

## 14

## HFOV: The New or Old Challenge in Management of ARDS

รู้จักดี สำหรับสาธิต

เมื่อกว่า 30 ปีที่แล้ว Ashbaugh และคณะได้รายงานอาการของผู้ป่วย 12 คนที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวอย่างรุนแรงซึ่งมีลักษณะจำเพาะ คือ มีภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดอย่างรุนแรงโดยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ออกซิเจนและมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางสรีรวิทยาและพยาธิสภาพที่ปอดโดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีทรวงอกที่มีลักษณะของ alveolar infiltrates กระจายไปทั่วเนื้อปอด มีการทำลายของผนังเส้นเลือด alveolar capillary หลังจากนั้นทำให้มีการรั่วของสารน้ำออกจากหลอดเลือดไปสู่บริเวณ Interstitial โดยครั้งแรกได้ตั้งชื่อไว้ว่าเป็น adult respiratory distress syndrome (ARDS) หรือที่เรียกว่า acute respiratory distress syndrome<sup>1,2</sup> ในเวลาต่อมา โดยทั่วไปแล้วการวินิจฉัยผู้ป่วยให้ใช้ลักษณะอาการทางคลินิกเป็นหลัก

ในปี พศ. 2536 Slutsky ได้รวบรวมข้อมูลทั้งในสัตว์ทดลองและคนเพื่อแสดงให้เห็นถึงอันตรายที่เกิดจากเครื่องช่วยหายใจจนเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วย ARDS หรือ Acute lung injury (ALI) มีสภาพแย่ลง<sup>3</sup> ต่อมาในปี พศ. 2539 มีการประชุม The American-European Consensus และได้มีการตกลงเปลี่ยนแปลงให้คำนิยาม

ใหม่ในผู้ป่วยที่เป็น ALI และ ARDS รวมถึงการวางแผนทางของการใช้เครื่องช่วยหายใจ การใช้ยา การดูแลรักษาที่จำเพาะต่อโรคและการรักษาแบบประคับประคอง<sup>4</sup> ทั้งนี้ก็เพื่อให้การรักษา ARDS เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผลที่ดีที่สุดในอนาคต

### ข้อกำหนดและหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วย

#### Acute lung injury<sup>5</sup>

1. Impaired oxygenation  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio < 300 (โดยไม่ขึ้นอยู่กับปริมาณ PEEP)
2. Bilateral pulmonary infiltrates จากภาพรังสีทรวงอก
3. Pulmonary artery occlusion pressure (Wedge pressure) < 18 mmHg หรือมีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับการเพิ่มของ Left atrial pressure

### ข้อกำหนดและหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วย

#### ARDS<sup>5</sup>

1. Severe hypoxia,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  < 200 (โดยไม่ขึ้นอยู่กับปริมาณ PEEP)
2. Bilateral pulmonary infiltrates จากภาพ

รังสีทรวงอก

3. Pulmonary artery occlusion pressure (Wedge pressure) < 18 mmHg หรือมีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับการเพิ่มของ Left atrial pressure

ดังนั้นเพื่อให้เข้าใจถึงหลักการในการรักษาผู้ป่วย ARDS ดีขึ้น มีความจำเป็นอย่างมากที่เราต้องเข้าใจการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพในปอดที่เกิดขึ้น การเกิดภาวะ barotrauma / volutrauma จากการใช้เครื่องช่วยหายใจที่ไม่เหมาะสมก่อให้เกิดปัญหาตามมาหลายอย่าง เช่น interstitial emphysema, tension cysts, systemic gas emboli รวมถึงพยาธิสภาพปอดที่คล้ายผู้ป่วยที่เป็น bronchopulmonary dysplasia การใช้เครื่องช่วยหายใจโดยใช้ความดันที่สูงเกินไปจะก่อให้เกิด high transalveolar stretching forces ซึ่งต่อมาจะทำให้เกิด tissue edema และมีการทำลายของเนื้อเยื่อปอด<sup>6-8</sup> ผลงานวิจัยในปัจจุบันทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วย ARDS ให้ผลตรงกัน คือ ความสำคัญในการ ventilate โดยวิธีควบคุมความดันจากเครื่องช่วยหายใจไม่ให้สูงเกินไป<sup>9-11</sup>

