

## 13

## How to Ventilate ARDS Patients

นุสิต สภาว

ARDS เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการอักเสบอย่างรุนแรงของปอดส่งผลให้ alveolar capillary membrane ซึ่งประกอบด้วย alveolar epithelial cells และ endothelial cells ได้รับอันตรายและเกิดการรั่วซึมของสารน้ำและโปรตีนออกจากหลอดเลือดเข้าไปสะสมในบริเวณ interstitium และ alveolar air spaces จนกระทั่งเกิดภาวะ pulmonary edema ขึ้นในที่สุด<sup>1-2</sup> ก่อนที่จะกล่าวถึงวิธีการช่วยหายใจผู้ป่วย ARDS จำเป็นต้องขอทบทวนเรื่องนิยามและความผิดปกติในการทำหน้าที่ของปอดในผู้ป่วย ARDS ที่เกิดขึ้น ทั้งนี้เพื่อให้เกิดความเข้าใจเมื่อมีการอ้างถึงคำศัพท์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

## นิยาม

นิยามของกลุ่มอาการ ARDS ซึ่งถูกกำหนดขึ้นในปี ค.ศ. 1994 จากการประชุมที่เรียกว่า North American-European Consensus Conference (NAECC) on ARDS มีดังต่อไปนี้<sup>3</sup>

- 1) มี Onset ของโรค เป็นแบบ acute และ persistent
- 2) ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดซึ่งคำนวณจาก  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ต้องมีความรุนแรง โดยหาค่า  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

<300 ให้เรียกว่า ALI และหาค่า  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  <200 ให้เรียกว่า ARDS

3) ภาพรังสีทรวงอก เป็นแบบ bilateral opacities เข้าได้กับภาวะ pulmonary edema

4) ค่า PAOP <18 mmHg และไม่มี Clinical evidence of left atrial hypertension เพื่อ exclude ภาวะ cardiogenic pulmonary edema

## พยาธิสรีรวิทยา

การอักเสบของเนื้อปอดอย่างรุนแรงที่เกิดขึ้นส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการทำหน้าที่ของปอดหลายประการ<sup>1,4-5</sup> ได้แก่

## 1) ความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนก๊าซ

**ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดอย่างรุนแรง (Severe hypoxemia)**

ในระยะแรกภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดที่พบมักเกิดจาก ventilation-perfusion mismatch แต่ต่อมากลไกหลักจะกลายเป็น intrapulmonary shunt เนื่องจาก alveolar airspaces เต็มไปด้วยสารน้ำ cell debris และ hyaline membranes ทำให้ถุงลมยุบแฟบและไม่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซได้ ( $V/Q = 0$ )

### ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือด

ในระยะแรกผู้ป่วยจะถูกกระตุ้นให้หายใจเร็วขึ้นจากภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดและจากวงจรรีเฟล็กซ์ของปอด ทำให้คาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดต่ำลง แต่ต่อมาหากไม่ได้รับการช่วยเหลือที่เหมาะสมจะทำให้เกิดภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือดได้จากการล่าช้าของกล้ามเนื้อหายใจร่วมกับการอุดกั้นของหลอดเลือดปอดจาก emboli และ thrombosis ซึ่งทำให้เกิด dead space ขึ้น

### 2) ความยืดหยุ่นและปริมาตรปอดลดลง (Decreased lung compliance)

เมื่อมีการรั่วของสารน้ำและโปรตีนออกจากหลอดเลือดมาสะสมในบริเวณ interstitium และ alveolar air spaces จะส่งผลให้สารลดแรงตึงผิว (surfactant) ซึ่งเคลือบอยู่ที่ผิวของเซลล์เยื่อถุงลมไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ ทำให้ถุงลมมีแนวโน้มที่จะยุบแฟบ (alveolar instability) และเกิดปัญหาปอดแฟบ (atelectasis) ในที่สุด นอกจากนี้ plasma proteins ที่รั่วเข้ามาในถุงลมยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำหน้าที่ของสารลดแรงตึงผิวอีกด้วย การที่ความยืดหยุ่นและปริมาตรปอดลดลงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจหอบเหนื่อย ทั้งนี้เนื่องจาก oxygen work cost of breathing เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในส่วนของ elastic work

