

บทความพิเศษ

Ventilator-Induced Lung Injury

นรวิรุ จัวแจ่มใส พ.บ.*

Mechanical ventilation เป็น main supportive treatment ที่สำคัญใน ICU โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วย acute respiratory failure ซึ่งจะเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว หากไม่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ¹ แต่แม้จะเป็น life saving therapy เครื่องช่วยหายใจก็สามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อปอดและอวัยวะอื่นๆ ของร่างกายได้ ซึ่งจะซ้ำเติมพยาธิสภาพเดิมและการทำงานของปอดให้เลวลง ทำให้โอกาสฟื้นตัวหรือหายจากโรคลดลง² บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นกรอบแนวคิดในการใช้เครื่องช่วยหายใจให้มีความปลอดภัยยิ่งขึ้น

International consensus conference in intensive care medicine³ ได้นิยามไว้ดังนี้

Ventilator-induced lung injury (VILI)

หมายถึง Acute lung injury directly induced by mechanical ventilation in animal models.

Ventilator-associated lung injury (VALI)

หมายถึง Lung injury that resembles ARDS in patients receiving mechanical ventilation and is thought to occur due to mechanical ventilation (MV). However, unlike VILI, one can not be sure that VALI is caused by MV. VALI may be associated with pre-existing lung pathology such as ARDS. VALI is associated only with MV.

จากนิยามข้างต้น จึงไม่สามารถประเมินความชุกที่แท้จริงของ VALI ได้ เนื่องจากไม่สามารถแยก VALI จาก ARDS ได้ และความชุกของ ARDS ไม่แน่นอนขึ้นกับนิยามที่ใช้ และ ICU ที่ทำการสำรวจ โดยจะพบความชุกของ ARDS สูงขึ้น หากเป็นการสำรวจในประเทศที่พัฒนาแล้ว หรือใช้นิยามที่ไม่เคร่งครัด ความชุกของ VALI ยังขึ้นกับวิธีใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilatory strategy) ดังจะเห็นได้จากอัตราตายที่แตกต่างกันร้อยละ 9 (40% vs 31%) ใน ARDS network trial ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง high tidal volume กับ low tidal volume ventilation⁴ และร้อยละ 33 (71% vs 38%) เมื่อ Amato และคณะ เปรียบเทียบ traditional (high tidal volume / low PEEP) กับ open lung (low tidal volume / high PEEP) ventilation⁵

VALI มีผลกระทบต่อ outcomes ของผู้ป่วย เพราะทำให้พยาธิสภาพในปอดมีความรุนแรงเพิ่มขึ้น (the 2 hits hypothesis) ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนานขึ้น เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาและทำให้อัตราตายสูงขึ้น

Clinical relevance of VALI⁶

1. ICU เป็นสถานที่ซึ่งผู้ป่วยที่มี pre-existing lung injury (เช่น severe pneumonia) หรือ at-risk for lung injury (เช่น severe trauma, sepsis)

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

และจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด VALI^{7,8,9}

2. อัตราตายของผู้ป่วย ALI / ARDS ที่ลดลงโดยลำดับ จาก 50-70% ในรายงานส่วนใหญ่ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา อัตราตายนี้ลดลงก่อนที่จะมี specific lung-protective ventilation strategy โดยเชื่อว่าเกิดขึ้นจากหลายปัจจัย เช่น ความก้าวหน้าด้าน organization และ management ใน ICU, general respiratory care และ supportive therapy สำหรับ extra-pulmonary organ failure^{1,10-11} อัตราตายในงานวิจัยระยะหลังๆ ซึ่งใช้ lung-protective ventilation strategy ลดลงเหลือร้อยละ 25-30^{4,12-13} ทำให้เชื่อได้ว่า ventilator management มีผลต่ออัตราตายด้วย

3. International multicenter survey เกี่ยวกับวิธีใช้เครื่องช่วยหายใจใน ICU พบว่าส่วนใหญ่ยังมีการใช้ injurious ventilatory strategy ได้แก่ higher tidal volumes และ no or lower levels of PEEP¹⁴⁻¹⁸

VALI จึงต้องอยู่ใน differential diagnosis ของผู้ป่วยวิกฤตที่ใช้เครื่องช่วยหายใจอยู่เสมอ โดยเฝ้าติดตาม respiratory parameters ต่างๆ ที่บ่งว่าการทำงานของปอดเลวลงและ VALI อาจเป็นสาเหตุร่วมอยู่ด้วย

