

กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน: การรักษาตามหลักฐานเชิงประจักษ์ Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): An Evidence-based Management

พุทธรพงศ์ นິภัสตรา^{*}
Phuttaphong Nipatta^{*}

^{*}ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก 65000
^{*}Department of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand, 65000

Corresponding author. Email: N.phuttapong@gmail.com

บทคัดย่อ

กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) พบบ่อยในผู้ป่วยวิกฤต มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 40.0 และสร้างความเจ็บป่วยเรื้อรังในผู้รอดชีวิต วินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ตามคำนิยามเบอร์ลิน หรือดัดแปลงเกณฑ์ดังกล่าวตามทรัพยากรทางการแพทย์ที่มีแต่ละพื้นที่ สาเหตุเกิดจากมีสิ่งกระตุ้นเกิดการอักเสบขึ้นในปอดจนทำให้มีภาวะปอดบวมน้ำโดยทั่ว การรักษาประกอบด้วย การแก้ไขภาวะต้นเหตุที่ส่งผลกระทบต่อปอดและการรักษาแบบประคับประคองผู้ป่วย ได้แก่ การช่วยหายใจโดยเครื่องช่วยหายใจแบบปกป้องปอด การจัดทำนอนคว่ำ และการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อระหว่างช่วยหายใจเพื่อช่วยการทำงานของเครื่องช่วยหายใจ ช่วยลดการตายอย่างมีนัยสำคัญ การรักษากลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน ในปัจจุบันมุ่งเน้นไปที่การป้องกันโรคและรักษาให้เร็วขึ้น สามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของกลุ่มอาการนี้ได้

คำสำคัญ: กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน ปอดบวมน้ำ การป้องกัน
พุทธรชัณราชเวชสาร 2018;35(1):116-28.

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common acute respiratory failure problem in critically ill patients, with mortality rates of around 40.0% and causing long-term morbidity in survivors. ARDS has been defined as Berlin-Definition and may modify in resource-constrained settings. Various etiologies can induce lung inflammation and leading to the diffuse pulmonary edema that defines ARDS. The main treatment consists of specific correct lung injury etiology and support in critical illness that must be undertaken simultaneously. Several supportive strategies: lung-protective ventilation, prone positioning and neuromuscular blocking agent in order to facilitate mechanical ventilation, show a significant reduction in mortality. ARDS management in present day, shifting toward prevention and early treatment, is likely to reduce the incidence and burden of this syndrome.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema, prevention

Buddhachinaraj Med J 2018;35(1):116-28.

บทนำ

Ashbaugh และคณะ ให้คำจำกัดความของกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome:ARDS) เป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2510 โดยพบผู้ป่วยที่มีภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) ซึ่งเกิดตามหลังเหตุต่างๆ ที่กระตุ้นให้มีการอักเสบขึ้นในปอด มีการดำเนินโรคอย่างเฉียบพลัน และมีลักษณะทางคลินิกหลักร่วมกัน 2 ประการ ได้แก่ มีภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxemia) และมีความยืดหยุ่นของปอด (lung compliance) ลดลง ปอดที่อักเสบมีการรั่วของเซลล์ โปรตีน และสารน้ำจากหลอดเลือดเข้าสู่ถุงลมปอด (alveoli) และมีสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ในถุงลมปอดลดลง เกิดลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า diffuse alveolar damage¹ จากการศึกษาทำให้ ARDS นี้เป็นที่รู้จักและถูกศึกษาอย่างกว้างขวาง โดยปัจจุบันใช้เกณฑ์วินิจฉัยตามคำนิยามเบอร์ลิน (Berlin definition) ปี พ.ศ. 2554 และแบ่งความรุนแรงตามระดับของ hypoxemia ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต² รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1 ARDS เป็นที่รู้จักมากกว่า 50 ปี มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน แต่ยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แน่ชัด มีอัตราการเสียชีวิตโดยรวมสูง และส่งผลลบทางสุขภาพโดยรวมในผู้ที่รอดชีวิตได้มาก บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลจากการทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based) ทางคลินิก เกี่ยวกับ

ระบาดวิทยา การป้องกัน และการรักษาหลักของภาวะ ARDS ในปัจจุบัน เพื่อสร้างความตระหนักความเข้าใจและนำไปใช้ดูแลผู้ป่วย ARDS ได้อย่างเหมาะสม

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของ ARDS ในปัจจุบันพบประมาณ 1.5-79 รายต่อแสนประชากร แตกต่างกันมากในแต่ละภูมิภาคของโลกขึ้นอยู่กับวิธีการค้นพบและรายงานผู้ป่วย³ โดยปัจจัยเสี่ยงก่อให้เกิด ARDS ที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดบวม (pneumonia) และภาวะติดเชื้อ (sepsis) แสดงในตารางที่ 2⁴ การวินิจฉัย ARDS ตามคำนิยาม Berlin อาจไม่สามารถทำได้ทั่วไปโดยเฉพาะกลุ่มประเทศที่มีรายได้น้อย ทำให้ไม่ทราบข้อมูล หรือพบอุบัติการณ์ที่ต่ำ มีการศึกษาในประเทศ Rwanda ปรับเปลี่ยนเกณฑ์การวินิจฉัยตามทรัพยากรทางการแพทย์ที่มี โดยเทียบเคียงกับคำนิยาม Berlin (Kigali modification of Berlin criteria) พบว่าสามารถให้การวินิจฉัยและทราบข้อมูลการเกิดโรคได้มากขึ้น⁵ จากการศึกษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit:ICU) จาก 50 ประเทศทั่วโลก พบอัตราชุกของโรคในช่วงเวลานั้น (period prevalence) ของ ARDS คิดเป็น ร้อยละ 10.4 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารักษาใน ICU หรือคิดเป็นร้อยละ 23.4 ของผู้ป่วยที่ใช้

