

## 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 หลังคลอดก็ทำให้เกิดภาวะนี้ได้<sup>1</sup>

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีปัญหาทางระบบหายใจอยู่เป็นเวลานาน และมักจะมีอาการผิดปกติทางระบบหายใจกำเริบ (exacerbation) ได้บ่อย สาเหตุสำคัญในการกระตุ้นให้อาการกำเริบที่พบมากที่สุด คือ การติดเชื้อไวรัส<sup>2,3</sup> 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 ของผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล<sup>4</sup> ไวรัสตัวอื่นที่มีรายงานว่ามีความสำคัญไม่น้อยกว่ากันคือ Rhinovirus โดยพบว่าอุบัติการณ์และความรุนแรงของไวรัสทั้งสองในการทำให้เกิดอาการกำเริบทางระบบหายใจ

ไม่แตกต่างกัน<sup>5</sup>

สาเหตุอื่นๆ ของการกระตุ้นให้เกิดอาการกำเริบทางระบบหายใจในผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ การสูดสำลัก (aspiration), และหัวใจวาย (heart failure) นอกจากนี้การหายใจผิดปกติ และหยุดหายใจ (apnea) ขณะหลับก็เป็นสาเหตุสำคัญของการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วย CLDI<sup>2</sup> และยิ่งพบว่า ทารกที่เป็น CLDI มีโอกาสเกิดภาวะ apparent life-threatening events (ALTEs) หรือ sudden infant death syndrome (SIDS) ได้เพิ่มขึ้นถ้าไม่ได้รับการดูแลที่เหมาะสม<sup>6,7</sup>

### การรักษา

การรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบหายใจกำเริบจะมุ่งเน้นที่ภาวะหลัก 4 ประการซึ่งมีผลเสริมกัน (synergistic) ในการลดการทำงานของปอด และสามารถรักษาได้ ได้แก่ ภาวะพร่องออกซิเจน บวม (edema) หลอดลมหดเกร็ง และการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยมีวัตถุประสงค์สำคัญ คือ ต้องให้ผู้ป่วยมีออกซิเจน และการแลกเปลี่ยนก๊าซ (ventilation) ที่เพียงพอ โดยพยายามหลีกเลี่ยงปัจจัยต่างๆ ที่จะทำให้เกิดผลเสียต่อปอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น<sup>8,9</sup> รายละเอียดของการรักษาที่สำคัญมีดังนี้

## 1. การช่วยหายใจ (Mechanical ventilation)

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

สิ่งที่ทราบกันดีว่า การให้ positive pressure เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิด CLDI ดังนั้น การใช้เครื่องช่วยหายใจในผู้ป่วย CLDI ที่มีภาวะหายใจล้มเหลวจึงควรมีจุดมุ่งหมายที่จะช่วยหายใจโดยใช้ setting ที่น้อยที่สุดซึ่งจะช่วยให้มีการแลกเปลี่ยนก๊าซที่เพียงพอ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และพยายามลดระยะเวลาของการให้การช่วยหายใจให้น้อยที่สุด<sup>๘-10</sup>

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<sup>๙,11</sup> เนื่องจาก inspiratory time ที่สั้นและ flow rate ที่สูงไปจะทำให้เกิด maldistribution ของก๊าซที่หายใจเข้า แต่การตั้ง inspiratory time ที่ยาวไป (>0.6 วินาที) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด air leak และมีผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้<sup>๙,11</sup> สำหรับ PEEP (positive end expiratory pressure) แนะนำให้ตั้งประมาณ 3-5 ซม.น้ำ การตั้ง PEEP ที่สูงไป อาจมีผลลด lung perfusion และ cardiac venous return ทั้งยังเพิ่มโอกาสเกิด barotrauma<sup>11</sup> แต่ในรายที่มีอาการอุดกั้น

