

European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update

Hướng dẫn đồng thuận châu Âu về xử trí hội chứng suy hô hấp: Cập nhật năm 2022

David G. Sweet, Virgilio P. Carnielli, Gorm Greisen, Mikko Hallman, Katrin Klebermass-Schrehof, Eren Ozek, Arjan te Pas, Richard Plavka, Charles C. Roehr, Ola D. Saugstad, Umberto Simeoni, Christian P. Speer, Maximo Vento, Gerry H.A. Visser, and Henry L. Halliday

Bản dịch của BS. Đặng Thanh Tuấn – BV Nhi Đồng 1

Tóm tắt

Lộ trình chăm sóc hội chứng suy hô hấp (Respiratory distress syndrome - RDS) phát triển chậm khi có bằng chứng mới. Chúng tôi báo cáo phiên bản thứ sáu của “Hướng dẫn xử trí RDS của Châu Âu” do một nhóm gồm các bác sĩ sơ sinh có kinh nghiệm ở Châu Âu và một bác sĩ sản khoa chu sinh chuyên gia dựa trên các tài liệu hiện có cho đến cuối năm 2022. Tối ưu hóa kết quả cho trẻ sơ sinh mắc RDS bao gồm dự đoán nguy cơ sinh non, chuyển bà mẹ thích hợp đến một trung tâm chu sinh, và sử dụng steroid trước khi sinh một cách thích hợp và kịp thời. Xử trí bảo vệ phổi dựa trên bằng chứng bao gồm bắt đầu hỗ trợ hô hấp không xâm lấn từ khi sinh ra, sử dụng oxy hợp lý, sử dụng surfactant sớm, liệu pháp caffeine và tránh đặt nội khí quản và thở máy nếu có thể. Các phương pháp hỗ trợ hô hấp không xâm lấn đang diễn ra đã được cải tiến hơn nữa và có thể giúp giảm bệnh phổi mãn tính. Khi công nghệ cung cấp thông khí cơ học được cải thiện, nguy cơ gây tổn thương phổi sẽ giảm, mặc dù việc giảm thiểu thời gian thở máy bằng cách sử dụng corticosteroid sau sinh theo mục tiêu vẫn là điều cần thiết. Việc chăm sóc chung cho

trẻ sơ sinh mắc RDS cũng được xem xét, bao gồm cả việc nhấn mạnh vào hỗ trợ tim mạch thích hợp và sử dụng kháng sinh hợp lý là những yếu tố quan trọng quyết định kết quả tốt nhất. Chúng tôi muốn dành tặng hướng dẫn này để tưởng nhớ Giáo sư Henry Halliday, người đã qua đời vào ngày 12 tháng 11 năm 2022. Những hướng dẫn cập nhật này chứa bằng chứng từ các đánh giá gần đây của Cochrane và tài liệu y khoa kể từ năm 2019. Sức mạnh của bằng chứng ủng hộ các khuyến cáo đã được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thống GRADE. Có những thay đổi đối với một số khuyến cáo trước đây cũng như một số thay đổi đối với sức mạnh của bằng chứng hỗ trợ các khuyến cáo không thay đổi. Hướng dẫn này đã được xác nhận bởi Hiệp hội Nghiên cứu Nhi khoa Châu Âu (ESPR) và Liên minh các Hiệp hội Sơ sinh và Chu sinh Châu Âu (UENPS).

Giới thiệu

Khả năng sống sót của trẻ sinh non tiếp tục được cải thiện, với những trẻ ở tuần thai thứ 22–23 hiện có cơ hội hợp lý để trở về nhà với gia đình của chúng [1]. Có một xu hướng ngày càng tăng đối với việc cung cấp hỗ trợ cuộc sống ban đầu cho trẻ sơ

sinh được sinh ra ở mức độ khả năng sống được nhận thức thấp hơn, mà ở một số quốc gia hiện được xác định là thấp nhất là 22 tuần tuổi thai [2]. Tuy nhiên, chúng tôi lưu ý rằng các khuyến cáo đưa ra trong các hướng dẫn này dựa trên bằng chứng từ các nghiên cứu, hầu như không có ngoại lệ, đã được tạo ra trong thời gian mà việc hồi sức cho trẻ sinh non thường không được thực hiện và cho đến rất gần đây, trẻ có thai kỳ thấp nhất không được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, chúng tôi khuyên bạn nên thận trọng khi áp dụng các khuyến cáo hiện tại cho hầu hết trẻ sinh non mắc hội chứng suy hô hấp (RDS). Cho đến khi có thêm bằng chứng, những hướng dẫn này áp dụng chủ yếu để xử trí RDS ở trẻ sơ sinh có tuổi thai lớn hơn 24 tuần. Xử trí RDS vẫn là một thành phần quan trọng của chăm sóc đặc biệt cho trẻ sơ sinh. Dữ liệu của Châu Âu từ năm 2014 đến năm 2016 cho thấy khoảng 50% trẻ sinh ra từ 22+0 đến 32+6 tuần nhận được surfactant; do đó, các kỹ năng liên quan để xử trí surfactant và thở máy (MV) vẫn quan trọng [3].

RDS là do phổi chưa trưởng thành và thiếu hụt surfactant, dẫn đến suy hô hấp ngay sau khi sinh. Hiện nay ít chú trọng hơn vào chẩn đoán X quang và phân loại RDS, chẳng hạn như “hình kính mờ với khí phế quản đờ” (ground glass with air bronchograms). Các định nghĩa dựa trên phân tích khí máu cũng không cần thiết, vì việc xử trí đã hướng tới cách tiếp cận điều trị ưu tiên bằng surfactant dựa trên đánh giá lâm sàng về công thở và nhu cầu oxy hít vào để tránh làm trầm trọng thêm RDS. Mục đích của xử trí RDS hiện đại là tối đa hóa khả năng sống sót đồng thời giảm thiểu các biến chứng như rò rỉ khí và BPD. Nhiều chiến lược phòng ngừa và điều trị RDS và cung cấp hỗ trợ hô

hấp sớm đã được thử nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng và được tóm tắt trong các tổng quan hệ thống cập nhật, tất cả đều cung cấp thông tin cho các hướng dẫn này. Phiên bản hiện tại này cập nhật các phiên bản trước [4-8] sau khi kiểm tra nghiêm túc các bằng chứng gần đây nhất có sẵn cho đến cuối năm 2022. Một lần nữa, chúng tôi đã sử dụng định dạng tóm tắt các chiến lược xử trí, sau đó là các khuyến cáo dựa trên bằng chứng theo Hệ thống GRADE để phản ánh đánh giá của tác giả về bằng chứng hỗ trợ cho từng nhận định (Bảng 1). [9]. Tóm tắt các khuyến cáo được thể hiện trong Bảng 2.

Chăm sóc tiền sản

Thiếu chăm sóc trước sinh làm tăng nguy cơ tử vong hoặc bệnh tật nghiêm trọng [10]. Các biện pháp chung để giảm sinh non bao gồm phòng ngừa mang thai ở tuổi vị thành niên, khoảng cách giữa các lần mang thai hợp lý, ngăn ngừa sinh mổ không cần thiết, sàng lọc sớm tiền sản giật và điều trị bằng aspirin liều thấp ở những phụ nữ có nguy cơ và chuyển một phôi khi sử dụng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm [11].

Ở những phụ nữ mang thai không có triệu chứng có nguy cơ sinh non tự phát, do sinh non trước đó hoặc do cổ tử cung bị ngắn đã được xác định, việc sử dụng progesterone có liên quan đến việc giảm tỷ lệ sinh non và tử vong chu sinh thấp hơn [12]. Điều này chỉ áp dụng cho các trường hợp mang thai đơn vì không có đủ dữ liệu về các cặp song sinh. Kết quả về kết quả sơ sinh, bao gồm cả nguy cơ RDS, thuận lợi nhưng ít chắc chắn hơn [13]. Các thử nghiệm lớn đã đặt câu hỏi về hiệu quả của progesterone khi không có cổ tử cung ngắn và có rất ít bằng chứng về lợi ích sau thời kỳ sơ sinh.

Bảng 1 Trình bày về chất lượng bằng chứng và sức mạnh của các khuyến cáo

Chất lượng bằng chứng	
Chất lượng cao	A
Chất lượng vừa phải	B
Chất lượng thấp	C
Chất lượng rất thấp	D
Sức mạnh của khuyến cáo	
Khuyến cáo mạnh cho việc sử dụng can thiệp	1
Khuyến cáo yếu cho việc sử dụng can thiệp	2

Bảng 2 Tóm tắt các khuyến cáo

Chăm sóc tiền sản	<p>Những bà mẹ có nguy cơ sinh non cao < 28-30 tuần nên được chuyển đến các trung tâm chu sinh</p> <p>Cung cấp một đợt corticosteroid trước khi sinh duy nhất cho tất cả phụ nữ có nguy cơ sinh non, từ khi thai kỳ được coi là khả thi cho đến 34 tuần tuổi thai. Một đợt steroid lặp lại duy nhất có thể được thực hiện trong trường hợp dọa sinh non trước 32 tuần tuổi thai nếu đợt đầu tiên được thực hiện trước đó ít nhất 1-2 tuần</p> <p>MgSO₄ nên được dùng cho phụ nữ sắp chuyển dạ trước 32 tuần tuổi thai</p> <p>Các bác sĩ lâm sàng nên xem xét việc sử dụng thuốc giảm co trong thời gian ngắn ở những trường hợp mang thai quá non tháng để cho phép hoàn thành một đợt điều trị bằng corticosteroid trước khi sinh và/hoặc chuyển trong tử cung đến trung tâm chu sinh</p>
Ổn định phòng sinh	<p>Tri hoãn kẹp dây rốn ít nhất 60 giây, đặc biệt ở trẻ sinh non ổn định</p> <p>Sử dụng thiết bị chữ T thay vì dùng bóp bóng với mặt nạ</p> <p>Ổn định trẻ sinh non thở tự nhiên bằng CPAP. Nếu ngưng thở, bắt đầu thông khí/bơm phồng qua mặt nạ, ở áp lực CPAP ban đầu là 6–8 cm H₂O và áp lực hít vào đỉnh là 20–25 cm H₂O</p> <p>Sử dụng máy trộn oxy. Bắt đầu với FiO₂ là 30% cho trẻ <28 tuần, 21–30% cho những trẻ 28–31 tuần và 21% cho 32 tuần tuổi thai trở lên. Điều chỉnh FiO₂ được hướng dẫn bằng phép đo độ bão hòa oxy mạch nẫy, nhắm đến SpO₂ từ 80% trở lên sau 5 phút tuổi</p> <p>Đặt nội khí quản nên được dành riêng cho trẻ sơ sinh không đáp ứng với thông khí áp lực dương qua mặt nạ hoặc ngạnh mũi</p> <p>Nên sử dụng túi nhựa hoặc màng bọc kín, máy sưởi bức xạ và khí ẩm trong quá trình ổn định cho trẻ <32 tuần tuổi thai để giảm nguy cơ hạ thân nhiệt</p>
Hỗ trợ hô hấp và surfactant	<p>Sử dụng surfactant tự nhiên được cung cấp bởi kỹ thuật LISA nếu có thể. Surfactant qua mặt nạ thanh quản có thể được sử dụng cho trẻ lớn hơn >1,0 kg. Nếu đặt nội khí quản cho trẻ <30 tuần ổn định, cho surfactant</p> <p>Điều trị RDS xấu đi bằng surfactant khi FiO₂ > 30% trên áp lực CPAP ≥6 cm H₂O hoặc nếu siêu âm phổi cho thấy thiếu surfactant. Xem xét ngưỡng FiO₂ thấp hơn đối với trẻ sơ sinh còn rất non. Có thể cho liều thứ hai và thứ ba của surfactant nếu có bằng chứng về RDS liên tục</p> <p>Bắt đầu CPAP hoặc (s)NIPPV càng sớm càng tốt ở tất cả trẻ sơ sinh có nguy cơ mắc RDS. HFNC có thể được sử dụng thay thế, với điều kiện là các trung tâm có thể cung cấp CPAP hoặc NIPPV cho những trẻ thất bại với HFNC</p> <p>Nếu cần MV, hãy sử dụng các chế độ thông khí bảo vệ phổi như VTV hoặc thông khí dao động tần số cao. Giảm thiểu thời lượng của MV. Khi cai MV, dung nạp với tăng CO₂ máu vừa phải nhưng duy trì độ pH trên 7,22. Chỉ sử dụng iNO khi có bằng chứng chắc chắn về tăng áp phổi chẳng hạn như chênh lệch độ bão hòa trước và sau ống động mạch</p> <p>Trẻ sơ sinh thở tự nhiên trên MV nên được rút nội khí quản để chuyển sang CPAP, HFNC hoặc NIPPV ngay sau khi sử dụng surfactant. BIPAP không mang lại lợi thế nào so với CPAP; tuy nhiên, (s)NIPPV có thể làm giảm nhu cầu thông khí hoặc thông khí lại sau khi rút nội khí quản</p> <p>Sử dụng caffeine thường quy ở trẻ sơ sinh <32 tuần tuổi thai để giảm thiểu nhu cầu về MV</p> <p>Cân nhắc dùng dexamethasone liều thấp để tạo điều kiện rút ống ở trẻ sơ sinh thở máy > 1–2 tuần</p> <p>Mục tiêu độ bão hòa oxy trong khoảng từ 90 đến 94% với giới hạn báo động là 89% và 95%</p>