เครื่องช่วยหายใจใน ICU และยังพบอุบัติการณ์ระหว่าง 0.27-0.57 รายต่อการครองเตียง ICU ใน 4 สัปดาห์ จากการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่ามีผู้ป่วย ARDS ตามคำนิยาม Berlin เพียงร้อยละ 60.2 ที่ได้รับการวินิจฉัย ARDS จากแพทย์ผู้รักษา โดยปัจจัยที่ส่งเสริมให้สามารถค้นพบและวินิจฉัยผู้ป่วยได้แก่ การดูแลอย่างใกล้ชิดจากแพทย์และพยาบาล ผู้ป่วยอายุน้อยมี hypoxemia ที่รุนแรง และมีประวัติปอดบวมหรือตับอ่อนอักเสบ⁴ การที่ผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษา ARDS อย่างเหมาะสม อาจเป็นสาเหตุหนึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตโดยรวมสูงประมาณร้อยละ 40.0 โดยอัตราการเสียชีวิต

ยิ่งมากขึ้นตามระดับความรุนแรงของโรคตามคำนิยาม Berlin (mild, moderate, severe มีเป็นอัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาลร้อยละ 34.9, 40.3, 46.1 ตามลำดับ)⁴ ผู้ป่วยที่รอดชีวิตและสามารถออกจาก ICU ได้ มักมีผลกระทบทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจตามมา โดยจากการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่รอดชีวิตในระยะเวลา 6 เดือนถึง 2 ปี พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสมรรถภาพการทำงานของร่างกาย (physical SF-36 score) ที่ลดลง พบภาวะเครียด (post-traumatic stress disorder) ร้อยละ 22.0-24.0 ภาวะซึมเศร้า (depression) ร้อยละ 26.0-33.0 ภาวะกังวล (anxiety) ร้อยละ 38.0-44.0 และมี cognitive dysfunction ถึงร้อยละ 46.0-80.0⁶

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย ARDS ตาม Berlin Definition² และ Kigali modification of Berlin criteria⁵

Characteristics	Berlin Definition พ.ศ. 2510			Kigali criteria
ระยะเวลา	เกิดขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังมีปัจจัยกระตุ้น			
ระดับความรุนแรงของ	mild	moderate	severe	-
การพร่องออกซิเจน	201-300	101-200	≤ 100	SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	ร่วมกับ PEEP/CPAP ≥ 5 เซนติเมตรน้ำ	ร่วมกับ EEP ≥ 5 เซนติเมตรน้ำ	ร่วมกับ PEEP ≥ 5 เซนติเมตรน้ำ	-
อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน (ร้อยละ)	29.6	35.2	40.9	-
สาเหตุของปอดบวมน้ำ (pulmonary edema)	ไม่ได้มีสาเหตุหลักจากหัวใจล้มเหลว (cardiac failure) หรือสารน้ำเกิน (fluid-overload) โดยมีการประเมินแบบเชิงวัตถุวิสัย (objective measurement) เพื่อยืนยัน			
ภาพถ่ายทรวงอก (chest imaging)	เอกซเรย์ หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด แสดงลักษณะ bilateral infiltration และไม่ได้เกิดจากน้ำในเยื่อหุ้มปอด ปอดยุบ หรือรอยจุดในปอด (lung nodules)			เอกซเรย์หรืออัลตราซาวด์ปอด มีลักษณะเดียวกับ Berlin Definition

PaO₂/FiO₂: ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen, SpO₂/FiO₂: ratio of pulse oximetric saturation to the fraction of inspired oxygen, PEEP: positive end-expiratory pressure, CPAP: continuous positive airway pressure.

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด acute respiratory distress syndrome (ARDS) ที่พบบ่อย⁴

ปัจจัยที่กระทบต่อปอดโดยตรง	ปัจจัยที่กระทบต่อปอดทางอ้อม
ปอดบวม (pneumonia)	ภาวะติดเชื้อนอกปอด
สำลักลงปอด	ภาวะช็อกที่ไม่เกิดจากหัวใจ (non cardiogenic shock)
ปอดช้ำ (pulmonary contusion)	การบาดเจ็บหลายตำแหน่ง
อันตรายจากการสูดดม (inhalation injury)	การได้รับเลือด และสารประกอบเลือด
หลอดเลือดปอดอักเสบ (pulmonary vasculitis)	ตับอ่อนอักเสบ
จมน้ำ	มีแผลไฟไหม้รุนแรง (major burn)

การป้องกัน

แม้ว่า ARDS ได้ถูกศึกษาและมีแนวทางการรักษาต่างๆ อย่างมากมาย แต่กลับพบว่ามีอัตราป่วย (morbidity) และอัตราการเสียชีวิต (mortality) ที่สูง ปัจจุบันจึงมีแนวคิดให้ความสำคัญกับการป้องกันการเกิดผลกระทบจากภาวะนี้มากขึ้น แนวทางการป้องกัน ARDS ที่มีข้อมูลในปัจจุบันแบ่งตามรูปแบบทางระบาดวิทยา⁷ ได้แก่

1. การป้องกันระดับปฐมภูมิ (primary prevention) คือการหลีกเลี่ยงหรือลดปัจจัยเสี่ยงการเกิด ARDS ในผู้ที่ยังไม่ป่วยหรือยังไม่ได้รับความเสี่ยง การป้องกันที่มีแนวโน้มเกิดประโยชน์ ได้แก่ การลดความเสี่ยงการเกิดปอดบวม โดยการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และ/หรือวัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัสในผู้ที่มีข้อบ่งชี้ การให้ส่วนประกอบของเลือดแก่ผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ที่จำเป็น (restrictive transfusion) เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด transfusion associated lungs injury การใช้มาตรการดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันการสำลักที่ทำให้เกิด aspiration pneumonia เป็นต้น