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

เมื่อผู้ป่วยดีขึ้น ควรรีบลดการช่วยหายใจ เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด volume-induced lung injury และลดอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อ โดยนิยมใช้หลักของ permissive hypercapnia โดยยอมรับ pCO<sub>2</sub> ที่สูงขึ้นถึง 50-60 ซม.น้ำหรือมากกว่า ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่คงที่ และ pH > 7.25<sup>๙,10</sup> มีรายงานว่า การใช้ patient-triggered ventilation และ pressure support ventilation จะช่วยให้การ weaning ทำได้เร็วขึ้น<sup>12,13</sup>

## 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 tolerance<sup>1</sup>

Pulse oximeter เป็นอุปกรณ์ที่นิยมใช้ในการประเมินระดับออกซิเจนที่เหมาะสม เนื่องจากใช้ได้ง่าย และสามารถประเมินระดับออกซิเจนได้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน ในผู้ป่วยที่ post-menstrual age มากกว่า 32 สัปดาห์ และไม่น่าจะมีปัญหาการเกิด retinopathy of prematurity (ROP) นิยมรักษาระดับออกซิเจนให้ออกซิเจน saturation (SpO<sub>2</sub>) อยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ สูงกว่า 94-95% ตลอดเวลา ทั้งขณะตื่น หลับ และรับประทานอาหาร เพื่อให้มีการเจริญเติบโตที่เหมาะสม และป้องกันผลแทรกซ้อนของภาวะพร่องออกซิเจน<sup>1,14,15</sup> แต่ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนดมาก และมีอายุน้อย มีรายงานผลเสียของการรักษาระดับ SpO<sub>2</sub> > 95% ในการทำให้เกิด



ในผู้ป่วย CLDI การรักษาระดับออกซิเจนให้เพียงพอตลอดเวลาที่มีความสำคัญ โดยเฉพาะเวลาหลับซึ่งมักพบ sleep-related desaturation ได้จากภาวะ hypoventilation โดยทั่วไป ผู้ป่วย CLDI ที่มีระดับออกซิเจนที่เพียงพอแล้วในขณะที่ตื่น จะยังต้องการออกซิเจนในขณะที่หลับต่อเป็นเวลาอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์<sup>9</sup> ถ้าผู้ป่วยยังมีการเจริญเติบโตดี และไม่มีอาการทางระบบหายใจมากขึ้น ก็อาจลองหยุดให้ออกซิเจนได้ โดยจะต้องประเมินความต้องการออกซิเจนขณะหลับก่อน โดยจำเป็นต้อง monitor SpO<sub>2</sub> ต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง<sup>19</sup> ถ้ามีระดับออกซิเจนที่เพียงพอตลอดระยะเวลาที่นอนหลับ ก็สามารถหยุดให้ออกซิเจนได้ หลังจากนั้น ยังต้องประเมินอาการทางระบบหายใจและความเจริญเติบโตของผู้ป่วยต่อเนื่อง ถ้าพบว่ามีลักษณะที่บ่งถึงภาวะพร่องออกซิเจนเช่น น้ำหนักขึ้นน้อย (failure to thrive) มีอาการหายใจผิดปกติ ควรนัดมาประเมินระดับออกซิเจนขณะหลับซ้ำ นอกจากนี้ ในผู้ป่วยบางรายที่หยุดให้ออกซิเจน ยังอาจต้องการออกซิเจนเพิ่มเป็นระยะๆ ในระหว่างที่มีการติดเชื้อทางระบบหายใจเนื่องจากการแลกเปลี่ยนก๊าซในปอดยังไม่เป็นปกติ<sup>10</sup>

### 3. การให้สารน้ำและยาขับปัสสาวะ

การให้สารน้ำที่มากเกินไปจะทำให้การทำงานของปอดเลวลง จึงควรให้สารน้ำน้อยที่สุดที่จะให้แคลอรีเพียงพอต่อขบวนการเมตาบอลิซึม และการเจริญเติบโต<sup>9</sup> พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญของปอดในผู้ป่วย CLDI คือ pulmonary interstitial edema<sup>14</sup> การให้ยาขับปัสสาวะจะช่วยแก้ไขภาวะดังกล่าว ทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น โดยจะมีผลลด lung fluid เพิ่ม lung compliance และลด airway resistance การศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นผลดีของการใช้ยาขับปัสสาวะต่อสมรรถภาพปอดในระยะเวลาสั้นๆ แต่ผลในการใช้เป็นเวลาที่ยาวนานยังไม่สามารถสรุปได้ทั้งในแง่ของอัตราการรอด