ARDS สามารถแบ่งการดำเนินโรคออกเป็น 3 ระยะ คือ 1. Exudative phase 2. Fibro-proliferative phase และ 3. Fibrotic phase โดยในระยะแรก คือ Exudative phase จะมีการหลั่งสารต่างๆ (mediators) ที่เราเรียกว่า Cytokines ออกมาจาก Inflammatory cells ซึ่งมีผลมาจากการกระตุ้น เช่น จาก alveolar macrophages หรือ neutrophils ตามหลังการติดเชื้อ หรือจากสาเหตุอื่นๆ ซึ่งจะมีลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย ARDS เช่น สาร Tumor necrosis factor alpha (TNF-α), Interleukin-1 beta (IL-1β) หรือ Interleukin-8 (IL-8)<sup>12,13</sup> ซึ่งการหลั่งสารต่างๆ เหล่านี้จะมีผลกระทบกระตุ้นผ่านจากหลายๆ กลไกทั้งจากโรคที่เป็นสาเหตุและจากการใช้เครื่องช่วยหายใจเอง หรือที่เรียกว่า Ventilator associated lung injuries (VALI) นอกจากนี้มีการวิจัยถึงการวัดหาระดับของการหลั่งสารบางตัว เช่น สาร Adhesion molecules (sICAM-1 หรือ sVCAM-1) ในเลือดหรือในน้ำล้างปอด

และติดตามผลเป็นระยะๆ อาจะบอกถึงความรุนแรงหรือการพยากรณ์โรคได้<sup>14-19</sup>

ในระยะต่อมาหลังจากมีการทำลายเนื้อปอดก็จะ เป็นระยะของขบวนการซ่อมแซมโดยมีการเพิ่มจำนวนของ myofibroblast และ connective tissue (Fibroproliferative & fibrotic phase) ในส่วนของถุงลมโดยสารที่หลั่งตามมา เช่น TNF-α, IL-1 β ก็จะมีผลต่อการขยายตัวของจำนวนเซลล์ fibroblast และการสะสมของ collagen ในบริเวณของ interstitial space มากน้อย ขึ้นอยู่กับสาเหตุและการดำเนินโรค

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด ARDS แบ่งออกได้เป็น<sup>20</sup>

#### 1. Direct lung injury

สาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่

- Pneumonia
- Aspiration of gastric contents

สาเหตุที่พบบได้น้อย

- Pulmonary contusion
- Fat emboli
- Near drowning
- Inhalation injury

#### 2. Indirect lung injury

สาเหตุที่พบบ่อย

- Sepsis\*
- Severe trauma with shock และ multiple transfusions

สาเหตุที่พบบได้น้อย

- Cardio-pulmonary bypass
- Acute pancreatitis
- Transfusion of blood products

\* เป็นสาเหตุของการตายที่พบบได้น้อยที่สุด<sup>21</sup>

### การรักษาผู้ป่วย ARDS

อัตราการตายของผู้ป่วย ARDS ในระยะ 4-5 ปี ที่ผ่านมามีแนวโน้มลดลงทั้งนี้จะเป็นเพราะว่ามีการปรับปรุงการรักษาทั้ง supportive care ใน PICU การ

รักษาที่จำเพาะต่อโรคที่ดีขึ้น มีการให้ยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น มีเครื่องช่วยหายใจที่ดีขึ้น รวมถึงเทคนิควิธีการรักษาที่ดีขึ้นเรื่อย ๆ<sup>6,7,22,23</sup> ซึ่งในบทความนี้จะเน้นถึงการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงโดยเน้นเฉพาะเทคนิคการใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงแบบ HFOV