Evolving concepts of VILI

เมื่อมีรายงานผู้ป่วย ARDS ครั้งแรกเมื่อ 40 ปีก่อน¹⁹ อันตรายที่เกิดจากการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจที่รู้จักกันในขณะนั้นมีเพียง extra-alveolar airleak (Barotrauma)²⁰ ซึ่งเกิดจากการใช้ high ventilating pressures สามารถวินิจฉัยและรักษาได้ง่าย และไม่มีมีความสำคัญต่อผลการรักษามากนัก จากนั้นมาได้มีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและผู้ป่วยที่ทำให้เกิดแนวคิด และความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ ventilator-induced lung injury (VILI) เพิ่มขึ้น ได้แก่

1. Inhomogeneity of lung involvement

ในอดีตภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วย ARDS ซึ่งมี diffuse ground glass opacification ทำให้เข้าใจ

ใจว่าพยาธิสภาพของปอดเป็น homogeneous lung involvement ต่อเมื่อมี CT technology จึงทราบว่าพยาธิสภาพในปอดของผู้ป่วยเหล่านี้ มี inhomogeneity^{9,21} คือพยาธิสภาพไม่ได้กระจายอยู่อย่างสม่ำเสมอ

- ถุงลมบางส่วนยังปกติ และเปิดให้อากาศเข้าได้ (ventilable alveoli) แต่อาจมีจำนวนเหลืออยู่น้อย ขนาดเล็กเท่าปอดเด็ก (the baby lung) และเสี่ยงต่อการบาดเจ็บจาก over-distension เมื่อได้รับ ventilating volume / pressure ที่สูงเกินขนาดของ baby lung

- ถุงลมบางส่วนปิดอยู่ขณะหายใจออก แต่สามารถเปิดได้เมื่อเครื่องช่วยหายใจเข้าครั้งต่อไปด้วยแรงดันที่สูงพอ ถุงลมเหล่านี้ไม่ unstable มี cyclic collapse and reopening และเสี่ยงต่อ atelectrauma

- ถุงลมอีกบางส่วนปิดตลอดเวลา ทั้งช่วงหายใจเข้าและหายใจออก เนื่องจาก densely infiltrated or fluid-filled ซึ่งหากมีจำนวนมากจะทำให้ถุงลมอื่นๆ ได้รับ stress / strain จาก ventilating volume / pressure เพิ่มขึ้น

Inhomogeneity และ baby lung concept ทำให้เข้าใจได้ว่าเหตุใด traditional ventilatory protocol²⁰ ซึ่งแนะนำให้ใช้ high tidal volume 12-15 ml/kg (ในขณะที่ physiologic tidal volume = 5-7 ml/kg) และ lower levels of PEEP (มักต่ำกว่า 10 mmHg) จึงทำให้เกิด lung injury ได้ นอกจากนี้ tidal volume มักถูกคำนวณโดยใช้น้ำหนักตัวของผู้ป่วย (measured BW) ทั้งที่ในความเป็นจริง lung volume / capacity ขึ้นกับอายุ เพศ และส่วนสูง และผู้ป่วยใน ICU จำนวนไม่น้อยมีน้ำหนักตัวเกิน (over weight)²²

2. Multiple mechanisms are responsible for ventilator-induced lung injury

นอกเหนือจาก classical Barotrauma ที่รู้จักกันมานานแล้ว เครื่องช่วยหายใจยังสามารถทำให้เกิด lung injury โดยผ่านกลไกอื่นๆ ได้แก่

Volutrauma, Atelectrauma และ Biotrauma (ดู mechanisms of VILI)

3. Extra-pulmonary effects of VILI lung injury ที่เกิดขึ้น ไม่ได้มีผลต่อปอดเท่านั้น inflammatory mediators ที่เกิดจาก Biotrauma ในปอดสามารถเข้าสู่กระแสเลือดทำให้เกิด systemic inflammation²³ และมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบอวัยวะอื่น ๆ²⁴ และอัตราการตาย ซึ่งอธิบายความจริงที่พบว่าผู้ป่วย ALI / ARDS ส่วนน้อยเท่านั้นที่เสียชีวิตจาก severe respiratory failure แต่ส่วนใหญ่เสียชีวิตจาก multiple extra-pulmonary organ failure²⁵⁻²⁶

Mechanisms of VILI^{2,6}

เครื่องช่วยหายใจที่ใช้อยู่ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็น positive pressure ventilation ซึ่งให้อากาศแรงดันบวกเข้าสู่ทางเดินหายใจของผู้ป่วย เพื่อให้ปอดและทรวงอกขยายตัว แรงดันที่ทำให้ถุงลมของปอดขยายนี้คือ transpulmonary pressure ซึ่งในกรณีที่ปอดปกติ แรงดันจะกระจายอย่างทั่วถึงภายในปอด และถุงลมขยายตัวใกล้เคียงกันทุกส่วน แต่ในกรณีที่ปอดมีพยาธิสภาพ และมี inhomogeneity of lung distensibility^{9,21} อากาศจะไหลไปสู่ปอดส่วนที่มีแรงต้านทานการไหลของอากาศน้อยที่สุดคือถุงลมที่เปิดอยู่ หากแรงดันสูงเกิน opening pressure ของถุงลมที่ปิดอยู่ ก็จะสามารถเปิดถุงลม (alveolar recruitment) เหล่านี้ได้ด้วย