**Chăm sóc
nâng đỡ**

Luôn duy trì nhiệt độ cơ thể trong khoảng từ 36,5°C đến 37,5°C

Bắt đầu nuôi ăn ngoài đường tĩnh mạch từ khi sinh, lượng dịch ban đầu khoảng 80 mL/kg/ngày, hạn chế natri trong vài ngày đầu. Bắt đầu nuôi ăn qua đường ruột bằng sữa mẹ từ ngày thứ 1 nếu trẻ ổn định. Sử dụng kháng sinh thận trọng và ngừng sớm khi loại trừ nhiễm trùng huyết

Theo dõi huyết áp thường xuyên, nhằm mục đích tưới máu mô bình thường, sử dụng thuốc tăng co bóp khi thấy cần thiết (khuyến dùng ECHO) và duy trì huyết sắc tố trong mức chấp nhận được

Các phép đo chiều dài cổ tử cung thường quy được khuyến cáo ở những quần thể có nguy cơ sinh non và những người có nguy cơ thấp và/hoặc tỷ lệ cổ tử cung ngắn rất thấp, miễn là có đủ đảm bảo chất lượng trong việc đo chiều dài cổ tử cung [12]. Khâu cổ tử cung cũng có thể làm giảm sinh non ở những trường hợp mang thai đơn thai có nguy cơ cao [14]. Thách thức đặt ra là xác định sớm các trường hợp mang thai có nguy cơ cao và hướng tới phòng ngừa sinh non hiệu quả. Điều tương tự cũng xảy ra đối với việc bổ sung axit béo omega-3, điều này cũng có thể làm giảm sinh non [15] nhưng rất có thể chỉ ở những người có chế độ dinh dưỡng kém.

Các can thiệp để cải thiện kết quả và ngăn ngừa RDS bắt đầu trước khi sinh. Thường có cảnh báo về việc sinh non sắp xảy ra và cần xem xét các biện pháp can thiệp để kéo dài thời gian mang thai hoặc giảm nguy cơ xảy ra các kết quả bất lợi bằng cách “chuẩn bị” cho thai nhi. Đo chiều dài cổ tử cung, có thể kết hợp với dấu ấn sinh học [16], có thể xác định phụ nữ nào có nguy cơ sinh con trong vòng 7 ngày, có lẽ cho phép sử dụng các phương pháp điều trị trước sinh hợp lý hơn. Thai nhi sinh non dự kiến sinh trước 30 tuần tuổi thai, nếu có thể, nên được vận chuyển trong tử cung đến các trung tâm chuyên khoa nơi có các kỹ năng phù hợp; kết quả tốt nhất đạt được đối với trẻ sinh ra ở các trung tâm có số lượng trẻ VLBW cao [17]. Trong trường hợp vỡ ối trước khi chuyển dạ, kháng sinh có thể trì hoãn sinh non và giảm tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ sơ sinh, mặc dù nên tránh sử dụng co-amoxiclav vì liên quan đến tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử (NEC) [18]. Magne sulphate, dùng cho phụ nữ sắp sinh non trước 32 tuần, làm giảm tỷ lệ mắc bệnh bại não sau 2 năm khoảng 30%, mặc dù lợi ích lâu dài không rõ ràng [19]. Có thể giảm tỷ lệ bại não nếu dùng magnesium sulphate gần 4 giờ trước khi sinh, do đó, giãn nở tiền triển không phải là chống chỉ

định điều trị [19]. Phải tránh dùng quá liều do tác dụng phụ của mẹ như giãn mạch và phong bế thần kinh cơ. Thuốc giảm co có thể được sử dụng trong thời gian ngắn để trì hoãn sinh, cho phép chuyển an toàn đến trung tâm chu sinh và cho phép corticosteroid trước khi sinh có thời gian phát huy tác dụng, mặc dù thuốc giảm co không có tác dụng có lợi trực tiếp đối với thai nhi [20]. Có rất ít bằng chứng cho thấy việc sinh non bằng CS thay vì cho phép sinh đường âm đạo giúp cải thiện kết quả.

Một đợt corticosteroid trước khi sinh duy nhất cho các bà mẹ dự đoán sinh non trước 34 tuần tuổi thai giúp cải thiện khả năng sống sót; giảm RDS, NEC và IVH; và không liên quan đến bất kỳ tác dụng phụ đáng kể nào đối với mẹ hoặc thai nhi trong thời gian ngắn [21]. Những kết quả thuận lợi này đã được thể hiện vào những năm 1970 cũng như trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện sau năm 1990, cho thấy rằng ngay cả với dịch vụ chăm sóc trẻ sơ sinh hiện đại, steroid trước khi sinh vẫn có lợi. Điều trị bằng corticosteroid trước khi sinh được khuyến cáo cho tất cả các trường hợp mang thai có nguy cơ sinh non trước 34 tuần tuổi thai khi dự kiến phải chăm sóc tích cực cho trẻ sơ sinh. Mặc dù có dữ liệu RCT hạn chế ở trẻ <25 tuần tuổi thai, các nghiên cứu quan sát cho thấy rằng corticosteroid trước khi sinh, cùng với các thực hành xử trí tích cực khác, làm giảm tỷ lệ tử vong thậm chí xuống 22 tuần [22] và các hướng dẫn hiện tại đã kết hợp những dữ liệu này trong các khuyến cáo của họ [22, 23]. Trong thai kỳ từ 34 đến 37 tuần, steroid trước khi sinh cũng sẽ làm giảm nguy cơ mắc bệnh hô hấp ngắn hạn, nhưng không làm giảm tỷ lệ tử vong, và tăng nguy cơ hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh [24]; lợi ích giảm khi tuổi thai tăng lên, trong khi tỷ lệ hạ đường huyết tăng lên [25]. Ở những phụ nữ chuyển dạ sinh non tự phát sau 34 tuần, việc điều trị bằng steroid đang gây tranh cãi và không được khuyến khích [26], vì việc tiếp xúc

có liên quan đến nguy cơ cao hơn đáng kể về kết quả tâm lý và nhận thức thần kinh bất lợi [27]. Điều trị tối ưu để khoảng thời gian cho đến chuyển dạ là hơn 24 giờ và ít hơn 7 ngày. Sau 7–14 ngày, lợi ích sẽ giảm dần. Trong một nghiên cứu đoàn hệ, tác dụng có lợi của liệu steroid trước sinh đầu tiên đối với trẻ rất non tháng bắt đầu trong vòng một ngày, vì vậy việc làm giãn cổ tử cung không phải là chống chỉ định [28]. Vẫn còn tranh luận về việc liệu có nên lặp lại steroid 1 hoặc 2 tuần sau liệu trình đầu tiên cho phụ nữ có nguy cơ chuyển dạ sinh non hay không. Một liệu trình lặp lại làm giảm nguy cơ cần hỗ trợ hô hấp nhưng không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong hoặc các kết quả sức khỏe nghiêm trọng khác và giảm cân nặng khi sinh và chu vi vòng đầu [29]. WHO khuyến cáo rằng nên cân nhắc sử dụng một đợt steroid lặp lại nếu sinh non không xảy ra trong vòng 7 ngày sau đợt điều trị đầu tiên và có nguy cơ sinh non cao trong 7 ngày tới. Không có thử nghiệm lâm sàng nào cho thấy bất kỳ kết quả cải thiện nào khi liệu trình lặp lại được thực hiện sau 32 tuần; do đó, một liệu trình lặp lại duy nhất nên được giới hạn ở tuổi thai <32 tuần [30]. Hầu hết các nghiên cứu cho thấy lợi ích bao gồm các quần thể hỗn hợp của đơn thai và đa thai, nhưng có rất ít nghiên cứu về tác dụng của corticosteroid trước sinh chỉ tập trung vào đa thai. Steroid là loại thuốc mạnh với nhiều tác dụng không mong muốn. Khi được đưa ra một cách thích hợp, chúng sẽ cải thiện kết quả. Nếu không, thì các tác dụng phụ, chẳng hạn như chiều dài và chu vi vòng đầu của thai nhi bị suy giảm phụ thuộc vào liều lượng, sự phát triển của nhau thai bị suy giảm, quá trình chết theo chương trình của não và tăng nguy cơ nhiễm trùng, có thể xảy ra. Việc theo dõi lâu dài trẻ em từ các thử nghiệm được tiến hành vào những năm 1970 đã được đảm bảo; tuy nhiên, steroid được cung cấp sau 34 tuần có liên quan đến kết quả suy giảm. Dữ liệu gần đây từ Phần Lan làm dấy lên mối lo ngại rằng bất kỳ loại steroid trước khi sinh nào cũng có tác động tiêu cực đến rối loạn thần kinh, nhận thức và hành vi, đặc biệt đối với trẻ sinh đủ tháng [31]. Mặc dù những dữ liệu này được lấy từ các so sánh giữa các cặp anh chị em và hồi quy logistic, nhưng chúng có thể bị sai lệch do sự xuất hiện của các cơn co thắt sinh non, mà bản thân nó có thể là một yếu tố rủi ro đối với sự thiếu hụt phát triển thần kinh [32].

Steroid chỉ nên được dùng cho những phụ nữ thực sự sắp sinh non. Đây tiếp tục là một thách thức vì 40–50% phụ nữ dùng steroid sẽ sinh đủ tháng [27]. Việc sử dụng steroid không cần thiết có thể giảm bớt bằng cách xác định chính xác thời gian mang thai, đánh giá nguy cơ sinh non, hạn chế các liệu trình lặp lại thành một liệu trình duy nhất trước 32 tuần, tránh dùng steroid ở phụ nữ có nguy cơ sinh non muộn và tránh sinh sớm không cần thiết. CS tự chọn. Liều lượng steroid trước khi sinh hiện tại có vẻ cao và việc giải phóng betamethasone axetate diễn ra chậm trong vài ngày [33]. Tuy nhiên, một RCT gần đây của Pháp, trong đó một mũi tiêm betamethasone duy nhất được so sánh với hai mũi tiêm cách nhau 24 giờ (chăm sóc bình thường), cho thấy nhu cầu sử dụng surfactant giảm 2,5% ở nhóm dùng đầy đủ betamethasone nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ tử vong hoặc các kết quả quan trọng khác [34]. Chỉ số BMI của người mẹ có thể là một yếu tố gây nhiễu và cần có những nghiên cứu sâu hơn. Điều tương tự cũng xảy ra đối với các nghiên cứu về hạn chế tăng trưởng sớm của thai nhi, trong đó steroid được sử dụng rộng rãi mà không có bất kỳ nghiên cứu ngẫu nhiên nào chỉ ra hiệu quả của chúng.