### 3) ภาวะแรงดันหลอดเลือดปอดสูง (Pulmonary hypertension)

เมื่อถุงลมยุบแฟบ (alveolar collapse) ทำให้เกิดภาวะ alveolar hypoxia ส่งผลกระตุ้นวงจร hypoxic pulmonary vasoconstrictive reflex ทำให้หลอดเลือดมีการหดตัว ผลคือ แรงต้านทานหลอดเลือดปอดสูงขึ้น ทำให้เกิดภาวะแรงดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) ตามมา นอกจากนี้ยังพบว่าการอักเสบของปอดอาจทำให้มีการสังเคราะห์สารในกลุ่ม pulmonary vasoconstrictors เพิ่มขึ้น ได้แก่ endothelin-1, thromboxane เป็นต้น และในผู้ป่วยที่เสียชีวิตบางรายพบว่าภาวะแรงดันหลอดเลือดปอดสูงอาจมีสาเหตุจาก

การอุดตันของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microthrombi) ได้อีกด้วย

### การรักษา

หลักการสำคัญของการรักษาผู้ป่วย ARDS คือ การมุ่งแก้ไขที่สาเหตุควบคู่ไปกับการรักษาประคับประคองเพื่อแก้ไขพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนก๊าซ<sup>1,6</sup> เนื่องจากสาเหตุที่พบบ่อยของกลุ่มอาการ ARDS ได้แก่ การติดเชื้อทั้งที่ปอด (Pneumonia) ภาวะ sepsis/ septic shock ดังนั้นการวิเคราะห์หาเชื้อก่อโรคและการพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญยิ่ง การรักษาเพื่อประคับประคองการทำหน้าที่ของอวัยวะของระบบต่างๆ ได้แก่ การช่วยหายใจ การให้สารอาหารที่เพียงพอ การป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร และการรักษาสมดุลของสารน้ำและเกลือแร่ด้วยการควบคุมปริมาณสารน้ำเข้า-ออก มีบทบาทสำคัญที่ช่วยให้อัตราการตายของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ลดลง ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะการช่วยหายใจผู้ป่วย ARDS

### กลยุทธ์การช่วยหายใจ (Ventilatory Management)

กลยุทธ์สำคัญของการใช้เครื่องช่วยหายใจเพื่อรักษาผู้ป่วย ARDS มี 2 ประการ<sup>6-11</sup> คือ

1. การช่วยให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซที่พอเพียง
2. การหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ

### กลยุทธ์ที่ 1 การช่วยให้ออกซิเจนเพียงพอ

#### 1) ออกซิเจน

ตัวเลขซึ่งแนะนำให้ใช้เป็นเป้าหมายสำหรับการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนที่พอเพียงในปัจจุบัน คือ ค่า  $\text{PaO}_2$  ระหว่าง 55-80 mmHg หรือค่า  $\text{SaO}_2$  ระหว่าง 88-95% ซึ่งสามารถทำได้โดยการปรับ  $\text{FiO}_2$ , extrinsic PEEP, inspiratory:expiratory (I:E) ratio ทั้งนี้โดยใช้

เทคนิค recruitment maneuvers ร่วมด้วย โดยหากเป็นไปได้ให้พยายามลด  $\text{FiO}_2$  ให้ต่ำกว่า 0.6 เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด oxygen toxicity และ reabsorption atelectasis<sup>6,7,10</sup>