1. หากถุงลมปกติมีจำนวนเหลืออยู่น้อย (baby lung) เมื่อเทียบกับ tidal volume ที่ได้รับ จะเกิด alveolar overdistension เมื่อ alveolar volume/pressure สูงเกิน maximal regional capacity ถุงลมก็จะฉีกขาดและ air leak ตาม pressure gradient จากถุงลมเข้าสู่ adjacent bronchovascular sheath เกิดเป็น extra-alveolar air ใน parenchymal interstitium และเข้ารวมกันอยู่ในที่ต่างๆ เช่น pneumothorax, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema เป็นต้น การบาดเจ็บนี้คือ Barotrauma

2. หาก alveolar overdistension ที่เกิดขึ้นยังไม่ถึงขั้นถุงลมฉีกขาด จะเกิด Volutrauma แทน โดยพยาธิสภาพจะขึ้นอยู่กับความรุนแรงและระยะเวลาของ cyclic overdistension stress/strain ที่ไม่รุนแรงมากอาจเพียงทำให้เกิด ultrastructural changes เช่น endothelial cell detachment, intracapillary bleb, disrupted or damaged type I pneumocyte with areas of denuded basement membrane แต่ถ้ารุนแรงมากจนเกิด stress failure เป็น physical breaks in alveolar epithelial and endothelial plasma membrane²⁷ ทำให้ alveolar-capillary membrane สูญเสียหน้าที่ เกิด permeability pulmonary edema ซึ่งอาจรุนแรงมากจนถึงขั้น diffuse alveolar damage^{2,28} Barotrauma และ Volutrauma จึงเกิดจาก alveolar overdistension ทั้งคู่ และเปรียบเสมือน 2 หน้าที่แตกต่างกันของเหรียญเดียวกัน²⁹ low tidal volume ventilation ช่วยลด global stress/strain และ overdistension injury ได้

3. เนื่องจากเนื้อเยื่อปอดมี alveolar interdependence ถุงลมที่ไม่ stable และมี cyclic collapse and reopening³⁰ จะเกิด shear force กระทำต่อ epithelial cell และ interstitium ของถุงลมที่ปิดและเปิดอยู่ใกล้กัน โดยการคำนวณ shear force นี้ อาจสูงถึง 140 cmH₂O เมื่อใช้ transpulmonary pressure เพียง 30 cmH₂O³¹ การบาดเจ็บนี้เรียกว่า Atelectrauma เชื่อว่า shear force เป็นสาเหตุสำคัญของ epithelial disruption และ loss of barrier function ของ alveolar membrane มากกว่า alveolar overdistension PEEP สามารถ stabilize lung unit ไม่ให้เกิด cyclic collapse and reopening จึงลด regional stress/strain และ Atelectrauma ได้³²

4. Excessive mechanical forces จากการใช้เครื่องช่วยหายใจดังกล่าวข้างต้นทั้ง Barotrauma, Volutrauma, และ Atelectrauma ทำให้เกิด excessive stress/strain ต่อเนื้อเยื่อปอด และจะกระตุ้นให้

เกิด inflammatory response ผ่านกลไก mechanotransduction หรือจากการที่ถุงลมฉีกขาด ถูกทำลายเรียกว่า Biotrauma³³ ในระยะแรก proinflammatory cytokines เหล่านี้ จะจำกัดอยู่ภายในปอด และมีผลเสียต่อหน้าที่และการฟื้นตัวของปอด แต่หากปอดบาดเจ็บรุนแรงหรือยืดเยื้อ จะสามารถตรวจพบ inflammatory mediators เหล่านี้สูงขึ้นในกระแสเลือดได้²³ พบว่าระดับของ inflammatory mediators ในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิด multiorgan dysfunction syndrome (MODS)²⁴ Biotrauma ยังส่งเสริมให้ endotoxin และ bacteria จากปอดเข้าสู่กระแสเลือด³⁴⁻³⁵ Time-course ของ cytokines release ที่เกิดขึ้น สามารถเปลี่ยนแปลงได้อย่างรวดเร็วภายในเวลา 1-2 ชม. ตามการปรับเปลี่ยนวิธีช่วยหายใจ แสดงว่า Biotrauma มี reversibility³⁶ เราสามารถลด Biotrauma ได้ โดยหลีกเลี่ยง excessive mechanical stress / strain หรือในอนาคตเมื่อค้นพบ specific cytokine-modulating agents