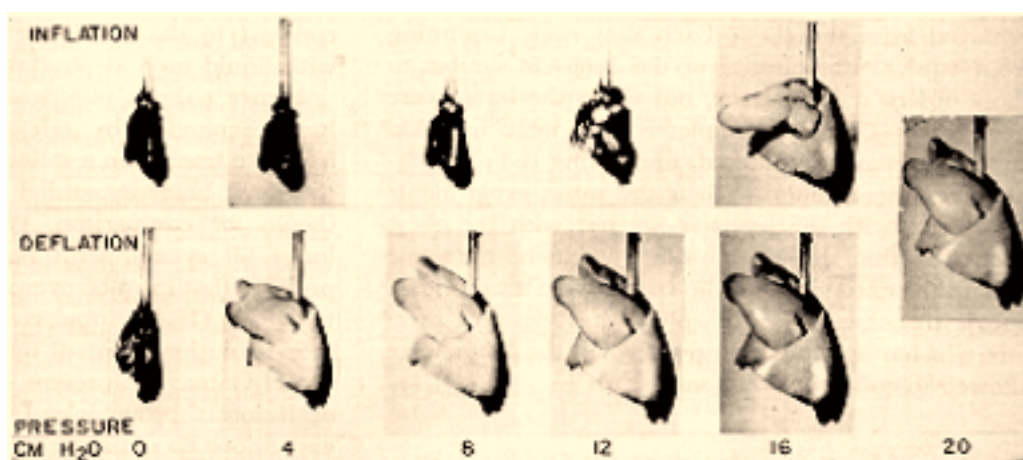
### การช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจความถี่สูง

#### High frequency ventilation

High frequency ventilation โดยทั่วไปหมายถึงการช่วยหายใจในอัตราที่สูงกว่าระดับการหายใจปกติ ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในระดับเริ่มต้นอย่างน้อยที่สุด 1 Hz (60 ครั้ง/นาที) และให้ tidal volume ในขนาดที่น้อยกว่าปกติ ซึ่งในบางกรณีอาจน้อยกว่า anatomical dead space<sup>24</sup>

### HFOV ทำงานอย่างไร

1. ใช้ Piston pump เพื่อที่จะให้ Sinusoidal pressure waves ที่ airway opening.
2. ทั้ง inspiration และ expiration valve ปิด เปิดโดย active phase
3. ให้ปริมาณ tidal volumes (tidal volume น้อยกว่า physiologic dead space) ประมาณ 1-3 cc/kg
4. ให้ความถี่สูง ตั้งแต่ (60-3600 ครั้ง/นาที, 1-60 Hz)
5. สามารถบังคับให้ mean airway pressure คงที่ตลอดทั้งช่วง inspiration และ expiration, ทำให้มีความดันใน airway เปลี่ยนแปลงน้อย
6. เป็นเครื่องช่วยหายใจที่ดีในผู้ป่วยที่มีปัญหา oxygenation failure



ภาพที่ 1 แสดงการขยายตัวของปอดในแต่ละระดับของ  $P_{aw}$  (Mean airway pressure, MAP)

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบเครื่องช่วยหายใจความถี่สูงชนิดต่างๆ

ชนิด	HFPPV	HFJV	HFFI	HFOV
Tidal Volume	>Vd	> or <Vd	> or <Vd	<Vd
Freq. (Cycle/min)	60-150	60-600	300-1200	60-900 (1-15hz)
Exp. Phase	Passive	passive	passive	Active