ชีวิต ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และการใช้ออกซิเจน<sup>20-22</sup>

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 วันแรก<sup>9</sup> เมื่ออาการดีขึ้น จึงพิจารณาปรับการให้ยาที่เหมาะสมต่อไป ในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก ไม่สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ มักนิยมให้ furosemide เป็นเวลานาน แต่ต้องระวังผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย ได้แก่ hypokalemia และ metabolic alkalosis โดยจะต้องเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของเกลือแร่ และกรดต่างอย่างใกล้ชิด และรีบให้การแก้ไข<sup>9</sup> พบว่าการให้ยาวันเว้นวัน อาจช่วยลดผลข้างเคียงเหล่านี้ได้<sup>29</sup> นอกจากนี้ การให้ยา furosemide เป็นเวลานานยังทำให้เกิด nephrocalcinosis จาก hypercalciuria ซึ่งจะพบมากขึ้น ถ้าให้ร่วมกับ dexamethasone<sup>23</sup> พบว่าการเกิด nephrocalcinosis จะดีขึ้นหลังหยุดให้ยา และการให้ยา chlorothiazide ร่วมด้วยจะช่วยลดภาวะ hypercalciuria ได้<sup>23</sup> การเกิด transient deafness พบได้น้อย แต่ต้องระวังในรายที่ให้ furosemide ร่วมกับยาในกลุ่มที่มี ototoxic เช่น aminoglycoside<sup>1</sup> สำหรับการให้ยาขับปัสสาวะทาง inhale แม้จะมีรายงานว่าสามารถทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาในการรักษา CLDI<sup>24</sup>

#### 4. ยาขยายหลอดลม (Bronchodilators)

จากการที่พบว่าเด็กที่เป็น CLDI มักจะมี bronchial และ bronchiolar smooth muscle hypertrophy และพบภาวะ airway hyperactivity ได้บ่อย จึงมีการนำยาขยายหลอดลมมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ และพบว่าสามารถทำให้ lung mechanic และการแลกเปลี่ยนก๊าซดีขึ้น<sup>1,8,23</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงผลดีในระยะยาวของการใช้ยาขยายหลอดลมต่อเนื่องเป็นประจำในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>9,10,25</sup>

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  $\beta_2$  agonist ในผู้ป่วย CLDI ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมีผลช่วยให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น โดยลด airway resistance เพิ่ม dynamic compliance และเพิ่ม forced vital capacity<sup>1,9</sup> อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ในการขยายหลอดลมอาจไม่พบในผู้ป่วยทุกราย มีการศึกษาที่แสดงว่าขนาดยาจะส่งผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วย โดยพบว่า การให้ยา salbutamol ทาง metered dose inhaler (MDI) ร่วมกับ spacer ในขนาด 200  $\mu\text{g}$  จะช่วยเพิ่ม compliance และลด resistance ในผู้ป่วย

ทุกราย แต่การให้ยา salbutamol ทาง MDI with spacer ในขนาด 100  $\mu\text{g}$  จะไม่ได้ผลในผู้ป่วยบางราย<sup>26</sup>

การให้ยาในกลุ่ม anticholinergic มีฤทธิ์ขยายหลอดลมเช่นกัน พบว่าการให้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ  $\beta_2$  agonist จะช่วยเสริมฤทธิ์กัน ได้แก่ การใช้ ipratropium bromide ร่วมกับ salbutamol

นอกจากฤทธิ์ในการขยายหลอดลมแล้ว มีรายงานว่า  $\beta_2$  agonist ยังอาจช่วยลด lung edema ช่วยเพิ่ม mucociliary transport และเพิ่ม pulmonary blood flow<sup>1</sup> แต่ไม่มีการศึกษาใดที่แสดงผลดังกล่าวในเด็กที่เป็น CLDI<sup>1</sup>