จนถึงวันนี้ความรู้ความเข้าใจเรื่อง ventilator-induced lung injury (VILI) ได้พัฒนาจาก simple mechanical injury อย่าง Barotrauma กลายเป็นการบาดเจ็บที่มีความซับซ้อนระดับ cell และ genes expression (Biotrauma) และเปิดโอกาสที่จะพัฒนา ventilator management ให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

Lung Protection Ventilatory Strategy³⁷

การใช้เครื่องช่วยหายใจที่ดีที่สุดคือ การประคับประคอง acceptable gas exchange โดยเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ น้อยที่สุดรวมทั้ง ventilator-induced lung injury (VILI) ดังนั้นเป้าหมายของการใช้เครื่องช่วยหายใจจึงเปลี่ยนจากเดิมที่พยายาม maintain near normal gas exchange²⁰ ไปเป็น gentle lung treatment เพื่อหลีกเลี่ยง global และ regional stress/strain ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิด lung injury รวมเรียก

ว่า lung-protective ventilatory strategy (LPVS) วิธีการต่างๆ ซึ่งมีการศึกษาและแนะนำไว้ได้แก่

1. Volume /Pressure limited approach

หมายถึง ventilatory technique ที่จำกัด transpulmonary (lung distending) pressure ให้อยู่ใน safe physiologic limits เพื่อหลีกเลี่ยง alveolar overdistension การศึกษาทางคลินิกที่ใช้หลักการนี้ ความจริงมีรายงานไว้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 โดย Hickling และคณะ³⁸ ซึ่งวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วย ARDS 50 ราย ที่ได้รับการช่วยหายใจโดยใช้ low tidal volume และ permissive hypercapnia และพบว่ามีอัตราการตายต่ำกว่ากลุ่ม historical control (16% vs 39.6%, $p < 0.001$)

ARDS network trial⁴ เป็น RCT เกี่ยวกับ low tidal volume ventilation ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดคือมีผู้ป่วย 861 ราย และมีความแตกต่างของ tidal volume ระหว่างกลุ่มที่ศึกษามากที่สุด คือ tidal volume 6 ml/kg predicted BW และ limit airway plateau pressure (P_{plat}) < 30 cmH₂O เปรียบเทียบกับ 12 ml/kg predicted BW และ $P_{plat} < 50$ cmH₂O พบว่าอัตราการตายลดลงจากร้อยละ 40 เหลือร้อยละ 31 ($P = 0.007$) แสดงว่า mechanical ventilation มี attributable mortality อย่างน้อยร้อยละ 9 นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ low tidal volume ventilation มี ventilator-free days สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.007$) และมี inflammatory cytokines และ extra-pulmonary organ dysfunction ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ higher tidal volume

ยังมี randomized controlled trial อีก 3 ชิ้น³⁹⁻⁴¹ ซึ่งมีขนาดเล็กกว่า (จำนวนผู้ป่วย 120, 116 และ 52 ราย) ทั้ง 3 การศึกษาไม่พบ survival benefit จากการใช้ lower tidal volume แต่เมื่อมีการวิเคราะห์ข้อมูลซ้ำพบว่า tidal volume ที่ใช้ในการศึกษาเหล่านี้เป็น intermediate volumes และมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มน้อยกว่าที่ใช้ใน ARDS network trial คือ กลุ่ม lower tidal volume ได้รับ mean tidal volume 7

ml/kg และกลุ่ม higher tidal volume ได้รับ 10 ml/kg ideal BW ซึ่งอาจอธิบายผลลบของการศึกษาทั้ง 3 ได้

ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ physiologic tidal volume 6 ml/kg predicted BW และจำกัด airway plateau pressure (Pplat) ไว้ไม่เกิน 30 cm.H₂O หาก Pplat ยังสูงเกิน 30 cm.H₂O ให้ลด tidal volume ลงได้อีก (เช่น 4-5 ml/kg) เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าทุกๆ quartile ของ baseline plateau pressure (Pplat) ผู้ป่วยที่ได้รับ lower tidal volume จะมีอัตราการตายต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ higher tidal volume โดยไม่พบว่ามี safe threshold สำหรับ plateau pressure⁴² ถ้า Pplat ต่ำกว่า 30 cm.H₂O และผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยมาก ให้เพิ่ม tidal volume ได้

