



Neuromuscular blocking agent in ARDS: every ROSE has its thorn

พ.อ. นพ. เพชร วัชรสินธุ์

แผนกโรคทางระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต
กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

การดูแลเพื่อให้ผู้ป่วยหายใจสัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจถือเป็นสิ่งสำคัญ และมีประโยชน์อย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะระบบหายใจล้มเหลว เพราะจะช่วยลดงานในการหายใจของผู้ป่วย ทำให้กล้ามเนื้อในการหายใจได้พักจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจไม่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจ หรือที่เรียกว่า patient-ventilator asynchrony (PVA) จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า และมีระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี PVA อย่างมีนัยสำคัญ^{1,2} การให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agent, NMBA) เพื่อให้กล้ามเนื้อหายใจเป็นอัมพาตชั่วคราว ในผู้ป่วย acute respiratory distress syndrome (ARDS) ซึ่งมีพยาธิสภาพปอดผิดปกติรุนแรง (severe ARDS) มีประโยชน์ คือ ช่วยให้ผู้ป่วยหายใจสัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจดีขึ้น แต่มีข้อเสีย คือ กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง ผู้ป่วยจะไม่สามารถตอบสนองโดยการเพิ่มอัตราการหายใจได้ จนอาจทำให้ภาวะเลือดเป็นกรดแย่ลงอย่างรวดเร็วหากไม่ได้รับการปรับเครื่องช่วยหายใจอย่างเหมาะสม นอกจากนั้นการได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อเป็นเวลานานอาจเกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง และส่งผลให้ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนานขึ้นได้ด้วย ในทางปฏิบัติจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อในผู้ป่วย ARDS

ทุกราย แต่ควรเลือกให้เฉพาะในรายที่มีการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนที่ผิดปกติรุนแรง หรือมีค่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ต่ำกว่า 150 และมีภาวะ ARDS มาไม่นานเกิน 48 ชม. โดยควรให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อเป็นระยะเวลาติดต่อกันไม่เกิน 48 ชม.³ คำแนะนำดังกล่าวมาจากการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่ชื่อว่า The ARDS et Curarisation Systematique (ACURASYS)⁴ ในปี 2010 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย ARDS ซึ่งมี $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ น้อยกว่า 150 และได้รับการช่วยหายใจโดยตั้งปริมาตรอากาศ (tidal volume) 6 - 8 มล./กก.และใช้ positive-end expiratory pressure (PEEP) อย่างน้อย 5 ซม.น้ำ โดยผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 340 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ ARDS ไม่เกิน 48 ชม. การศึกษานี้เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ cisatracurium besylate หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำนาน 48 ชม. (n=178) กับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (n=162) โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยาระงับความรู้สึก (sedative) เพื่อให้หลับลึก (deep sedation) เหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม ผลการศึกษา ACURASYS พบว่า ผู้ป่วย ARDS กลุ่มที่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อมีอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วันต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 0.68, confidence interval 0.48 - 0.98,

$p=0.04$) มีจำนวนวันที่ไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-free day) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ (53 วัน กับ 45 วัน, $p=0.03$) และมีอัตราการเกิด barotrauma (ร้อยละ 5.1 กับร้อยละ 11.7, $p=0.03$) กับ pneumothorax ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 4.0 กับร้อยละ 11.7, $p=0.01$) โดยที่อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน จากผลการศึกษา ACURASYS ดังกล่าว ทำให้มีการนำยาหย่อนกล้ามเนื้อมาใช้ในผู้ป่วย severe ARDS มากขึ้นในเวลาต่อมา

อย่างไรก็ตาม ในปีนี้ (พ.ศ. 2562) ได้มีการศึกษา Re-evaluation Of Systemic Early neuromuscular blockade (ROSE)⁵ ศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วย moderate-to-severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ น้อยกว่า 150 และใช้ PEEP อย่างน้อย 8 ซม.น้ำ) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคล้ายการศึกษา ACURASYS แต่เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ cisatracurium besylate ภายใน 48 ชม. แรกที่เข้ามศึกษา โดยหยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำนาน 48 ชม. โดยได้รับ deep sedation ($n=501$) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และได้รับยาระงับความรู้สึกเพื่อให้หลับตื้น (light sedation) ($n=505$) ดังตารางที่ 1 โดยการศึกษา ROSE พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และ 90 วันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ทำไมผลการศึกษา ACURASYS กับ ROSE จึงแตกต่างกัน?

