



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด และการรักษาภาวะสมองขาดออกซิเจน ในการกแรกเกิดด้วยวิธีลดอุณหภูมิ

Perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia for
neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

CHAPTER 5

กลยุทธ์การป้องกันการทำลายสมอง
Neuroprotective strategies

รัชฎา กิจสมมารณ

รัชฎา กิจสมมารณ
บรรณาธิการ



บทที่ 5

กลยุทธ์การป้องกันการทำลายสมอง

Neuroprotective strategies

- กลไกของการป้องกันภาวะสมองถูกทำลายจากการรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิ
- ขั้นตอนการรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิ
- ชนิดของเครื่องปรับอุณหภูมิระบบอัตโนมัติ
- การรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิแบบไม่ใช่เครื่องปรับอุณหภูมิระบบอัตโนมัติ
- การรักษาภาวะสมองขาดออกซิเจนด้วยวิธีอื่น ๆ
- การรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิในข้อบ่งชี้หรือสถานการณ์อื่น ๆ



บทที่ 5

กลยุทธ์การป้องกันการทำลายสมอง

Neuroprotective strategies

รักษา กิจสมมารถ



การช่วยกู้ชีพและประคับประคองการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ เมื่อแรกเกิด ช่วยให้ร่างกายและสมองของทารกที่เกิดภาวะขาดออกซิเจน มีออกซิเจนกลับคืนเพียงพอในการสร้างพลังงานอีกครั้ง และการรักษาเพิ่มเติมก็จะช่วยยับยั้งหรือลดความรุนแรงของการทำลายสมองในแต่ละระยะ ซึ่งจะช่วยรักษาเซลล์สมองส่วนที่เหลือให้ถูกทำลายต่อน้อยที่สุด ดังนั้น โอกาสในการลดการตายหรือเกิดความพิการทางสมองจากผลของการรักษาจึงขึ้นกับประสิทธิภาพของการช่วยกู้ชีพและการดูแลเบื้องต้นเป็นสำคัญ

สมองของทารกที่เกิดภาวะขาดออกซิเจน ยังถูกทำลายอย่างต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่ง ซึ่งอาจนานเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนจากพยาธิสรีรวิทยาโดยสรุปได้ดังนี้

- ขาดพลังงานในการรักษาสสมดุลน้ำเยื่อ
- มีความเป็นกรดในเลือดและเซลล์
- มีการคั่งของกรดอะมิโนชนิดกระตุ้นเซลล์สมองจนเกิดพิษ
- มีการคั่งของแคลเซียมในเซลล์สมอง
- มีการคั่งของสารอนุมูลอิสระในเซลล์และนิวเคลียส
- เกิดกระบวนการอักเสบอย่างต่อเนื่องในเซลล์

มีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาหลายวิธีในการป้องกันการทำลายสมองเพื่อระงับแต่ละขั้นตอนของการทำลายสมอง ได้แก่ การรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิ (therapeutic hypothermia; TH) การให้ออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและลดการอักเสบ เช่น erythropoietin, allopurinol, N-acetylcysteine เมลาโทนิน การให้สารละลายแมกนีเซียมหรือยากันชักเพื่อลดการหลั่งของกลูตาเมต หรือการให้ก๊าซซิโนน แต่การรักษาด้วยวิธี TH เป็นวิธีที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางทั้งในสัตว์ทดลองและทารก และเป็นที่ยอมรับให้เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับทารกที่เกิดภาวะสมองขาดออกซิเจน (hypoxic ischemic encephalopathy; HIE) ในระยะปริกำเนิด

การรักษาภาวะสมองขาดออกซิเจนด้วยวิธีลดอุณหภูมิ

หลักฐานเชิงประจักษ์พบว่า การรักษาด้วยวิธี TH ในทารกแรกเกิด มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการตายหรือสมองพิการได้และถือเป็นมาตรฐานการรักษาในโรงพยาบาลที่มีความพร้อมด้านบุคลากร เครื่องมือ ความรู้และประสบการณ์ โดยโรงพยาบาลศิริราชเริ่มให้การรักษาด้วยวิธี TH ในทารกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 เป็นต้นมา

กลไกของการป้องกันภาวะสมองถูกทำลายจากการรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิ

แม้ว่าทารกที่เกิดภาวะ HIE จะมีความเสี่ยงจากการมีอุณหภูมิต่ำอยู่แล้ว แต่การรักษาด้วยวิธี TH เป็นการควบคุมให้ทารกมีอุณหภูมิต่ำกว่าปกติในเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อให้อุณหภูมิสมองลดลงประมาณ 2-5 องศาเซลเซียส ($^{\circ}\text{C}$) ร่วมกับการดูแลระดับประคองผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากภาวะอุณหภูมิต่ำนั้น เพื่อประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของการทำลายสมองจากการรักษาด้วยวิธี TH ซึ่งเกิดจากหลายกลไก ดังนี้⁽¹⁻⁶⁾

- ลดการใช้พลังงานของสมองทารก ภายใต้การลดอุณหภูมิ มีการใช้ออกซิเจนและน้ำตาลในสมองลดลง และมีค่า lactate ต่ำลงที่แสดงถึงการลดการใช้พลังงาน โดยอุณหภูมิที่ต่ำลง 1°C ทำให้เมแทบอลิซึมในสมองลดลงประมาณร้อยละ 6-7
- หลอดเลือดไปเลี้ยงสมองหดตัวทำให้อัตราไหลของเลือดในสมองลดลง ส่งผลให้ลดภาวะสมองบวมและลดการเกิด depolarization จึงมีการชักลดลง
- ชะลอการไหลของแคลเซียมเข้าในนิวเคลียสและในเซลล์สมอง
- ลดกระบวนการอักเสบที่เกิดจากการคั่งของสารอนุมูลอิสระ
- ลดการคั่งของกรดอะมิโนที่เป็นพิษต่อเซลล์สมอง
- ยับยั้งกระบวนการ apoptosis
- ช่วยคงกลไกการสร้างโปรตีนในสมองให้ยังดำเนินไปได้แบบปกติ

นอกจากการรักษาด้วยวิธี TH จะมีประสิทธิภาพในการลดภาวะสมองถูกทำลายแล้ว ยังมีผลป้องกันอวัยวะที่สำคัญอื่น ๆ ได้แก่หัวใจและไตอีกด้วย จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในทารกพบว่า อุณหภูมิที่ใช้เป็นเกณฑ์รักษาในปัจจุบันอยู่ระหว่าง $33.0\text{--}34.0^{\circ}\text{C}$ เป็นอุณหภูมิที่สมดุลระหว่างประสิทธิภาพการรักษาภาวะ HIE และสมดุลของออกซิเจนที่เนื้อเยื่อได้รับ หากลดอุณหภูมิรักษาต่ำกว่า 32.0°C สมองอาจเสี่ยงต่อการถูกทำลายเพิ่มจากการที่มีออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อไม่พอ และหากอุณหภูมิสูงกว่า 34.0°C ประสิทธิภาพการรักษาจะลดลง แม้ว่าผลข้างเคียงของระบบไหลเวียนจะลดลงด้วยก็ตาม ดังนั้น การควบคุมอุณหภูมิทารกให้อยู่ในเกณฑ์รักษาและดูแลให้สรีรวิทยาของระบบสำคัญเป็นปกติ ร่วมกับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่นระหว่างการรักษาจึงเป็นปัจจัยหลักให้ลดการทำลายสมองทารกได้มากที่สุด⁽⁷⁻⁹⁾

ประสิทธิภาพการรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิในการกักตัวภาวะสมองขาดออกซิเจนในระยะปริกำเนิด

มีการศึกษาซึ่งส่วนใหญ่ทำในประเทศที่มีรายได้สูง เปรียบเทียบระหว่างผลของการรักษาด้วยวิธี TH ในทารกที่เกิดภาวะ HIE ในระยะปริกำเนิดกับการดูแลประคับประคองเพียงอย่างเดียว ซึ่งแต่ละการศึกษามีเกณฑ์คัดเลือกทารกและรูปแบบการรักษาคล้ายคลึงกันดังแสดงในตารางที่ 5.1 พบว่าผลของแต่ละการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือ ทารกกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี TH มีอัตราการตายหรือเกิดความพิการทางสมองลดลง และจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่า การรักษาด้วยวิธี TH ในทารกที่เกิดภาวะ HIE ระดับปานกลางหรือรุนแรง ช่วยลดโอกาสตายหรือเกิดความพิการทางสมองเมื่ออายุประมาณ 18-24 เดือน ได้ร้อยละ 25 (relative risk 0.75 และ 95% confidence interval 0.68, 0.83)⁽¹⁰⁾ ซึ่งผลลัพธ์ของทารกที่ได้รับการรักษายังคงดำเนินต่อไปกระทั่งอายุ 6-8 ปี อย่างไรก็ดีทารกแต่ละคนมีปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพการรักษาต่างกัน โดยปัจจัยที่เพิ่มโอกาสตายหรือเกิดความพิการทางสมอง ได้แก่⁽¹¹⁻¹⁵⁾