ข้อควรระวังในการใช้ low tidal volume ventilation คืออันตรายจาก acute hypercapnia และ acidosis เช่น ผู้ป่วยที่มีแรงดันในช่องกะโหลกศีรษะสูง เป็นต้น ควรติดตาม acid-base status ใกล้ชิดและแก้ไขทันทีเมื่อเกิด significant acidosis (pH < 7.2) นอกจากนี้ low tidal volume ventilation ส่งเสริมให้เกิด atelectasis โดยเฉพาะผู้ป่วย non-ARDS⁴³ severe hypoxemia ที่เกิดขึ้นทำให้จำเป็นต้องใช้ FiO₂ สูงขึ้นและเสี่ยงต่อ oxygen toxicity และ/หรือ ต้องใช้ PEEP level สูงขึ้น และเสี่ยงต่อ alveolar overdistension และ circulatory depression และ/หรือ มีความจำเป็นต้องใช้ sedatives และ paralytic agent ทำให้มีความเสี่ยงต่อผลของ oversedation และ paralysis เพิ่มขึ้น

2. Open Lung Management (OLM)

หมายถึง ventilatory technique ที่มีเป้าหมายจะลด inhomogeneity ของพยาธิสภาพในปอด โดยการ recruit และ stabilize ถุงลมไม่ให้เกิด cyclic collapse and reopening⁴⁴ End-expiratory lung volume (EELV และ FRC) ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ oxygenation ดีขึ้นเนื่องจาก intrapulmonary shunt ลดลง และ lung mechanics ที่ดีขึ้นช่วยลด regional stress/strain ของ collapsed alveoli จึงลด

Atelectrauma และ Biotrauma Higher PEEP และ/หรือ recruitment maneuvers (RM) อื่นๆ เป็นเทคนิคที่ใช้ใน open lung management ซึ่งแม้จะมีข้อมูลสนับสนุนจำนวนมากในสัตว์ทดลอง แต่ผลการวิจัยทางคลินิก ยังมีความขัดแย้งและไม่มีข้อยุติเกี่ยวกับ PEEP level ที่เหมาะสม และบทบาทของ recruitment maneuver (RM)

Amato และคณะ⁵ ศึกษาผู้ป่วย ARDS 53 ราย เปรียบเทียบระหว่าง high PEEP / low tidal volume โดย ตั้ง PEEP ที่ 2 ซม. เหนือ lower inflection point ที่ได้จากการสร้าง pressure-volume curve (เป็นกลุ่ม OLM) กับ low PEEP / high tidal volume (control) พบว่ากลุ่ม OLM มีอัตราการตายต่ำกว่ากลุ่ม control (38% vs 71%, p < 0.001) และมี Barotrauma น้อยกว่า (7% vs 42%, p = 0.02) แต่ถูกวิจารณ์เกี่ยวกับอัตราการตายที่สูงมากในกลุ่ม control

Villar และคณะ⁴⁵ ศึกษาในผู้ป่วย severe persistent ARDS 103 ราย เปรียบเทียบ ventilation strategy ในลักษณะเดียวกับ Amato และพบว่ากลุ่ม high PEEP / low tidal volume มี survival benefits (ICU mortality 32% vs 53.3%, p = 0.04 และ hospital mortality 34% vs 55.5%, p = 0.04) และมี ventilator-free days สูงกว่า (p = 0.008) และ organ failure น้อยกว่า (p < 0.001)

แต่มี randomized controlled trial ขนาดใหญ่ 3 ชิ้น⁴⁶⁻⁴⁸ ซึ่งศึกษาประโยชน์ของ higher PEEP (mean PEEP = 15 cmH₂O) ต่อยอดจากการใช้ low tidal-volume ventilation โดยมีผู้ป่วยรวมกันทั้ง 3 การศึกษาว่า 2,000 ราย ไม่พบ survival benefit ปัจจุบันจึงสรุปว่าการใช้ higher PEEP ในผู้ป่วย unselected ALI/ARDS ทุกราย (routine use) ไม่มีประโยชน์ในการลดอัตราการตายหากผู้ป่วยได้รับ low tidal-volume ventilation และ moderate PEEP อยู่แล้ว อย่างไรก็ตามก็ตีพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ higher PEEP มี oxygenation ดีกว่า (ทั้ง 3 การศึกษา) และจากการศึกษาของ Meade และ Mercat กลุ่ม higher PEEP จำเป็นต้อง

ใช้ rescue therapy เพื่อแก้ไข severe hypoxemia น้อยกว่ากลุ่ม lower PEEP (10.9% vs 20.7%) ซึ่งอาจตีความว่า higher PEEP ลด pulmonary death ได้ (6.6% vs 12%)⁴⁹ และทำให้อัตราตายของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ higher PEEP มีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่ม lower PEEP 3-4% (36.4% vs 40.4% ในงานวิจัยของ Meade⁴⁷ และ 35.4% vs 39% ในงานวิจัยของ Mercat⁴⁸

