



# Dangers of hyperoxia

Mervyn Singer<sup>1</sup>, Paul J. Young<sup>2,3</sup>, John G. Laffey<sup>4</sup>, Pierre Asfar<sup>5</sup>, Fabio Silvio Taccone<sup>6</sup>, Markus B. Skrifvars<sup>7</sup>, Christian S. Meyhoff<sup>8</sup> and Peter Radermacher<sup>9\*</sup>

## Sự nguy hiểm của tình trạng tăng oxy máu

Lược dịch: BS Nguyễn Đình Tuấn – BV Vũng Tàu

### Tóm tắt

Độc tính của oxy (O<sub>2</sub>) vẫn là một vấn đề cần quan tâm, đặc biệt là đối với phổi. Điều này chủ yếu liên quan đến việc sản sinh quá mức các loại oxy phản ứng (ROS). O<sub>2</sub> bổ sung, nghĩa là nồng độ O<sub>2</sub> hít vào (FIO<sub>2</sub>) > 0,21 có thể gây tăng oxy máu (hyperoxaemia) (tức là (a) PO<sub>2</sub> động mạch > 100 mmHg) và tiếp theo sau đó là tăng oxy (hyperoxia - tăng nồng độ O<sub>2</sub> mô), do đó làm tăng sự hình thành ROS. Ở đây, chúng tôi xem xét sinh lý bệnh về độc tính của O<sub>2</sub> và các nguy hiểm có khả năng của việc bổ sung O<sub>2</sub> trong các tình trạng bệnh lý khác nhau ở ICU. Dựa trên cơ sở bằng chứng hiện tại cho thấy nên tránh sử dụng PaO<sub>2</sub>>300 mmHg (40 kPa, 1kPa ~ 7.5mmHg), nhưng có một “mức tối ưu” nào có thể phù hợp đối với các tình trạng lâm sàng hay không thì vẫn chưa chắc chắn. Vì ngay cả khi PaO<sub>2</sub> ở mức vừa phải trên mức sinh lý bình thường có thể gây các tác dụng phụ có hại, có vẻ khuyến cáo hiện tại là nên cung cấp O<sub>2</sub> để duy trì PaO<sub>2</sub> trong khoảng bình thường, tránh cả tình trạng thiếu oxy máu và tăng oxy máu quá mức.

Từ khóa: Tăng oxy, Tăng oxy máu, Các loại oxy phản ứng, Các loại nitơ phản ứng, ARDS, Nhiễm trùng huyết, Chấn thương và xuất huyết, Chấn thương sọ não, Chảy máu dưới nhện, Đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính, Chảy máu nội sọ, Hồi sức tim phổi, Nhồi máu cơ tim, Nhiễm trùng vết mổ

### Cơ sở lý luận

Từ khi được phát hiện [1–3], oxy (O<sub>2</sub>) đã được xem như là “bạn và kẻ thù” [4]. Nó rất quan trọng đối với quá trình hô hấp hiếu khí trong ty thể, tuy nhiên quá trình hô hấp của ty thể cũng tạo nên các loại oxy phản ứng (ROS)[5], sản phẩm của nó liên quan đến nồng độ O<sub>2</sub>[6–8]. O<sub>2</sub> bổ sung, tức là nồng độ O<sub>2</sub> hít vào (FIO<sub>2</sub>)>0,21, có thể gây tăng oxy máu (PO<sub>2</sub> động mạch>100 mmHg) và sau đó làm tăng sự hình thành ROS [9–11]. Điều này đặc biệt nổi bật trong quá trình thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (I/R - ischaemia/reperfusion) và/hoặc thiếu oxy/tái oxy hóa [6–8]. ROS có tác dụng hai mặt (“Janus-headed”) giống như O<sub>2</sub>: ROS rất quan trọng để bảo vệ vật chủ và cũng độc hại [12]. Do đó, độc tính O<sub>2</sub>, đặc biệt là phổi, là một vấn đề cần quan tâm [13–15] và liệu tối ưu vẫn chưa rõ ràng trong chăm sóc tích cực. Tổng quan này thảo luận về tác hại có khả năng của O<sub>2</sub> đối với các bệnh hiểm nghèo sẵn có khác nhau. Hình 1 tóm tắt những nguy cơ có thể xảy ra do tăng oxy, đề cập đến các cơ chế sinh lý bệnh và tác động của chúng đối với các tình trạng bệnh lý cụ thể. Các nghiên cứu lâm sàng quan trọng nhất được liệt kê trong Bảng 1; “Tập tin bổ sung 1” hiển thị danh sách nghiên cứu đầy đủ.

### Sinh lý bệnh

Oxy tồn tại dưới dạng phân tử có 2 nguyên tử (O<sub>2</sub>); hai nguyên tử của nó liên kết với nhau thông qua các liên kết đơn để lại hai electron chưa bắt cặp. O<sub>2</sub> thực hiện các hoạt động của nó thông qua các electron chưa bắt cặp này, các electron chưa bắt cặp này hoạt động như các gốc tự do. ROS là các phân tử còn có phản ứng mạnh hơn được hình thành thông qua khả năng tiếp nhận electron của oxy (ví dụ: superoxide, peroxide và hydroxyl anion).

Hơn 90% lượng O<sub>2</sub> tiêu thụ được ty thể sử dụng, chủ yếu để sản xuất ATP (photphoryl oxy hóa), cũng sinh nhiệt thông qua quá trình tách cặp và sản xuất superoxide. O<sub>2</sub> là chất nhận electron tận cùng ở Phức hợp IV của chuỗi vận chuyển electron (electron transport chain - ETC), bị khử thành nước trong quá trình này. Đối với mỗi phân tử glucose được chuyển hóa, quá trình hô hấp yếm khí (phân giải glucose) chỉ tạo ra 2 phân tử ATP so với khoảng 28–30 phân tử từ quá trình phosphoryl oxy hóa. Trong tình trạng khỏe mạnh, 1–3% lượng tiêu thụ O<sub>2</sub> của ty thể được sử dụng tại phức hợp ETC I và III để tạo ra superoxide, một phân tử truyền tín hiệu quan trọng [16]. Superoxide là cần thiết cho các quá trình men xúc tác (enzyme processes), ví dụ. oxidases

(xúc tác phản ứng oxy hóa-khử) và oxygenases (kết hợp oxy vào cơ chất). Các tế bào miễn dịch được hoạt hóa sử dụng O<sub>2</sub> để sản xuất ROS ngoài ty thể: NADPH oxidase tạo ra superoxide (“bùng nổ hô hấp”) để thực bào. Trừ khi bị lấn át bởi sự sản sinh quá mức ROS, các chất chống oxy hóa (như superoxide dismutase, glutathione, thioredoxin) ngăn ngừa tổn thương do oxy hóa đối với DNA, protein và lipid, và chết tế bào sau đó.

O<sub>2</sub> cũng tác động đến phản ứng viêm. Các mô hình thí nghiệm và nghiên cứu trên tinh nguyên viên và bệnh nhân chứng minh rằng tăng oxy (và thiếu oxy) có thể gây ra đáp ứng tiền viêm và chống viêm, với cả 2 tác dụng bảo vệ và gây ra di chứng có hại [17]. Oxy cao áp được sử dụng để hỗ trợ chữa lành vết thương và điều trị chứng hoại thư sinh hơi, nhưng có thể gây độc tính thần kinh. Đáp ứng với tình trạng tăng oxy có liên quan đến mức độ và/hoặc thời gian của sử dụng, các loại tế bào cụ thể, tình trạng viêm sẵn có hoặc các yếu tố khác hay không vẫn chưa chắc chắn; rõ ràng, độc tính O<sub>2</sub> có thể được gây ra tổn thương phát sinh mà không cần phải có bệnh lý sẵn có, các cơ quan dễ bị tổn thương chủ yếu là phổi, não và mắt.

