



# Trials on oxygen targets in the critically ill patients: do they change our knowledge and practice?

Massimo Girardis<sup>1\*</sup>, Angelique M. E. de Man<sup>2</sup> and Mervyn Singer<sup>3</sup>

© 2023 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

## Các nghiên cứu về các mục tiêu oxy ở bệnh nhân nguy kịch: có thay đổi kiến thức và thực hành của chúng ta?

Lược dịch: BS Nguyễn Đình Tuấn – Bệnh Viện Vũng Tàu

Trong những thập kỷ qua, mô tả về mối liên quan hình chữ U giữa PaO<sub>2</sub> và tỷ lệ tử vong[1] đã nêu bật những nguy hiểm có khả năng của nồng độ PaO<sub>2</sub> cao (tăng oxy máu) ở những bệnh nhân nguy kịch. Các nghiên cứu RCTs sau đó đã đưa ra các kết quả trái ngược nhau. Các nghiên cứu trước đó ủng hộ liệu pháp oxy bảo tồn; hai RCT quy mô trung bình đều báo cáo giảm 8% tỷ lệ tử vong tuyệt đối so với nhóm sử dụng oxy tự do[2] hoặc bệnh nhân nhiễm trùng huyết sử dụng FiO<sub>2</sub> 100% trong 24 giờ (HYPER2S)[3]. Một phân tích tổng hợp 25 từ nghiên cứu RCT được thực hiện ở những bệnh nhân nguy kịch cho thấy tăng 1,21 (95% CI 1,03 - 1,43) nguy cơ tương đối tử vong trong bệnh viện đối với liệu pháp oxy tự do[4]. Tuy nhiên, hai RCT muộn hơn và lớn hơn (ICU-ROX và HOT-ICU) không cho thấy bất kỳ sự khác biệt nào về tỷ lệ tử vong[5, 6], trong khi hai RCT quy mô trung bình khác (O<sub>2</sub>-ICU và LOCO<sub>2</sub>) thậm chí có xu hướng kết cục lâm sàng tốt hơn trong các nhóm oxy tự do[7, 8]. Những hạn chế quan trọng của các nghiên cứu này bao gồm các dân số nghiên cứu không đồng nhất và sử dụng các mục tiêu oxy hóa động mạch khác nhau, thường được so sánh tình trạng thiếu oxy máu nhẹ với các mục tiêu oxy hóa máu bình thường. Kết luận duy nhất có thể được đưa ra hiện nay là oxy hóa cao quá mức là bất lợi. Một khoảng phạm vi khá rộng của các giá trị thấp, ít cực đoan hơn so với tăng cao quá mức hơn dường như là an toàn và bất kỳ tác hại lâm sàng nào có thể là không đáng kể.

Một vài câu hỏi quan trọng vẫn chưa có câu trả lời. Có nhóm dân số cụ thể nào được hưởng lợi từ mục tiêu oxy hóa động mạch cao hơn hoặc thấp hơn không? Mức thấp nhất của đường cong hình chữ U mối liên quan giữa PaO<sub>2</sub> và tỷ lệ tử vong nằm trong khoảng tăng oxy máu nhẹ ở khoảng 130 mmHg[1], vậy thì mục tiêu tối ưu có cao hơn mục tiêu hiện đang được nghiên cứu không? Mức giới hạn trên nào của tăng oxy máu có thể được coi là an toàn?

### Các nghiên cứu gần đây

Ba nghiên cứu RCT lớn đánh giá các mục tiêu PaO<sub>2</sub> ở các nhóm bệnh nhân nguy kịch khác nhau được tóm tắt trong Bảng 1.

**Nghiên cứu BOX**[9] có 789 bệnh nhân người lớn hôn mê sau khi ngừng tim ngoài bệnh viện (OHCA) được nhập viện đưa vào hai bệnh viện Đan Mạch. Sau khi nhập viện, bệnh nhân thở máy được chọn ngẫu nhiên vào nhóm mục tiêu PaO<sub>2</sub> cao hơn (97 - 105 mmHg) hoặc

thấp hơn (67 - 75mmHg) (thời gian trung bình 60 giờ). Cả tiêu chí chính (tử vong hoặc xuất viện còn hôn mê) và tiêu chí phụ bao gồm các biến cố bất lợi, không khác nhau giữa hai nhóm PaO<sub>2</sub>. Dữ liệu giới hạn về mức PaO<sub>2</sub> cho thấy sự khác biệt tối thiểu (~ 6 - 11mmHg) giữa hai nhóm trong 48 giờ đầu tiên vì mức PaO<sub>2</sub> trung bình ở nhóm bảo tồn vượt quá 75 mmHg.