ประโยชน์หรือโทษ ของ PEEP ในผู้ป่วย ARDS จึงขึ้นกับว่า PEEP ทำให้เกิด alveolar recruitment หรือ alveolar hyperinflation จากการศึกษารecruitability potential ในผู้ป่วย ALI/ARDS 68 ราย ด้วยวิธี whole lung CT analysis พบว่า potentially recruitable lungs แตกต่างกันมากตั้งแต่ 0 จนถึงมากกว่า 50% ของ total lung weight ส่วนใหญ่มีค่าต่ำคือ mean และ median potentially recruitable lungs = 13% และ 9% ของ total lung weight ตามลำดับ⁵⁰ และพบว่า recruitability potential นี้มีความสัมพันธ์กับ physiologic response ต่อ PEEP จึงอาจทำนาย recruitability potential ได้จากการตอบสนองของ respiratory variables ต่อ PEEP โดยหากพบ positive response 2 ใน 3 variables ต่อไปนี้ คือ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio สูงขึ้น, PaCO_2 ลดลง หรือ respiratory system compliance ดีขึ้นแสดงว่าผู้ป่วยมี potentially recruitable lung สูงกว่าค่า median โดย predictor set ดังกล่าวมี sensitivity 71% และ specificity 59%⁵⁰

ดังนั้นในขณะที่ยังไม่สามารถตรวจวัด regional alveolar overdistension / collapse ในปอดที่มี inhomogeneity รวมทั้งการที่มี gravitational gradient ของ pleural pressure และ end-expiratory alveolar volume ทำให้การตั้งค่า PEEP ที่ดีที่สุดเป็นไปได้ยาก และความจริงคงไม่มี PEEP ค่าใดค่าหนึ่ง (single PEEP level) ที่ดีที่สุดสำหรับเนื้อปอดทุกส่วน ปัจจุบันจึงยังแนะนำให้ปรับ PEEP ตาม oxygenation criteria โดยเลือก PEEP- FiO_2 combination ที่ต่ำที่

สุดเพียงพอที่จะได้ acceptable oxygenation (arterial saturation 88-95% หรือ PaO_2 55-80 mm.Hg) และติดตามผลที่เกิดขึ้นต่อ airway pressures, expiratory flow limitation และ cardiac performance อนึ่งผู้ป่วยที่มี chest wall elastance สูง เช่น thoracic cage deformity, overweight, pleural effusion, และที่พบบ่อยคือ abdominal distension จาก ascites และ intestinal ileus สามารถใช้ PEEP level ที่สูงเพื่อ stabilize lung unit ได้อย่างปลอดภัยมากกว่าผู้ป่วยที่มี chest wall elastance ต่ำ⁵¹

การใช้ recruitment maneuver (RM) ใน open lung management ยังไม่มีข้อมูลที่ยืนยันประโยชน์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับ lower tidal volume และ higher PEEP อยู่แล้ว⁵² และยังไม่มียุติว่า RM ใดเป็นวิธีที่ดีที่สุด⁵³ จึงยังไม่แนะนำให้ทำ routine lung recruitment ยกเว้นในกรณี refractory hypoxemia โดยทั่วไปความสำเร็จของการทำ RM ขึ้นกับ

- ARDS category (diffuse ดีกว่า focal pathology, secondary ดีกว่า primary ARDS)
- ARDS stage (early ดีกว่า late)
- PEEP และ tidal volume เดิมที่ผู้ป่วยได้รับก่อนทำ recruitment
- Post-recruitment PEEP level
- Aggressiveness และ recruitment maneuver ที่ใช้

ควรพิจารณาทำ lung recruitment แต่เนิ่นๆ เมื่อพบว่าผู้ป่วยมี refractory hypoxemia ก่อนลงมือทำควรให้ผู้ป่วยได้รับ adequate hydration และหลังทำต้องใช้ PEEP ที่สูงพอเพื่อป้องกัน derecruitment

3. Prone position

เดิมใช้ Prone positioning เป็น adjunct therapy เพื่อให้ oxygenation ดีขึ้นในผู้ป่วยที่มี refractory hypoxemia ต่อมาพบว่า prone position สามารถป้องกันและลด lung injury ได้โดย promote lung homogeneity เพราะในท่านอนคว่ำ superim-