Độc tính phổi lần đầu tiên được mô tả bởi Lorrain Smith: O<sub>2</sub> tinh khiết ở áp suất cao gây viêm phổi do viêm [18]. Viêm phổi ở áp suất không khí đã được nhận thấy sau nhiều ngày thở 60–100% O<sub>2</sub> ở loài linh trưởng [19–21]. Sau khi tác động khởi đầu ảnh hưởng đến đường thở (viêm khí phế quản) với việc giảm thanh thải chất nhầy của niêm mạc [22], nhu mô phổi bị ảnh hưởng. Ở người, điều này đặc biệt xảy ra khi PO<sub>2</sub> hít vào tăng cao đáng kể ở trong môi trường áp suất cao. Các triệu chứng ban đầu là đau ngực sau xương ức, sau đó ho và khó thở khi viêm phổi tiến triển với phù phổi và hình ảnh bóng mờ phổi trên X quang. Ở những người tinh nguyên khỏe mạnh thở 98–100% O<sub>2</sub>, đau ngực bắt đầu sau 14 giờ, ho và khó thở trong khoảng từ 30 đến 74 giờ [22]. Do rửa trôi nitơ [23], có thể gây ra xẹp phổi ở những vùng phổi có tỷ lệ thông khí/tưới máu thấp [24].

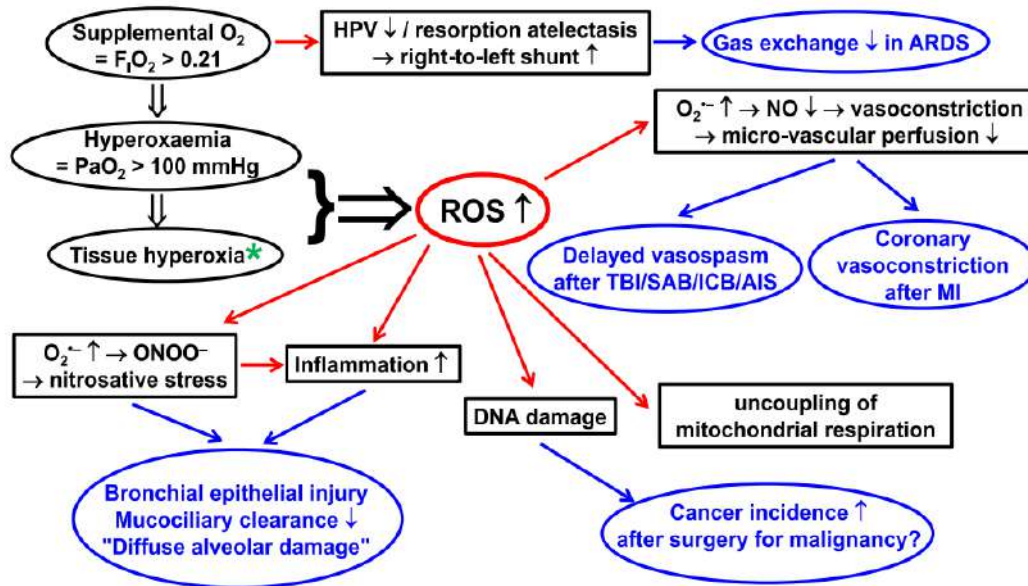
Các cơ chế và khởi phát nhiễm độc O<sub>2</sub> ở áp suất cao so với áp suất bình thường có giống nhau hay không vẫn chưa rõ ràng. Tổn thương phổi tiến triển do tăng oxy ở áp suất cao nhưng tình trạng viêm ít hơn và được điều hòa bởi thành phần thần kinh, thành phần này có thể bị ức chế bằng cách ức chế tổng hợp oxit nitric thần kinh hoặc cắt ngang thần kinh phế vị [25]. Các tác động hiệp đồng có khả năng của độc tính O<sub>2</sub> đối với bệnh lý phổi sẵn có thì đặc điểm không rõ ràng, đặc biệt là tăng oxy ở mức độ cao hơn mức vừa phải đã gây tổn thương cho bệnh nhân. Tuy nhiên, điều này được ghi nhận rõ ràng với ngộ độc bleomycin, khi tình trạng tăng oxy nhẹ có thể gây tổn thương [26].

Độc tính thần kinh đã được mô tả cách đây hơn một thế kỷ [27]: 3 Atm của O<sub>2</sub> tạo ra co giật và tử vong. Co giật hoặc ngất xảy ra sau 40 phút ở 4 Atm O<sub>2</sub> và trong vòng 5 phút ở 7 Atm [28]. Điều này thường xảy ra trước với các triệu chứng nhẹ hơn như giảm tầm nhìn, ù tai, run giật, lú lẫn và chóng mặt. Tuy nhiên, tác động độc tính thần kinh của O<sub>2</sub> nồng độ cao ở áp lực bình thường thì không rõ ràng.

Quá trình sản sinh ROS của ty thể tăng lên khi thiếu hoặc thừa O<sub>2</sub>, đặc biệt là khi tăng O<sub>2</sub> quá mức (hyperoxia). Điều này có thể xảy ra trong nhiễm trùng huyết và/hoặc tổn thương I/R, nghĩa là toàn thân (ví dụ: hồi sức sau ngưng tim hoặc xuất huyết nặng), hoặc cơ quan chuyên biệt (ví dụ: tái tưới máu sau nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Tổn thương tương tự có thể được gây ra bởi tình trạng thiếu oxy cấp tính, tiếp theo sau đó là sự điều chỉnh nhanh chóng (tổn thương do thiếu oxy/tái oxy hóa). Tác động của tổn thương do tái tưới máu có thể nghiêm trọng giống như tổn thương do thiếu máu cục bộ. Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng không tương đồng [29–31], tổn thương do tái tưới máu thường bị trầm trọng là do tăng oxy. Tác động của tăng oxy có thể trầm trọng hơn do tình trạng toan hóa các mô thiếu oxy; đường cong phân ly oxyhaemoglobin dịch chuyển sang phải của máu đi vào (và/hoặc) mô thiếu oxy làm gia tăng giải phóng O<sub>2</sub>, với sự gia tăng sản sinh superoxide sau đó [31].

Theo thuyết mục tiêu (teleologically), cơ thể đã không tiến hóa để đối phó với tình trạng O<sub>2</sub> mô tăng cao. Các mô không chuyển hóa một cách thích nghi, nghĩa là do nhiễm độc hoặc chuyển sang trạng thái “off” (“ngủ đông”) đáp ứng với tình trạng giảm tưới máu, giảm sử dụng O<sub>2</sub>. Như là đáp ứng bảo vệ bình thường, các tín hiệu phản hồi âm làm giảm lưu lượng máu cục bộ bằng cách co mạch để giảm nhẹ sự tích tụ O<sub>2</sub> cục bộ và nhiễm độc xảy ra sau đó. Như vậy, tình trạng tăng oxy cấp tính gây co mạch, làm giảm lưu lượng máu cục bộ [32], đặc biệt ở mạch máu não và mạch vành [5–7]. Sự co mạch này có một phần liên quan đến việc giảm giải phóng oxit nitric (NO) từ liên kết S-nitrosohaemoglobin [33]. Sự co mạch đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có hoặc không có bệnh lý động mạch vành, bổ sung O<sub>2</sub> làm giảm cung lượng tim và lưu lượng máu đến xoang vành [34, 35]. Các cơn co giật liên quan đến nhiễm độc O<sub>2</sub> thần kinh xảy ra do sự giãn mạch nghịch thường khi tăng oxy máu ở áp suất cao [6].