2. การป้องกันระดับทุติยภูมิ (secondary prevention) คือลดผลกระทบในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ARDS เกิดขึ้นแล้ว มีแนวทางโดยค้นหาผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่แรกก่อนเกิด ARDS หรือก่อนที่ ARDS ดำเนินความรุนแรงมากขึ้น เช่น การประเมินผู้ป่วยที่เกิดภาวะ lung injury โดยใช้แบบรายการ (checklist) เช่น การใช้ lung injury prediction score (LIPS)⁸ ดังแสดงในตารางที่ 3 ช่วยให้เห็นพบผู้ป่วยและหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการรักษา (iatrogenic exposures) เช่น การให้สารน้ำหรือส่วนประกอบของเลือดเกินความจำเป็น การช่วยหายใจที่ใช้ปริมาตรหายใจ

(tidal volume:Vt) ขนาดสูง ทำให้ลดอัตราการเกิด ARDS ในโรงพยาบาลได้จริง

3. การป้องกันระดับตติยภูมิ (tertiary prevention) คือการหลีกเลี่ยงหรือลดภาวะแทรกซ้อน หรือผลกระทบต่อสุขภาพทางด้านลบในผู้ที่เกิดภาวะ ARDS แล้ว โดยใช้มาตรการดูแลผู้ป่วยต่าง ๆ เพิ่มโอกาสรอดชีวิตฟื้นฟูสุขภาพทั้งทางร่างกายและจิตใจ ส่งเสริมให้คุณภาพชีวิตที่ดีหลังการเจ็บป่วย เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างเหมาะสม เพื่อลดการเกิด ventilator-induced lung injury (VILI) การลดระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยประเมินความพร้อมและลดระดับการช่วยหายใจเป็นระยะ การฟื้นฟูสมรรถภาพโดยกายภาพบำบัด การใช้แนวทางดูแลเพื่อลดภาวะเพ้อคลั่ง (delirium) การดูแลป้องกันการติดเชื้อซ้ำซ้อนในโรงพยาบาล และการดูแลระดับประคองการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ให้เป็นปกติ ซึ่งการดูแลเหล่านี้ควรทำอย่างสม่ำเสมอหรืออาจบรรจุอยู่ในรายการ ดูแลผู้ป่วยประจำวัน (daily checklist)⁷

การรักษา

การรักษาประกอบด้วยการรักษาภาวะที่เป็นสาเหตุของ ARDS เช่นการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในผู้ป่วยปอดบวม หรือการควบคุมการติดเชื้อในผู้ป่วย sepsis และการรักษาประคับประคอง ซึ่งมีหลายวิธี เช่นการช่วยหายใจ การจัดทำให้ผู้ป่วยนอนคว่ำ การให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ และยาเสริมอื่นๆ โดยให้มีภาวะแทรกซ้อนหรือส่งผลกระทบต่อระบบอวัยวะต่างๆ น้อยที่สุด

การช่วยหายใจในผู้ป่วย ARDS

การช่วยหายใจเป็นการรักษา ARDS เพื่อให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซหายใจที่เพียงพอ โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์และแนะนำให้ปฏิบัติมีดังนี้

การช่วยหายใจแบบไม่สอดท่อช่วยหายใจ (noninvasive support)

ผู้ป่วย ARDS บางรายสามารถเลือกใช้การช่วยหายใจแบบ noninvasive support ร่วมกับการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดก็เพียงพอและหลีกเลี่ยงการใส่ท่อช่วยหายใจได้ เช่น hypoxemia ที่สัดส่วนของ partial pressure of arterial oxygen ต่อ fractional of inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ไม่เกิน 300 มิลลิเมตรปรอท (mmHg) และไม่มีอาการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ (hypercarbia) พบว่าการช่วยหายใจด้วยอุปกรณ์ high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen สามารถลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการช่วยหายใจด้วย face-mask noninvasive ventilation (NIV) หรือการให้ออกซิเจนผ่าน face mask⁹ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้การช่วยหายใจโดย NIV อาจมีสาเหตุจากการดำเนินโรคที่มีความรุนแรงมาก การขาดความร่วมมือจากผู้ป่วยและมีปัญหาทางเทคนิค โดยเฉพาะการใช้อุปกรณ์หน้ากากครอบ (interface) จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของชนิด interface พบว่าการช่วยหายใจด้วย helmet NIV ในผู้ป่วย ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ mmHg) ได้ผลดี และสามารถลดการใส่ท่อช่วยหายใจได้ดีกว่าการใช้ face-mask NIV¹⁰ ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนการช่วยหายใจแบบ noninvasive ในผู้ป่วย ARDS ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลางบางรายด้วยอุปกรณ์ HFNC หรือ helmet NIV ซึ่งได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยที่ดีกว่าและมีปัญหาทางเทคนิคน้อยกว่าการช่วยหายใจแบบ noninvasive โดยอุปกรณ์อื่นๆ ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มตอบสนองที่ดีต่อการช่วยหายใจแบบ noninvasive ควรพิจารณา oxygenation ที่ดีขึ้น อัตราการหายใจลดลง และสามารถพักผอนได้ ผู้ป่วยที่มีอาการไม่คงที่ขณะช่วยหายใจแบบ NIV ได้แก่ ผู้ป่วยที่หายใจหอบถี่ที่มี rapid shallow breathing index (RSBI) มากกว่า 105 ครั้ง/นาที/ลิตร หรือหายใจลึกมี Vt มากกว่า 9.5 ml/kg predicted body weight (PBW) ซึ่งเป็นลักษณะใช้ทำนายความล้มเหลวของการช่วยหายใจ การหายใจ