## 2) คาร์บอนไดออกไซด์

ในปัจจุบันไม่มีตัวเลขซึ่งแนะนำให้ใช้เป็นเป้าหมายสำหรับการแลกเปลี่ยนก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ที่พอเพียงเนื่องจากแนวคิดที่เรียกว่า permissive hypercapnia เป็นที่ยอมรับมากขึ้น แต่ให้ประเมินและติดตามค่า blood pH แทน โดยแนะนำให้ค่า blood pH อยู่ระหว่าง 7.30-7.45 ทั้งนี้ในทางปฏิบัติการนำแนวคิดนี้มาใช้ คือ การตั้งค่า tidal volume ที่ต่ำกว่าเดิม พร้อมทั้งจำกัดเพดานของค่า peak airway pressure (lung protective ventilation) เพื่อป้องกัน lung overdistension<sup>12-16</sup> โดยให้พิจารณาเพิ่ม rate ของเครื่องช่วยหายใจ หาก  $\text{pH} < 7.15$  สำหรับกรณีที่ rate ของเครื่องช่วยหายใจสูงอยู่แล้ว ให้พิจารณาให้ไบคาร์บอเนต (slow bicarbonate infusion)<sup>16</sup>

ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของภาวะ Hypercapnea ที่ควรทราบ ได้แก่ respiratory acidosis, increased cardiac output, pulmonary hypertension, myocardial depression, arrhythmias, decreased response to exogenous inotropes, increased cerebral blood flow, cerebral edema และ intracranial hemorrhage<sup>17-18</sup> เป็นต้น

## กลยุทธ์ที่ 2 การหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated lung injury)

ในอดีต guideline ในการตั้ง tidal volume สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ คือ 10-15 ซีซี/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ซึ่งมีที่มาจากสิ่งที่ปฏิบัติอยู่เป็นประจำในระหว่างการบริหารยาสลบในห้องผ่าตัด (ซึ่งปกติไม่มีพยาธิสภาพ) ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดปัญหาปอดยุบแฟบ ในขณะที่ guideline ในการตั้ง PEEP คือ

ให้ปรับ PEEP เพื่อให้ได้ค่า  $\text{PaO}_2$  หรือ  $\text{SaO}_2$  ที่ต้องการ โดยให้ระวังผลข้างเคียงต่อระบบไหลเวียนโลหิตที่เกิดจากการเพิ่มสูงขึ้นของแรงดันในทรวงอก อย่างไรก็ตามในปัจจุบันข้อมูลจากงานวิจัยในสัตว์ทดลองที่ศึกษาถึงกลไกการเกิด ventilator-induced lung injury ทำให้ทราบว่า การช่วยหายใจในผู้ป่วย ARDS โดยใช้ high tidal volumes อาจทำให้เกิด lung injury จาก alveolar overdistension ในขณะที่การใช้ low PEEP อาจทำให้เกิด lung injury ที่ low lung volume จากการเปิด-ปิดถุงลม (atelectrauma)<sup>7</sup>

จากข้อมูลดังกล่าวทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเทคนิคการช่วยหายใจโดยให้ความสำคัญในเรื่องการหลีกเลี่ยงอันตรายที่อาจเกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-induced lung Injury) เป็นอันดับแรก โดย

- 1) การตั้ง tidal volume ที่เหมาะสม
- 2) การตั้ง PEEP ให้เหมาะสม
- 3) การใช้เทคนิค Recruitment maneuver

## การตั้ง tidal volume ที่เหมาะสม

รายงานการศึกษาของ NIH ARDS Network ซึ่งตีพิมพ์ใน New England Journal of Medicine (NEJM) เมื่อปี ค.ศ. 2000<sup>12</sup> ได้เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ ARDS ด้วย tidal volume ขนาด 6 ซีซี/predicted body weight (PBW) ซึ่งเน้นการควบคุมให้ plateau pressure < 30 ซม.น้ำ ของกลุ่มศึกษากับกลุ่มควบคุมซึ่งรักษาโดยใช้ tidal volume ขนาด 12 ซีซี/PBW ในผู้ป่วยจำนวน 861 ราย (รายละเอียดของ protocol อยู่ในตารางที่ 1 Protective lung ventilation protocol ของ ARDSNet Study) พบว่าอัตราการตาย (in-hospital mortality rate) ในกลุ่มศึกษานี้ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (39.8 vs. 31.0%) กล่าวคือ ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมถึงร้อยละ 22 (สำหรับ variables อื่นๆ ให้ดูจากตารางที่ 2) ซึ่งนับเป็นครั้งแรกที่มีการรายงานผลการศึกษายืนยันว่าการรักษาด้วยการช่วยหายใจที่ใช้เทคนิคซึ่งเน้นการหลีกเลี่ยง ventilator-induced lung injury (VILI) สามารถ