Khuyến cáo

1. Các bà mẹ có nguy cơ sinh non cao < 28–30 tuần tuổi thai nên được chuyển đến các trung tâm chu sinh có kinh nghiệm về xử trí RDS (B1).
2. Ở những phụ nữ mang thai đơn thai và cổ tử cung ngắn ở giữa thai kỳ hoặc sinh non trước đó, nên sử dụng progesterone đặt âm đạo để tăng tuổi thai khi sinh và giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật chu sinh (A1).
3. Ở những phụ nữ có triệu chứng chuyển dạ sinh non, chiều dài cổ tử cung và các phép đo dấu ấn sinh học chính xác nên được xem xét để ngăn ngừa việc sử dụng thuốc giảm co và/hoặc steroid trước sinh không cần thiết (B2).
4. Các bác sĩ lâm sàng nên cung cấp một đợt corticosteroid trước khi sinh duy nhất cho tất cả phụ nữ có nguy cơ sinh non cao, từ khi thai kỳ được coi là có khả năng sống sót cho đến 34 tuần hoàn thành của thai kỳ, lý tưởng là ít nhất 24 giờ trước khi sinh (A1).

5. Một đợt steroid lặp lại duy nhất có thể được thực hiện trong trường hợp dọa sinh non trước 32 tuần tuổi thai nếu đợt đầu tiên được thực hiện trước đó ít nhất 1–2 tuần (A2).
6. Nên dùng MgSO₄ cho phụ nữ sắp sinh trước 32 tuần tuổi thai (A1).
7. Các bác sĩ lâm sàng nên xem xét việc sử dụng thuốc giảm co trong thời gian ngắn ở những trường hợp mang thai rất non tháng để cho phép hoàn thành một đợt điều trị bằng corticosteroid trước khi sinh và/hoặc chuyển tử cung đến trung tâm chu sinh (B1).

Ổn định phòng sinh

Sinh được định nghĩa là khi bào thai bị trục xuất hoàn toàn khỏi người mẹ và đây là thời điểm nên bắt đầu tính thời gian [35]. Nhân viên đỡ đẻ phải biết cách xác định trẻ sơ sinh cần xử trí đường thở khẩn cấp và bơm phòng phổi trong những phút đầu tiên sau khi sinh để thiết lập trao đổi khí và phục hồi cung lượng tim. Hướng dẫn hồi sức châu Âu [36] đề cập đến các giao thức khi nào và cách can thiệp ở trẻ sơ sinh được sinh ra trong tình trạng xấu thứ phát do thiếu oxy, nhấn mạnh vào việc mở đường thở và thông khí phổi bằng áp lực dương. Cần có một cách tiếp cận riêng cho hầu hết trẻ sinh non có nguy cơ mắc RDS vì chúng không bị ngạt và theo thời gian sẽ cố gắng tự thở [37], và nên hỗ trợ quá trình chuyển đổi bình thường bằng các biện pháp can thiệp nhẹ nhàng hơn.

Thời điểm kẹp dây rốn là bước quan trọng đầu tiên. Trì hoãn kẹp dây rốn (deferring cord clamping - DCC), cho phép thời gian truyền máu nhau thai và thiết lập thông khí phổi trước khi kẹp sẽ dẫn đến quá trình chuyển đổi huyết động tốt hơn. Việc tránh kẹp dây rốn ngay lập tức ở trẻ sinh non đã được khuyến cáo từ năm 2010 và gần đây, rõ ràng là DCC trong 30–60 giây sẽ làm giảm cả tỷ lệ tử vong tại bệnh viện [38] và kết quả tổng hợp là tử vong hoặc tàn tật nặng sau 2 năm [39]. Vuốt dây rốn (umbilical cord milking) được khuyến cáo như một giải pháp thay thế khi DCC không thể thực hiện được. Các đánh giá có hệ thống gần đây cho thấy sự tương đương về lợi ích huyết động và kết quả tổng thể [40]; tuy nhiên, một thử nghiệm ngẫu nhiên đã bị dừng sớm do có quá nhiều xuất huyết não thất nghiêm trọng ở nhóm trẻ dưới 28 tuần tuổi thai [41]. Ổn định trẻ sinh non trên các bàn hồi sức

được điều chỉnh đặc biệt cho phép chăm sóc nhiệt độ tối ưu và xử trí đường thở với dây rốn còn nguyên vẹn cũng khả thi [42], dẫn đến thiết lập hỗ trợ đường thở nhanh hơn và thời gian DCC dài hơn mà không cần chuyển sang giường sưởi. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu điều này có mang lại bất kỳ lợi ích tổng thể nào cho hầu hết trẻ sơ sinh sẽ bắt đầu tự thở trước khi kẹp dây rốn hay không.

Kích thích lặp đi lặp lại như vuốt lưng có thể hữu ích trong việc thiết lập nhịp thở đều đặn với độ bão hòa được cải thiện quan sát thấy trong những phút đầu tiên sau khi sinh [43]. Liệu pháp caffeine sớm cũng có thể cải thiện nỗ lực hô hấp [44], mặc dù cần có thêm các nghiên cứu trước khi có thể đưa ra khuyến cáo chắc chắn [45].

Đối với trẻ sinh non thở tự nhiên, bắt đầu CPAP thay vì đặt nội khí quản sẽ làm giảm tổn thương phổi và BPD [46]. Theo truyền thống, điều này đã được kiểm soát bằng cách sử dụng mặt nạ và mức CPAP khoảng 5–6 cm H₂O; tuy nhiên, không có bằng chứng chắc chắn nào để khuyến cáo bất kỳ mức áp lực cụ thể nào [47]. Cũng không nên thực hiện bơm phòng phổi kéo dài định kỳ khi sinh vì không có bằng chứng về lợi ích nhưng bằng chứng về tác hại ở những trẻ <28 tuần [48]. Các thiết bị ống chữ T (T-piece devices) cho phép kiểm soát cẩn thận áp lực hít vào tối đa và PEEP, được coi là tốt hơn so với bóng tự bơm phòng (self-inflating bags). Giao diện giữa thiết bị CPAP và em bé cũng có thể quan trọng. Bản thân việc sử dụng mặt nạ có thể đủ để gây ngưng thở thông qua phản xạ tim-dây thần kinh sinh ba (trigemino-cardiac reflex) ở trẻ sơ sinh thở tự nhiên [49]. Giao diện mũi cung cấp một phương pháp thay thế cho việc cung cấp CPAP khi sinh, nhưng cho đến nay, không có bằng chứng chắc chắn nào cho thấy việc chuyển đổi giao diện đơn giản mang lại bất kỳ lợi ích lâm sàng nào [50]. Gần đây, một hệ thống phân phối CPAP có ngăn lưu lượng thay đổi được thiết kế mới đã giảm yêu cầu đặt nội khí quản so với hồi sức ống chữ T tiêu chuẩn với mặt nạ [51]. Có một nhu cầu cấp thiết để tiếp tục nghiên cứu về thiết kế và chiến lược giao diện được cải thiện để cung cấp hỗ trợ hô hấp sớm cho trẻ rất non tháng.

Việc làm nóng và làm ẩm khí được sử dụng để ổn định là lý tưởng trong việc ngăn ngừa thất thoát nhiệt [52], nhưng việc điều chỉnh nhiệt độ do

servo điều khiển ngay sau khi sinh dường như không mang lại bất kỳ lợi thế nào [53]. Sử dụng bọc nhựa và mũ dưới máy sưởi bức xạ cho trẻ sinh non <32 tuần sẽ giảm tình trạng hạ thân nhiệt và dẫn đến ít nguy cơ mắc IVH hơn [52]; tuy nhiên, sử dụng những thứ này kết hợp với nệm tỏa nhiệt có khả năng gây ra tình trạng quá nóng [54].

Kết quả cải thiện đáng kể được tìm thấy ở trẻ sơ sinh <32 tuần tuổi thai nếu SpO₂ đạt 80–85% trong vòng 5 phút [55]. Hơn nữa, nhịp tim chậm và đặc biệt là nhịp tim chậm kéo dài (HR <100 bpm hơn 2 phút) kết hợp với SpO₂ không đủ (<80%) trong vòng 5 phút làm tăng nguy cơ tử vong và IVH [56]. Theo dõi sức khỏe của trẻ sơ sinh trong quá trình chuyển đổi bao gồm đánh giá nhịp tim đầy đủ và độ bão hòa đang cải thiện theo giá trị bình thường, tăng từ 60% lên 90% trong 10 phút đầu tiên sau khi sinh. Có thể mất tối đa một phút để có kết quả đo độ bão hòa oxy mạch nẫy đáng tin cậy cho HR và SpO₂. Nhịp tim có thể được đếm nhanh chóng bằng cách nghe tim, điều này không chính xác như đo độ bão hòa oxy hoặc ECG [57]; tuy nhiên, không rõ liệu tín hiệu nhịp tim nhanh có nguồn gốc từ ECG có mang lại bất kỳ lợi ích lâm sàng có ý nghĩa nào hay không [58]. Những người chăm sóc hoàn toàn có khả năng xác định khi nào HR <60 hoặc trên 100 bpm thì đó là tất cả những gì cần thiết [59]. Theo dõi chức năng hô hấp bằng cảm biến lưu lượng cũng có thể cung cấp thông tin trong quá trình ổn định có thể xác định rõ ràng, tắc nghẽn đường thở và thể tích khí lưu thông bằng đồ họa. Một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy IVH giảm khi theo dõi chức năng hô hấp được sử dụng, nhưng cần nhiều nghiên cứu hơn trước khi có thể khuyến cáo thường xuyên [60].

Nên có sẵn hỗn hợp không khí/oxy. Đối với trẻ đủ tháng, hồi sức bắt đầu trong không khí là tốt nhất, nhưng đối với trẻ sinh non <32 tuần, vẫn chưa rõ mức oxy ban đầu lý tưởng là bao nhiêu, không có sự khác biệt về kết quả chính trong các thử nghiệm ngẫu nhiên [61]. Nhịp tim chậm và tình trạng thiếu oxy kéo dài có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh nhỏ nhất bắt đầu hồi sức trong không khí, do đó, sự đồng thuận là bắt đầu với FiO₂ khoảng 30% đối với trẻ dưới 29 tuần tuổi thai sẽ mang lại sự cân bằng tốt nhất giữa việc tránh thiếu oxy trong máu và gây ra stress oxy hóa [62]. Một nghiên cứu gần đây đã

chỉ ra rằng bắt đầu với FiO₂ 100% với việc chuẩn độ cẩn thận đã thành công hơn trong việc giảm nguy cơ thiếu oxy máu mà không làm tăng nguy cơ tăng oxy máu khi so sánh với việc bắt đầu với FiO₂ 30% và giảm thiểu tình trạng thiếu oxy do tăng nỗ lực hô hấp [63]. Khi quá trình chuyển đổi đã xảy ra và trẻ sơ sinh ổn định trên CPAP, một số trung tâm sẽ cung cấp surfactant cấp cứu rất sớm cho trẻ sơ sinh nhỏ nhất bằng cách sử dụng kỹ thuật LISA để tối đa hóa cơ hội tránh MV [64].

Khi trẻ sơ sinh vẫn ngưng thở và nhịp tim chậm, chúng cần đặt nội khí quản để ổn định, nhưng điều này chỉ xảy ra trong một số ít trường hợp. Thật không may, với việc tăng cường sử dụng hỗ trợ không xâm lấn, các kỹ năng đặt nội khí quản đang giảm dần [65]. Đào tạo mô phỏng thường xuyên với ma-nơ-canh [66] và sử dụng video soi thanh quản để đặt nội khí quản có giám sát có thể hữu ích [67]. Đặt nội khí quản trong phòng sinh thường được chỉ định ở trẻ sơ sinh từ 22 đến 24 tuần và những trường hợp này hoặc đặt nội khí quản cấp cứu thường được thực hiện mà không cần dùng thuốc an thần [68]. Nếu cần đặt nội khí quản, vị trí chính xác của ống nội khí quản có thể nhanh chóng được xác minh bằng cách nghe tim và bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện CO₂ so màu. Thẻ tích khí lưu thông thấp hoặc HFOV và sử dụng surfactant sớm trước khi chụp X quang xác nhận RDS hiện là thực hành được khuyến cáo, dựa trên các nghiên cứu quan sát [69].