**Nghiên cứu EXACT**[10] đã đánh giá hai mục tiêu SpO<sub>2</sub> khác nhau, 90 - 94% so với 98 - 100%, trong chăm sóc tức thì khi bệnh nhân có khôi phục lại tuần hoàn tự nhiên (ROSC) sau OHCA tại hai trung tâm dịch vụ y tế khẩn cấp của Úc. Quy trình chuyên môn (protocol) được bắt đầu trong vòng 40 phút sau ROSC và kết thúc sau lần phân tích khí máu đầu tiên được thực hiện tại ICU. Tỷ lệ sống sót tại bệnh viện, tiêu chí chính, cao hơn (47,9 so với 38,3%; p = 0,05) ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào mục tiêu SpO<sub>2</sub> cao hơn. Nhóm này cũng ít bị các đợt thiếu oxy máu hơn trước khi vào ICU (16,1 so với 31,3% p < 0,001). Thật không may, nghiên cứu đã bị dừng sớm do đại dịch bệnh vi-rút corona 2019 (COVID-19) sau khi thu nhận được một phần ba cỡ mẫu theo kế hoạch. Các tác giả cũng thừa nhận những khó khăn trong việc cung cấp FiO<sub>2</sub> chính xác và việc tuân thủ quy trình chuyên môn ở môi trường bên ngoài bệnh viện. Cũng giống như nghiên cứu BOX, sự khác biệt về SpO<sub>2</sub> giữa hai nhóm khi đến khoa Cấp cứu (97% so với 99%) và khi kết thúc quy trình chuyên môn (98% so với 99%) là rất nhỏ.

**Nguyên cứu PILOT chéo cụm**[11] đã đánh giá ba mục tiêu SpO<sub>2</sub> khác nhau [90% (88 - 92%) so với 94% (92 - 96%) so với 98% (96 - 100%)] ở bệnh nhân người lớn thở máy tại một bệnh viện ở Hoa Kỳ. Các mục tiêu sử dụng oxy tự do hơn đã được cho phép trong quá trình vận chuyển hoặc thực hiện thủ thuật. quy trình chuyên môn được áp dụng cho khoảng một nửa số bệnh nhân trong ít nhất 72 giờ. Ba nhóm không khác biệt, về kết cục chính (tức là những ngày không thở máy cho đến ngày 28), kết cục phụ hoặc các biến cố không mong muốn. Thật không may, sự khác biệt giữa các nhóm về SpO<sub>2</sub> thấp hơn dự kiến, nằm trong khoảng từ 1 đến 3% giữa các nhóm thay vì khoảng tách biệt dự kiến 4%. Điều này đặc biệt liên quan đến nhóm SpO<sub>2</sub> thấp nhất có giá trị SpO<sub>2</sub> trung bình là 94%. Đáng ngạc nhiên, dữ liệu PaO<sub>2</sub> chỉ có sẵn cho 20% bệnh nhân ở ngày đầu tiên và thậm chí ít hơn trong những ngày tiếp theo. Giống như với bất kỳ loại thuốc nào khác, lợi ích và tác hại của liệu pháp oxy phụ thuộc vào tổng liều lượng, tức là tỷ lệ phần trăm O<sub>2</sub> trong hỗn hợp khí được hít vào và thời gian tiếp xúc, và các yếu tố của bệnh nhân có thể làm tăng nhạy cảm với độc tính của oxy, chẳng hạn như tổn thương não nghiêm trọng[12]. Ngoài sự trùng lặp đáng kể giữa các nhóm về SpO<sub>2</sub> và/hoặc PaO<sub>2</sub> đạt được trong quá trình nghiên cứu, cần được chú ý là thời gian tiếp xúc với các mức O<sub>2</sub> khác nhau thì ngắn, từ vài giờ đến 48 - 72 giờ đối với hầu hết bệnh nhân tham gia nghiên cứu, dẫn đến sự khác biệt tối thiểu trong tổng mức tiếp xúc với O<sub>2</sub> giữa các nhóm.