- ภาวะ HIE ระดับรุนแรงมาก หากได้รับการรักษาด้วยวิธี TH จะลดโอกาสตายหรือเกิดความพิการทางสมองได้เพียงร้อยละ 12 ในขณะที่กลุ่มที่มีความรุนแรงระดับปานกลางจะลดโอกาสได้ถึงร้อยละ 38⁽¹⁶⁾

- ภาวะขาดออกซิเจนแบบเรื้อรังก่อนมารดาเข้าสู่ระยะคลอด หรือแบบค่อยเป็นค่อยไปในระยะคลอด จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี TH น้อยกว่ากลุ่มที่การขาดออกซิเจนแบบเฉียบพลัน

- ทารกน้ำหนักน้อย
- ทารกที่มีไข้ก่อนเริ่มรักษา
- ทารกที่มีค่าความดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (partial pressure of carbon dioxide; PaCO₂) ต่ำ

ทั้งนี้ ประสิทธิภาพการรักษาด้วยวิธี TH จากการศึกษานในประเทศที่มีรายได้สูง อาจแตกต่างกับประเทศที่มีรายได้ปานกลางหรือประเทศที่มีรายได้ต่ำ เนื่องจากสาเหตุของการขาดออกซิเจนอาจมีความแตกต่างกัน หรือ ทารกมีปัจจัยที่ทำให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพดังที่กล่าวไปข้างต้น เช่น น้ำหนักตัวน้อย มีการติดเชื้อ เกิดภาวะ HIE ที่รุนแรงจากการขาดอุปกรณ์ติดตามทารกในครรภ์ หรือ มารดามีโรคที่ทำให้ทารกเกิดภาวะขาดออกซิเจนตั้งแต่มีก่อนเข้าสู่ระยะคลอดจากการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการศึกษาในประเทศที่มีรายได้ปานกลางหรือประเทศที่มีรายได้ต่ำพบว่า ยังไม่สามารถลดอัตราการตายของทารกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 0.74 และ 95% confidence interval 0.44, 1.25) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบสุ่มในประเทศแถบเอเชียใต้พบว่า ทารกที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี TH มีอัตราการตายสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การที่ผลการรักษา

ต่างกันนี้แสดงว่า มีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการทำลายสมองหรือการตอบสนองต่อการรักษา โดยเฉพาะปัจจัยของภาวะสุขภาพทารกในครรภ์และปัญหาแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่ทำให้มีโอกาสตายมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยวิธีนี้ยังคงมีประโยชน์ในทารกส่วนหนึ่งที่ไม่มียปัจจัยแทรกซ้อนมากกระทบประสิทธิภาพการรักษา ซึ่งยังต้องมีการศึกษาเพื่อกำหนดข้อบ่งชี้ที่มีการคำนึงถึงภาวะเหล่านั้น ประกอบการตัดสินใจรักษาในประเทศที่มีรายได้ปานกลางหรือประเทศที่มีรายได้ต่ำ ผู้นิพนธ์และคณะได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเกี่ยวกับลักษณะพื้นฐานของมารดาและทารกที่เกิดภาวะ HIE ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิของประเทศไทย พบว่า ลักษณะพื้นฐานของมารดาและทารกมีความคล้ายคลึงกับการศึกษาในประเทศพัฒนาแล้ว อีกทั้งพบว่าทารกที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี TH มีอัตราการตายในโรงพยาบาลต่ำกว่าทารกที่ไม่ได้รับการรักษา ดังนั้น จึงเห็นว่าการรักษาด้วยวิธี นี้มีประโยชน์กับบริบทในประเทศไทย และยังต้องเพิ่มการตระหนักรู้ของผู้ดูแลทารกเบื้องต้นให้ทราบถึงประโยชน์และวิธีการวินิจฉัยอย่างครบถ้วน เพื่อให้ทารกเหล่านี้มีโอกาสได้รับการรักษาอย่างทัน่วงที^(4,10,17-24)