Khuyến cáo

1. Nếu tình trạng lâm sàng cho phép, hoãn kẹp dây rốn ít nhất 60 giây (A1). Chỉ khi DCC không khả thi, hãy cân nhắc việc vuốt dây rốn ở trẻ sơ sinh có GA > 28 tuần (B2)
2. Nên sử dụng thiết bị ống chữ T thay vì dùng bóng và mặt nạ (B1)
3. Trẻ sinh non thở tự nhiên nên được ổn định bằng CPAP (A1). Nếu ngưng thở hoặc nhịp tim chậm, bắt đầu cho thở máy. Sự đồng thuận của chuyên gia là bắt đầu với áp lực CPAP ít nhất là 6 cm H₂O và áp lực hít vào cao nhất là 20–25 cm H₂O (D2)
4. Oxy để hồi sức nên được kiểm soát bằng máy trộn. Sử dụng FiO₂ ban đầu là 30% cho trẻ <28 tuần tuổi thai và 21–30% cho những trẻ 28–31 tuần, 21% cho 32 tuần tuổi thai trở lên. Việc

điều chỉnh FiO₂ lên hoặc xuống phải được hướng dẫn bằng phép đo độ bão hòa oxy mạch này (B2). SpO₂ từ 80% trở lên (và nhịp tim >100/phút) phải đạt được trong vòng 5 phút (C2).

5. Nên đặt nội khí quản cho trẻ không đáp ứng với thông khí áp lực dương qua mặt nạ hoặc ngạnh mũi (A1).
6. Nên sử dụng túi ni lông hoặc bọc kín dưới máy sưởi bức xạ và khí ẩm trong quá trình ổn định cho trẻ < 32 tuần tuổi thai để giảm nguy cơ hạ thân nhiệt. Tăng thân nhiệt cũng nên tránh (A1).

Liệu pháp surfactant

Liệu pháp surfactant giúp cải thiện khả năng sống sót và giảm tràn khí màng phổi và do đó đóng một vai trò thiết yếu trong việc xử trí RDS. Trước năm 2013, surfactant dự phòng đã được khuyến dùng cho trẻ nhỏ nhất vì nó giúp cải thiện khả năng sống sót trong các thử nghiệm lâm sàng từ thời kỳ đầu của CPAP. Dùng surfactant qua đường nội khí quản đòi hỏi kỹ năng và có khả năng gây hại, đặc biệt khi thông khí mà không kiểm soát thể tích khí lưu thông. Bắt đầu CPAP sớm có thể tránh được tác hại của việc đặt nội khí quản và MV trong giai đoạn chuyển tiếp, và kể từ năm 2013, các khuyến cáo chỉ sử dụng surfactant ở trẻ sơ sinh có dấu hiệu lâm sàng của RDS. Mục đích tổng thể là tránh MV nếu có thể trong khi cố gắng cung cấp surfactant càng sớm càng tốt trong quá trình RDS, tốt nhất là sử dụng các phương pháp LISA.

Các phương pháp sử dụng surfactant

Surfactant phải được đưa trực tiếp vào khí quản, và trong hầu hết các thử nghiệm ban đầu, nó được đưa vào dưới dạng bolus thông qua ống nội khí quản, được phân phối bởi IPPV sau đó là giai đoạn cai máy thở. Kỹ thuật IN-SUR-E, liên quan đến việc tiêm nhanh surfactant, sau đó là thông khí bằng bóng giúp thở ngắn và rút ống nội khí quản nhanh chóng mà không cần thông khí liên tục, dường như làm giảm tổn thương phổi [70]. Phương pháp tốt nhất được chấp nhận là sử dụng một ống thông mỏng để bơm surfactant và tránh hoàn toàn việc “bóp bóng”, cho phép trẻ sơ sinh duy trì hơi thở tự nhiên trên CPAP trong khi surfactant được nhỏ dần dần trong các phần nhỏ. Phương pháp này, được gọi là sử dụng surfactant ít xâm lấn (LISA) hoặc sử dụng surfactant xâm lấn tối thiểu, dẫn đến ít nhu

cầu về MV hơn và giảm kết quả tổng hợp là tử vong hoặc BPD cũng như giảm IVH khi so sánh trực tiếp với IN-SUR-E ở các ngưỡng điều trị giống hệt nhau [71]. Tuy nhiên, các phân tích tổng hợp của nhiều nghiên cứu nhỏ, riêng lẻ, không làm mù, không đủ mạnh có thể dẫn đến ước tính quá mức lợi ích của LISA [72]. Nghiên cứu lớn nhất (OPTIMIST) đã chọn ngẫu nhiên 485 trẻ sơ sinh từ 25–28 tuần được can thiệp mù: surfactant LISA so với thủ thuật giả ở ngưỡng FiO₂ 30%. Mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về kết quả chính là tử vong hoặc BPD, nhưng đã có sự giảm đáng kể về BPD ở những người sống sót ủng hộ trẻ sơ sinh được điều trị (37% so với 45%) [73]. Tuy nhiên, không rõ liệu có bất kỳ sự khác biệt nào chỉ có thể được quy cho phương pháp LISA hay không, vì surfactant sớm hơn so với surfactant muộn hơn trong RDS đã được biết là có lợi và hai phần ba trẻ sơ sinh đối chứng đã nhận được surfactant [73]. Kỹ thuật LISA đã được áp dụng rộng rãi ở nhiều nơi ở Châu Âu và trong các nghiên cứu đoàn hệ lớn có kết quả lâm sàng tốt hơn [74]. Dự phòng LISA cũng được sử dụng cho trẻ nhỏ nhất ở một số trung tâm, mặc dù lợi ích vẫn đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng và có những lo ngại về tác động tiêu cực liên quan đến soi thanh quản bao gồm cả sự mất ổn định chắc chắn xảy ra trong quá trình sử dụng surfactant. Cần có năng lực cao đối với quy trình LISA, đặt nội khí quản cấp cứu và ứng dụng CPAP [75]. Theo dõi hai năm từ một trong những thử nghiệm ngẫu nhiên lớn hơn cũng mang lại sự đảm bảo rằng kỹ thuật LISA là an toàn [76]. Cấp cứu sớm với LISA cũng có khả năng giảm chi phí chăm sóc tổng thể [77].

Nội soi thanh quản đối với dung surfactant bằng LISA chắc chắn là không thoải mái, nhưng có nhiều khả năng ngưng thở sau thủ thuật cần PPV nếu sử dụng thuốc an thần [78]. Trong thực tế, sự dễ dàng của thủ thuật dường như không bị ảnh hưởng dù sử dụng thuốc gây nghiện, sucrose đường uống hay không sử dụng thuốc an thần [79]. Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo đang được tiến hành để đánh giá lợi ích và rủi ro của thuốc an thần đối với surfactant LISA (NCT05065424). Các phương pháp thay thế để đưa đủ liều lượng surfactant vào phổi theo cách nhẹ nhàng hơn sẽ là lý tưởng. Mặt nạ thanh quản có thể được sử dụng để sử dụng surfactant ở trẻ sơ sinh [80]. Một nghiên cứu gần

đây đã xác nhận tính không thua kém của IN-SUR-E ở trẻ sinh non nhẹ tới 800 g, có thể liên quan đến phức đồ an thần khi đặt ống nội khí quản [81].

Máy xông khí dung hiện đại có khả năng phun surfactant, nhưng cho đến nay, các nghiên cứu về khí dung đã không cho thấy một cách thuyết phục bất kỳ sự cải thiện có ý nghĩa nào ở trẻ nhỏ, những trẻ sẽ được hưởng lợi nhiều nhất [82]. Sự lắng đọng surfactant ở hầu họng khi sinh không dẫn đến bất kỳ cải thiện lâm sàng nào [83].

Khi nào cần điều trị bằng surfactant?

Nếu việc đặt nội khí quản được coi là cần thiết như một phần của quá trình ổn định cho trẻ non tháng, thì nên dùng surfactant để thúc đẩy việc rút nội khí quản sớm [84]. Hầu hết trẻ sinh non sẽ chuyển đổi thành công khi sử dụng CPAP, nhưng những trẻ mắc RDS sẽ phát triển bệnh phổi ngày càng nặng hơn, biểu hiện lâm sàng là tăng công thở, rút lõm xương ức và tăng nhu cầu oxy để duy trì độ bão hòa bình thường. Theo diễn biến tự nhiên của RDS, sự phục hồi tự phát thường bắt đầu sau 48–72 giờ và trẻ sơ sinh mắc bệnh nhẹ hơn có thể kiểm soát mà không cần surfactant, do đó tránh được sự khó chịu khi soi thanh quản và các tác động có hại tiềm tàng của việc đặt nội khí quản. Các thử nghiệm ban đầu cho thấy rằng surfactant được cung cấp sớm hơn trong quá trình bệnh hoạt động tốt hơn muộn hơn về việc giảm rò rỉ khí ở trẻ sơ sinh được thở máy cho RDS [84] và tránh MV nếu sử dụng kỹ thuật IN-SUR-E [85]. Điều này tạo ra một tình thế tiến thoái lưỡng nan cho các bác sĩ sơ sinh vì hiện tại mức độ nghiêm trọng của RDS được xác định trên lâm sàng, sử dụng kết hợp các yêu cầu về FiO_2 , cùng với việc đánh giá công thở và các dấu hiệu suy hô hấp khác cùng với mức độ thông khí phổi trên X quang phổi (hoặc siêu âm), tất cả trong đó có thể bị ảnh hưởng bởi CPAP. Lý tưởng nhất là dự đoán tình trạng thiếu hụt surfactant trước khi tình trạng của trẻ xấu đi sẽ cho phép điều trị bằng surfactant sớm hơn cho trẻ sơ sinh sử dụng CPAP và có khả năng dẫn đến nhu cầu MV ít hơn và cải thiện kết quả. Khuyến cáo trước đây của chúng tôi về việc sử dụng $FiO_2 > 30\%$ làm ngưỡng điều trị bằng surfactant dựa trên các quan sát về tỷ lệ thất bại của CPAP theo nhu cầu oxy sớm sau sinh và được hỗ trợ bởi nhiều dữ liệu gần đây hơn [86]. Trong các nghiên cứu này, FiO_2 sau 2 giờ của cuộc

đời được sử dụng để dự đoán sự thất bại CPAP sau này, được xác định là nhu cầu oxy là 50–60%. Trong một nghiên cứu tương tự mới hơn, thất bại CPAP được xác định là nhu cầu oxy là 30% và do đó dự đoán tối ưu đạt được ở mức FiO_2 trong 2 giờ thấp tới 23% [87]. Vì RDS thường tiến triển trong những ngày đầu tiên của cuộc đời, không có gì ngạc nhiên khi ngưỡng FiO_2 cho sử dụng surfactant phải cụ thể theo độ tuổi. Hơn nữa, việc sử dụng thông khí mũi sớm và kiến thức rằng chỉ cần tăng áp lực đường thở trung bình có khả năng làm giảm nhu cầu FiO_2 , ngay cả ở trẻ sơ sinh thiếu surfactant, góp phần vào cuộc tranh luận về ngưỡng FiO_2 tối ưu [88]. Siêu âm phổi, với sự đào tạo phù hợp, có thể đưa ra một cách khác để chẩn đoán RDS ở giai đoạn sớm hơn mà không dẫn đến việc có nhiều trẻ sơ sinh được điều trị hơn [89]. Xét nghiệm nhanh tại giường cho các thành phần surfactant trong dịch hút dạ dày hiện cũng đã có sẵn và các thử nghiệm lâm sàng về xét nghiệm tại điểm chăm sóc mới này để xác định nhu cầu surfactant khi sinh đang được tiến hành [90].

Vấn đề nan giải là liệu có nên điều trị cho trẻ sinh non muộn và sinh non mắc RDS bằng surfactant hay không đang được giải quyết trong Thử nghiệm SURFON. Bằng chứng hiện tại đối với trẻ sơ sinh trưởng thành hơn có dấu hiệu RDS cho thấy khả năng giảm nguy cơ tử vong, rò rỉ khí, tăng áp phổi kéo dài và thời gian hỗ trợ hô hấp. Tuy nhiên, do dữ liệu không đồng nhất nên hiện tại không có đủ bằng chứng để đưa ra bất kỳ khuyến cáo nào [91].