**Bảng 1 Đặc điểm của bệnh nhân: bối cảnh, quy trình chuyên môn (protocol) cung cấp oxy và kết quả của ba nghiên cứu gần đây về mục tiêu oxy ở bệnh nhân nguy kịch**

| NGHIÊN CỨU                                | BOX trial   | EXACT trial  | PILOT trial  |
|---|---|--|--|
| Dẫn số nghiên cứu                         | Bệnh nhân người lớn hôn mê sau hồi sức ngừng tim ngoài bệnh viện              | Người lớn khỏi phục tuần hoàn tự nhiên trở lại (ROSC) sau khi ngừng tim ngoài bệnh viện                                    | Người lớn được thở máy xâm nhập tại ED có kế hoạch nhập ICU, hoặc ICU (12% ngừng tim, 30% sốc nhiễm trùng - nhiễm trùng, 60% bị suy hô hấp)        |
| Nơi, nước tiến hành nghiên cứu            | 2 bệnh viện, Đan Mạch   | 2 trung tâm dịch vụ y tế khẩn cấp, 15 bệnh viện, Úc  | 1 bệnh viện, Hoa Kỳ  |
| Số bệnh nhân đưa vào nghiên cứu (n)       | 789   | 425  | 2541   |
| Thời gian ngẫu nhiên                      | Trung vị (IQR) 146 phút (113-187 phút) sau ngừng tim                          | Trung vị (IQR) 64 phút (51-80 phút) sau ngừng tim  | Trung vị (IQR) 0 (0 - 5 giờ) sau khi bắt đầu thở máy   |
| Nhóm O2 mục tiêu thấp                     | PaO2 9 - 10kPa ~ (68 - 75mmHg)  | SpO2 90 - 94%  | SpO2 90% (88 - 92%)  |
| Nhóm O2 mục tiêu trung bình               | Không   | Không  | SpO2 94% (92 - 96%)  |
| Nhóm O2 mục tiêu cao                      | PaO2 13 - 14kPa ~ (98 - 105mmHg)  | SpO2 98 - 100%   | SpO2 98% (96 - 100%)   |
| Nhóm đạt O2 mục tiêu thấp                 | PaO2 trung bình giữa 11 - 12.5kPa ~ (83 - 94mmHg) từ 6 - 48 giờ <sup>a</sup>  | Khi kết thúc quy trình chuyển môn: trung vị (IQR) SpO2 98% (95 - 100%); PaO2 13kPa (10 - 19,5kPa) ~ 97 mmHg (73 - 146mmHg) | Trung vị SpO2 (IQR) 94% (92 - 96%)   |
| Nhóm đạt O2 mục tiêu trung bình           | Không   | Không  | Trung bình (CI 95%) SpO2 95% (94 - 97%)  |
| Nhóm đạt O2 mục tiêu cao                  | Trung bình PaO2 giữa 13 - 14kPa ~ (98-105 mmHg) từ 6 - 48 giờ <sup>a</sup>    | Khi kết thúc quy trình chuyển môn: trung vị (IQR) SpO2 99% (97 - 100%); PaO2 15kPa (11 - 23,5kPa) ~ 114mmHg (83 - 177mmHg) | Trung bình (95% CI) SpO2 97% (96 - 98%)  |
| Sự khác biệt về O2 mục tiêu giữa các nhóm | SpO2 0.5 - 2.3% <sup>b</sup> [khoảng 1.5 - 2kPa ~ (11 - 15mmHg)] <sup>a</sup> | Khi kết thúc quy trình chuyển môn, khác biệt SpO2 trung bình 2%, PaO2 2kPa (~ 15mmHg)                                      | SpO2 trung bình (95% CI): cao so với trung bình: 2.0% (1.8 - 2.2%), cao so với thấp: 3.2% (3.0 - 3.5%)%, trung bình so với thấp: 1.2% (1.0 - 1.5%) |



**Bảng 1 Đặc điểm của bệnh nhân: bối cảnh, quy trình chuyên môn (protocol) cung cấp oxy và kết quả của ba nghiên cứu gần đây về mục tiêu oxy ở bệnh nhân nguy kịch (tiếp theo)**