แบบหอบ หรือใช้ Vt ที่มากในผู้ป่วย ARDS ส่งผลเกิดการเปลี่ยนแปลงแรงดันผ่านปอด (transpulmonary pressure: PL) ที่ไม่เหมาะสม เสี่ยงต่อการเกิดอันตรายต่อปอด¹⁰ ควรหลีกเลี่ยงและพิจารณาเปลี่ยนวิธีการช่วยหายใจให้เหมาะสม

การช่วยหายใจแบบสอดท่อช่วยหายใจ (invasive mechanical ventilation)

ผู้ป่วย ARDS ส่วนมากมีอาการหายใจหอบร่วมกับ hypoxemia หรือมีสัญญาณชีพไม่คงที่ จึงเลือกใช้การช่วยหายใจแบบสอดท่อช่วยหายใจ (invasive mechanical ventilation, IMV) เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งมีความเสี่ยงเกิดภัยอันตรายต่อปอดระหว่างช่วยหายใจ (ventilator induce lung injury: VILI) ได้¹¹ ในผู้ป่วย ARDS มีขนาดของถุงลมปอด (alveoli) ที่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซหายใจได้ในแต่ละบริเวณมีขนาดไม่เท่ากัน (inhomogeneous aeration) ขึ้นอยู่กับ pulmonary edema ที่เกิดในบริเวณนั้น ทำให้มีปริมาตรหายใจและ lung compliance โดยรวมลดลงกว่าปอดปกติ (baby lung)¹² การช่วยหายใจโดยใช้แรงดันอากาศขยายปริมาตรปอด (transpulmonary pressure: PL) อาจทำให้ alveoli บางบริเวณขยายปริมาตรมากเกิดแรงกระทำต่อพื้นที่หน้าตัดของโครงสร้างปอดที่สูงซึ่งหากมากเกินไปอาจส่งผลเกิดความเสียหายต่อปอดที่เรียกว่า baro-trauma โดยทั่วไปสามารถคำนวณ PL ได้จากผลต่างของ airway plateau pressure (Pplat) กับ Pleural pressure (Ppl) ผลรวมของปริมาตร alveoli ที่แรง stress ยังไม่ทำอันตรายต่อโครงสร้าง (unstressed condition) เป็นปริมาตรปกติขณะพักของปอด (functional reserve capacity: FRC) เมื่อมีการหายใจเข้า (Vt) เพิ่มปริมาตรปอดมากขึ้นจากขนาดพัก มีภาวะ strain ทำให้โครงสร้างปอดเกิดการเปลี่ยนรูปหากมีมากเกินไป อาจเกิดอันตรายต่อปอดตามาที่เรียกว่า volume-trauma ภาวะ strain มีความสัมพันธ์เป็นอัตราส่วนระหว่าง Vt กับ FRC ($\text{strain} = \text{Vt}/\text{FRC}$) ในบริเวณที่มีถุงลมปอดมีปริมาตรเล็กหรือปิดอยู่ อาจเกิดการเปิดและปิดของถุงลมปอดตามรอบการหายใจทำให้เกิด stress และแรงฉีกในบริเวณนั้นได้ เกิดความเสียหายต่อปอดที่เรียกว่า atelec-trauma ได้¹³ VILI ที่เกิดขึ้นระหว่างช่วงหายใจสามารถกระตุ้นให้สร้าง สารสื่อกลางการอักเสบ (inflammatory

mediators) ในบริเวณปอดที่บาดเจ็บและไหลเวียนสู่ทั่วร่างกาย ทำให้การทำงานของระบบอวัยวะอื่น ๆ ผิดปกติตามมา (multiple organ dysfunction syndrome) เรียกว่า bio-trauma ทำให้ผู้ป่วยมีอาการรอดชีวิตลดลง¹⁴

Lung-protective ventilation

Lung-protective ventilation คือการช่วยหายใจด้วย Vt ที่น้อย 6 ml/kg PBW ซึ่งคาดว่าเป็นขนาดของ baby lung ในผู้ป่วย ARDS โดยทั่วไป เพื่อลดการเกิด strain และการรักษาระดับความดันในทางเดินหายใจ (Pplat) ให้ไม่เกิน 30 cmH₂O ที่หวังผลลด stress (หรือ PL) เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด VILI ซึ่งพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ ปัจจุบันมีแนวโน้มสนับสนุนการทำ ultra-protective ventilation โดยลด Vt เหลือ 4 ml/kg PBW และลดระดับ Pplat ให้ไม่เกิน 25 cmH₂O เพื่อลดการเกิด VILI ให้มากที่สุด¹⁵ การช่วยหายใจด้วย Vt ขนาดลดลงอาจทำให้เกิดการปิดของ alveoli (atelectasis) ไม่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซหายใจได้เพียงพอจนเกิดภาวะ hypoxemia ซึ่งแก้ไขโดยใช้ PEEP ที่สูงขึ้นเพื่อเปิดค้าง alveoli หรืออาจพบภาวะ hypercapnia ซึ่งอาจช่วยกำจัดคาร์บอนไดออกไซด์ผ่านทาง extracorporeal technique เช่น extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), extracorporeal membrane carbon dioxide removal (ECCO₂R) มาช่วยในการทำ ultra-protective ventilation¹⁶ จากการมี inhomogeneous aeration ในผู้ป่วย ARDS จึงมีข้อสังเกตจากการใช้ PBW มากำหนดจากการคำนวณค่า Vt ที่คาดว่าผู้ป่วยควรได้รับ อาจไม่สอดคล้องกับขนาดของ Vt จริงที่ผู้ป่วยแต่ละคนกำลังใช้หายใจ (functional size of the lung) ทำให้ไม่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิด VILI จากความสัมพันธ์ขนาดของ Vt ที่ผู้ป่วยกำลังใช้หายใจแปรผันตามความสามารถการขยาย (respiratory-system compliance:Crs) ของปอดในผู้ป่วยขณะนั้น โดยในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจพบว่า Crs แปรผกผันกับ ventilator driving pressure ($\Delta P = Pplat - PEEP$), $Crs = Vt/\Delta P$ ปัจจุบันพบว่า การช่วยหายใจในผู้ป่วย ARDS ที่มีค่า ΔP ที่มากกว่า 15 cmH₂O สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹⁷ และ

จากการกำหนดค่า Pplat ระหว่างช่วยหายใจไม่เกิน 30 cmH₂O เพื่อหลีกเลี่ยงการมี PL ที่สูงเกินไปจนเกิด VILI ปัจจุบันในทางคลินิกสามารถวัดค่าสมบรูณ์ของ PL ได้โดยใช้ esophageal manometer วัดความดันภายในหลอดอาหาร (esophageal pressure) ในตำแหน่งที่เหมาะสมใช้แทนความดันในช่องเยื่อหุ้มปอด (Ppl) ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน ทำให้สามารถทราบแรงดัน PL จากการคำนวณ $PL = Pplat - Ppl$ ซึ่งเป็นแรง stress ที่กระทำผ่านถุงลมปอดโดยตรง ($PL = stress$) และแปรผันตรงกับความสามารถการหดกลับของปอด (lung elastance:EL) และ Strain ($PL = Strain \times EL$) โดยพบว่า การช่วยหายใจที่ใช้ PL ไม่เกิน 22-23 cmH₂O ช่วงหายใจออกสามารถลดการเกิด VILI ได้¹⁸

PEEP and Lung recruitment

Lung recruitment คือการช่วยหายใจโดยใช้แรงดันหายใจ (Inspiratory airway pressures) ขนาดสูงในช่วงสั้น ๆ 1 ถึง 2 นาที เพื่อเปิด alveoli ส่วนที่ปิดอยู่ให้เปิดกลับมาแลกเปลี่ยนก๊าซหายใจได้ และการให้ positive end-expiratory pressure (PEEP) ในระดับที่เหมาะสมช่วยให้ถุงลมปอดที่เปิดอยู่ไม่กลับไปปิดอีกครั้ง ช่วยลดการเกิด atelec-trauma³³ จากการช่วยหายใจแบบ lung-protective ventilation ซึ่งมีแนวโน้มเกิดการปิดของถุงลมปอดทำให้ต้องใช้ PEEP ที่สูงขึ้นเพื่อแก้ไขภาวะ hypoxemia และช่วยลดการใช้ FiO₂ การใช้ PEEP ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีถุงลมปิดอยู่ให้กลับมาเปิด (recruitable lung) ไม่ทำให้ Pplat สูงขึ้นจากเดิม และยิ่งส่งผลให้มีค่า ΔP (Pplat-PEEP) ลดลง ซึ่งลดการเกิด VILI และมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น แต่ในผู้ป่วยที่มี alveoli ที่เปิดอยู่แล้วการใช้ PEEP ที่สูงอาจทำให้ alveoli ขยายตัวมากเกินไป (alveolar over distension) ยิ่งทำให้เกิด VILI มากขึ้น ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มี Pplat และค่า ΔP ที่มากขึ้นหลังการเพิ่ม PEEP

จากข้อมูลการศึกษาพบว่า การใช้ PEEP ขนาดสูงสามารถแก้ไขภาวะ hypoxemia ได้ แต่ไม่ช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วย ARDS โดยรวมได้¹⁹ บางการศึกษา กลับพบว่ายิ่งเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วย²⁰ โดยรวมพบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50.0 ของผู้ป่วย ARDS ที่ได้ประโยชน์และสามารถลดอัตราการตายจากการทำ lung recruitment และการใช้ PEEP ขนาดสูง เรียกผู้ป่วย

กลุ่มนี้ว่า PEEP responder²¹ ในทางกลับกันผู้ป่วยกลุ่ม non-responder การใช้ PEEP ขนาดสูงยิ่งทำให้แรงดันในช่องอก (intra-thoracic pressure) และแรงต้านทานของระบบหลอดเลือดปอด (pulmonary vascular resistant) สูง เกิดหัวใจห้องล่างขวาบีบตัวล้มเหลว (right ventricular failure) และเกิดระบบไหลเวียนเลือดล้มเหลวจนเสียชีวิตตามมาได้ การทำ lung recruitment และการใช้ PEEP สูงในผู้ป่วย ARDS ควรพิจารณาตามการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการ recruit การเลือกใช้ PEEP อาจพิจารณาจากระดับ PEEP ที่สามารถเปิด alveoli (recruitment) โดยไม่ทำให้เกิด over distension ซึ่งได้ค่า respiratory system compliance ที่ดีที่สุดโดยมี ΔP ที่น้อยที่สุด และไม่ส่งผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งอาจใช้การจำกัดค่า PL ช่วงหายใจออก มาเป็นแนวทางช่วยกำหนดการใช้ PEEP ที่เหมาะสม¹⁸

รูปแบบการช่วยหายใจ (mode of ventilation)

Conventional modes

รูปแบบการช่วยหายใจหลักในผู้ป่วย ARDS ได้แก่ การช่วยหายใจแบบกำหนดปริมาตร (volume-controlled ventilation: VCV) และการช่วยหายใจแบบกำหนดแรงดัน (pressure-controlled ventilation: PCV) ซึ่งได้ผลลัพธ์การรักษาไม่ต่างกัน²² การช่วยหายใจแบบ VCV สามารถกำหนด Vt ให้คงที่ และวัดค่า respiratory mechanics รวมถึงหาค่า ΔP ได้ ซึ่งมีประโยชน์ใช้ประเมินติดตามผู้ป่วยโดยเฉพาะในระยะแรกของการดำเนินโรค ส่วนช่วยการหายใจแบบ PCV ไม่สามารถกำหนด Vt ได้คงที่ แต่ผู้ป่วยมักรู้สึกสบายกว่าเนื่องจากสามารถให้ inspiratory flow rate ตามที่ผู้ป่วยต้องการ ส่งเสริมให้ผู้ป่วยหายใจสัมพันธ์กับเครื่องได้ดี จึงมักใช้ช่วยหายใจในระยะที่ต้องการให้ผู้ป่วยหายใจได้เอง และเตรียมหยุดใช้เครื่องช่วยหายใจ