Liều Surfactant lặp lại

Có thể cần nhiều hơn một liều surfactant. Nhiều trẻ sơ sinh có thể tiếp tục dùng NIV ngay cả khi cần dùng surfactant. Nếu sử dụng alfa poractant, nhu cầu định lượng lại có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều ban đầu lớn hơn là 200 mg/kg [92]. Đối với các surfactant khác, dữ liệu này không có sẵn.

Các sản phẩm surfactant

Ba surfactant tự nhiên (có nguồn gốc từ động vật) hiện đang có sẵn ở Châu Âu. Beractant (Survanta) với liều khuyến cáo 100 mg/kg cần thể tích liều surfactant là 4 mL/kg. Bovactant (Alveofact) với liều khuyến cáo 50 mg/kg cần thể tích 1,2 mL/kg. Poractant alfa (Curosurf) ở liều khuyến cáo

100–200 mg/kg cần thể tích liều 1,25–2,5 mL/kg. Các thử nghiệm đối đầu cho thấy hiệu quả tương tự giữa các surfactant khi được sử dụng với liều lượng tương tự; tuy nhiên, có một lợi thế sống sót khi alfa poractant ở liều cao hơn 200 mg/kg so với 100 mg/kg của alfa poractant hoặc beractant [93]. Các surfactant tổng hợp mới với các chất tương tự protein của surfactant đã cho thấy nhiều hứa hẹn trong các thử nghiệm lâm sàng, có khả năng loại bỏ nhu cầu sử dụng động vật trong sản xuất surfactant, nhưng chúng vẫn chưa có sẵn trên thị trường [94]. Sử dụng surfactant có thêm budesonide cũng có thể làm giảm BPD [95]. Các nghiên cứu sâu hơn đang được tiến hành và chúng ta nên chờ kết quả của những nghiên cứu này trước khi đưa ra khuyến cáo (<https://www.plusstrial.org>).

Khuyến cáo

1. Nếu trẻ sinh non < 30 tuần tuổi thai cần đặt nội khí quản để ổn định, trẻ nên được sử dụng surfactant (A2).
2. Trẻ sơ sinh bị RDS cần điều trị nên được dùng chế phẩm surfactant có nguồn gốc từ động vật (A1).
3. LISA là phương pháp sử dụng surfactant được ưu tiên cho trẻ thở tự nhiên trên CPAP (A1).
4. Surfactant qua mặt nạ thanh quản có thể được sử dụng cho trẻ lớn hơn >1,0 kg (B2).
5. Liều ban đầu 200 mg/kg alfa có hoạt tính tốt hơn 100 mg/kg alfa có hoạt tính hoặc 100 mg/kg beractant để điều trị cấp cứu (A1).
6. Surfactant cấp cứu nên được dùng sớm trong quá trình bệnh (A1). Phác đồ được đề xuất sẽ là điều trị cho trẻ sơ sinh bị RDS nặng hơn khi $FiO_2 > 30\%$ trên áp lực CPAP ≥ 6 cm H₂O hoặc nếu siêu âm phổi gợi ý nhu cầu surfactant (B2).
7. Nên cho liều thứ hai và đôi khi là liều thứ ba của surfactant nếu có bằng chứng liên tục về RDS chẳng hạn như nhu cầu oxy cao kéo dài và các vấn đề khác đã được loại trừ (A1).

Bổ sung oxy ngoài quá trình ổn định

Không có thay đổi liên quan nào kể từ năm 2019 về mặt tinh chỉnh các đề xuất trước đó cho nhắm mục tiêu độ bão hòa oxy dựa trên dữ liệu từ Cộng tác NeOProm [96]. Nhắm mục tiêu độ bão hòa thấp hơn (85–89% so với 91–95%) giúp giảm nguy cơ mắc bệnh võng mạc nặng ở trẻ sinh non (ROP)

nhưng phải trả giá bằng việc tăng tỷ lệ tử vong (RR 1,17; KTC 95%: 1,04–1,31) và NEC. Do đó, các khuyến cáo vẫn giữ nguyên, nhắm mục tiêu độ bão hòa từ 90 đến 94% bằng cách đặt giới hạn bão hòa từ 89 đến 95%, mặc dù mục tiêu bão hòa oxy lý tưởng vẫn chưa được biết, đặc biệt đối với trẻ sinh non trên 30 tuần [97]. Không có dữ liệu khoa học hỗ trợ việc lựa chọn giới hạn bão hòa. Chúng tôi lập luận về các giới hạn bão hòa chặt chẽ để ngăn chặn sự dao động trong quá trình oxy hóa và tránh tình trạng thiếu oxy trong máu và hoặc tăng oxy máu. Các ấn phẩm gần đây đã nhấn mạnh tỷ lệ ROP gia tăng liên quan đến phạm vi bão hòa oxy cao hơn trong NICU [98]. Do đó, nên có sự giám sát chặt chẽ để phòng ngừa và điều trị sớm ROP, đặc biệt là ở trẻ sinh non ở tuổi thai thấp nhất. Gần đây, một nghiên cứu của Thụy Điển đã xác nhận rằng việc giảm các mục tiêu bão hòa có liên quan đến ROP ít hơn nhưng nguy cơ mắc bệnh NEC cao hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn [99].

Khoảng 20% trẻ sơ sinh mắc bệnh BPD sẽ bị tăng áp phổi. Chiến lược nhắm mục tiêu độ bão hòa oxy tối ưu để ngăn ngừa và/hoặc hỗ trợ trẻ sinh cực non bị tăng áp phổi vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, giảm 50% tăng áp phổi liên quan đến BPD đã được quan sát thấy ở trẻ <29 tuần tuổi thai sau khi các mục tiêu bão hòa oxy được tăng từ 88–92% lên 90–95%, hỗ trợ việc sử dụng các mục tiêu bão hòa cao hơn ở những trẻ này [100].

Độ tin cậy của các thuật toán điều khiển bằng servo để giữ độ bão hòa oxy trong phạm vi xác định đã được thử nghiệm trong phòng sinh [101] cũng như trong MV [102] và trẻ sơ sinh NIV [103]. Kiểm soát oxy tự động làm tăng đáng kể thời gian trong phạm vi dự định, do đó có khả năng giảm khối lượng công việc điều dưỡng. Tuy nhiên, lợi ích lâm sàng lâu dài vẫn chưa được xác định.

Khuyến cáo

1. Ở trẻ sinh non được thở oxy, mục tiêu bão hòa nên nằm trong khoảng từ 90 đến 94% (B2).
2. Giới hạn bão hòa phải được đặt thành 89% và 95% (D2)
3. Nên áp dụng các phác đồ sàng lọc và điều trị trẻ sinh non mắc ROP (A1)

Hỗ trợ hô hấp không xâm lấn

Trẻ sinh non nên được xử trí mà không cần MV nếu có thể và nếu cần, nên giảm thiểu thời gian dùng MV. CPAP đã được sử dụng thành công trong hơn 50 năm để ổn định trẻ sinh non, ở cả những nơi có thu nhập cao và trung bình đến thấp [104]. CPAP cải thiện thể tích phổi, đặc biệt là dung tích cặn chức năng. Áp lực đường thở căng dương tăng lên giúp cải thiện quá trình oxygen hóa, giảm ngưng thở và giảm công thở. Do đó, CPAP được khuyến cáo là lựa chọn đầu tiên để hỗ trợ hô hấp sơ cấp và thứ cấp [105-107]. Tuy nhiên, các chế độ thay thế của NIV đang ngày càng được thử nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng chống lại CPAP như là tiêu chuẩn vàng.

CPAP liên quan đến việc cung cấp khí, được làm nóng và làm ẩm lý tưởng, với áp lực có thể đo lường và kiểm soát được, được cung cấp bằng cách sử dụng một giao diện như mặt nạ hoặc ngạnh mũi mềm ngắn, được kết nối chặt chẽ với khuôn mặt của em bé để tạo ra một lớp bịt kín. Áp lực CPAP thường được đặt trong khoảng từ 5 đến 9 cm H₂O. Tăng áp lực đường thở mang lại một số lợi ích bao gồm nẹp đường thở trên, duy trì độ giãn nở của phổi và ngăn ngừa xẹp phế nang cuối thì thở ra. Các lợi ích khác bao gồm giảm tỷ lệ ngưng thở, cải thiện thể tích khí lưu thông, dung tích cặn chức năng cao hơn và giảm công thở. Áp lực cao hơn cải thiện quá trình oxygen hóa nhưng có khả năng làm tăng nguy cơ rò rỉ không khí. Một đầu ống ngâm ngập dưới nước hoặc “CPAP túi bọt,” để tạo ra áp lực, gây ra những dao động nhỏ xung quanh áp lực đã đặt mà một số người tin rằng mang lại lợi thế bổ sung là cải thiện khả năng rửa trôi CO₂ [108]. Khi cai CPAP cho trẻ sơ sinh, việc giảm áp lực dần dần thay vì ngừng CPAP đột ngột sẽ mang lại khả năng thành công cao hơn [109].

Sử dụng bộ điều khiển lưu lượng để tạo CPAP có lợi thế về mặt lý thuyết là giảm tải công thở thì thở ra, mặc dù không có sự khác biệt lâm sàng quan trọng nào được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng giữa các thiết bị CPAP khác nhau. Sự đơn giản của các hệ thống CPAP túi bọt cho phép sử dụng chúng ở những nơi có thu nhập thấp với một số bằng chứng về lợi ích so với oxy lưu lượng tự do [104]. Rò rỉ giữa giao diện và mũi phổ biến với cả ngạnh mũi và mặt nạ nhưng ít hơn

một chút với ngạnh [110]. Tất cả các giao diện CPAP đều có nguy cơ biến dạng khuôn mặt và chấn thương mũi [111].

CPAP hai cấp độ, Duo-PAP hoặc BIPAP là các biến thể giữa CPAP và IPPV sử dụng chênh lệch áp lực thấp giữa các giai đoạn hít vào và thở ra ở PIP là 9–11 cm H₂O với tần số khoảng 20–40 mỗi phút với thời gian hít vào dài lên đến 1,0 giây. Không có bằng chứng nào cho thấy BIPAP mang lại bất kỳ lợi thế nào so với CPAP và bất kỳ sự khác biệt nào về mặt lâm sàng có thể chỉ đơn giản phản ánh áp lực đường thở trung bình tổng thể cao hơn [112]. Máy thở hiện đại cung cấp NIPPV bằng cách sử dụng áp lực tương tự như áp lực được sử dụng cho MV xâm lấn. Những thách thức của NIPPV liên quan đến việc cung cấp áp lực thông qua một hệ thống không kín, bị hạn chế do rò rỉ ở giao diện mũi và khả năng chịu đựng của trẻ sơ sinh đối với tình trạng phòng khí trong dạ dày. Việc bơm phòng máy thở có thể được đồng bộ hóa với nhịp thở của trẻ sơ sinh bằng cách sử dụng viên nang bụng hoặc cảm biến trên dây chuyền. Đồng bộ hóa thông khí mũi giúp cải thiện hơn nữa sự ổn định hô hấp [113]. Các tổng quan hệ thống gần đây so sánh các chế độ NIV khác nhau để hỗ trợ hô hấp ban đầu hoặc sau rút ống nội khí quản đã kết luận rằng NIPPV đồng bộ là hiệu quả nhất, giảm nhu cầu về MV hoặc tái thở máy ở trẻ non tháng [114, 115].

Ứng dụng HFOV mũi (nHFOV) trên thanh môn được sử dụng ở một số trung tâm ở Châu Âu [116] và là chủ đề của nghiên cứu đang diễn ra [117]. Các dao động đường như được truyền xuống tận phổi [118]. Thông khí khu vực có thể giống nhau giữa nHFOV và CPAP, trong khi thể tích phổi cuối thì thở ra có thể cao hơn và tính đồng nhất thông khí được cải thiện một chút trong nHFOV [119]. Cho đến nay, bốn RCT đã so sánh nHFOV với CPAP và một tổng quan hệ thống cho thấy rằng nHFOV giảm tỷ lệ đặt nội khí quản khi so sánh với CPAP [118]. Tuy nhiên, phương pháp luận của một số nghiên cứu bao gồm cách thức nHFOV được thực hiện còn thiếu sự rõ ràng, gây khó khăn cho các nghiên cứu được nhân rộng và đưa ra các khuyến cáo chắc chắn.