**Hình 1 Tác hại có khả năng của tăng oxy**



AIS đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính; MI nhồi máu cơ tim; ARDS hội chứng suy hô hấp cấp; FIO<sub>2</sub> phân suất của O<sub>2</sub> hít vào; HPV co mạch phổi do thiếu oxy do; ICB chảy máu nội sọ; PaO<sub>2</sub> áp suất riêng phần O<sub>2</sub> động mạch; NO oxit nitric; ONOO<sup>-</sup> peroxyinitrit; O<sub>2</sub><sup>-</sup> anion superoxit; ROS các loại oxy phản ứng; SAB chảy máu dưới nhện; TBI chấn thương sọ não. \* Lưu ý rằng mặc dù tăng oxy máu và tăng oxy máu được định nghĩa rõ ràng, tương ứng là FIO<sub>2</sub> > 0,21 và PaO<sub>2</sub> > 100 mmHg, nhưng không có ngưỡng chung cho "tăng oxy mô", bởi vì PO<sub>2</sub> của mô bình thường phụ thuộc vào tưới máu tuần hoàn vĩ mô và vi mô (the macro and microcirculatory perfusion) và hoạt động chuyển hóa tương ứng. Tuy nhiên, đáng chú ý là mức PO<sub>2</sub> thấp từ 0,3 – 0,7 mmHg là đủ để chuỗi hô hấp của ty thể hoạt động chức bình thường [17, 162]

### Bệnh nhân ICU chung

Thử nghiệm Oxygen - CU là nghiên cứu lớn đầu tiên gợi ý tác hại quan trọng trên lâm sàng từ việc sử dụng O<sub>2</sub> một cách tự do trong dân số ICU chung [36]. Nghiên cứu RCT, đơn trung tâm này bao gồm 480 bệnh nhân điều trị tại ICU trong ít nhất 72 giờ. Tỷ lệ tử vong của ICU là 20,2% với điều trị thường quy và 11,6% với liệu pháp O<sub>2</sub> bảo tồn. Khoảng 2/3 số bệnh nhân chọn vào được thở máy từ ban đầu, khoảng 1/3 có sốc và mức độ nghiêm trọng của bệnh tương đối thấp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê mặc dù nghiên cứu đã bị dừng sớm sau một phân tích tạm thời không có kế hoạch trước và mức độ quan trọng của hiệu quả điều trị được báo cáo lớn hơn so với giả thuyết ban đầu [36]. Có rất nhiều cơ chế gây tử vong ở bệnh nhân ICU [37], tỷ lệ tử vong cao như vậy trong dân số bệnh nhân ICU không đồng nhất thì không có khả năng quy kết cho liệu điều trị O<sub>2</sub> được sử dụng. Tuy nhiên, thử nghiệm Oxygen-ICU [37] cũng đã nhấn mạnh sự cần thiết phải nghiên cứu thêm.

Tiếp theo sau đó, tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp IOTA [38] đã báo cáo sử dụng O<sub>2</sub> bảo tồn ở người lớn có bệnh cấp tính làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong bệnh viện. Mặc dù những phát hiện này tương đồng với thử nghiệm Oxygen-ICU [36], nhưng chỉ cung cấp chứng cứ có độ tin cậy thấp: Thứ nhất, thử nghiệm Oxygen-ICU [36] đóng góp 32% tỷ trọng cho phân tích tỷ lệ tử vong. Thứ hai, các tình trạng bệnh lý chủ yếu là nhồi máu cơ tim cấp và đột quỵ, và phạm vi các liều O<sub>2</sub> đã được thử nghiệm vì thế phân tích chỉ cung cấp chứng cứ gián tiếp về liều O<sub>2</sub> tối ưu cho bệnh nhân trong ICU. Thứ ba, ước lượng tác động điều trị tử vong chung là không chính xác. Cuối cùng, một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp được cập nhật không tìm thấy chứng cứ về lợi ích hoặc tác hại khi so sánh các chiến lược oxy hóa cao hơn và thấp hơn ở người lớn có bệnh cấp tính [39].

Thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm ICU-ROX cho thấy liệu pháp O<sub>2</sub> bảo tồn không ảnh hưởng đáng kể đến tiêu chí chính về số ngày sống còn và không thở máy (ngày không thở máy) khi so sánh với liệu pháp O<sub>2</sub> thông thường (tự do) [40]. Tổng chung, 32,2% bệnh nhân O<sub>2</sub> bảo tồn và 29,7% bệnh nhân O<sub>2</sub> thông thường tử vong trong bệnh viện. Mặc dù những phát hiện này cung cấp một số đảm bảo cho các thầy thuốc lâm sàng về sự an toàn của việc sử dụng O<sub>2</sub> tự do trong thực hành chuẩn, nhưng không loại trừ các tác động quan trọng trong lâm sàng của các liều O<sub>2</sub> được thử nghiệm đối với nguy cơ tử vong. Thật vậy, dựa trên phân phối dữ liệu, có 46% cơ hội liệu pháp O<sub>2</sub> bảo tồn làm tăng tỷ lệ tử vong tuyệt đối hơn 1,5% điểm và 19% cơ hội liệu pháp O<sub>2</sub> bảo tồn làm giảm tỷ lệ tử vong tuyệt đối hơn 1,5% điểm [41, 42]. Cuối cùng, một nghiên cứu RCT gần đây được thực hiện ở những bệnh nhân ICU có đầy đủ các tiêu chí của hội chứng phản ứng viêm toàn thân, không tìm

thấy sự khác biệt đáng kể giữa các mục tiêu oxy hóa bình thường cao và bình thường thấp đối với các rối loạn chức năng cơ quan ngoài hô hấp (non-respiratory organ dysfunction) về tỷ lệ tử vong trong 14 ngày đầu hoặc ở ngày thứ 90 [43]. Theo đó, liều O<sub>2</sub> thích hợp nhất để cung cấp cho bệnh nhân ICU người lớn vẫn chưa chắc chắn.

### **Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS)**

Các thầy thuốc lâm sàng nên chuẩn liều liệu pháp O<sub>2</sub> để tránh tình trạng thiếu oxy máu và tăng oxy máu. Mặc dù tác hại của tình trạng thiếu oxy mô đã được hiểu rõ [44], điều chỉnh quá mức dẫn đến tình trạng tăng oxy mô có thể gây hại. Tăng oxy làm tổn thương phổi thông qua quá trình sản sinh ROS, gây ra stress oxy hóa với các hiệu ứng tiền viêm và nhiễm độc tế bào [35, 45, 46]. Hậu quả sinh lý bệnh bao gồm co mạch [35, 47–49], “thoát” phế nang-mao mạch và thậm chí là xơ hóa [50, 51]. Các thầy thuốc lâm sàng sử dụng FIO<sub>2</sub> cao hơn mức cần thiết để điều chỉnh tình trạng thiếu oxy ở người bệnh [52], có thể nhằm để tránh tình trạng thiếu oxy mô (ẩn) [53, 54], để cung cấp một “hệ đệm” dành khi tình trạng lâm sàng diễn tiến xấu đi nhanh chóng hoặc là do đánh giá hậu quả của tình trạng tăng oxy là ít nghiêm trọng hơn. Việc thiếu các mục tiêu được xác định rõ ràng đối với PaO<sub>2</sub> và/hoặc SaO<sub>2</sub> cũng là một vấn đề cần quan tâm. Các thử nghiệm của ARDS Network nhằm đến mục tiêu PaO<sub>2</sub> là 55-80 mmHg [55], trong khi Hiệp hội lồng ngực Anh đưa ra mục tiêu SpO<sub>2</sub> là 94–98% ở bệnh cấp tính nguy kịch [56].

Trong ARDS, nguy cơ tăng oxy tác động đến kết cục còn phức tạp hơn nữa do mức độ nghiêm trọng của suy giảm trao đổi khí. Đặc biệt, tình trạng tăng oxy máu cao quá mức (tức là PaO<sub>2</sub>>300 mmHg) thì khó có thể đạt đến trong ARDS (xem Bảng 1) nhưng có khả năng gây nguy hiểm ở các dân số bệnh nguy kịch khác. Tuy nhiên, tăng oxy máu vừa phải có thể xảy ra và cũng có thể gây nguy hiểm [57]. Hơn thế nữa, FIO<sub>2</sub> cao có thể làm tổn thương phổi trực tiếp [58], làm cho phổi nhạy cảm với những tổn thương tiếp theo sau đó [59], ảnh hưởng xấu đến phản ứng miễn dịch nội tại của phổi [60] và làm nặng thêm tổn thương do thông khí [61, 62]. Do đó, cần phân biệt giữa tăng oxy máu và sử dụng FIO<sub>2</sub> cao khi đánh giá tác động của tăng oxy lên phổi.