Non-Conventional Ventilator modes

รูปแบบการช่วยหายใจแบบอื่น ๆ ที่มีการศึกษาใช้ในผู้ป่วย ARDS ได้แก่ การช่วยหายใจด้วยความถี่สูง (high frequency ventilation) โดยช่วยหายใจด้วย Vt ปริมาณน้อย และใช้รอบความถี่การช่วยหายใจสูงเพื่อลด peak inspiratory pressures (PIP) และทำให้ PL ลดลงได้โดยหวังผลให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซได้ดีและลดการเกิด VILI โดยมีข้อมูลการใช้ high

frequency oscillator ventilation (HFOV) ที่กำหนด Vt และ high frequency percussive ventilation (HFPV) ที่กำหนด PIP พบว่าสามารถทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซหายใจได้ดีขึ้น แต่ไม่ช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วย²³ และบางการศึกษาพบว่า อาจมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น²⁴ จึงยังไม่แนะนำให้เป็นวิธีการช่วยหายใจหลักในผู้ป่วย ARDS แต่อาจพิจารณาใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoxemia อย่างมาก ($PaO_2/FiO_2 < 70$ mmHg) ที่ไม่ตอบสนองต่อการช่วยหายใจรูปแบบอื่น และการช่วยหายใจรูปแบบ airway pressure release ventilation (APRV) เป็นรูปแบบการช่วยหายใจ ที่ผู้ป่วยสามารถหายใจได้เอง (spontaneous breathing) โดยใช้ continuous positive airway pressure (CPAP) 2 ระดับได้แก่ ระดับสูง (CPAP high หรือ Pressure (P) high) ที่ทำให้เกิด alveolar recruitment และระดับต่ำ (CPAP low หรือ P low) ที่ทำให้มี alveolar ventilation จากการลด airway pressure การนำ APRV มาใช้ในผู้ป่วย ARDS ร่วมกับการทำ lung-protective strategy คาดว่าทำให้ผู้ป่วยมี ventilation-perfusion (V/Q) matching ดีขึ้นจากการมี spontaneous breathing ที่ทำให้มี ventilation ที่เหมาะสม ลดการใช้กลุ่มยานอนหลับ ยาหย่อนกล้ามเนื้อ จากการที่ผู้ป่วยหายใจเข้ากับเครื่องดีและที่มีช่วงลด airway pressure ทำให้ความดันในช่องอกลดลง มีการไหลเวียนเลือดเข้า (venous return) และออกจากหัวใจ (cardiac output) ได้ดีขึ้น แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนการช่วยหายใจโดยรูปแบบ APRV ที่ช่วยลดอัตราการการเสียชีวิตในผู้ป่วย ARDS²⁵ และพบว่าอาจมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนวันใช้เครื่องช่วยหายใจ²⁶

Extracorporeal lung support (ECLS)

ECLS คือการนำเลือดจากผู้ป่วยออกมาไหลผ่านอุปกรณ์ที่ทำหน้าที่เสมือนปอดแลกเปลี่ยนคาร์บอนไดออกไซด์ออก และหรือเติมออกซิเจนสู่เลือดก่อนไหลเวียนกลับเข้าตัวผู้ป่วย ช่วยแก้ไขได้ทั้งภาวะ hypercarbia และ hypoxemia การใช้ ECLS ในผู้ป่วย ARDS ได้แก่

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) ที่ใช้ ECMO pump ดึงเลือดไหลผ่านตัวกรองด้วยอัตราการไหลสูง (high blood flow) เพื่อเกิดการเติมออกซิเจนสู่เลือดที่เพียงพอ ซึ่งใช้ระบบ veno-venous (VV)

ECMO เป็นส่วนใหญ่ หรืออาจเลือกใช้ระบบ veno-arterial (VA) ECMO หากผู้ป่วยมีปัญหา cardiac failure ร่วมด้วย

Extracorporeal CO₂ removal devices (ECCO₂R) ที่เลือดไหลผ่านอุปกรณ์ โดยไม่ใช้ pump มีอัตราการไหลต่ำ (low blood flow) แต่เพียงพอต่อการแลกเปลี่ยนคาร์บอนไดออกไซด์ออกจากเลือด มักใช้แก้ไข hypercarbia ระหว่างการทำ lung protective หรือ ultraprotective lung ventilation²⁷

ECLS มีข้อบ่งชี้ต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา ส่วนใหญ่เลือกทำในผู้ป่วย severe ARDS ที่ไม่สามารถใช้เครื่องช่วยหายใจอื่น หรือใช้ร่วมกับการทำ ultra-protective lung²⁸ ซึ่งต้องพิจารณาถึงประโยชน์ที่ได้รับและความเสี่ยงที่ผู้ป่วยมีอย่างถ่วง โดยข้อมูลผลลัพธ์พบว่าผู้ป่วย severe ARDS ที่ได้รับ VV ECMO ตั้งแต่วินาทีแรก ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตลดลง แต่มีระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ และการอยู่ในโรงพยาบาลที่นานขึ้น และอาจมีภาวะแทรกซ้อน จึงแนะนำให้ทำในสถานที่ที่มีประสบการณ์การดูแลที่ชำนาญ

การจัดทำให้ผู้ป่วยนอนคว่ำ (prone positioning)