Ống thông mũi lưu lượng cao làm ẩm được làm nóng (HFNC) đang ngày càng được sử dụng nhiều hơn như một giải pháp thay thế cho CPAP

[120]. Với HFNC, khí nóng/âm được đưa đến lỗ mũi bằng ống thông mũi được thiết kế đặc biệt để không làm tắc lỗ mũi. Thông thường, các lưu lượng từ 2 đến 8 L/phút được sử dụng, với việc cài tốc độ lưu lượng được xác định trên lâm sàng bằng việc duy trì FiO₂ ở mức thấp và đánh giá công thở [121]. Mặc dù HFNC chắc chắn tạo ra một số áp lực làm căng hầu họng, nhưng điều này không được đo lường và phương thức hoạt động chính có khả năng liên quan đến điều hòa khí và thải CO₂ vào khoảng chết của mũi họng [121]. Trong các thử nghiệm lâm sàng, HFNC được quan sát rộng rãi là tương đương với CPAP cho trẻ sơ sinh > 28 tuần sắp khỏi MV, dễ sử dụng hơn và ít chấn thương mũi hơn [122], mặc dù có ít bằng chứng hơn cho trẻ nhỏ hơn. Trong RCT không thua kém quy mô lớn, HFNC thường dẫn đến thất bại điều trị hơn so với CPAP, nhưng nhu cầu về MV là tương tự [123] và sự kém cỏi liên quan đến kết quả chính được xác định trước này không nhất thiết phải được đánh đồng với sự vô ích [124]. Các bác sĩ lâm sàng từ các trung tâm quen thuộc với cả HFNC và CPAP lập luận rằng với kinh nghiệm ngày càng tăng, HFNC có thể được sử dụng làm chiến lược hỗ trợ ban đầu, ngay cả ở trẻ sơ sinh nhỏ nhất và điều này được hỗ trợ bởi các tổng quan hệ thống gần đây [125, 126]. Thừa nhận nhiều thuộc tính tích cực của HFNC, bao gồm ít chấn thương mũi hơn, giảm tràn khí màng phổi, sự hài lòng của bệnh nhân cao hơn và sự ưu tiên của phụ huynh và nhân viên điều dưỡng, một phân tích tổng hợp gần đây hơn về các thử nghiệm HFNC khuyến cáo sử dụng HFNC như một lựa chọn hàng đầu để hỗ trợ hô hấp tại các trung tâm có khả năng cung cấp CPAP và/hoặc NIPPV làm phương án dự phòng [126]. Có khả năng sẽ có những cải tiến hơn nữa của NIV trong những năm tới. Đồng bộ hóa tốt hơn với nỗ lực thở của chính em bé có thể là yếu tố trung tâm của hỗ trợ thông khí hiện đại. Điều này có khả năng đạt được bằng cách sử dụng công nghệ hỗ trợ máy thở được điều chỉnh bằng thần kinh [127]. Một RCT nhỏ gần đây cho thấy NIV-NAVA có thể có hiệu quả trong việc ngăn ngừa thất bại rút ống ở trẻ non tháng, với PIP thấp hơn sau khi rút ống; tuy nhiên, nghiên cứu không được cung cấp năng lượng để xem xét các kết quả lâm sàng quan trọng [128]. Các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn về NAVA và các phương thức hỗ trợ mới hơn khác là rất cần thiết.

Khuyến cáo

1. CPAP hoặc (s)NIPPV nên được bắt đầu từ khi mới sinh ở tất cả trẻ sơ sinh có nguy cơ mắc RDS, chẳng hạn như những trẻ <30 tuần tuổi thai không cần đặt nội khí quản để ổn định (A1).
2. NIV với surfactant cấp cứu sớm bằng kỹ thuật LISA được coi là xử trí tối ưu cho trẻ RDS (A1).
3. Hệ thống cung cấp CPAP ít quan trọng; tuy nhiên, giao diện phải là các ngành hoặc mặt nạ hai bên ngăn với áp lực ban đầu khoảng 6–8 cm H₂O (A2). Khả năng leo thang lên NIPPV sẽ làm giảm nhu cầu MV xâm lấn ở một số trẻ sơ sinh (A1).
4. Các thiết bị BIPAP không mang lại lợi thế nào so với CPAP đơn thuần (A2). Tuy nhiên, NIPPV được đồng bộ hóa, nếu được cung cấp qua máy thở, có thể làm giảm nhu cầu thông khí hoặc nhu cầu thông khí lại sau khi rút nội khí quản và có thể làm giảm BPD (A2).
5. HFNC có thể được sử dụng thay thế cho CPAP đối với một số trẻ sơ sinh, với ưu điểm là ít chấn thương mũi hơn, với điều kiện là các trung tâm có thể tiếp cận CPAP hoặc NIPPV cho những trẻ không thực hiện được chế độ này (B2).

Chiến lược MV

Bất chấp những nỗ lực tốt nhất để duy trì càng nhiều trẻ sinh non càng tốt trên NIV, khoảng một nửa số trẻ <28 tuần sẽ cần MV và những trẻ có kết quả tồi tệ hơn [129]. Ngoài ra, khoảng một nửa số trẻ sơ sinh <28 tuần cũng sẽ thất bại trong nỗ lực rút nội khí quản đầu tiên và chúng cũng có kết quả tồi tệ hơn [130]. Điều quan trọng là những người xử trí trẻ sơ sinh mắc RDS phải hiểu các nguyên tắc của MV để giảm thiểu nguy cơ tổn thương phổi do điều trị. Mục đích của MV là cung cấp khí máu “có thể chấp nhận được” bằng cách thông khí ở thể tích phổi tối ưu (khái niệm phổi mờ) đồng thời tránh căng quá mức và xẹp phổi. Phổi căng quá mức làm tăng nguy cơ rò rỉ khí và khí thũng kẽ phổi, trong khi thông khí ở áp lực thấp dưới mức tối ưu có thể gây xẹp phổi và căng thẳng phổi lặp đi lặp lại, từ đó có thể gây viêm và tổn thương phổi.

Máy thở hiện đại có cảm biến lưu lượng đo thể tích khí vào và ra khỏi ống nội khí quản để giúp

đồng bộ hóa MV với nỗ lực thở của chính trẻ sơ sinh và có thể được sử dụng để hạn chế hỗ trợ được cung cấp nhằm ngăn ngừa phổi quá căng. Thông khí nhắm mục tiêu theo thể tích (VTV) cho phép giảm áp lực theo thời gian thực khi độ giãn nở của phổi được cải thiện và dẫn đến thời gian thông khí ít hơn, ít rò rỉ khí hơn và ít BPD hơn [131]. Đặt thể tích khí lưu thông ban đầu khoảng 5 mL/kg với PIP tối đa ở mức an toàn, khoảng 25–30 cm H₂O, với các điều chỉnh về thể tích khí lưu thông ban đầu theo đánh giá công thở và đánh giá khí máu thường đơn giản nhưng có thể thất bại nếu rò rỉ ống nội khí quản cao. Điều chỉnh PEEP để duy trì phổi mở được đánh giá bằng cách tìm điểm mà FiO₂ ở mức thấp nhất với sự ổn định huyết động và khí máu chấp nhận được. Thể tích khí lưu thông cần thiết thay đổi khoảng 5–7 mL/kg; phạm vi có xu hướng tăng lên khi tăng tuổi sau sinh [132]. Các chế độ thông khí hỗ trợ mọi nhịp thở tự nhiên thay vì IMV đồng bộ có ý nghĩa, mặc dù nếu không thể nhắm mục tiêu theo thể tích, thì có thể an toàn hơn khi sử dụng IMV đồng bộ trong đó tần số thông khí được kiểm soát bởi bác sĩ lâm sàng [133]. Nhắm mục tiêu theo thể tích có thể làm giảm tình trạng giảm CO₂ máu ở trẻ sơ sinh nhỏ nhất [134]. Hỗ trợ nỗ lực hô hấp của chính trẻ sơ sinh bằng các chế độ đồng bộ hóa cả hít vào và thở ra, chẳng hạn như hỗ trợ áp lực hoặc NAVA, có thể cải thiện sự thoải mái của bệnh nhân và tạo điều kiện cai máy. Tuy nhiên, cho đến nay, không có sự khác biệt nào về kết quả lâm sàng dài hạn [135, 136].

HFOV là một chiến lược thông khí tạo điều kiện trao đổi khí bằng cách phân phối một lượng khí rất nhỏ với tần số nhanh đến phổi được bơm căng tối ưu, sử dụng áp lực căng liên tục (CDP). Phân tích tổng hợp các nghiên cứu so sánh HFOV với thông khí thông thường cho thấy BPD giảm nhẹ; tuy nhiên, có rất ít dữ liệu từ các thử nghiệm đương thời, so sánh HFOV với VTV [137]. Việc xác định áp lực căng tối ưu về mặt lâm sàng liên quan đến việc tìm ra áp lực mà tại đó quá trình oxygen hóa bị suy giảm trong quá trình giảm dần từng bậc sau khi bơm phòng phổi đầy đủ và hướng tới 1–2 cm H₂O trên mức này, lưu ý rằng khi độ giãn nở được cải thiện, phổi có thể trở nên căng quá mức nếu áp lực cài đặt không giảm [138]. Nhắm mục tiêu theo thể tích trong HFOV làm giảm biến thiên CO₂ [139] và cho phép thông khí hiệu quả với

thể tích khí lưu thông rất nhỏ, có thể bảo vệ phổi. Bất kể hệ thống thông khí nào được sử dụng trong một đơn vị riêng lẻ, điều quan trọng là tất cả nhân viên phải làm quen với nó.

Hít oxit nitric (inhaled nitric oxide - INO) là một liệu pháp đã được chứng minh đối với suy hô hấp do thiếu oxy ở trẻ đủ tháng bị tăng áp phổi. Mặc dù INO không có tác dụng đáng kể đối với tỷ lệ tử vong hoặc BPD ở trẻ sinh non <34 tuần tuổi thai [140], nhưng nó vẫn thường được sử dụng vì lý do sinh lý trong suy hô hấp do thiếu oxy. INO không nên được sử dụng như thuốc chữa bách bệnh cho trẻ sơ sinh có khả năng oxy hóa kém vì INO là chất oxy hóa độc hại. Tuy nhiên, đối với một nhóm nhỏ trẻ sinh non, có tiền sử thiếu ôi trong 3 tháng giữa của thai kỳ, ngạt khi sinh và tăng áp phổi được ghi nhận với tình trạng suy hô hấp nặng, điều trị NO ngắn hạn có thể giúp cải thiện nhanh chóng tình trạng oxy hóa, cho phép giảm cài đặt máy thở ở mức độ an toàn hơn [141].

Khi bắt đầu MV, huy động phổi có thể được sử dụng để tối ưu hóa PEEP, nhưng có rất ít bằng chứng cho thấy nó ảnh hưởng đến kết quả [142]; tuy nhiên, huy động phổi trước khi sử dụng surfactant có thể dẫn đến rút ống nội khí quản sớm thành công [143]. Sau khi ổn định trên MV và với nỗ lực thở tự nhiên có thể chứng minh được, các bác sĩ lâm sàng nên bắt đầu lập kế hoạch cai máy ngay lập tức cho NIV [144]. Một số trẻ sơ sinh cần thời gian thở máy rất ngắn, đặc biệt là những trẻ mắc RDS sau khi điều trị bằng surfactant, và nên khuyến khích rút ống nội khí quản sớm ngay cả những trẻ nhỏ nhất đạt được cài đặt máy thở thấp. Kích thước của trẻ sơ sinh, không bị hạn chế tăng trưởng, nhu cầu oxy và khí máu đều có thể giúp xác định thành công rút nội khí quản [130]. Trì hoãn rút nội khí quản không cải thiện cơ hội thành công [145]. Các thử nghiệm CPAP qua ống nội khí quản để dự đoán sự sẵn sàng rút nội khí quản không hữu ích lắm [146]. Các mô hình toán học để dự đoán thành công rút nội khí quản có thể hữu ích, nhưng tiềm năng cải thiện kết quả của chúng vẫn chưa được đánh giá [147]. Có thể rút ống nội khí quản khi MAP đạt khoảng 7–8 cm H₂O đối với thông khí thông thường hoặc CDP là 8–9 cm H₂O đối với HFOV. Rút ống nội khí quản ở áp lực CPAP tương đối cao hơn là 7–9 cm H₂O hoặc NIPPV sẽ cải thiện

cơ hội thành công [148], mặc dù hiện tại, không có dữ liệu nào hỗ trợ bất kỳ mức CPAP cụ thể nào về mặt ảnh hưởng đến kết quả lâu dài hơn [47].