ตารางที่ 1 Protective lung ventilation protocol ของ ARDSNet Study<sup>7</sup>

Variable	Setting
Ventilator mode	Volume assist-control
Tidal volume (initial) (ml/kg)	6 (adjusted according to plateau pressure)
Plateau pressure (cm H <sub>2</sub> O)	< 30
Rate (breaths/min)	6-35
I:E ratio	1:1-1:3
Oxygenation target	
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7.3-10.7
SpO <sub>2</sub> (%)	88-95
PEEP and FiO <sub>2</sub>	Set according to predetermined combinations (PEEP range 5-24 cm H <sub>2</sub> O)

ตารางที่ 2 Main outcomes ของกลุ่ม low tidal volume เปรียบเทียบกับกลุ่ม traditional tidal volume ใน ARDSNet Study<sup>12</sup>

	Group Receiving Lower Tidal Volumes	Group Receiving Traditional Tidal Volumes	P Value
Variable			
Death before discharge home and breathing without assistance (%)	31.0	39.8	0.007
Breathing without assistance by day 28 (%)	65.7	55.0	< 0.001
No. of ventilator-free days, days 1 to 28	12±11	10±11	0.007
Barotrauma, days 1 to 28 (%)	10	11	0.43
No. of days without failure of nonpulmonary organs or systems, days 1 to 28	15±11	12±11	0.006

\* Plus-minus values are means  $\pm$  SD. The number of ventilator-free days is the mean number of days from day 1 to day 28 on which the patient had been breathing without assistance for at least 48 consecutive hours. Barotrauma was defined as any new pneumothorax, pneumomediastinum, or subcutaneous emphysema, or a pneumatocele that was more than 2 cm in diameter. Organ and system failures were defined as described in the Methods section.

ลดอัตราการตายของผู้ป่วยกลุ่มอาการ ARDS ได้ ซึ่งกลไกที่ช่วยให้อัตราการตายนี้นั้นสันนิษฐานว่าเกี่ยวข้องกับการลดการปลดปล่อยสารก่อการอักเสบทำให้ความรุนแรงของการอักเสบลดน้อยลง และทำให้โอกาสเกิด multiple organ system failure ลดน้อยลง<sup>15</sup>

ข้อมูลจากงานวิจัยที่พยายามศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษากลุ่มอาการ ARDS โดยเลือกใช้เทคนิควิธี

การช่วยหายใจ (mode of ventilation) ระหว่าง volume controlled ventilation กับ pressure controlled ventilation ไม่พบความแตกต่างใน outcome (แม้ว่าจะถูกวิจารณ์ว่าเป็น small study) อย่างไรก็ตามเนื่องจากเครื่องช่วยหายใจที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันสามารถปรับparameter ต่างๆ ได้มากขึ้นในแต่ละ mode ทำให้ความแตกต่างระหว่างการตั้งเครื่องช่วยหายใจทั้งสองแบบมีน้อยลง

ประเด็นสำคัญจึงอยู่ที่การตั้งเครื่องหายใจให้เหมาะสม โดยหลีกเลี่ยงการใช้ high tidal volumes ซึ่งอาจทำให้เกิด lung injury ที่ high lung volume จาก alveolar overdistension และการใช้ PEEP ที่ไม่เหมาะสมซึ่งอาจทำให้เกิด lung injury ที่ low lung volume จากการเปิด-ปิดถุงลม (atelectrauma)<sup>7</sup>