คำตอบอาจอธิบายได้จากปัจจัยต่าง ๆ ที่แตกต่างกันระหว่าง 2 การศึกษา เช่น ลักษณะของการวิจัย คำจำกัดความของ ARDS ที่ถูกนำมาใช้ ตลอดจนลักษณะสถานพยาบาลที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 สังเกตได้ว่าผู้ป่วยใน ROSE trial ถูกนำเข้ามาร่วมในการศึกษา

เร็วกว่าผู้ป่วยใน ACURASYS trial และผู้ป่วยใน ROSE trial ยังได้รับการช่วยหายใจด้วย PEEP ที่สูงกว่า และมีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันสูงกว่าผู้ป่วยใน ACURASYS trial จึงอาจอนุมานได้ว่าผู้ป่วยใน ROSE trial อาจมีความรุนแรงของตัวโรคมมากกว่าผู้ป่วยใน ACURASYS trial และผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากที่ถูกนำมาศึกษาใน ROSE trial อาจเสียชีวิตก่อนที่จะถูกนำเข้ามาศึกษาใน ACURASYS trial ก็เป็นไปได้ จึงทำให้ผลการศึกษา ROSE ไม่พบประโยชน์ของการให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนั้น สิ่งสำคัญที่แตกต่างกันระหว่าง 2 การศึกษานี้ คือ กลุ่มควบคุม (control arm) ขณะที่ ACURASYS trial ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะได้รับยาระงับความรู้สึกเพื่อให้ได้เป้าหมายเป็น deep sedation (Ramsay score 6) และเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลอง (intervention arm) ซึ่งได้รับยาระงับความรู้สึกเพื่อให้ได้ deep sedation เหมือนกัน แต่ในกลุ่มควบคุมของ ROSE trial กลับได้ยาระงับความรู้สึกเพื่อให้ได้เป้าหมายเป็น light sedation (เป้าหมายให้มี Ramsay score 2-3) และไปเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งได้ deep sedation ซึ่งการให้ยาระงับความรู้สึกแบบ deep sedation นั้นมีการศึกษาพบว่า สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ PVA แบบ reverse triggering ได้^{6,7} ซึ่งดังได้กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าการเกิด PVA สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น¹

บทสรุป

การให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อในผู้ป่วย ARDS ควรเลือกใช้เหมาะสม โดยจำเป็นต้องให้ยาสลบทางหลอดเลือดดำร่วมด้วยเสมอ และควรให้ในผู้ป่วย ARDS ที่มีการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนที่ผิดปกติรุนแรง ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อในผู้ป่วย ARDS ที่มีค่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ต่ำกว่า 150 และไม่แนะนำให้ใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อในผู้ป่วย ARDS ทุกรายโดยไม่จำเป็น เพราะอาจทำให้เกิดผลเสียมากกว่าผลดี



ตารางที่ 1. ข้อแตกต่างระหว่างการศึกษา ACURASYS กับ ROSE ที่อาจมีผลต่อผลการศึกษาที่ต่างกันไป

ลักษณะต่าง ๆ ของการศึกษา	ACURASYS ⁴	ROSE ⁵
จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (กลุ่มที่ได้ VS ไม่ได้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ)	340 ราย (178 VS 162)	1006 ราย (501 VS 505)
ลักษณะงานวิจัย	Double blind	Unblinded
คำจำกัดความของ ARDS ที่ใช้	American-European consensus	Berlin criteria
สถานที่และจำนวนสถานพยาบาล	ไอซียู 20 แห่งในยุโรป	โรงพยาบาลในสหรัฐอเมริกา 48 แห่ง
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา	มี $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ และได้ PEEP ≥ 5 ซม.น้ำ	มี $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ และได้ PEEP ≥ 8 ซม.น้ำ
ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย ARDS จนถึงผู้ป่วยเริ่มเข้าร่วมการศึกษา	16 ชม.	8 ชม.
การตั้งเครื่องช่วยหายใจ	ปริมาตรอากาศ 6 - 8 มล/กก PEEP >5 ซม.น้ำ	ปริมาตรอากาศ 6 มล/กก PEEP >8 ซม.น้ำ
การเปรียบเทียบ	เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ deep sedation ร่วมกับยาหย่อนกล้ามเนื้อ กับกลุ่มที่ได้ deep sedation (เป้าหมายที่ Ramsay score 6) แต่ไม่ได้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ	เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ deep sedation ร่วมกับยาหย่อนกล้ามเนื้อ กับกลุ่มที่ได้ light sedation (เป้าหมายที่ Ramsay score 2 - 3) แต่ไม่ได้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ
อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน (กลุ่มที่ได้ และไม่ได้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ)	ร้อยละ 23.7 กับ 33.3	ร้อยละ 36.7 กับ 37.0
ภาวะที่ผู้ป่วยหายใจไม่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจ	ไม่ได้รายงาน	ไม่ได้รายงาน
ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง	ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม	ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม
ภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย	Pneumothorax พบมากกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ	อัตราการเกิด barotrauma ไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ยาหย่อนกล้ามเนื้อมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาหย่อนกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ

ACURASYS, ARDS et Curarisation Systematique; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ROSE, Reevaluation Of Systemic Early neuromuscular blockade; PEEP, positive end-expiratory pressure.

เอกสารอ้างอิง

1. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:633 - 641.
2. De Wit M, Miller KB, Green DA, Ostman HE, Gennings C, Epstein SK. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2009;37:2740 - 2745.
3. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019;9:69.
4. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107 - 1116.
5. The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997 - 2008.
6. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromuscular coupling. *Chest* 2013;143:927 - 938.
7. He X, Luo XY, Chen GQ, Zhou JX. Detection of reverse triggering in a 55-year-old man under deep sedation and controlled mechanical ventilation. *J Thorac Dis* 2018;10:E682 - E685.