Thử nghiệm LOCO<sub>2</sub> gần đây trong ARDS đã bị ngưng sớm vì những lo ngại về tính không hiệu quả và an toàn liên quan đến thiếu máu cục bộ mạc treo ở nhóm sử dụng O<sub>2</sub> bảo tồn. Hơn nữa, tỷ lệ tử vong trong 90 ngày cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị O<sub>2</sub> bảo tồn [63]. Thử nghiệm HOT-ICU đã nghiên cứu những bệnh nhân ICU bị suy hô hấp thiếu oxy cấp và không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày giữa các mục tiêu PaO<sub>2</sub> bảo tồn và O<sub>2</sub> tự do [64]. Trong nghiên cứu đoàn hệ quan sát LUNG SAFE, tăng oxy máu toàn thân và sử dụng FIO<sub>2</sub> quá mức đều thường gặp, tăng oxy máu rõ ràng (30% bệnh nhân) thường gặp hơn so với thiếu oxy máu trong ARDS giai đoạn sớm [65]. Hai phần ba số bệnh nhân này được trị liệu O<sub>2</sub> tăng cao quá mức. Tăng oxy máu có vẻ như không được sử dụng như một “hệ đệm” ở những bệnh nhân không ổn định: tần suất sử dụng tương tự ở những bệnh nhân bị sốc. Mặc dù tỷ lệ bệnh nhân tương tự tăng oxy máu vào ngày thứ 2, sử dụng FIO<sub>2</sub> cao hơn đã được giảm. Tăng oxy máu và sử dụng O<sub>2</sub> quá mức hầu hết là tạm thời, mặc dù tình trạng tăng oxy máu được duy trì lâu hơn đã được ghi nhận. Một lần nữa củng cố thêm, không có mối liên quan nào được tìm thấy giữa mức độ và thời gian tăng oxy máu, hoặc sử dụng O<sub>2</sub> quá mức và tỷ lệ tử vong trong ARDS sớm.

Trong khi những phát hiện này trái ngược với những phát hiện trong các nhóm dân số ICU khác, yếu tố khác biệt chính là khả năng tăng oxy quá mức giảm ở bệnh nhân ARDS. Khả năng gây nguy hiểm do tăng oxy dường như có liên quan đến mức độ nặng của tăng oxy máu [54, 61, 66, 67]; những bệnh nhân có chức năng phổi tương đối bảo tồn có nguy cơ cao nhất [68]. Tuy nhiên, không tìm thấy mối liên quan liều lượng - đáp ứng nào giữa PaO<sub>2</sub> và tỷ lệ tử vong [67]. Do đó, có nghịch lý là, những bệnh nhân ARDS có thể có nguy cơ ít hơn vì họ không có khả năng đạt được mức tăng oxy cực cao. Một nghiên cứu quan sát gần đây đã gợi ý mối liên hệ hình chữ U giữa PaO<sub>2</sub> theo thời gian và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ARDS; bệnh nhân có PaO<sub>2</sub> theo thời gian là 93,8-105 mmHg có nguy cơ tử vong thấp nhất [69]. Cần chú ý, khoảng này gần giống với khoảng mục tiêu PaO<sub>2</sub> “tự do” trong LOCO<sub>2</sub> [63]. Do đó, vẫn còn nhiều vấn đề cần phải tìm hiểu về mục tiêu PaO<sub>2</sub> tối ưu ở bệnh nhân ARDS.

### **Nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng**

Về mặt lý thuyết, tăng oxy (tăng oxy máu) có thể giúp ích cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết do tác dụng co mạch của nó chống lại tình trạng hạ huyết áp [6–8] và tác dụng kháng khuẩn của O<sub>2</sub> [70, 71]. Tuy nhiên, tăng oxy máu không ảnh hưởng đến cung lượng tim ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết [72]. Số ngày PaO<sub>2</sub>>120 mmHg là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh viêm phổi liên quan đến thở máy (VAP) [73]; tuy nhiên, những bệnh nhân này có các yếu tố nguy cơ khác, ví dụ: sử dụng thuốc ức chế bơm proton và thuốc an thần thường xuyên hơn, tỷ lệ sốc cao hơn với tốc độ truyền catecholamine liều cao hơn, kéo dài và truyền máu nhiều hơn. Trong một nghiên cứu quan sát trên bệnh nhân VAP, báo cáo cùng nhóm cho rằng tăng oxy máu không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong [74]. HYPER2S RCT [75] so sánh liệu pháp chuẩn với 100% O<sub>2</sub> trong 24 giờ đầu tiên sau khi

chẩn đoán sốc nhiễm trùng. Bất chấp điểm SOFA thấp hơn đáng kể vào ngày thứ 7, thử nghiệm đã bị dừng sớm do tỷ lệ tử vong cao hơn, mặc dù không có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong ở nhóm tăng oxy vào ngày 28 và ngày 90. Nhóm tăng oxy có các tác dụng phụ nghiêm trọng nhiều hơn đáng kể, bao gồm cả nhược cơ mất phải tại ICU ( $p=0,06$ ). Một phân tích hậu định dựa trên tiêu chí Sepsis-3 cho thấy tăng tỷ lệ tử vong Ngày 28 ở những bệnh nhân có tăng lactate máu  $> 2$  mmol/L ( $p=0,054$ ) nhưng không tăng ở bệnh nhân có mức lactate bình thường [76]. Các tác giả đã suy đoán rằng có khả năng sự gia tăng O<sub>2</sub> mô có liên quan đến tăng oxy máu dẫn đến sản sinh ROS quá mức và hậu quả là tổn thương mô liên quan đến stress oxy hóa.

Giả thuyết đối nghịch, nghĩa là sự giảm nhẹ tổn thương mô do stress oxy hóa bằng cách giảm tiếp xúc với O<sub>2</sub> cũng không có tác động có lợi nào đến kết cục ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết. Một phân tích hậu định của thử nghiệm ICU-ROX [40] của nhóm dân số nhiễm trùng huyết cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê liên quan đến số ngày không thở máy hoặc tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 90 đối với nhóm “bảo tồn” khi so sánh với nhóm oxy hóa “thông thường” [77]. Ước lượng điểm về tác động điều trị thậm chí còn ủng hộ cho nhóm sau. Do đó, có vẻ hợp lý là nên tránh PaO<sub>2</sub> $>100$ -120 mmHg vì những hậu quả có hại có thể có do nồng độ O<sub>2</sub> tăng cao trong mô khi có sự suy giảm sử dụng O<sub>2</sub> của tế bào liên quan đến nhiễm trùng huyết [78].