posed pressure จากน้ำหนักของหัวใจที่กดปอดจะน้อยกว่าในท่านอนหงาย และ chest wall compliance จะลดลง จะทำให้ diaphragm หดตัว (move caudally) ได้ดีขึ้น นอกจากนี้ pleural pressure จะมี vertical gradient ลดลง โดยรวมแล้วจึงทำให้ปอดขยายตัวได้ดีขึ้น lung mechanics ที่ดีขึ้นร่วมกับ lung perfusion ที่เพิ่มขึ้นตาม gravity จะทำให้ gas exchange ดีขึ้น และ stress/strain ถูกกระจายอย่างทั่วถึงมากขึ้น แต่ผลการศึกษาในผู้ป่วยพบว่านอกจาก oxygenation ที่ดีขึ้นในผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ประมาณ 2 ใน 3) แล้ว prone position ไม่สามารถทำให้อัตราตายลดลงได้⁵⁴ แต่อย่างไรก็ตาม subgroup analysis ในผู้ป่วยที่ได้รับ high volume ventilation (tidal volume > 12 ml/kg BW) พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในท่านอนหงายสูงกว่าผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจในท่านอนคว่ำประมาณ 2 เท่า

Broadened the clinical applications of Lung-protective ventilatory strategy

แม้การศึกษาเกี่ยวกับ LPVS ส่วนใหญ่จะดำเนินการในผู้ป่วย ALI/ARDS แต่หลักฐานบ่งชี้ว่า LPVS น่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจกลุ่มอื่นๆ ด้วย ได้แก่

1. Obstructive lung diseases เช่น COPD, asthma ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ lower tidal volume (6-8 ml/kg predicted BW) ร่วมกับ lower respiratory rate (8-15/minute) จะช่วยป้องกัน/ลด dynamic hyperinflation และ barotrauma, ในขณะที่ moderate PEEP ช่วย counterbalance dynamic airway compression และ intrinsic PEEP

2. Patients at-risk for ALI/ARDS เช่น ผู้ป่วย severe trauma, sepsis เพราะแม้ปอดปกติ (healthy lungs) จะมีความเสี่ยงต่อ VILI น้อยกว่าปอดที่มีพยาธิสภาพอยู่เดิม (previously-injured lungs)⁷ แต่ injurious ventilating techniques ซึ่งใช้ high tidal

volume without (or low) PEEP สามารถทำให้ผู้ป่วยที่ไม่มี ARDS เมื่อเริ่มใช้เครื่องช่วยหายใจเกิด ARDS ได้¹⁸

3. Perioperative period ผู้ป่วยศัลยกรรมมีทั้งผู้ป่วยที่มีปอดปกติ (healthy lungs) และผิดปกติ (previously-injured lungs) ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงต่อ lung injury ทั้งก่อน ระหว่าง และหลังผ่าตัด ได้แก่ atelectasis, pneumonia, pneumothorax, bronchopleural fistula, ALI และ ARDS มีหลักฐานสนับสนุนว่า traditional ventilatory protocols ทำให้เกิด subclinical lung injury ซึ่งจะรุนแรงขึ้นเมื่อมีการบาดเจ็บซ้ำเติมจากสาเหตุอื่นๆ และ Lung-protective ventilatory strategy (LPVS) ซึ่งใช้ more physiologic tidal volume และ appropriate PEEP สามารถลด perioperative lung injury ได้⁵⁵

Impact of LPV clinical trials on ventilation practices

การนำผลงานวิจัยมาใช้ในทางปฏิบัติมักเกิดขึ้นช้า ventilatory management ก็เช่นเดียวกัน หลังจากที่มีการเผยแพร่ผลการวิจัยเกี่ยวกับ lung-protective ventilation^{4,5} ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจซึ่งจะมีจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แต่จากการศึกษาผลกระทบของ clinical trials เหล่านี้ต่อการเปลี่ยนแปลงของวิธีใช้เครื่องช่วยหายใจ⁵⁶⁻⁵⁷ พบว่ามีการนำ LPV (lower tidal volume และ higher PEEP) มาใช้เพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ และมีรายละเอียดวิธีการใช้ที่แตกต่างกันมาก บางรายงานพบว่าแม้จะมีการใช้ LPV เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแล้ว ผลการรักษา เช่น อัตราตายก็ไม่ลดลง⁵⁸ ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การเลือกผู้ป่วยเทคนิคที่ไม่ถูกต้องหรือเบี่ยงเบนจากแนวทางที่แนะนำไว้ จึงไม่เกิดผลดีตามที่คาดหวัง อุปสรรคในการนำ lung-protective ventilation strategy (LPVS) ไปใช้ นอก research settings มีหลากหลายสาเหตุ ซึ่งควรได้รับการวิเคราะห์และแก้ไขอย่างเป็นระบบ

เพื่อเพิ่มโอกาสที่จะนำองค์ความรู้ที่ได้รับการพิสูจน์แล้วไปใช้ให้เกิดประโยชน์อย่างกว้างขวางยิ่งขึ้น⁵⁹