อย่างไรก็ตาม การให้ยาขยายหลอดลมในผู้ป่วย CLDI บางรายอาจให้ผลตรงกันข้าม เนื่องจากยาขยายหลอดลมอาจทำให้ tone ของกล้ามเนื้อของหลอดลมเสียไป ทำให้หลอดลมไม่สามารถคงตัวอยู่ และกลับยุบแฟบลง (collapsible) ในขณะที่ผู้ป่วยหายใจออก หรือมีผลให้เกิด tracheomegaly ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ<sup>2</sup>

ไม่แนะนำให้ใช้ยาขยายหลอดลมเป็นประจำในผู้ป่วย CLDI ทูกราย แต่ควรพิจารณาให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของทางเดินหายใจอุดกั้น ได้แก่ wheezing, prolong expiratory phase และการใช้กล้ามเนื้อ accessory ในการหายใจ<sup>1,2,8,9</sup> และควรประเมินการตอบสนองต่อยาก่อนพิจารณาให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน<sup>1</sup>

วิธีการให้ยาขยายหลอดลมในผู้ป่วย CLDI มีความสำคัญมาก ในผู้ป่วย CLDI ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้ยาทาง MDI with spacer ให้ผลดีกว่าการให้ทาง nebulizer หลายประการ ได้แก่ ใช้ระยะเวลาสั้นกว่า ไม่ต้องปรับ gas flow และไม่ทำให้เกิดการเย็นลง (cooling) ของก๊าซที่ให้<sup>27</sup> นอกจากนี้ พบว่าการให้ยาทาง MDI with spacer และ nebulizer ในผู้ป่วย CLDI ที่หายใจเองให้ผลในระยะเวลาใกล้เคียงกัน คือ ประมาณ 15 นาทีหลังให้ยา แต่พบว่า การให้ยาทาง nebulizer จะเกิด paradoxical response ได้มากกว่า<sup>28</sup>

## 5. ยาต้านการอักเสบ (Antiinflammatory agents)

เนื่องจากการอักเสบ (inflammation) มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของ CLDI การให้ยาต้านการอักเสบจึงเป็นที่นิยมมากในการรักษาภาวะนี้ทั้งในแง่ของการป้องกันการเกิด และลดความรุนแรงของโรค ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะการให้ยาต้านการอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CLDI แล้วเท่านั้น

**5.1 Corticosteroid** การศึกษาด้วยวิธี meta-analysis ถึงผลของการให้ inhaled glucocorticoids ในการรักษาผู้ป่วย CLDI พบว่า สามารถช่วยลดระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และสามารถถอดท่อช่วยหายใจได้เร็วขึ้น<sup>29</sup>

ยากลุ่มนี้ยังช่วยลดอาการ asthma-like ในผู้ป่วย CLDI โดยพบว่า การให้ยากลุ่มนี้ต่อเนื่องในผู้ป่วย CLDI ที่มีอาการของทางเดินหายใจอุดกั้น จะช่วยลดอาการ ทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น และลดจำนวนครั้งของการใช้ยาขยายหลอดลม<sup>1</sup>

วิธีการให้ยา corticosteroid ปัจจุบันนิยมให้โดยการพ่นฝอยละออง (aerosol therapy) เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนของการให้ยาทาง systemic โดยอาจให้ทาง MDI-spacer หรือทาง nebulizer แต่ก็ยังจำเป็นต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงต่างๆ ของยา ได้แก่ การเจริญเติบโตช้า ความดันโลหิตสูง กระดูกพรุน (osteoporosis) การกดต่อมหมวกไต และต้อกระจก (cataract)<sup>1</sup>

**5.2 ยาต้านการอักเสบชนิดอื่นๆ** ได้แก่ cromolyn sodium, leukotriene modifier, และ pentoxifylline เป็นต้น

มีการศึกษาไม่มากนักเกี่ยวกับการให้ยา cromolyn sodium<sup>30</sup> และ nedocromil sodium<sup>31</sup> ในผู้ป่วย CLDI ผลการศึกษาพบว่าช่วยให้สมรรถภาพปอดของผู้ป่วยดีขึ้น และลดอาการของผู้ป่วยได้