Liệu pháp caffein

Methylxanthines là chất kích thích hô hấp, và liệu pháp caffein hiện là một khía cạnh lâu đời trong chăm sóc hô hấp cho trẻ sơ sinh. Nghiên cứu Caffeine cho chứng ngưng thở khi sinh non (CAP) đã xác nhận rằng caffein ở liều tiêu chuẩn 20 mg/kg ban đầu với liều duy trì 5–10 mg/kg mỗi ngày cho trẻ sơ sinh <1.251 g sắp khỏi MV hoặc đang được điều trị chứng ngưng thở, dẫn đến ít hơn cần hỗ trợ hô hấp, BPD sau đó ít hơn và theo dõi lâu dài cũng cho thấy kết quả phát triển thần kinh được cải thiện [149]. Phân tích phân nhóm từ thử nghiệm CAP cho thấy kết quả tốt hơn khi điều trị sớm hơn [150]. Dự phòng caffein đã trở nên phổ biến dựa trên các nghiên cứu đoàn hệ, mặc dù có nguy cơ sai lệch, vì điều trị sớm hơn có kết quả tốt hơn [150, 151]. Các thử nghiệm ngẫu nhiên về điều trị dự phòng bằng caffein cho trẻ cực kỳ thiếu tháng và cho thấy kết quả trái ngược nhau [152, 153], và các nghiên cứu tiếp theo kết hợp điều trị dự phòng bằng caffein với LISA hiện đang được tiến hành. Liều cao hơn có thể cải thiện hơn nữa kết quả hô hấp nhưng có liên quan đến nguy cơ tác dụng phụ như co giật hoặc xuất huyết tiêu não. Tăng liều dần dần từ 5 lên 8 mg/kg/ngày trong vài tuần có thể mang lại cơ hội tốt nhất để duy trì hiệu quả điều trị [154].

Tăng CO₂ máu cho phép

Khái niệm tạo điều kiện rút ống nội khí quản sớm hơn bằng cách chịu đựng tình trạng tăng CO₂ máu nhẹ đã có từ lâu [155]. Đánh giá hệ thống gần đây cho thấy phạm vi an toàn nhất đối với CO₂ là khoảng 5–7 kPa, với tình trạng giảm CO₂ máu ở trẻ non tháng có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh nhuyễn chất trắng quanh não thất và chứng tăng CO₂ máu nghiêm trọng liên quan đến IVH, NEC, BPD và ROP [156]. Chứng tăng CO₂ máu cho phép sẽ có khả năng cho phép giảm thể tích khí lưu thông và tạo điều kiện rút ống nội khí quản, mặc dù không có bằng chứng thuyết phục nào cho thấy nó làm giảm BPD. Mục tiêu CO₂ tối ưu vẫn được xác định; tuy nhiên, quan điểm đồng thuận là việc dung nạp mức độ tăng cacbon vừa phải là hợp lý, miễn là độ pH ở mức chấp nhận được.

Steroid sau sinh

Bất chấp những nỗ lực tốt nhất, một số trẻ sơ sinh khó cai MV với chu kỳ viêm phổi do MV gây ra rõ ràng và tăng nguy cơ mắc bệnh BPD. Corticosteroid toàn thân có vai trò phá vỡ chu kỳ này để tạo điều kiện thuận lợi cho việc rút nội khí quản và cải thiện kết quả [157, 158]. Tuy nhiên, steroid là loại thuốc mạnh, làm tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa và có khả năng làm tăng nguy cơ mắc các vấn đề về thần kinh lâu dài, đặc biệt nếu được sử dụng trong tuần đầu tiên sau sinh. Phân tích hồi quy cho thấy rằng nguy cơ mắc bệnh BPD càng cao thì càng có nhiều cách cân bằng có lợi cho việc sử dụng steroid để cải thiện kết quả lâu dài tổng thể [159]. Phác đồ dexamethasone liều thấp hơn được mô tả trong thử nghiệm DART dường như đạt được sự cân bằng tốt nhất về hiệu quả lâm sàng với việc giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ lâu dài [160, 161]. Hydrocortisone dự phòng liều thấp trong 10–15 ngày sau khi sinh cũng giúp cải thiện cơ hội sống sót mà không mắc bệnh BPD và giảm nhu cầu điều trị bằng PDA [162]. Những lo ngại về ảnh hưởng đến sự phát triển của não trong các nhóm thuần tập quan sát tiếp xúc với hydrocortison sau khi sinh có thể được giải thích là do trẻ sơ sinh bị bệnh nặng hơn và được thở máy lâu hơn, thay vì tác động trực tiếp của hydrocortison tự thân [163]. Một số trung tâm đã áp dụng việc bổ sung hydrocortison sớm thường quy để cải thiện kết quả chu sinh. Tuy nhiên, hydrocortison thường quy sớm có thể có tương tác tiêu cực với nồng độ cortisol nội sinh cao tiềm ẩn (nếu không được đo lường), điều này có thể làm tăng nguy cơ IVH nặng và thủng ruột tự phát [164]. Dự phòng hydrocortisone có vẻ đầy hứa hẹn, nhưng cần phải nghiên cứu thêm trước khi nó được áp dụng thường quy cho tất cả trẻ sinh non, đặc biệt là những trẻ dưới 26 tuần tuổi thai [165]. Corticosteroid dạng hít dự phòng sẽ là một giải pháp thay thế hợp lý và có bằng chứng về việc giảm BPD nếu bắt đầu sử dụng budesonide hoặc fluticasone dạng hít từ khi sinh [166, 167]. Nghiên cứu lớn nhất về budesonide dạng hít cho thấy tỷ lệ tử vong cao hơn không thể giải thích được ở nhóm được điều trị bằng steroid dạng hít, do đó cần thận trọng trong việc khuyến cáo điều trị dự phòng steroid dạng hít thường xuyên [168, 169].

Đau và an thần

Trẻ sinh non có thể cảm thấy đau và khó chịu rõ ràng. Có sự cân bằng giữa thuốc giảm đau thích hợp và tác dụng phụ của thuốc an thần, đặc biệt khi nhấn mạnh vào việc giảm thiểu thời gian của MV. Thuốc an thần thường quy cho trẻ thở máy không được khuyến cáo [170]. Đặt nội khí quản trong phòng sinh thường là trường hợp khẩn cấp và thường không được thực hiện khi dùng thuốc an thần [68]. Tuy nhiên, đối với việc đặt nội khí quản tự chọn trong NICU, thuốc an thần với opioid và thuốc giãn cơ giúp đặt nội khí quản thành công hơn trong lần thử đầu tiên [171]. An thần cho LISA được thảo luận trong phần surfactant.

Khuyến cáo

1. MV nên được sử dụng cho trẻ sơ sinh bị RDS khi các phương pháp hỗ trợ hô hấp khác không thành công (A1). Thời lượng của MV nên được giảm thiểu (B2).
2. Các chế độ bảo vệ phổi như VTV hay thông khí dao động tần số cao nên là lựa chọn hàng đầu cho trẻ RDS cần MV (A1).
3. Khi cai MV, có thể chấp nhận một mức độ tăng CO₂ vừa phải, miễn là độ pH duy trì trên 7,22 (B2). Tránh pCO₂ < 4,7 kPa (35 mm Hg) khi MV để giảm chấn thương não (C1).
4. INO ở trẻ sinh non nên được giới hạn trong một thử nghiệm điều trị cho những trẻ được ghi nhận có tăng áp phổi kèm suy hô hấp nặng và ngừng nếu không có đáp ứng (D2).
5. Caffeine (20 mg/kg tải, 5–10 mg/kg duy trì) nên được sử dụng để tạo điều kiện cai MV (A1). Caffein sớm có thể được cân nhắc cho những trẻ có nguy cơ cần MV cao chẳng hạn như trẻ sinh non đang dùng NIV (C1).
6. Nên cân nhắc điều trị giảm liều ngắn dexamethasone liều thấp để tạo điều kiện thuận lợi cho việc rút nội khí quản ở những trẻ vẫn còn dùng MV sau 1–2 tuần (A2).
7. Opioid nên được sử dụng có chọn lọc khi được chỉ định dựa trên đánh giá lâm sàng và đánh giá các chỉ số đau (D1). Việc sử dụng truyền morphine hoặc midazolam thường quy ở trẻ sinh non thở máy không được khuyến cáo (A1).

Theo dõi và chăm sóc hỗ trợ

Theo dõi các biến số sinh lý ở trẻ sinh non là một phần quan trọng của việc chăm sóc có chất lượng. Phép đo độ bão hòa oxy mạch nẫy từ khi mới sinh có thể giúp chuẩn độ oxy. Trong NICU, cần có sẵn phép đo độ bão hòa oxy mạch nẫy liên tục và theo dõi điện tâm đồ và phương tiện đo PaCO₂. Phát hiện khí CO₂ thở ra bằng thiết bị so màu có thể xác nhận đặt đúng ống nội khí quản. CO₂ liên tục ở cuối thì thở ra xác nhận việc đặt ống đúng cách đang diễn ra cũng như cho thấy xu hướng trao đổi khí. Theo dõi oxy và CO₂ qua da có thể cung cấp thông tin liên tục về xu hướng, nhưng các chỉ số có thể bị ảnh hưởng bởi các tình trạng khác như nhiễm trùng huyết [172]. Khí máu động mạch là tiêu chuẩn vàng, và cần đặt ống thông động mạch rốn hoặc ngoại vi nếu khí máu đều đặn hoặc nếu cần theo dõi huyết áp liên tục. Hiện có các phương pháp theo dõi quá trình oxygen hóa não bằng quang phổ cận hồng ngoại để cho phép các bác sĩ lâm sàng phát hiện và đảo ngược tình trạng thiếu oxy não [173], mặc dù liệu điều này có cải thiện kết quả hay không vẫn còn phải kiểm tra trong các thử nghiệm lâm sàng lớn. Theo dõi chặt chẽ các giá trị huyết học và chất điện giải, lý tưởng nhất là sử dụng một lượng máu rất nhỏ là điều cần thiết. Cần có sẵn siêu âm di động và X quang, cần thiết để xác nhận chẩn đoán RDS và đảm bảo đặt đúng các ống và đường truyền.

Kiểm soát nhiệt độ

Duy trì nhiệt độ cơ thể bình thường là một thước đo chất lượng quan trọng vì hạ thân nhiệt khi nhập viện có liên quan đến kết quả tồi tệ hơn, bất kể hoạt động của bệnh viện [174]. Ở trẻ sơ sinh non tháng, bọc ngay trong túi polythene hoặc giấy bạc loại thực phẩm, đặt dưới máy sưởi bức xạ và làm ẩm khí là những biện pháp hiệu quả đã được chứng minh để giảm mất nhiệt. Sau khi nhập viện, trẻ sơ sinh nên được xử trí trong lồng ấp điều khiển bằng servo, ban đầu với độ ẩm tương đối cao, độ ẩm này có thể giảm xuống khi tình trạng da toàn vẹn được cải thiện. Các giai đoạn chăm sóc da kè da cũng là một biện pháp hiệu quả để duy trì nhiệt độ và nên được khuyến khích vì chúng tối đa hóa sự gắn kết và cải thiện tốc độ tăng trưởng cũng như tỷ lệ bú mẹ ở trẻ VLBW [175].