Conclusion

Ventilator-induced lung (VILI) หรือ VALI เป็น additional lung injury ที่สามารถป้องกันหรือทำให้ลดลงได้ Lung-protective ventilation strategy (LPVS) ไม่ต้องการอุปกรณ์หรือยาใหม่ เพียงปรับเปลี่ยนเป้าหมายในการใช้เครื่องช่วยหายใจมาเป็น gentle lung treatment เพื่อลด global และ regional stress/strain ต่อ lung tissues ซึ่งสิ่งที่ทำได้ในวันนี้คือ ใช้ low tidal volume (ถ้าเป็นไปได้ใช้ต่ำกว่า 6 ml/kg predicted BW) และ open-lung approach โดยใช้ moderate/higher PEEP แต่เน้นๆ (ถ้าเป็นไปได้ควรสูงกว่า 15 cmH₂O) และจำกัด airway plateau pressure ไว้ไม่เกิน 30 cmH₂O.

Reference :

1. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369:1553-65.
2. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294-323.
3. American Thoracic Society. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine : Ventilator- associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Car Med* 1999; 160:2118-24.
4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
5. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.
6. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003; 361:332-40.
7. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413-7.
8. Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: A prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2005; 31:1379-87.
9. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31:776-84.
10. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273:306-9.
11. Abel SJ, Finney SJ, Brett S, Keogh B, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998; 53:292-4.
12. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-36.

13. McIntyre RC, Pulido EJ, Bensard DD. Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:3314-31.
14. Carmichael LC, Dorinsky PM, Higgins SB, Bernard GR, Dupont WD, Swindell B, et al. Diagnosis and therapy of adult respiratory distress syndrome : an international survey. *J Crit Care* 1996; 11:9-18.
15. Thompson BT, Hayden D, Matthay MA, Brower R, Parsons PE. Clinician's approaches to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Chest* 2001; 120:1622-7.
16. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Al?a I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-days international study. *JAMA* 2002; 287:345-55.
17. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Estaban A, Auzueto A, Alia I, Brower RG, et al. Airway pressures tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33:21-30.
18. Garjic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:922-6.
19. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967 ;2:319-323.
20. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med* 1972; 287:799-806.
21. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:730-6.
22. Goulenok C, Monchi M, Chiche JD, Mira JP, Dhainaut JF, Cariou A. Influence of overweight on ICU mortality : a prospective study. *Chest* 2004; 125:1441-5.
23. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, Tullio RD, Dayer JM. Brienza A. et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1999; 282 :54-61.
24. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000 ; 284:43-4.
25. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-61.
26. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steinberg KP, Bernard GR. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2002; 136:25-36.
27. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1328-42.
28. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al 1988. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
29. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is

- volutrauma, but which volume is the one responsible. *Intensive Care Med* 1992;18:139-41.
30. Steinberg JM, Schiller SJ, Halter JM, Gatto LA, Lee HM, Pavone LA, et al. Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ;169: 57-63.
31. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28:596-608.
32. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:445-565.
33. Dos Santos CC, Slutsky AS. The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma. *Annu Rev Physiol* 2006; 68:585-618.
34. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med* 1997; 25:1733-43.
35. Verbrugge SJ, Sorm V, van 't Veen A, Mouton JW, Gommers D, Lachmann B. Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med* 1998; 24:172-77.
36. Stuber F, Wrigger H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28:834-41.
37. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J* 2003; 22 Suppl 47:15s-25s.
38. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Car Med* 1990; 16:372-7.
39. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure-and volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355-61.
40. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mond?jar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-8.
41. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White PJ, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492-8.
42. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are

- not high. *Am J. Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-5.
43. Wongsurakiat P, Pierson DJ, Rubenfeld GD. Changing pattern of ventilator settings in patients without acute lung injury: changes over 11 years in single institution. *Chest* 2004; 126:1281-91.
44. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-21.
45. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1311-8.
46. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-36.
47. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637-45.
48. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646-55.
49. Gattinoni L, Caironi P. Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2008; 299:691-3.
50. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775-86.
51. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care* 2004; 8:350-55.
52. Villagra A, Ochagavia A, Vatua S, Murias G, Del Mar FM, Lopez AJ, et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:165-70 .
53. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, et al. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:2371-7.
54. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
55. Slinger P. Perioperative lung injury. *Best Pract Res Clinl Anaesthesiol* 2008;22: 177-91.
56. Weinert CR, Gross CR, Marinelli WA. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 1304-9.

57. Young MP, Manning HL, Wilson DL, Mette SA, Riker RR, Leiter JC, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Has new evidence changed clinical practice. *Crit Care Med* 2004; 32:1260-5.
58. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:170-7.
59. Rubenfeld GD, Cooper C, Carter G, Thompson T, Hudson L. Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32:1289-93.