Pentoxifylline เป็นยาต้านการอักเสบที่

ยับยั้ง neutrophils, macrophages และ monocytes<sup>10</sup> การศึกษาในผู้ป่วย CLDI จำนวน 5 รายพบว่า nebulized pentoxifylline ช่วยลดความต้องการออกซิเจน และช่วยให้ lung mechanics ดีขึ้น<sup>32</sup>

แม้จะมีการศึกษาพบว่า leukotrienes มีความเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของ CLDI แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการให้ยา leukotriene modifiers ในการรักษาเด็กที่เป็น CLDI<sup>1</sup>

## 6. Pulmonary vasodilators

จากการที่พบว่าเด็กที่เป็น CLDI จะมี medial hypertrophy ของ pulmonary artery ทำให้มี pulmonary vascular resistance สูง<sup>1</sup> จึงมีการพยายามใช้ยาขยายหลอดเลือดชนิดต่างๆ เพื่อลด pulmonary vascular resistance อย่างไรก็ตาม จากหลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบัน ออกซิเจนเป็นยาตัวเดียวที่สามารถลด pulmonary vascular resistance อย่างมีประสิทธิภาพสูง และมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องพยายามรักษาระดับออกซิเจนในผู้ป่วย CLDI ให้เพียงพออยู่ตลอดเวลาทั้งในขณะหลับ ตื่น และขณะที่มีกิจกรรมต่างๆ<sup>9</sup> การใช้ยาขยายหลอดเลือดต่างๆ ยังเป็นเพียงการทดลอง และอยู่ในระหว่างการวิจัยเพื่อดูผลและภาวะแทรกซ้อนของยา ยาต่างๆ ที่มีรายงานการใช้เพื่อลด pulmonary vascular resistance ได้แก่ nifedipine, diltiazem, hydralazine และ prostacyclin แต่ยาเหล่านี้มีข้อจำกัด เนื่องจากมีผลลด systemic hypertension ด้วย จึงอาจทำให้ความดันโลหิตตก มีผลเพิ่ม ventilation-perfusion mismatch ทำให้ภาวะพร่องออกซิเจนเลวลง<sup>1</sup> การใช้ calcium channel blocker ยังอาจมีผลลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ<sup>9</sup>

Inhaled nitric oxide เป็นยาขยายหลอดเลือดอีกตัวที่มีการนำมาใช้ในผู้ป่วย CLDI ที่มีอาการรุนแรง และมีรายงานว่าสามารถเพิ่มระดับออกซิเจนได้<sup>33</sup> แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะนำมาใช้<sup>9,10</sup>

## 7. ยาอื่นๆ

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการให้ estrogen และ progesterone มีผลช่วยเพิ่มการสร้าง surfactant และ type 2 pneumocytes แต่การศึกษาเปรียบเทียบการให้ estradiol และ progesterone กับ placebo ในเด็กคลอดก่อนกำหนด ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของการเกิด chronic lung disease ในทั้ง 2 กลุ่ม<sup>10</sup>

## 8. การให้สารอาหาร (Nutrition)

ผู้ป่วย CLDI มักมีปัญหาเลี้ยงไม่โต เนื่องจากมีความต้องการพลังงานมาก จึงต้องให้ปริมาณแคลอรีที่เพียงพอแก่การเจริญเติบโต โดยทั่วไป ปริมาณแคลอรีที่ผู้ป่วยต้องการเพื่อการเติบโต (catch up growth) จะต้องได้ถึง 120 แคลอรี/กก/วัน<sup>1</sup> ในผู้ป่วยที่น้ำหนักไม่ขึ้น อาจต้องคำนวณปริมาณแคลอรีที่ต้องการจากสูตร<sup>34</sup>

$$\text{Kcal/kg/day} = \text{RDA} \times \frac{\text{ideal weight for height}}{\text{actual weight}}$$