ภาพที่ 2 แสดงเครื่องช่วยหายใจความถี่สูงของ SensorMedics 3100A

### กลไกในการช่วยแลกเปลี่ยนก๊าซในขณะใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง<sup>25</sup>

1. Direct alveolar ventilation by bulk convection

กลไกการแลกเปลี่ยนก๊าซนี้จะให้ผลดีก็ต่อเมื่อใช้ tidal volume ประมาณ 0.5-0.75 ของ anatomical dead space การเคลื่อนไหวยหรือการปิดเปิดของถุงลมจะแบ่งออกเป็น phase โดยใช้ตัว Piston ขับดันก๊าซตามความถี่ที่เราตั้งไว้ การเคลื่อนไหวยของก๊าซโดยใช้กลไกนี้เกิดขึ้นส่วนใหญ่ในเครื่องช่วยหายใจแบบ conventional

2. Mixing by High-Frequency Pendelluft หรือ out-of phase

โดยใช้หลักการความแตกต่างของ time constant ในแต่ละ lung unit (TC, compliance x resistance) ทำให้การปิดเปิดของถุงลมไม่สัมพันธ์กันโดยที่ถุงลมที่มี TC สั้น (fast unit) จะมีการแลกเปลี่ยนก๊าซที่เร็วกว่าถุงลมที่มี TC ยาว (slow unit) จะนำไปสู่การแลกเปลี่ยนก๊าซในถุงลมใกล้ๆ หลักการนี้เราเรียกว่า pendelluft effect

3. Convective dispersion จาก asymmetrical velocity profiles

Axial velocity profiles ใน bifurcating system รายงานโดย Haselton และคณะ<sup>26</sup> อธิบายถึงการวิ่งของก๊าซในทางเดินหายใจและการแลกเปลี่ยนก๊าซในขณะที่ใช้เครื่อง HFOV มีผลมาจากการที่โมเลกุลของก๊าซมีความเร็วไม่เท่ากัน

4. Taylor type dispersion

การกระจายของโมเลกุลก๊าซในท่อทางเดินหายใจ มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ในขณะใช้เครื่อง oscillator โมเลกุลของก๊าซในช่วงตรงกลางจะมีความเร็วสูงกว่าด้านข้างใกล้ผนังในช่วงที่ก๊าซเคลื่อนไหวยด้วยความเร็วสูง ทำให้มีการ Interaction ระหว่างโมเลกุลของก๊าซในท่อทางเดินหายใจจากความแตกต่างของ flow ในแต่ละช่วงของทางเดินหายใจ

5. Molecular diffusion

เป็นกลไกของการแลกเปลี่ยนก๊าซผ่าน alveolo-capillary membrane ทำให้มีการแลกเปลี่ยนของก๊าซ  $\text{CO}_2$  และ  $\text{O}_2$  ซึ่งจะเกิดในส่วนของทางเดินหายใจส่วนปลายๆ

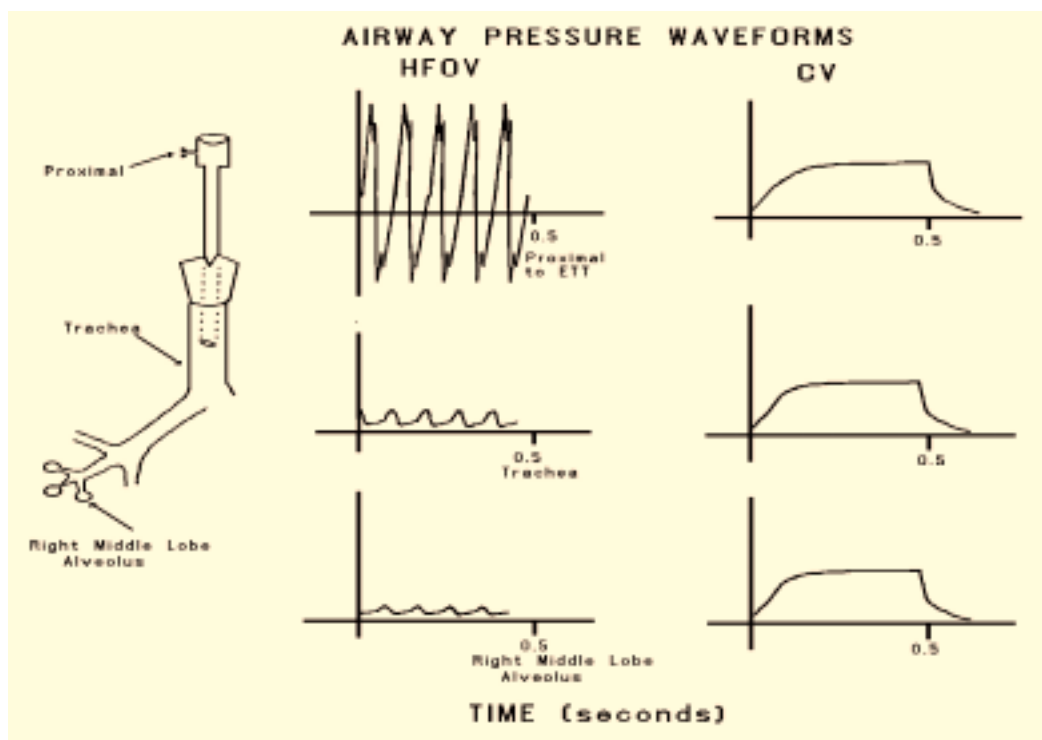
## 6. Cardiac mixing (cardiogenic oscillation)