### การตั้ง PEEP ให้เหมาะสม

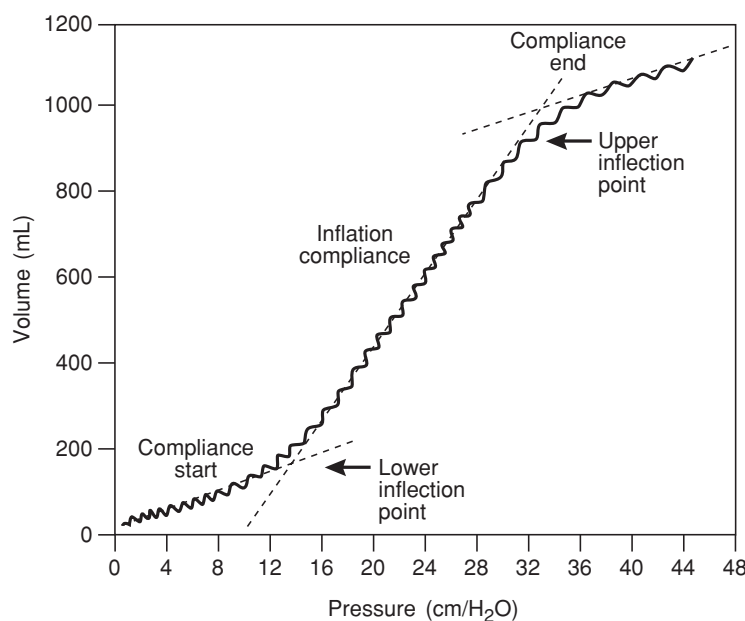
PEEP ช่วยแก้ไขปัญหา hypoxemia ในผู้ป่วย ARDS โดยกลไกสำคัญ 3 ประการ<sup>6-10</sup> คือ

- 1) ช่วยให้อากาศที่รั่วออกมาอยู่ใน alveolar air spaces เคลื่อนตัวกลับไปที่ interstitial space
- 2) ช่วยทำให้ถุงลมที่ยุบแฟบไปมีการขยายและโป่งพองออกโดยการ recruit small airways และ collapsed alveoli ทำให้ปริมาตรปอดที่เรียกว่า functional residual capacity (FRC) ใกล้เคียงภาวะปกติ
- 3) ช่วยป้องกัน lung injury จากการเปิด-ปิดถุงลมที่ยุบแฟบ (recruitment-derecruitment of collapse alveoli)

แนวทางการตั้ง PEEP ที่เหมาะสมในอุดมคติ คือ การปรับ PEEP พร้อมกับการทำ Portable CT scans เพื่อหาจุดที่เหมาะสมเพื่อป้องกัน derecruitment ในช่วงสุดท้ายใจออก<sup>19</sup> อย่างไรก็ตามแนวทางนี้ยังไม่สามารถปฏิบัติได้ในปัจจุบัน ในที่นี้จึงขอกล่าวถึงเทคนิคที่มีการปฏิบัติจริงใน clinical practice 4 วิธี ได้แก่

#### 1) Using lower inflection point in static pressure-volume (p/v) curve

ได้แก่ การปรับ PEEP โดยอาศัยข้อมูลจาก static p/v curve ที่ต้องสร้างขึ้นขณะที่ผู้ป่วยได้รับ neuromuscular blockade ในรายที่สามารถสังเกตเห็นจุดหักเหที่เรียกว่า Lower inflection point (LIP) (ภาพที่ 1) ซึ่งเชื่อว่าเป็นค่าแรงดันที่ต้องใช้เพื่อเปิดถุงลมที่ยุบแฟบอยู่ส่วนใหญ่จากพยาธิสภาพของปอดในผู้ป่วย ARDS<sup>19</sup> ซึ่งในปัจจุบันมีข้อถกเถียงกันมากในเรื่องความเหมาะสมของการใช้ LIP เป็นแนวทางในการตั้ง PEEP อย่างไรก็ตาม Amato และคณะ<sup>13</sup> แนะนำให้ตั้ง PEEP ที่สูงกว่า LIP ประมาณ 2 ซม.น้ำ ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้ในรายงานการศึกษาเรื่อง protective lung strategy ซึ่ง



ภาพที่ 1 Static pressure volume curve แสดง upper inflecting point (UIP) และ lower inflecting point (LIP)<sup>19</sup>