RDA = Recommended Dietary Allowance (kcal/kg) for chronological age

ในการเพิ่มปริมาณแคลอรี นิยมเพิ่มแคลอรีจากไขมัน เนื่องจากไขมันจะมี CO<sub>2</sub> production ที่น้อยกว่าคาร์โบไฮเดรต แต่ต้องระวังผลเสียของอาหารที่มีไขมันมาก ซึ่งจะมีผล prolong gastric emptying time และทำให้มี gastroesophageal reflux เพิ่มขึ้นได้

สำหรับอาหารโปรตีนควรให้ในปริมาณที่เหมาะสมกับอายุ ในเด็กเล็ก (early infancy) ความต้องการโปรตีนจะสูงถึง 3 กรัม/กก/วัน แต่ไม่ควรได้เกิน 4 กรัม/กก/วัน เพราะอาจทำให้เกิดภาวะ acidosis จากการทำงานของไตซึ่งยังไม่พัฒนาเต็มที่<sup>1</sup>

สารอาหารในกลุ่มของเกลือแร่ และวิตามินก็มีความสำคัญมาก เด็กที่เป็น CLDI จะมีโอกาสเกิด

rickets ได้เพิ่มขึ้นจากการได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ และการเกิด hypercalciuria จากยาขับปัสสาวะ จึงควรให้แคลเซียม และวิตามิน D เสริมให้เพียงพอ<sup>9</sup> การศึกษาในเด็กคลอดก่อนกำหนดยังพบว่า ระดับวิตามิน A ที่เพียงพอจะช่วยลดการเกิดและความรุนแรงของภาวะ CLDI ได้<sup>35,36</sup> สารอาหารอื่นๆ ในกลุ่ม trace element ได้แก่ iron, copper, zinc และ selenium ล้วนมีความจำเป็นในการเป็นสาร antioxidant ช่วยป้องกันการติดเชื้อ และช่วยในการเกิด lung repair<sup>9</sup>

ในการให้อาหารจึงควรให้มีปริมาณเกลือแร่ trace element และวิตามินเสริมให้ได้เพียงพอตามที่ RDA แนะนำ โดยควรให้ multivitamin เสริมในขนาด 0.5-1 มล/วัน<sup>1</sup> ผลการศึกษาต่างๆ พบว่า การให้นมสูตรพิเศษที่มีสารอาหารต่างๆ เพิ่มขึ้น (enriched infant formula) จะช่วยเพิ่มน้ำหนัก และการเจริญเติบโตได้มากกว่าการให้นมสูตรปกติ<sup>37</sup>

นอกจากความต้องการพลังงานที่เพิ่มขึ้น ในเด็กที่มี CLDI ยังเสี่ยงต่อภาวะพร่องออกซิเจน และมักมีปัญหาในการดูด กลืน ทั้งยังมีความจำเป็นที่ต้องจำกัดปริมาณน้ำ และพบภาวะ gastroesophageal reflux ได้เพิ่มขึ้น การให้อาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าว และให้การรักษาตามสาเหตุด้วยเสมอ

## สรุป

อาการกำเริบทางระบบหายใจเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย CLDI และเป็นสาเหตุสำคัญของการกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงผลการรักษาที่สามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างชัดเจน การรักษาหลักยังเป็นการรักษาแบบประคับประคองให้ผู้ป่วยมีระดับออกซิเจน และการแลกเปลี่ยนก๊าซที่เหมาะสม โดยพยายามหลีกเลี่ยงปัจจัยต่างๆ ที่จะมีผลให้การทำงานของปอดเลวลง การจำกัดน้ำ ให้ยาขับปัสสาวะ ยาขยาย

หลอดลม และ corticosteroid มีผลให้การทำงานของปอดดีขึ้น สามารถลดระดับออกซิเจน และการช่วยหายใจ