เป็นกลไกช่วยในการแลกเปลี่ยนก๊าซซึ่งเกิดจากการเคลื่อนไหวของหัวใจ

### การรักษาผู้ป่วย ARDS ด้วยการใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV)<sup>24,27,28</sup>

จากความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพ กลไกการเกิดโรค สาเหตุสำคัญที่นำไปสู่การเกิด ARDS ตีขึ้น ทำให้เกิดแนวคิดว่า การรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV) จะเป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุด<sup>24</sup> เมื่อหลายสิบปีที่ผ่านมาเริ่มเกิดความคิดว่าการใช้เครื่องช่วยหายใจโดยให้ tidal volume ในปริมาณที่น้อยกว่า dead space อาจจะทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซมีปริมาณเพียงพอที่จะทำให้มีชีวิตได้ซึ่งรายงานโดย Henderson และคณะ<sup>29</sup> จากนั้นในปี ค.ศ. 1979 Bohn และคณะ ได้ทำการศึกษากการช่วยหายใจโดยใช้เครื่อง HFOV ในสุนัขที่ไม่หายใจและประสบความสำเร็จ ต่อมาความนิยมของการใช้เครื่อง

ช่วยหายใจความถี่สูงก็เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จนถึงในปัจจุบัน มีการทดลองเปรียบเทียบการใช้เครื่อง HFOV และ conventional ในสัตว์ทดลองที่เป็น ARDS<sup>30</sup> ดูการเปลี่ยนแปลงของการแลกเปลี่ยนก๊าซ และ pulmonary surfactant พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เครื่อง HFOV มีการเพิ่ม oxygenation และมีการทำลายของสาร surfactant น้อยกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษา HFOV ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น ARDS มีข้อมูลไม่มากนัก ข้อมูลทางคลินิกครั้งแรกจากการใช้เครื่องนี้ใน Preterm Infants (NICU)<sup>31</sup> เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized controlled trial ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดแต่ผลการศึกษาพบว่า HFOV ไม่ช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น อย่างไรก็ตามต่อมาพบว่าการวิจัยขั้นนี้มีข้อบกพร่องหลายประการ เช่น การใช้เครื่อง HFOV มีรายละเอียดที่แตกต่างกันมากในแต่ละสถาบัน ต่อมา John Arnold JH<sup>27</sup> และคณะได้ทำการศึกษากการใช้ HFOV ในเด็ก (อายุเฉลี่ย 2.8 ปี) ที่เป็น ARDS (Multicenter, randomized, controlled) โดยใช้ Paw



ภาพที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบ Pressure ที่แตกต่างระหว่าง Conventional mode และ HFOV ในแต่ละส่วนของทางเดินหายใจ