ตื่น จะยังต้องการออกซิเจนในขณะที่หลับต่อเป็นเวลาอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์⁹ ถ้าผู้ป่วยยังมีการเจริญเติบโตดี และไม่มีอาการทางระบบหายใจมากขึ้น ก็อาจลองหยุดให้ออกซิเจนได้ โดยจะต้องประเมินความต้องการออกซิเจนขณะหลับก่อน โดยจำเป็นต้อง monitor SpO₂ ต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง¹⁹ ถ้ามีระดับออกซิเจนที่เพียงพอตลอดระยะเวลาที่นอนหลับ ก็สามารถหยุดให้ออกซิเจนได้ หลังจากนั้น ยังต้องประเมินอาการทางระบบหายใจและความเจริญเติบโตของผู้ป่วยต่อเนื่อง ถ้าพบว่ามีลักษณะที่บ่งถึงภาวะพร่องออกซิเจนเช่น น้ำหนักขึ้นน้อย (failure to thrive) มีอาการหายใจผิดปกติ ควรนัดมาประเมินระดับออกซิเจนขณะหลับซ้ำ นอกจากนี้ ในผู้ป่วยบางรายที่หยุดให้ออกซิเจน ยังอาจต้องการออกซิเจนเพิ่มเป็นระยะๆ ในระหว่างที่มีการติดเชื้อทางระบบหายใจเนื่องจากการแลกเปลี่ยนก๊าซในปอดยังไม่เป็นปกติ¹⁰

3. การให้สารน้ำและยาขับปัสสาวะ

การให้สารน้ำที่มากเกินไปจะทำให้การทำงานของปอดเลวลง จึงควรให้สารน้ำน้อยที่สุดที่จะให้แคลอรีเพียงพอต่อขบวนการเมตาบอลิซึม และการเจริญเติบโต⁹ พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญของปอดในผู้ป่วย CLDI คือ pulmonary interstitial edema¹⁴ การให้ยาขับปัสสาวะจะช่วยแก้ไขภาวะดังกล่าว ทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น โดยจะมีผลลด lung fluid เพิ่ม lung compliance และลด airway resistance การศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นผลดีของการใช้ยาขับปัสสาวะต่อสมรรถภาพปอดในระยะเวลาสั้นๆ แต่ผลในการใช้เป็นเวลาที่ยาวนานยังไม่สามารถสรุปได้ทั้งในแง่ของอัตราการรอด

ชีวิต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และการใช้ออกซิเจน²⁰⁻²²

ยาขับปัสสาวะที่นิยมให้ ได้แก่ chlorothiazide, furosemide และ spironolactone ซึ่งมีตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของยาที่แตกต่างกัน จึงสามารถใช้ร่วมกันได้ การศึกษาส่วนใหญ่แนะนำให้รับประทาน hydrochlorothiazide 1.5-2 มก/กก. ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ spironolactone 1.5 มก/กก. ทุก 12 ชั่วโมง เพื่อรักษาสมดุลของเกลือแร่ โดยเฉพาะโปตัสเซียม สำหรับ furosemide นิยมให้เป็นครั้งๆ (intermittent) ในระยะแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ในผู้ที่มีอาการแสดงของภาวะน้ำเกิน เช่น น้ำหนักเพิ่มเร็ว บวม หรือ มีอาการทางระบบหายใจรุนแรงขึ้น โดยนิยมให้ขนาด 1 มก/กก/ครั้ง ทางหลอดเลือดทุก 12 ชั่วโมง หรือให้รับประทานในขนาด 2 มก/กก/ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง ในระยะ 2-3 วันแรก⁹ เมื่ออาการดีขึ้น จึงพิจารณาปรับการให้ยาที่เหมาะสมต่อไป ในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก ไม่สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ มักนิยมให้ furosemide เป็นเวลานาน แต่ต้องระวังผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย ได้แก่ hypokalemia และ metabolic alkalosis โดยจะต้องเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของเกลือแร่ และกรดต่างอย่างใกล้ชิด และรีบให้การแก้ไข⁹ พบว่าการให้ยาวันเว้นวัน อาจช่วยลดผลข้างเคียงเหล่านี้ได้²⁹ นอกจากนี้ การให้ยา furosemide เป็นเวลานานยังทำให้เกิด nephrocalcinosis จาก hypercalciuria ซึ่งจะพบมากขึ้น ถ้าให้ร่วมกับ dexamethasone²³ พบว่าการเกิด nephrocalcinosis จะดีขึ้นหลังหยุดให้ยา และการให้ยา chlorothiazide ร่วมด้วยจะช่วยลดภาวะ hypercalciuria ได้²³ การเกิด transient deafness พบได้น้อย แต่ต้องระวังในรายที่ให้ furosemide ร่วมกับยาในกลุ่มที่มี ototoxic เช่น aminoglycoside¹ สำหรับการให้ยาขับปัสสาวะทาง inhale แม้จะมีรายงานว่าสามารถทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาในการรักษา CLDI²⁴