ลงได้ แต่ไม่เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคในระยะยาว นอกจากนี้ การรักษาสมดุลเกลือแร่ และให้สารอาหารที่เหมาะสมก็มีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วย และช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็วขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. 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;168:356-96.
2. Kotecha S, Silverman M. Chronic respiratory complications of prematurity. In: Taussig LM, Landau LI, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis: Mosby, Inc. 1999;488-521.
3. Kinney JS, Robertsen CM, Johnson KM, et al. Seasonal respiratory viral infections. Impact on infants with chronic lung disease following discharge from the neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:81-5.
4. Grothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988;82:199-203.
5. Chidekel AS, Rosen CL, Bazy AR. Rhinovirus infection associated with serious lower respiratory illness in patients with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:43-7.
6. Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Taeusch HW. Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;76:725-33.
7. Gray PH, Rogers Y. Are infants with bronchopulmonary dysplasia at risk for sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 1994;93:774-7.
8. Hazinski TH. Bronchopulmonary dysplasia. In: Chernich V, Boat TF, eds. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998, 364-85.
9. Bancalari E, Wilson-Costello D, Iben SC. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early Hum Dev* 2005;81:171-9.
10. Shah PS. Current perspectives on the prevention and management of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Drugs* 2003;5:463-80.
11. Korones SB. Complications: Bronchopulmonary dysplasia, air leak syndromes, and retinopathy of prematurity. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, eds. *Assisted ventilation of the neonate*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, 327-52.
12. Greenough A. Update on patient-triggered ventilation. *Clin Perinatol* 2001; 28: 533-46.
13. Reyes Z, Tauscher M, Claire N, D' Ugard C, Bancalari E. Randomized , controlled trial comparing pressure support (PS)+ synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) with SIMV in preterm infants. *Pediatr Res* 2004;55:466A.
14. Shaw NJ, Kotecha S. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in the United Kingdom. *Early Hum Dev* 2005;81:165-70.
15. Kotecha S, Allen J. Oxygen therapy for infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F11-4.
16. Bancalari E, Flynn J, Goldberg RN, et al. The influence of transcutaneous oxygen monitoring and retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1987;79:663-9.
17. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial: I. Primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.
18. Askie LM, Handerson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-67.
19. Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD, Witte MK, Chapman DL. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1996;98:779-83.
20. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD001817.
21. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD001453.
22. Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD00181454.
23. Yu VYH, NG P-C. Chronic lung disease. *Clinical Paediatrics* 1995;3:147-70.

24. Pai VB, Nahata MC. Aerosolized furosemide in the treatment of acute respiratory distress and possible bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Ann Pharmacother* 2000;34:386-92.
25. Denjean A, Paris-Liado J, Zupan V, et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing bronchopulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 1998;157:926-31.
26. Denjean A, Guimaraes H, Migdal M, Miramand JL, Dehan M, Gaultier C. Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol (albuterol) in ventilator-dependent premature infants. *J Pediatr* 1992;120:974-9.
27. Fox TF, Monkman S, Dolovich M, et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:301-9.
28. Yuksel B, Greenough A. Comparison of the effects on lung function of two methods of bronchodilator administration. *Respir Med* 1994;88:229-33.
29. Lister P, Iles R, Shaw B, et al. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease (Cochrane Review). Available in the Cochrane Library. [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; issue 3. Oxford: Update Software, 2002.
30. Yuksel B, Greenough A. Inhaled sodium cromoglycate for preterm children with respiratory symptoms at follow-up. *Respir Med* 1992;86:131-4.
31. Yuksel B, Greenough A. Inhaled nedocromil sodium in symptomatic young children born prematurely. *Respir Med* 1996;90:467-71.
32. Lauterbach R, Szymura-Oleksiak J. Nebulized pentoxifylline in successful treatment of five premature neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 1999;158:607.
33. Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, et al. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1999;103:610-8.
34. Hendricks K, Walker W. *Manual of pediatric nutrition*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: B.C. Decker; 1990.
35. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants (Cochrane Review). Available in The Cochrane Library. [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; issue 3. Oxford: Update Software, 2002.
36. TysonJE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340:1962-8.
37. Atkinson SA. Special nutritional needs of infants for prevention and recovery from bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 2001;131:942S-6S.