### Tổn thương não cấp tính

Tăng FIO<sub>2</sub> ở những bệnh nhân bị tổn thương não cấp tính, cùng với các biện pháp can thiệp lâm sàng khác [79], có thể cải thiện PO<sub>2</sub> mô não (PbtO<sub>2</sub>) [80, 81]. Hiệu quả của tăng oxy ở áp suất bình thường ít có ý nghĩa hơn ở những vùng tổn thương não lớn do giảm tưới máu [82], nhưng có liên quan cao ở những vùng xung quanh tổn thương não nhỏ [83]. Hơn nữa, FIO<sub>2</sub> gia tăng làm tăng độc tính kích thích não trong tổn thương não do chấn thương nặng (TBI - traumatic brain injury) [84]. Mối liên quan của tình trạng tăng oxy với kết cục vẫn còn nhiều tranh luận. Sau TBI, cả tình trạng thiếu oxy máu và tăng oxy có [85] hoặc không có [86] liên quan độc lập với kết cục nặng hơn. Trong hai nghiên cứu hồi cứu, bao gồm dân số hỗn hợp các bệnh nhân tổn thương não, tình trạng tăng oxy máu, được định nghĩa là PaO<sub>2</sub> $>300$  mmHg [87] hoặc  $>120$  mmHg [88], có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong tại bệnh viện và có kết cục thần kinh kém, ngay cả sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu. Bệnh nhân xuất huyết dưới nhện tiếp xúc với PaO<sub>2</sub> cao hơn cũng có nhiều khả năng hơn co thắt mạch máu não [89, 90]; tuy nhiên, một phân tích hồi cứu ở bệnh nhân đang thở máy không tìm thấy bất kỳ mối liên quan giữa PaO<sub>2</sub> theo thời gian và kết cục [91]. Các nghiên cứu về đột quỵ thiếu máu não cấp tính nói chung [92] và trong một phân nhóm thở máy [93], không tìm thấy mối liên quan giữa kết cục và PaO<sub>2</sub> trong vòng 24 giờ đầu. Ngay cả tăng oxy máu sớm (PaO<sub>2</sub>  $> 300$  mmHg) cũng không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân TBI có thở máy, bất kể mức độ nặng khi nhập viện [94, 95]. Cuối cùng, PaO<sub>2</sub> $\approx 150$ -250 mmHg trong 24 giờ đầu sau TBI đi kèm với kết cục chức năng lâu dài tốt hơn sau TBI [96]; tuy nhiên, nghiên cứu đã loại trừ bệnh nhân tử vong. Tình trạng tăng oxy ở áp suất bình thường kết hợp với tiêu huyết khối đường tĩnh mạch đi kèm với kết cục thần kinh ưa thích hơn so với tiêu huyết khối đơn thuần sau đột quỵ thiếu máu cục bộ [97].

Các nghiên cứu tiền cứu đã đánh giá tác động của tăng oxy mục tiêu sau tổn thương não cấp tính: Các nghiên cứu nhỏ ở những bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính không đủ điều kiện để dùng thuốc tiêu huyết khối cho thấy có cải thiện lâm sàng tạm thời và làm nhỏ hơn kích thước vùng nhồi máu với O<sub>2</sub> lưu lượng cao [98, 99] hoặc không có tác dụng của tăng oxy ở áp suất bình thường [100]. Trong một nghiên cứu RCT nhỏ ở bệnh nhân TBI có thở máy, FIO<sub>2</sub>=0,8 (so với 0,5) cải thiện kết cục thần kinh trong 6 tháng [101], nhưng kết luận cần thận trọng do có những vấn đề về phương pháp. Sử dụng FIO<sub>2</sub>=0,7 hoặc 0,4 trong tối đa 14 ngày sau TBI không ảnh hưởng đến các dấu hiệu của stress oxy hóa hoặc viêm cũng như kết cục thần kinh [102]. Cuối cùng, thử nghiệm liệu pháp oxy ở áp suất bình thường trong đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính (Normobaric-Oxygen-Therapy-in-Acute Ischemic-Stroke Trial) (NCT00414726) đã bị dừng sớm sau khi đưa vào nghiên cứu 85/240 bệnh nhân vì tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm O<sub>2</sub> lưu lượng cao, mặc dù hầu hết các trường hợp tử vong xảy ra sau khi ngừng sớm các biện pháp hỗ trợ sự sống.

Vẫn còn nhiều vấn đề chưa giải quyết trong tổn thương não cấp tính, oxy máu bình thường so với tăng oxy máu mục tiêu có ảnh hưởng đến chức năng não và phục hồi thần kinh hay không. Các mục tiêu PaO<sub>2</sub> tối ưu, dân số nghiên cứu và các dạng chấn thương não cụ thể hiện chưa được biết.

### Chấn thương và xuất huyết

O<sub>2</sub> bổ sung được sử dụng vì để tăng lượng O<sub>2</sub> hòa tan vật lý trong khi quá trình vận chuyển O<sub>2</sub> bị giảm do mất máu được cho là giúp cung cấp O<sub>2</sub> mô [103]. Mặc dù có đặc tính co mạch [6–8], thông khí với 100% O<sub>2</sub> trong quá trình xuất huyết trong thực nghiệm đã cải thiện PO<sub>2</sub> của mô [104] và làm giảm rối loạn chức năng cơ quan [105, 106].

Tuy nhiên, PaO<sub>2</sub>  $> 100$  mmHg có thể tăng cường hình thành ROS [9–11], đặc biệt là trong I/R và/hoặc thiếu oxy/tái oxy hóa, ví dụ: hồi sức sau chấn thương và xuất huyết [6–8].

Một nghiên cứu hồi cứu gần đây ở những bệnh nhân được gây mê cấp cứu trước khi nhập viện đã chứng minh rằng tình trạng tăng oxy máu xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân khi đến bệnh viện, tuy nhiên không liên quan đến kết cục [107]. Dữ liệu lâm sàng về tác động của tình trạng tăng oxy máu đối với bệnh tật và tử vong vẫn chưa rõ ràng. Không thấy mối liên quan nào giữa tỷ lệ tử vong và PaO<sub>2</sub> trong 24 giờ đầu tiên (Điểm đánh giá mức độ tổn thương trung bình ISS=29 - median Injury Severity Score) [108]. Một nghiên cứu quan sát khác cho thấy 44,5% bệnh nhân thở máy trong khoa cấp cứu bị tăng oxy máu, nhóm này có tỷ lệ tử vong cao hơn vào ngày 28 [109]. Từ dữ liệu đăng ký chấn thương của Pháp (ISS trung bình = 16), phân tích đơn biến cho thấy PaO<sub>2</sub>>150 mmHg khi nhập viện trùng hợp với với tỷ lệ tử vong cao hơn, tuy nhiên, điểm số khuynh hướng tương ứng cho kết quả ngược lại, cụ thể là mức PaO<sub>2</sub> trên mức sinh lý có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn đáng kể [110]. Tỷ lệ tử vong vào ngày 28 thấp hơn và viêm phổi bệnh viện sớm được ghi nhận ít hơn ở những bệnh nhân sau chấn thương ngực kín [111]. Một phân tích trên 864.340 bệnh nhân chấn thương (ISS trung bình = 9) được nghiên cứu về tác động của O<sub>2</sub> bổ sung trong ED; trong cả ba nhóm bệnh nhân được phân loại trước theo mức gia tăng SpO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> bổ sung có liên quan đến tăng cao hơn đáng kể tỷ lệ ARDS và tử vong [112]. Một phân tích hồi cứu bệnh nhân ISS≥16 đã nghiên cứu tác động của PaO<sub>2</sub>≥300 mmHg trong quá trình hồi sức [113]; trong khi thời gian nằm ICU kéo dài được ghi nhận ở những bệnh nhân không được đặt nội khí quản tại khoa cấp cứu, thì không có tác dụng nào được ghi nhận trong nhóm nặng hơn ở bệnh nhân thở máy. Cuối cùng, một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm về bệnh nhân chấn thương cho thấy SpO<sub>2</sub> > 96% trong bảy ngày đầu tiên là thường xảy ra; nguy cơ tử vong đã được hiệu chỉnh thì cao hơn với FIO<sub>2</sub> lớn hơn [114]. Nghiên cứu “Strategy-to-Avoid-Excessive-Oxygen-for-Critically-Ill-Trauma-Patients (SAVE-O<sub>2</sub>)” (NCT04534959) đang được thực hiện sẽ tập trung vào bất kỳ mối liên quan nhân quả nào giữa tình trạng tăng oxy máu và kết cục.

Mặc dù bổ sung O<sub>2</sub> là thực hành phổ biến ở những bệnh nhân bị mất máu rõ rệt, nhưng chưa có mục tiêu PaO<sub>2</sub> tối ưu.