| NGHIÊN CỨU   | BOX trial   | EXACT trial   | PILOT trial   |
|--|---|---|---|
| Thời gian thực hiện quy trình chuyên môn           | Từ khi nhập viện đến khi rút ống nội khí quản: thời gian trung vị (IQR) 57 giờ (39 - 110 giờ) và 60 giờ (40 - 111 giờ) ở các nhóm mục tiêu thấp hơn và cao hơn, tương ứng | Từ khi khởi phục tuần hoàn tự nhiên trở lại đến khi phân tích khí máu lần đầu tại ICU: trung bình ~ 240 phút (180 - 320 phút)   | Sớm ngay sau khi đặt nội khí quản cho đến khi rút nội khí quản, chuyển sang đơn vị khác hoặc kết thúc thời gian nghiên cứu 2 tháng: một nửa số bệnh nhân ~ 72 giờ   |
| Hạn chế của quy trình chuyên môn thực hiện oxy hóa | PaO2 tương tự nhau ở 2 nhóm trong 4h đầu; dữ liệu chỉ khả dụng trong 48 giờ đầu tiên; chưa phân tích sự khác biệt PaO2 giữa các nhóm                                      | Các hạn chế trong chuẩn liều FiO2 chính xác và tuân thủ quy trình chuyên môn đối với các phương pháp có sẵn trong EMS. SpO2 tương tự trong giờ điều trị cuối cùng (sau khi nhập viện) | Giá trị PaO2 có sẵn cho khoảng 20% bệnh nhân vào ngày đầu tiên và thậm chí ít hơn trong những ngày khác của nghiên cứu, với sự khác biệt giảm dần giữa các nhóm trong quá trình nghiên cứu                |
| Tiêu chí chính                                     | Tử vong hoặc ra viện bị tàn phế hoặc hôn mê: 32,0% ở nhóm mục tiêu thấp và 33,9% ở nhóm mục tiêu cao (HR 0,95; KTC 95% 0,75 - 1,21; p = 0,69)                             | Số còn đến đến khi xuất viện: 38,3% và 47,9%; OR chưa điều chỉnh 0,68 [KTC 95% 0,46 - 1,00]; (p = 0,05) ở nhóm mục tiêu thấp và cao   | Số ngày không thở máy cho đến ngày 28 (trung vị, IQR): 20 ngày (0 - 25 ngày) ở nhóm mục tiêu thấp, 21 ngày (0 - 25 ngày) ở nhóm mục tiêu trung bình, 21 ngày (0 - 26 ngày) ở nhóm mục tiêu cao (p = 0,81) |
| Tử vong  | 90 ngày: 28.7% and 31.1% ở các nhóm mục tiêu thấp hơn và cao hơn, tương ứng   | Như trên  | Tại 28 ngày: 34,8%, 34%, 33,2% tương ứng ở nhóm thấp, trung bình và cao   |

IQR khoảng tử phân vị, EMS dịch vụ y tế khẩn cấp

a Ước tính từ Hình 1A tham khảo [9]

b Bảng S5 của bài viết tham khảo [9]

### **Thông điệp cần quan tâm (Take-home messages)**

Thực tế, tất cả các nghiên cứu cho đến nay ở những bệnh nhân nguy kịch, các mục tiêu oxy hóa tự do và bảo tồn không phải là cực đoan, mà sao cho ít ảnh hưởng xấu đến kết cục lâm sàng. Tác động của mức độ tăng oxy máu hay thiếu oxy máu lớn hơn vẫn chưa chắc chắn, khi không có bất kỳ tác động khác biệt nào đối với các nhóm bệnh nhân được xác định trước, như những người sống sót sau ngừng tim.

Nhiều nghiên cứu khác về các mục tiêu oxy hóa đang được tiến hành, trong đó **nghiên cứu Mega-ROX** là nghiên cứu lớn nhất, với cỡ mẫu 40.000 bệnh nhân[13]. Giả thuyết đang được nghiên cứu ở đây là liệu pháp oxy bảo tồn (91 - 95% SpO<sub>2</sub>) ở những bệnh nhân cần thở máy không có chuẩn bị trước có làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong bệnh viện ít nhất 1,5% khi so sánh với liệu pháp oxy tự do (với SpO<sub>2</sub> giới hạn dưới thấp nhất là 91%, không có giới hạn trên được xác định và mức sử dụng tối thiểu là 0,3 FiO<sub>2</sub> trong khi bệnh nhân vẫn được đặt nội khí quản). Trong nghiên cứu chung, có ba nghiên cứu nested RCTs với các phân nhóm bệnh nhân được chỉ định trước: nghi ngờ bệnh não thiếu oxy do thiếu máu cục bộ (HIE), nhiễm trùng huyết và tổn thương não cấp tính không phải HIE [Nested RCT (Randomized Controlled Trial) là một loại nghiên cứu lâm sàng trong đó các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào các nhóm chứng, nhóm điều trị khác nhau và mỗi nhóm có thể chứa nhiều phân nhóm]. Tuy nhiên, mỗi quan tâm ở đây cũng giống như các nghiên cứu trước đó là việc có được sự tách biệt đầy đủ giữa các nhóm để chứng minh rõ ràng bất kỳ sự khác biệt nào về kết cục. Hơn nữa, một tác động nhỏ trên lâm sàng, ngay cả khi có ý nghĩa thống kê, có đủ để thay đổi thực hành lâm sàng thông thường hay không là điều đáng đặt vấn đề, đặc biệt cần lưu ý đến là thực hành bên ngoài không theo quy trình chuyên môn của nghiên cứu có khả năng là ít chặt chẽ hơn.