ตารางที่ 5.1 การศึกษาแบบสุ่มผลลัพธ์ของการรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิ เปรียบเทียบกับการรักษาประคับประคองเพียงอย่างเดียวในการกักตัวภาวะสมองขาดออกซิเจนระดับปานกลางหรือรุนแรง

	Gluckman และคณะ ⁽²⁵⁾	Shankaran และคณะ ⁽²⁶⁾	Azzopardi และคณะ ⁽²⁷⁾	Zhou และคณะ ⁽²⁸⁾	Simbruner และคณะ ⁽²⁹⁾	Jacobs และคณะ ⁽³⁰⁾
ปี ค.ศ. ที่ตีพิมพ์	2005	2005	2009	2010	2010	2011
จำนวนทารก (คน)	234	208	325	194	129	221
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	≥36	≥36	≥36	≥37	≥36	≥35
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)	≥1800	≥1800	-	≥2500	≥1800	≥2000
อายุ (ชม.)	<6 ชม.	<6 ชม.	<6 ชม.	<6 ชม.	<6 ชม.	<6 ชม.
วิธีลดอุณหภูมิ	เครื่องปรับอากาศอุณหภูมิ เฉพาะศีรษะ	เครื่องปรับอากาศ อุณหภูมิอัตโนมัติ	เครื่องปรับอากาศ อุณหภูมิอัตโนมัติ	เครื่องปรับอากาศอุณหภูมิ เฉพาะศีรษะ	เครื่องปรับอากาศ อุณหภูมิอัตโนมัติ	แผ่นเจล ประคบเย็น
อุณหภูมิเป้าหมาย (°C)	RT 34.0-35.0	ET 33.0-34.0	RT 33.0-34.0	RT 34.5-35.0	RT 33.0-34.0	RT 33.0-34.0
อุณหภูมิของกลุ่ม เปรียบเทียบ (°C)	36.8-37.2	36.5-37.0	36.8-37.2	36.0-37.5	36.5-37.5	36.8-37.3
การใช้ aEEG ในเกณฑ์ คัดเลือก	ใช้	ไม่ใช้	ใช้	ไม่ใช้	ใช้	ไม่ใช้
ระยะเวลาของขั้นตอน ลดอุณหภูมิ	<2 ชม.	<1.5 ชม.	<2 ชม.	<2 ชม.	<1 ชม.	<2 ชม.

ตารางที่ 5.1 การศึกษาแบบสุ่มเรื่องผลลัพธ์ของการรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิ เปรียบเทียบกับการรักษาประคับประคองเพียงอย่างเดียวในการกักตึงภาวะสมองขาดออกซิเจนระดับปานกลางหรือรุนแรง (ต่อ)

	Gluckman และคณะ ⁽²⁵⁾	Shankaran และคณะ ⁽²⁶⁾	Azzopardi และคณะ ⁽²⁷⁾	Zhou และคณะ ⁽²⁸⁾	Simbruner และคณะ ⁽²⁹⁾	Jacobs และคณะ ⁽³⁰⁾
ระยะเวลาของขั้นตอนการคงอุณหภูมิ	72 ชม.	72 ชม.	72 ชม.	72 ชม.	72 ชม.	72 ชม.
อัตราเร็วในการอุ่นกลับ	≤0.5°C/ชม.	0.5°C/ชม.	0.5°C/ชม.	ให้อุ่นกลับเอง 12.5±6.1 ชม.	≤0.5°C/ชม.	0.5°C/ 2 ชม.
อายุที่ประเมินผลลัพธ์ (เดือน)	18	18-22	18	18	18-21	24
โอกาสตายหรือเกิด	0.61	0.72	0.86	0.47	0.21	0.77
ความพิพาททางสมอง (relative risk และ 95% confidence interval)	(0.34-1.09)	(0.54-0.95)	(0.68-1.07)	(0.26-0.84)	(0.09-0.54)	(0.62-0.98)

(aEEG; amplitude-integrated electroencephalography, ET; esophageal temperature, RT; rectal temperature)
 (อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข 25 ถึง 30)