การจัดทำให้ผู้ป่วยนอนคว่ำ ทำให้ถุงลมที่เคยปิดในท่านอนหงายกลับมาเปิดมากขึ้น โดยการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย ARDS ที่ PaO₂/FiO₂ น้อยกว่า 150 mmHg พบว่าการจัดให้ผู้ป่วยนอนคว่ำระหว่างการช่วยหายใจอย่างน้อย 16 ชั่วโมงต่อวัน ทำให้ผู้ป่วยมี oxygenation ที่ดี และอัตราการเสียชีวิตลดลง²⁹ ข้อห้ามของการนอนคว่ำ ได้แก่ การมีบาดแผลเปิดบริเวณช่องท้อง การบาดเจ็บหรือหักของกระดูกแนวกลางลำตัว โดยเฉพาะกระดูกสันหลัง มีความดันในกะโหลกศีรษะสูง หรือมีภาวะไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ การดูแลผู้ป่วยระหว่างจัดท่านอนคว่ำต้องอาศัยผู้ดูแลที่ได้รับการฝึกฝนอย่างชำนาญ

การใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agent)

การใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อระหว่างการช่วยหายใจตามแบบ lung-protective ventilation ทำให้ผู้ป่วยสามารถหายใจสัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจได้อย่างราบรื่น หลีกเลี่ยงการหายใจแบบหอบที่ก่อให้เกิด ΔP ที่สูงซึ่งเสี่ยงต่อการเกิด VILI³⁰ ผู้ป่วย ARDS ระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (PaO₂/FiO₂ <

150 mmHg) ที่เริ่มใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ cisatracurium ตั้งแต่วินาทีแรกของการใช้เครื่องช่วยหายใจ พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน และ barotrauma ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ³¹ โดยไม่ทำให้ค่าความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง³ นอกจากนี้ผู้ป่วยสามารถได้รับการช่วยหายใจที่เหมาะสมแล้ว ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากฤทธิ์ต้านการอักเสบของ cisatracurium อีกด้วย³² ส่วนการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้ออื่นๆ นอกจาก cisatracurium ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน และมีข้อคำนึงถึงการให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อในกลุ่มที่มีส่วนประกอบของ steroid เช่น vecuronium อาจทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้น³³

การรักษาโดยยา

การรักษาโดยยาไม่สามารถลดอัตราการตายที่ชัดเจน และอาจมีผลข้างเคียงเพิ่มเติม จึงยังไม่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป มียาหลายชนิดที่คาดว่าจะให้ผลดีตามหลักสรีระวิทยาและเลือกนำมาศึกษาเช่น

Inhaled nitric oxide ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงในปอด ลดความดันหลอดเลือดในปอด อาจแก้ไขภาวะ hypoxemia ได้ชั่วคราว แต่พบการเกิด methemoglobinemia และไตวายฉับพลันเพิ่มขึ้น³⁴

Corticosteroids ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ อาจลดการเกิด lung injury ได้ จากการศึกษาโดยใช้ methylprednisolone พบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิด ARDS ได้ แต่อาจช่วยให้มี oxygenation ที่ดีขึ้นในผู้ป่วย ARDS ที่มีสาเหตุจาก pneumonia โดยไม่ลดอัตราการเสียชีวิต³⁵ บางการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อเริ่มให้ methylprednisolone หลังมี ARDS แล้ว 2 สัปดาห์³⁶ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป

Aspirin และ Statin โดยรวมออกฤทธิ์ป้องกันอันตรายต่อหลอดเลือด อาจป้องกันหลอดเลือดปอดถูกทำลายจนมี pulmonary edema และเกิด ARDS ตามมา แต่จากผลการศึกษาในขณะนี้ยังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนของการให้ Aspirin หรือ Statin ในแง่ป้องกันการเกิด ARDS³⁷

การจำกัดสารน้ำ (fluid restriction)

การเฝ้าระวังจำกัดไม่ให้มีสารน้ำมากเกินไปเป็นเช่น การจำกัดสารน้ำโดยรักษาระดับ central venous pressure (CVP) น้อยกว่า 4 mmHg และ pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) น้อยกว่า 8 mmHg

พบว่าสามารถลดจำนวนวันการใช้เครื่องช่วยหายใจได้ โดยไม่มี organ failures อื่นๆ เพิ่มเติม แต่มีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจากเดิม³⁸

การให้สารอาหาร (nutritional support)

การเลือกให้ enteric trophic feeding ใน 6 วันแรก หรือการเลือก full calorie enteral nutrition โดยเร็ว

มีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่การให้ enteric trophic feeding พบว่ามี gastrointestinal intolerance ที่น้อยกว่า³⁹ ส่วนการให้สารอาหารต้านอนุมูลอิสระ ยังไม่พบประโยชน์เพิ่มเติมที่ชัดเจน⁴⁰

ตารางที่ 3 ตารางคำนวณความเสี่ยง lung injury prediction (LIP) score⁸

ปัจจัยกระตุ้นการอักเสบในปอด	คะแนน LIP
ภาวะช็อก	2
สำลักลงปอด	2
ปอดบวม (pneumonia)	1.5
ติดเชื้อ (sepsis)	1
เข้ารับการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง*	
ผ่าตัดเส้นเลือดเอออร์ตา (aortic vascular)	3.5
ผ่าตัดหัวใจ	2.5
ผ่าตัดช่องท้องเฉียบพลัน (acute abdomen)	2
ผ่าตัดกระดูกสันหลัง	1
ได้รับอุบัติเหตุที่มีความเสี่ยงสูง	
บาดเจ็บทางสมอง (traumatic brain injury)	2
สำลักควัน	2
จมน้ำ	2
ปอดช้ำ (lung contusion)	1.5
กระดูกหักหลายตำแหน่ง (multiple fractures)	1.5
ความเสี่ยงส่งเสริมให้เกิดอาการ	
ใช้ FIO ₂ > 0.35 (> 4 L/min)	2
หายใจเร็ว (อัตราหายใจ > 30/min)	1.5
เลือดเป็นกรด (acidosis; pH < 7.35)	1.5
ติดเชื้อ	1
อ้วน (BMI > 30)	1
มีระดับ albumin ในเลือดต่ำ	1
รับเคมีบำบัด	1
SpO ₂ < 95%	1

*ให้เพิ่มอีก 1.5 คะแนนในกรณีผ่าตัดฉุกเฉิน

LIP points \geq 4 คะแนน เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเกิด acute lung injury หรือ acute respiratory distress syndrome (ARDS)

LIP: LUNG INJURY PREDICTION SCORE, FIO₂: fraction of inspired oxygen, BMI: body mass index, SpO₂: oxygen saturation by pulse oximetry.