Thuốc kháng sinh

Các bà mẹ thường được điều trị bằng kháng sinh dự phòng trong khi sinh nếu họ chuyên dạ sinh non để giảm nguy cơ nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở trẻ sơ sinh [176]. Thuốc kháng sinh cũng thường được bắt đầu ở trẻ sơ sinh mắc RDS cho đến khi loại trừ nhiễm trùng huyết và điều quan trọng là phải có chính sách để thu hẹp phổ và giảm thiểu thời gian sử dụng, vì việc lạm dụng kháng sinh có liên quan đến các tác dụng phụ như tăng nguy cơ mắc bệnh NEC [177]. Các hướng dẫn nên được đưa ra để chỉ sàng lọc nhiễm trùng huyết khi có thêm các yếu tố nguy cơ hoặc dấu hiệu nhiễm trùng huyết và việc ngừng sử dụng kháng sinh trong các tình huống nguy cơ thấp như trẻ sinh mổ là hợp lý. Nếu bắt đầu dùng kháng sinh theo kinh nghiệm, thì có thể ngừng chúng trong vòng 36 giờ nếu không có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về nhiễm trùng huyết [178].

Hỗ trợ dinh dưỡng và dịch ban đầu

Trẻ sơ sinh nhỏ nhất có lượng nước mất qua da ban đầu rất cao và nước và natri di chuyển từ mô kẽ đến các khoang nội mạch, khiến cho việc cân bằng chất lỏng trở nên khó khăn. Lồng áp được làm ẩm thay vì giường sưởi giúp giảm mất nước không thể cảm nhận được. Dịch được bắt đầu ở mức khoảng 70–80 mL/kg/ngày và các điều chỉnh được cá nhân hóa tùy theo cân bằng dịch, thay đổi cân nặng và nồng độ chất điện giải trong huyết thanh. Giảm cân nhẹ sau sinh sớm là bình thường. Các phác đồ hạn chế nhiều dịch hơn có kết quả tốt hơn với việc giảm PDA, NEC và BPD [179]. Trì hoãn việc bổ sung natri cho đến sau ngày thứ ba hoặc giảm 5% cân nặng cũng sẽ cải thiện kết quả [180]. Nên bắt đầu nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch ngay lập tức vì ban đầu việc cho ăn qua đường tiêu hóa bị hạn chế. Việc bắt đầu sớm cung cấp các axit amin ngoài đường tiêu hóa ở mức cao hơn dẫn đến tình trạng chậm tăng trưởng sau sinh ít hơn và tăng cân bằng protein dương tính [181]. Ít nhất 1,5 g/kg protein tĩnh mạch và 1–2 g/kg chất béo nên được bắt đầu từ ngày đầu tiên và tăng lên tối đa 3,5 g/kg axit amin [182, 183]. Đối với trẻ sơ sinh ổn định, có thể cho một lượng nhỏ sữa mẹ (0,5–1 mL/kg/giờ) sớm để bắt đầu cho ăn qua đường tiêu hóa [184]. Không có bằng chứng về việc tăng NEC khi tăng lượng thức ăn tăng khá nhanh lên đến 30 mL/kg/ngày ở trẻ VLBW ổn định [185]. Sữa mẹ là lựa chọn ưu

tiên để bắt đầu cho con bú nhưng nếu không có sẵn thì sữa mẹ hiến tặng tiệt trùng sẽ tốt hơn sữa công thức để giảm nguy cơ mắc bệnh NEC nhưng sẽ dẫn đến tăng trưởng sau sinh chậm hơn [186].

Khuyến cáo

1. Nhiệt độ thân phải luôn được duy trì trong khoảng từ 36,5°C đến 37,5°C (C1).
2. Hầu hết trẻ sơ sinh nên được bắt đầu truyền dịch tĩnh mạch 70–80 mL/kg/ngày trong lồng áp được làm ẩm, mặc dù một số trẻ rất non nớt có thể cần nhiều hơn (C2). Dịch phải được điều chỉnh riêng theo nồng độ natri huyết thanh, lượng nước tiểu và giảm cân (D1).
3. Nên bắt đầu nuôi ăn bằng đường tĩnh mạch ngay từ khi mới sinh. Axit amin 1,5–2 g/kg/ngày nên được bắt đầu từ ngày đầu tiên và nhanh chóng tăng lên 2,5–3,5 g/kg/ngày (B2). Lipid 1–2 g/kg/ngày nên được bắt đầu từ ngày đầu tiên và nhanh chóng tăng lên đến 4,0 g/kg/ngày nếu dung nạp được (C2).
4. Nên bắt đầu nuôi ăn qua đường ruột bằng sữa mẹ ngay từ ngày đầu nếu trẻ ổn định về mặt huyết động (B2).
5. Ở trẻ sơ sinh bị RDS, nên sử dụng kháng sinh một cách thận trọng và ngừng sử dụng sớm khi loại trừ nhiễm trùng huyết (D1).

Xử trí huyết áp và tưới máu

Hạ huyết áp và lưu lượng máu toàn thân thấp có liên quan đến kết quả bất lợi, mặc dù ngưỡng điều trị huyết áp thấp không rõ ràng và rất khó nghiên cứu [187]. Hạ huyết áp có liên quan đến tình trạng thiếu oxy não và tình trạng thiếu oxy càng kéo dài thì nguy cơ mắc IVH càng cao; tuy nhiên, việc tăng huyết áp khi sử dụng dopamine có thể không làm thay đổi quá trình oxygen hóa não [188]. Các giá trị bình thường hiện có cho thấy huyết áp thấp hơn khi giảm dần trong thời kỳ mang thai nhưng tăng dần trong những ngày đầu tiên và có sự thay đổi lớn ở mỗi tuổi thai [189]. Huyết áp trung bình cao hơn sau khi sinh đạt được khi sử dụng steroid trước khi sinh, trì hoãn kẹp dây rốn và tránh MV. Siêu âm tim chức năng do bác sĩ sơ sinh thực hiện cần được đào tạo nhưng cho phép đánh giá nguyên nhân gây hạ huyết áp như giảm thể tích tuần hoàn, shunt ống dẫn lưu hoặc khả năng co bóp cơ tim kém [190]. Hạ thể tích máu có lẽ đã được chẩn đoán quá mức,

và việc tiêm bolus dung dịch muối có liên quan đến kết quả kém hơn [191]. Dopamine hiệu quả hơn dobutamine trong việc tăng huyết áp ở trẻ sơ sinh bị hạ huyết áp, mặc dù adrenaline có thể là lựa chọn hợp lý hơn trong trường hợp chức năng tâm thất giảm [192]. Hydrocortisone cũng là một thuốc tăng co bóp cơ hiệu quả và nên được xem xét cho trẻ sinh cực non có nguy cơ nồng độ cortisol huyết thanh thấp [193].

Tất cả trẻ sơ sinh đều bắt đầu cuộc sống với một ống động mạch (PDA) còn nguyên vẹn (mở), và hầu hết sẽ đóng lại một cách tự nhiên, nhưng sự tồn tại của PDA và các tác dụng phụ tiềm ẩn của nó vẫn cao nhất ở những trẻ sơ sinh kém trưởng thành nhất. PDA có ý nghĩa huyết động làm tăng phù phổi và giảm cung lượng tim toàn thân khi PVR giảm dần sau khi sinh. Mặc dù CDP làm giảm phù phổi và thuốc tăng co bóp cơ tim có thể cải thiện khả năng co bóp của tim, việc đóng sớm ống động mạch vẫn được mong muốn. PDA cần thiết phải đóng bằng thuốc có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong, BPD, IVH và NEC. Các nghiên cứu đoàn hệ lớn gần đây cho thấy rằng việc sàng lọc sớm và điều trị tích cực PDA có thể làm giảm xuất huyết phổi và tỷ lệ tử vong tại bệnh viện [194] và giảm nguy cơ mắc bệnh BPD [195]. Ibuprofen, indomethacin hoặc paracetamol làm đóng PDA và sự khác biệt về hiệu quả giữa các loại thuốc riêng lẻ hoặc đường dùng có thể là do sự thay đổi dân số [196, 197, 198]. Ibuprofen và đặc biệt là indomethacin làm tăng nguy cơ thủng và chảy máu đường tiêu hóa và nguy cơ suy thận. Mặc dù paracetamol có thể gây độc cho gan và phổi do tổn thương chất oxy hóa, và việc tiếp xúc trước khi sinh có thể dẫn đến các vấn đề về thần kinh-tâm thần ở trẻ nhỏ, nhưng một số nghiên cứu tiếp theo về trẻ sơ sinh dùng paracetamol ngay sau khi sinh đã không xác nhận được các tác dụng phụ đáng kể [199]. Điều trị thường quy cho trẻ sinh non để thúc đẩy đóng PDA không được coi là thực hành tốt [200]. Xử trí dự kiến PDA so với điều trị đang được khám phá trong các thử nghiệm lâm sàng [201] cũng như điều trị sớm bằng paracetamol. Phẫu thuật thắt ống động mạch chỉ được áp dụng nếu điều trị nội khoa thất bại và PDA đang gây ra các vấn đề lâm sàng nghiêm trọng [202].

Duy trì nồng độ Hb hợp lý cũng rất quan trọng và việc kẹp rốn muộn góp phần đạt được mục tiêu này. Các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh việc nhắm mục tiêu nồng độ Hb thấp hơn so với nồng độ Hb cao hơn (thấp hơn khoảng 1–2 g/dL) cho thấy rằng việc nhắm mục tiêu ngưỡng truyền máu thấp hơn dẫn đến giảm nhu cầu truyền máu mà không ảnh hưởng đến kết quả điều trị tại bệnh viện và các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng lớn gần đây cũng cho kết quả lâu dài tương tự [203, 204]. Do đó, các ngưỡng được đề xuất trong các hướng dẫn này gần đúng với các ngưỡng thấp hơn được sử dụng trong các thử nghiệm này [205].

Khuyến cáo

1. Điều trị hạ huyết áp được khuyến cáo khi có bằng chứng tưới máu mô kém như thiếu niệu, nhiễm toan và đồ đầy mao mạch kém (C2). Điều trị sẽ phụ thuộc vào nguyên nhân.
2. Khi quyết định cố gắng đóng PDA có ý nghĩa huyết động bằng thuốc, indomethacin, ibuprofen hoặc paracetamol có thể được sử dụng với hiệu quả tương tự (A2). Paracetamol được ưu tiên sử dụng khi có giảm tiêu cầu hoặc lo ngại về chức năng thận (B2).
3. Ngưỡng truyền hồng cầu ở trẻ sơ sinh có thể được đặt ở mức 12 g/dL (HCT 36%) đối với những trẻ mắc bệnh tim mạch nặng, 11 g/dL (HCT 30%) đối với những trẻ phụ thuộc oxy và 7 g/dL (HCT 25%) cho trẻ sơ sinh ổn định sau 2 tuần tuổi (A2).

Điều khoản khác

Suy hô hấp nặng kháng trị liệu do dị tật, loạn sản mao mạch phế nang, đột biến gây tổn thương bao gồm SP-B, ABCA3 hoặc TTF-1 hoặc do cấu trúc quá non nớt nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này. Mặt khác, liệu pháp surfactant được báo cáo là hữu ích trong các tình huống nghiêm trọng khác xảy ra tình trạng bất hoạt surfactant thứ phát như viêm phổi [206], xuất huyết phổi [207] hoặc hội chứng hít phân su [208]. Surfactant cũng đã được thử nghiệm ở trẻ sinh non mắc bệnh BPD đang tiến triển vẫn còn dùng MV khi được 2 tuần tuổi. Mặc dù bệnh BPD không giảm ở tuần thứ 36, trẻ sơ sinh được điều trị bằng surfactant ít phải nhập viện hơn trong năm đầu đời [209]. Liệu pháp surfactant

thường quy không được khuyến cáo ở trẻ sơ sinh bị thoát vị cơ hoành bẩm sinh [210].

Khuyến cáo

1. Surfactant có thể được sử dụng cho RDS phức tạp do viêm phổi bẩm sinh (C2).
2. Liệu pháp surfactant có thể cải thiện quá trình oxygen hóa sau xuất huyết phổi (C1).
3. Surfactant có thể cải thiện quá trình oxygen hóa ở trẻ sơ sinh mắc hội chứng hít phân su nặng (B2).