Một nghiên cứu mà chúng tôi mong muốn được thực hiện là nghiên cứu kết hợp với mục tiêu tăng oxy máu nhẹ, ví dụ: 120-130 mmHg, tương ứng với mức thấp nhất của mối liên quan hình chữ U với tỷ lệ tử vong. Như là một sự lựa chọn, có lẽ được ưa thích hơn và đã được công nhận sau nhiều nghiên cứu RCT âm tính trong nhiễm trùng huyết, một cách tiếp cận sinh học và trực tiếp hơn để thiết kế nghiên cứu có thể mang lại những tiến bộ lớn hơn. Bệnh nhân có thể được phân tầng vào các mục tiêu tự do và bảo tồn bằng cách xác định dấu ấn sinh học, ví dụ, tổn thương não, hoạt hóa nội mô hoặc sản sinh quá mức các loại oxy phản ứng trong đó mục tiêu oxy cao hoặc thấp có thể được cho là có lợi hoặc bất lợi. Tuy nhiên, do tính không đồng nhất về cách quản lý thực hành khác nhau, cách tiếp cận như vậy đòi hỏi các nghiên cứu trước đó phải xác định các dấu ấn sinh học phù hợp bằng cách lấy mẫu máu lặp lại để mô tả dấu hiệu sinh học cơ bản của bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và để đánh giá tác động của các mục tiêu oxy hóa. Những nghiên cứu gọi là thực dụng, trong đó không có nỗ lực nào được thực hiện để đánh giá sinh học cơ bản, cho đến nay đều gây thất vọng. Mô hình lặp lại này có thể sẽ tiếp tục trừ khi một chiến lược nghiên cứu khác được chấp nhận. Trong thời gian chờ đợi kết quả các nghiên cứu mới, nên xem oxy là một loại thuốc mạnh cần được chuẩn liều cẩn thận để duy trì bệnh nhân ở phần thấp nhất của mối liên quan hình chữ U, nghĩa là, đối với hầu hết các bệnh nhân nguy kịch, tình trạng oxy nằm trong khoảng bình thường đến tăng oxy máu nhẹ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PHJ et al (2008) Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care* 12:156
2. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A et al (2016) Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 316:1583-1589
3. Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, Charpentier J, Guerot E, Megarbane B et al (2017) Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 5:180-190
4. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R et al (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391:1693-1705
5. The ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Mackle D, Bellomo R, Bailey M et al (2020) Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382:989-998
6. Schjorring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M et al (2021) Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 384:1301-1310
7. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382:999-1008
8. Gelissen H, de Grooth HJ, Smulders Y, Wils EJ, de Ruijter W, Vink R et al (2021) Effect of low-normal vs high-normal oxygenation targets on organ dysfunction in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:940-948
9. Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C et al (2022) Oxygen targets in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 387:1467-1476
10. Bernard SA, Bray JE, Smith K et al (2022) Effect of lower vs higher oxygen saturation targets on survival to hospital discharge among patients resuscitated after out-of-hospital cardiac arrest: the EXACT randomized clinical trial. *JAMA* 328:1818-1826
11. Semler MW, Casey JD, Lloyd BD et al (2022) Oxygen-saturation targets for critically ill adults receiving mechanical ventilation. *N Engl J Med* 387:1759-1769
12. Rezoagli E, Petrosino M, Rebora P et al (2022) High arterial oxygen levels and supplemental oxygen administration in traumatic brain injury: insights from CENTER-TBI and OzENTER-TBI. *Intensive Care Med* 48:1709-1725
13. Young P, Arabi Y, Bagshaw S, Bellomo R et al (2022) Protocol and statistical analysis plan for the mega randomised registry trial research program comparing conservative versus liberal oxygenation targets in adults receiving unplanned invasive mechanical ventilation in the ICU (MegaROX). *Crit Care Resusc* 24:137-149