### **Hồi sức tim phổi và nhồi máu cơ tim**

Trong thời gian ngừng tim, PbtO<sub>2</sub> giảm nhanh chóng xuống mức gần bằng 0 [115]. Với hồi sức tim phổi (CPR), PbtO<sub>2</sub> tăng dần, chỉ phối bởi áp lực tưới máu não đạt được [116]. Các hướng dẫn khuyến cáo thông khí với 100%O<sub>2</sub> mặc dù không có nghiên cứu lâm sàng nào so sánh điều này với FIO<sub>2</sub> thấp hơn [117]. Dữ liệu quan sát cho thấy mối liên quan giữa PaO<sub>2</sub> cao hơn trong quá trình CPR và khả năng cao hơn khôi phục lại tuần hoàn tự nhiên (ROSC), khả năng sống sót và kết cục thần kinh [118, 119]. Sau ROSC, nồng độ PO<sub>2</sub> trong máu và não tăng lên; hầu hết, điều này dường như không thể tránh khỏi vì không thể chuẩn liều FIO<sub>2</sub> trong CPR [120].

Với mối liên quan giữa tình trạng tăng oxy máu và sự hình thành ROS như đã biết, có sự quan tâm rất lớn trong đánh giá việc tránh tăng oxy máu trong giai đoạn sau ngừng tim có thể giảm nhẹ tổn thương não hay không. Các kết quả vẫn còn nhiều mâu thuẫn, cho thấy mối liên quan giữa tình trạng tăng oxy và kết cục xấu [68, 121–124] hoặc không [125–129]. Các thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ hơn và phân tích phân nhóm từ các thử nghiệm lớn hơn cũng đã được thực hiện [130]. Nhìn chung, bằng chứng cho thấy rằng các mục tiêu O<sub>2</sub> thấp hơn thì có lợi so với mục tiêu O<sub>2</sub> cao hơn, mặc dù vẫn chưa có liều PaO<sub>2</sub> tối ưu [131]. Thử nghiệm dẫn đường (pilot trial) COMACARE đã so sánh các mục tiêu PaO<sub>2</sub> khác nhau và không tìm thấy sự khác biệt trong hai dấu ấn sinh học tổn thương não [132, 133]. Một phân tích phân nhóm của nghiên cứu ICU-ROX cho thấy cải thiện kết cục ở những bệnh nhân được điều trị bằng O<sub>2</sub> hạn chế so với những bệnh nhân được điều trị O<sub>2</sub> tự do trong những bệnh nhân có nguy cơ tổn thương não do thiếu oxy [134]. Những phát hiện ngược lại đã được nhìn thấy trong một phân nhóm của thử nghiệm HOT-ICU [64]. Các hướng dẫn hiện tại khuyến cáo hướng theo mục tiêu oxy máu ở mức bình thường nghiêm ngặt. Chứng cứ cho thấy dấu hiệu có hại và quan trọng là không có dấu hiệu có lợi từ việc tăng oxy máu quá mức; do đó, điều này nên tránh [135].

Sử dụng O<sub>2</sub> bổ sung đã là thực hành chuẩn trong nhiều thập kỷ ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI) [136]. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chỉ ra các tác dụng phụ bao gồm co mạch vành [137]. Một số nghiên cứu lớn đã cho thấy tác hại hoặc thiếu chứng cứ có lợi từ việc sử dụng O<sub>2</sub> bổ sung ở những bệnh nhân không bị thiếu oxy máu [138, 139]. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng theo cụm lớn với hơn 40.000 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp (bao gồm cả bệnh nhân NMCT cấp) không tìm thấy lợi ích nào khi sử dụng O<sub>2</sub> bổ sung nói chung, nhưng chứng cứ chưa thuyết phục ở những bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên [140]. Quan trọng là những bệnh nhân được chọn vào những thử nghiệm này không bị thiếu oxy máu [138, 140].

Mặc dù thiếu chứng cứ chất lượng cao, nên thận trọng để tránh tình trạng thiếu oxy máu (SaO<sub>2</sub> < 90%) ở bệnh nhân NMCT.

## Tăng oxy chu phẫu

Các thử nghiệm về tăng oxy trong phẫu thuật chủ yếu được thực hiện trong phẫu thuật có chuẩn bị (phẫu thuật chương trình) để ngăn ngừa nhiễm trùng vết thương phẫu thuật thông qua tăng oxy mô [141, 142]. Sự quan tâm ban đầu được theo sau bởi các thử nghiệm lớn hơn có tần suất biến chứng vết thương tương tự với  $FiO_2=0,80$  so với  $0,30$  sau phẫu thuật [143, 144]. Những lo ngại đã được đặt ra bởi thời gian sống còn không bị ung thư (cancer-free survival) ngắn hơn ở những bệnh nhân được cung cấp  $FiO_2=0,80$  [145, 146]. Mặc dù có ít bằng chứng về lợi ích,  $FiO_2$  cao hơn được sử dụng để đảm bảo đầy đủ hoặc oxy hóa cơ quan đích trên mức bình thường trong một số trường hợp. Thở oxy dự phòng (preoxygenation) và  $FiO_2$  cao trong phẫu thuật đều có thể gây ra tình trạng xẹp phổi do tái hấp thu [147] đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi kèm theo, vì chính việc gây mê toàn thân làm giảm dung tích cặn chức năng và gây đóng đường thở [148]. Do sự mất cân đối giữa thông khí-tưới máu và shunt góp phần làm giảm oxy hóa, do đó sử dụng  $FiO_2=0,30-0,35$  được xem là bình thường trong quá trình gây mê toàn thân [149, 150].  $FiO_2 \geq 0,80$  gây ra xẹp phổi đáng kể trong quá trình thở oxy dự phòng, nhưng điều này có thể được loại bỏ bằng thủ thuật huy động phế nang được theo sau bởi PEEP 5-10cmH<sub>2</sub>O [14], đây rõ ràng không phải là thực hành thường lệ. Không điều chỉnh được tình trạng xẹp phổi do điều trị như vậy có thể kích hoạt việc sử dụng  $FiO_2$  quá mức trong chu phẫu. Trong một nghiên cứu quan sát lớn [151],  $FiO_2$  cao trong phẫu thuật có liên quan phụ thuộc vào liều với các biến chứng phổi nặng và tỷ lệ tử vong sau khi điều chỉnh tất cả các yếu tố nguy cơ liên quan. Mỗi liên quan này vẫn chưa được xác nhận trong các nghiên cứu RCT [152].

Dựa trên phân tích phân nhóm trong tổng quan hệ thống, WHO đã đề xuất sử dụng  $FiO_2=0,80$  ở tất cả các bệnh nhân đặt nội khí quản để ngăn ngừa nhiễm trùng vết mổ sau phẫu thuật [153]. Điều này dẫn đến thảo luận gây tranh cãi [154, 155]. Hầu hết các bằng chứng về nguy cơ và lợi ích của tăng oxy máu trong phẫu thuật cấp cứu phát sinh từ RCT của 385 thủ thuật mổ nội soi ổ bụng và 210 ca phẫu thuật cắt ruột thừa hở [143, 156]. Trong khi nhiễm trùng vết mổ giảm đáng kể với  $FiO_2=0,80$  trong nghiên cứu cắt ruột thừa thì tần suất nhiễm trùng vết mổ, các tác dụng phụ nghiêm trọng và tỷ lệ tử vong không khác biệt trong thử nghiệm phẫu thuật nội soi [156, 157].

Bệnh nhân cấp tính trong thời gian chu phẫu nên được điều trị thận trọng tương ứng với các tình trạng bệnh lý đang xảy ra; hầu hết các chứng cứ hiện tại cho thấy sự an toàn cao nhất với chuẩn liều O<sub>2</sub> về mức oxy máu bình thường.