สรุป (Conclusion)

ARDS เป็นภาวะที่รู้จักและถูกศึกษามากกว่า 50 ปี แต่ยังคงอัตราการเสียชีวิตที่สูง และสร้างปัญหาทางสุขภาพแก่ผู้รอดชีวิตได้เป็นอย่างมาก อาจเป็นเพราะมีผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้รับการวินิจฉัยและนำไปสู่การรักษาที่ไม่เหมาะสม ปัจจุบันใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตามคำนิยาม Berlin หรืออาจใช้เกณฑ์ที่เทียบเคียงตามศักยภาพการรักษาที่มี ควรให้ความใส่ใจมองหาภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง การรักษาที่ช่วยลดอัตราเสียชีวิตได้แก่ lung-protective ventilation ควรทำในผู้ป่วย ARDS ทุกราย การจัดทำนอนคว่ำขณะช่วยหายใจ และหรือการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อในผู้ป่วย ARDS ที่มีภาวะขาดออกซิเจนรุนแรง ($\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2 < 150 \text{ mmHg}$) ปัจจุบันจึงมีแนวคิดให้ความสำคัญกับการป้องกันโรคมากขึ้น ซึ่งพบว่ามีแนวทางต่างๆ ที่ช่วยลดการเกิดหรือลดความรุนแรงของภาวะ ARDS ได้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
2. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012 20;307(23):2526-33.
3. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30(1):51-61.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016 23;315(8):788-800.

5. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(1):52-9.
6. Sensen B, Braune S, de Heer G, Bein T, Kluge S. [Life after ARDS]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017;112(7): 605-11.
7. HemangYadav, B. Taylor Thompson, OgnjenGajic. FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS: Is Acute Respiratory Distress Syndrome a Preventable Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(6): 725-36.
8. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):462-70.
9. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372(23):2185-96.
10. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(22):2435-41.
11. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369(22): 2126-36.

12. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med* 2016;42(5):663-73.
13. Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. Fifty Years of Research in ARDS. *Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(7):822-33.
14. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest* 2016; 150(5):1109-17.
15. Retamal J, Libuy J, Jimenez M, Delgado M, Besa C, Bugedo G, et al. Preliminary study of ventilation with 4 ml/kg tidal volume in acute respiratory distress syndrome: feasibility and effects on cyclic recruitment - derecruitment and hyperinflation. *Crit Care* 2013;17(1):R16.
16. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Quintel M, Morley S, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2016; 20:36.
17. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372(8):747-55.
18. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359(20):2095-104.
19. Kasenda B, Sauerbrei W, Royston P, Mercat A, Slutsky AS, Cook D, et al. Multivariable fractional polynomial interaction to investigate continuous effect modifiers in a meta-analysis on higher versus lower PEEP for patients with ARDS. *BMJ Open* 2016; 6(9):e011148.
20. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(14):1335-45.
21. 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 27;354(17):1775-86.
22. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Rittayamai N, Katsios CM, Brochard L, et al. Pressure-controlled vs volume-controlled ventilation in acute respiratory failure: a physiology-based narrative and systematic review. *Chest* 2015;148(2): 340-55.
23. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Wunsch H, Meade MO, Ferguson ND, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD004085.
24. Meade MO, Young D, Hanna S, Zhou Q, Bachman TE, Bollen C, et al. Severity of hypoxemia and effect of high frequency oscillatory ventilation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 (6):727-33.
25. González M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F, Raymondos K, Esteban A, Putensen C, et al. Airway pressure release ventilation

- versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study. *Intensive Care Med* 2010; 36(5):817-27.
26. Maung AA, Kaplan LJ. Airway pressure release ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 2011;27(3): 501-9.
 27. Alain Combes, Antonio Pesenti, V. Marco Ranieri. FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS: Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management?. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(9):1161-70.
 28. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, et al. Feasibility and safety of low flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultraprotective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2016;20:36.
 29. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23): 2159-68.
 30. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, Mechat M, Lehingue S, Bourenne J, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017;43(3):408-18.
 31. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuro-muscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1107-16.
 32. Fanelli V, Morita Y, Cappello P, Ghazarian M, Sugumar B, Delsedime L, et al. Neuro-muscular blocking agent cisatracurium attenuates lung injury by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor-alpha1. *Anesthesiology* 2016;124(1):132-40.
 33. Sessler CN. Counterpoint: Should paralytic agents be routinely used in severe ARDS? No. *Chest* 2013;144(5):1442-5.
 34. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6): CD002787.
 35. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006-9.
 36. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1671-84.
 37. Xiong B, Wang C, Tan J, Cao Y, Zou Y, Yao Y, et al. Statins for the prevention and treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016; 21(6):1026-33.
 38. Grissom CK, Hirshberg EL, Dickerson JB, Brown SM, Lanspa MJ, Liu KD, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015;43(2): 288-95.
 39. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial Trophic vs Full Enteral Feeding in Patients With Acute Lung

- Injury: The EDEN Randomized Trial.
JAMA 2012; 307(8):795-803.
40. Raghavendran K, Pryhuber GS, Chess PR, Davidson BA, Knight PR, Notter RH, et al. Pharmacotherapy of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Curr Med Chem 2008;15(19):1911-24.