4. ยาขยายหลอดลม (Bronchodilators)

จากการที่พบว่าเด็กที่เป็น CLDI มักจะมี bronchial และ bronchiolar smooth muscle hypertrophy และพบภาวะ airway hyperactivity ได้บ่อย จึงมีการนำยาขยายหลอดลมมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ และพบว่าสามารถทำให้ lung mechanic และการแลกเปลี่ยนก๊าซดีขึ้น^{1,8,23} แต่ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงผลดีในระยะยาวของการใช้ยาขยายหลอดลมต่อเนื่องเป็นประจำในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{9,10,25}

ยาขยายหลอดลมชนิดต่างๆ ที่มีการศึกษาในผู้ป่วย CLDI ได้แก่

4.1 Theophylline และ caffeine ยาทั้งสองอยู่ในกลุ่ม methylxanthine ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดลมช่วยลด airway resistance และเพิ่ม lung compliance นอกจากนั้น ยังมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อในการหายใจดีขึ้น ทั้งยังมีฤทธิ์กระตุ้นการหายใจ (respiratory stimulant) และเพิ่มการทำงานของกะบังลม การให้ยาในกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว, gastroesophageal reflux, เปลี่ยนแปลงพฤติกรรม และลักษณะการนอนหลับ (sleep pattern) การให้ยาจึงต้องเฝ้าระวังระดับยาในซีรัมอย่างใกล้ชิด โดยควรให้ระดับ theophylline อยู่ระหว่าง 5-15 มก/ลิตร และให้ระดับ caffeine อยู่ระหว่าง 5-20 มก/ลิตร

4.2 Beta-agonists การศึกษาต่างๆ พบว่าการให้ inhaled β_2 agonist ในผู้ป่วย CLDI ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมีผลช่วยให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น โดยลด airway resistance เพิ่ม dynamic compliance และเพิ่ม forced vital capacity^{1,9} อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ในการขยายหลอดลมอาจไม่พบในผู้ป่วยทุกราย มีการศึกษาที่แสดงว่าขนาดยาจะส่งผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วย โดยพบว่า การให้ยา salbutamol ทาง metered dose inhaler (MDI) ร่วมกับ spacer ในขนาด 200 μg จะช่วยเพิ่ม compliance และลด resistance ในผู้ป่วย

ทุกราย แต่การให้ยา salbutamol ทาง MDI with spacer ในขนาด 100 μg จะไม่ได้ผลในผู้ป่วยบางราย²⁶

การให้ยาในกลุ่ม anticholinergic มีฤทธิ์ขยายหลอดลมเช่นกัน พบว่าการให้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ β_2 agonist จะช่วยเสริมฤทธิ์กัน ได้แก่ การใช้ ipratropium bromide ร่วมกับ salbutamol

นอกจากฤทธิ์ในการขยายหลอดลมแล้ว มีรายงานว่า β_2 agonist ยังอาจช่วยลด lung edema ช่วยเพิ่ม mucociliary transport และเพิ่ม pulmonary blood flow¹ แต่ไม่มีการศึกษาใดที่แสดงผลดังกล่าวในเด็กที่เป็น CLDI¹

อย่างไรก็ตาม การให้ยาขยายหลอดลมในผู้ป่วย CLDI บางรายอาจให้ผลตรงกันข้าม เนื่องจากยาขยายหลอดลมอาจทำให้ tone ของกล้ามเนื้อของหลอดลมเสียไป ทำให้หลอดลมไม่สามารถคงตัวอยู่ และกลับยุบแฟบลง (collapsible) ในขณะที่ผู้ป่วยหายใจออก หรือมีผลให้เกิด tracheomegaly ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ²

ไม่แนะนำให้ใช้ยาขยายหลอดลมเป็นประจำในผู้ป่วย CLDI ทูกราย แต่ควรพิจารณาให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของทางเดินหายใจอุดกั้น ได้แก่ wheezing, prolong expiratory phase และการใช้กล้ามเนื้อ accessory ในการหายใจ^{1,2,8,9} และควรประเมินการตอบสนองต่อยาก่อนพิจารณาให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน¹

วิธีการให้ยาขยายหลอดลมในผู้ป่วย CLDI มีความสำคัญมาก ในผู้ป่วย CLDI ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้ยาทาง MDI with spacer ให้ผลดีกว่าการให้ทาง nebulizer หลายประการ ได้แก่ ใช้ระยะเวลาสั้นกว่า ไม่ต้องปรับ gas flow และไม่ทำให้เกิดการเย็นลง (cooling) ของก๊าซที่ให้²⁷ นอกจากนี้ พบว่าการให้ยาทาง MDI with spacer และ nebulizer ในผู้ป่วย CLDI ที่หายใจเองให้ผลในระยะเวลาใกล้เคียงกัน คือ ประมาณ 15 นาทีหลังให้ยา แต่พบว่า การให้ยาทาง nebulizer จะเกิด paradoxical response ได้มากกว่า²⁸