## Kết luận

Chứng cứ hiện tại cho thấy nên tránh  $PaO_2 > 300$ mmHg ở hầu hết bệnh nhân ICU. Vẫn chưa chắc chắn liệu có mục tiêu  $PaO_2$  thích hợp (“sweet spot”) hay không, mục tiêu này có thể khác nhau đối với các tình trạng bệnh lý lâm sàng. Tổng quan hệ thống sử dụng phân tích tuần tự các thử nghiệm để xem xét nguy cơ sai lệch cao so với thấp không tìm thấy hiệu quả (bao gồm tất cả bệnh nhân [39]) hoặc tăng tỷ lệ tử vong (chỉ bao gồm bệnh nhân ICU [157]) từ các mục tiêu oxy hóa cao hơn. Chứng cứ chắc chắn thì thấp với tính không có lợi ích đối với tăng 15% nguy cơ tử vong tương đối. “Thử nghiệm đăng ký MegaRandomised Registry so sánh oxy hóa bảo tồn và tự do (thử nghiệm Mega-ROX)” hiện đang được thực hiện (CTG1920-01) ở 40.000 bệnh nhân sẽ cung cấp “ $PaO_2$  mục tiêu lý tưởng”: Thử nghiệm kiểm tra giả thuyết mục tiêu O<sub>2</sub> bảo tồn và tự do làm giảm tỷ lệ tử vong 1,5% điểm ở bệnh nhân ICU ở người lớn, thở máy, nghĩa là 1.500 được cứu cho mỗi 100.000 bệnh nhân được điều trị. Liệu pháp O<sub>2</sub> bảo tồn và tự do có thể là tốt nhất cho một số bệnh nhân, một số thử nghiệm song song sẽ đánh giá các giả thuyết được chỉ định trước ở những bệnh nhân trong nhóm bệnh nhân cụ thể kèm theo cách tính độ mạnh nghiên cứu riêng biệt. Ví dụ, dự đoán sự khác biệt của đáp ứng điều trị, ở bệnh nhân nhiễm trùng hoặc bệnh nhân mắc bệnh lý não cấp tính (không phải tổn thương não do thiếu oxy), thử nghiệm sẽ kiểm tra giả thuyết ngược lại rằng O<sub>2</sub> tự do (không phải bảo tồn) sẽ làm giảm tỷ lệ tử vong. Cuối cùng, thiết kế thử nghiệm không thể loại trừ đối với một số phân nhóm bệnh nhân, cách tiếp cận khác là phù hợp nhất.

Cho đến nay, có vẻ là thích hợp khi nhắm đến các mục tiêu  $PaO_2$  trong phạm vi bình thường, tức là chuẩn liều  $PaO_2$  cần thận để tránh cả tình trạng thiếu oxy và tăng oxy máu quá mức [158], đặc biệt là khi không có dấu hiệu sinh học có lợi về mặt lâm sàng của độc tính O<sub>2</sub> và dữ liệu về tác động của tình trạng tăng oxy đối với các dấu hiệu của stress oxy hóa là chưa rõ ràng [10, 159–161].

**Bảng 1 Các đặc điểm chính của các nghiên cứu được thảo luận trong bài viết**

Tên NC	Thiết kế/cỡ mẫu (N)	Thiết lập	Thông số oxy hóa	Phát hiện chính	Số TLTK
IOTA	Phân tích tổng hợp/25 RCT N = 16.037	ICU tổng hợp	"bảo tồn" so với "tự do", tức là mức tiêu thấp hơn so với cao hơn theo thiết kế nghiên cứu theo cả thể	Nguy cơ tử vong cao hơn (ngày cơ tương đối 1,21 [CI 1,0 - 1,43]) với chiến lược O2 "tự do" (SpO2 cơ sở trung bình 96% [IQR 96 - 98%])	38
ICU-ROX	RCT đa trung tâm N = 965	ICU tổng hợp, thở máy	"bảo tồn" (FIO2 thấp nhất có thể giữ SpO2 trong khoảng từ 91 đến 97%) so với "thông thường" (không giới hạn)	Không có sự khác biệt trong 28 ngày không thở máy và tử vong ngày 90/180	39
PROSPERO	Phân tích tổng hợp + Phân tích tuần tự thử nghiệm/36 RCT N = 20.166	ICU tổng hợp	"thấp hơn" so với "cao hơn", tức là mức tiêu thấp hơn so với mức tiêu cao hơn theo thiết kế nghiên cứu theo cả thể	Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong hoặc bệnh tật	42
O2-ICU	RCT đa trung tâm n = 400	ICU tổng hợp; nằm ICU dự kiến > 2 ngày; ≥ 2 tiêu chí SIRS	Mức tiêu oxy hóa: PaO2 8 - 12kPa so với 14 - 18kPa (60 - 90) so với (105 - 135mmHg)	Không có sự khác biệt về điểm SOFA; hạn chế: PaO2 < mục tiêu trong nhóm "oxy hóa bình thường cao"	43
LOCO2	RCT đa trung tâm N = 205	ARDS	"bảo tồn" (PaO2 55 - 70mmHg, SpO2 88 - 92%) so với "tự do" (PaO2 90 - 105mmHg, SpO2 ≥ 96%) cho đến ngày thứ 7	Đừng sớm vì tỷ lệ tử vong cao hơn trong nhóm "Bảo tồn" (ngày 28: 34,3 so với 26,5%; ngày 90: 44,4 so với 30,4%); hạn chế: > 50% bệnh nhân có PaO2 > mức ngưỡng trên	63
HOT-ICU	RCT đa trung tâm N = 2.888	ICU tổng hợp; suy hô hấp thiếu oxy cấp	"thấp hơn" (PaO2 ≈ 60 ± 7,5mmHg) so với "cao hơn" (PaO2 ≈ 90 ± 7,5mmHg)	Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong ngày 90	64
LUNG SAFE	Nghiên cứu phân nhóm của nghiên cứu đoàn hệ, tiền cứu, đa trung tâm N = 2.005	ARDS	Sự hiện diện của "tăng oxy máu" (PaO2 > 100mmHg ngày 1), "kéo dài" (ngày 1 và ngày 2) hoặc "quá mức" O2 (FIO2 ≥ 0,6 + PaO2 > 100mmHg)	30% tăng oxy máu ngày 1, 12% "tăng oxy máu kéo dài", 20% "tăng quá mức O2"	65
IMPACT	Hồi cứu đa trung tâm, N = 16.326	Hồi sức tim phổi (CPR); ABG trong vòng 24 giờ	PaO2 < 60 ("thiếu oxy"), 60 - 300 ("oxy máu bình thường"), ≥ 300mmHg ("tăng oxy máu")	PaO2 ≥ 300 mmHg tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể (63 [CI 60 - 66%]) so với oxy bình thường (45 [CI 43 - 48%]) so với thiếu oxy (57 [CI 56 - 59%])	68
HYPER2S	RCT đa trung tâm N = 442	Sốc nhiễm trùng trong vòng 6 giờ đầu tiên; thở máy	FIO2 = 1,0 trong 24 giờ đầu so với "điều trị tiêu chuẩn"	Đừng an toàn sớm cho tỷ lệ tử vong cao hơn với "FIO2 = 1,0" (ngày 28: 43 so với 35%, p = 0,12; ngày 90: 48 so với 42%, p = 0,16); số ngày không thở máy thấp hơn, các tác dụng phụ nghiêm trọng hơn mặc dù SOFA thấp hơn vào ngày thứ 7	75
HYPER2S	Phân tích hậu định của RCT đa trung tâm N = 393	Sốc nhiễm trùng trong vòng 6 giờ đầu dựa theo Sepsis-3; thở máy	FIO2 = 1,0 trong 24 giờ đầu so với "điều trị tiêu chuẩn"	Tỷ lệ tử vong cao hơn với "FIO2 = 1,0" và lactate > 2mmol/L (ngày 28: 57 so với 44%); không ảnh hưởng lactate ≤ 2mmol/L	76
ICU-ROX	Phân tích hậu định của RCT đa trung tâm N = 251	Nhiễm trùng huyết; MV	"Bảo tồn" (FIO2 thấp nhất có thể giữ SpO2 trong khoảng từ 91 đến 97%) so với "Thông thường" (không giới hạn)	Từ ngày 90 "bảo tồn" 36,2 so với "thông thường" 29,2% (p = 0,24); "...ước tính điểm về hiệu quả điều trị luôn ưa thích liệu pháp O2 thông thường..."	77
	Đa trung tâm, hồi cứu N = 1.116	TBI; MV	PaO2 < 10,0kPa (≈ 75mmHg) hoặc 10,0 - 13,3kPa (≈ 75 - 100mmHg) hoặc PaO2 > 13,3kPa (> 100mmHg)	PaO2 > 13,3kPa không liên quan đến kết cục	86
	Hồi cứu đa trung tâm N = 2.894	MV; 19% AIS, 32% SAB, 49% ICB	PaO2 < 60, 60 - 300 hoặc ≥ 300mmHg	PaO2 ≥ 300 mmHg tử vong trong bệnh viện 57 so với 46; 47% (p < 0,001)	87



**Bảng 1 Các đặc điểm chính của các nghiên cứu được thảo luận trong bài viết (tiếp theo)**

Tên NC	Thiết kế/cỡ mẫu (N)	Thiết lập	Thông số oxy hóa	Phát hiện chính	Số TLTK
	Hồi cứu đa trung tâm N = 432	SAB; MV	TWA PaO <sub>2</sub> 24 giờ: "thấp"; "trung bình"; "cao" (< 97,5; 97,5 – 150; > 150mmHg)	TWA-PaO <sub>2</sub> : số 118 (IQR 90 - 155) so với không số 137 (IQR 104 - 167) mmHg (p < 0.01); phân tích đa biến không thấy mối liên quan giữa TWA-PaO <sub>2</sub> và kết cục	91
SO <sub>2</sub> S	RCT đa trung tâm N = 7.635	AIS	Liên tục (2 - 3L/phút) so với O <sub>2</sub> mũi về đêm so với chứng	Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong và kết cục thần kinh	92
	Hồi cứu đa trung tâm N = 24.148	TBI; MV	PaO <sub>2</sub> 50mmHg tăng dần; tăng oxy PaO <sub>2</sub> > 300mmHg	Không có mối quan hệ giữa PaO <sub>2</sub> và tỷ lệ tử vong ngoại trừ PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg và GCS > 12	93
	Hồi cứu đa trung tâm N = 3.699	TBI; MV	PaO <sub>2</sub> < 60; 60 – 300 so với PaO <sub>2</sub> ≥ 300mmHg	Không liên quan PaO <sub>2</sub> ≥ 300mmHg so với GOSE < 5 khi 6 tháng	95
	Hồi cứu một trung tâm N = 688	ED; MV, oxy máu bình thường (PaO <sub>2</sub> 60 - 120 mmHg) vào ngày 1 ICU	Thiếu oxy; oxy bình thường; tăng oxy (PaO <sub>2</sub> < 60; 60 – 120; >120mmHg)	Tăng oxy máu hiện diện trong 43%; tử vong 29,7 so với 19,4 (oxy bình thường) và 13,2 (thiếu oxy)% (p = 0,021 so với oxy bình thường)	109
	Hồi cứu đa trung tâm N = 3,464	Đa chấn thương; ICU trong vòng 24 giờ	Số giờ bệnh nhân có SpO <sub>2</sub> 90 – 96% ("oxy bình thường") so với > 96 ("tăng oxy"); tăng oxy máu khi tăng dần 10% FIO <sub>2</sub> cho đến ngày 3 và ngày 4 - 7	Tăng nguy cơ tử vong với FIO <sub>2</sub> cao hơn trong quá trình tăng oxy máu	114
IMPACT	Phân tích hậu định hồi cứu đa trung tâm N = 4,459	CPR; ABG trong vòng 24 giờ	PaO <sub>2</sub> cao nhất 24 giờ ICU	Tăng PaO <sub>2</sub> 100mmHg tăng 24% nguy cơ tử vong (OR 1,24 [CI 1,18 – 1,31])	121
	Tiền cứu đa trung tâm N =280	CPR; điều trị hạ thân nhiệt	PaO <sub>2</sub> > 300mmHg 1 hoặc 6 giờ sau ROSC	Tăng nguy cơ kết cục thần kinh kém 3% (OR 1,03 [CI 1,02 – 1,05]) trong mỗi 1 giờ tăng oxy máu	124
	Hồi cứu đa trung tâm N = 12.108	CPR; điều trị hạ thân nhiệt	PaO <sub>2</sub> ≥ 300mmHg trong vòng 24 giờ	PaO <sub>2</sub> ≥ 300 mmHg từ vòng 59 (CI: 56 - 61)% so với 47 (CI 45 - 50)% (60 – 300mmHg); 58 (CI 57 - 58)% (< 60mmHg)	125
FINNRESUS CI	Tiền cứu đa trung tâm N = 409	CPR ngoài bệnh viện	PaO <sub>2</sub> < 75 ("thấp"); 75 – 150 ("vừa"); 150 – 225 ("trung bình"); PaO <sub>2</sub> >225mmHg ("cao")	Không có mối liên quan giữa tăng oxy máu và kết cục thần kinh	126
TTM	Phân tích hậu định của RCT đa trung tâm N =869	CPR ngoài bệnh viện; điều trị hạ thân nhiệt	PaO <sub>2</sub> , TWA PaO <sub>2</sub> 37 giờ sau ROSC; PaO <sub>2</sub> > 40kPa (PaO <sub>2</sub> > 300 mmHg), 8 ≤ PaO <sub>2</sub> ≤ 40 (60 ≤ PaO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg), PaO <sub>2</sub> < 8kPa (PaO <sub>2</sub> < 60mmHg)	Không có mối liên hệ nào với kết cục thần kinh 6 tháng	129
	Phân tích tổng hợp/7 RCT N = 429	CPR	Mức tiêu O <sub>2</sub> "cao hơn" ("tự do") so với "thấp hơn" ("bảo tồn")	Tỷ lệ tử vong 50% "tự do" so với 41% "bảo tồn", p = 0,04	130
ICU-ROX	Phân tích hậu định của RCT đa trung tâm N = 166	"Nghỉ ngơi bệnh não thiếu máu cục bộ do thiếu oxy", MV	"bảo tồn" (FIO <sub>2</sub> thấp nhất có thể 91 ≤ SpO <sub>2</sub> < 97%) so với "thông thường" (không giới hạn)	Ngày 180: tỷ lệ tử vong 43% "bảo tồn" so với 59% "thông thường" (p = 0,15); "kết quả thần kinh không thuận lợi" 55% "bảo tồn" so với 68% "thông thường" (p = 0,15)	134
DETOX-SWEDEHEART	RCT đa trung tâm N = 6629	AMI	O <sub>2</sub> 6L/phút 6-12 giờ	Không ảnh hưởng đến kết cục 1 năm	138
Oxygen Therapy in ACS	Bất chèo đa trung tâm RCT N = 40,872	ACS	O <sub>2</sub> 6 - 8L/phút so với SpO <sub>2</sub> 90 – 95%	Không ảnh hưởng đến tử vong ngày 30	140

Bảng 1 Các đặc điểm chính của các nghiên cứu được thảo luận trong bài viết (tiếp theo)					
Tên NC	Thiết kế/cỡ mẫu (N)	Thiết lập	Thông số oxy hóa	Phát hiện chính	Số TLTK
PROXI	RCT đa trung tâm N = 1.386	Phẫu thuật nội soi chương trình/cấp cứu	FIO <sub>2</sub> 0,8 so với 0,3 cho đến 2 giờ sau phẫu thuật	FIO <sub>2</sub> 0,8 19,1% so với FIO <sub>2</sub> 0,3 20,1% SSI (p = 0,64)	143
Supplemental Oxygen in Colorectal Surgery	Tiền cứu đơn trung tâm N = 5.749	Phẫu thuật ruột lớn > 2 giờ	FIO <sub>2</sub> = 0,8 so với 0,3 mỗi 2 tuần nghiên cứu can thiệp xen kẽ	SSI 30 ngày FIO <sub>2</sub> = 0,8 10,8 so với 11,0% (p = 0,85)	144
Intraoperative Inspiratory Oxygen Fraction and Postoperative Respiratory Complications	Hồi cứu đa trung tâm N = 79.322	Phẫu thuật tổng quát	Từ phân vị FIO <sub>2</sub> 0,31, 0,41, 0,52, 0,79	FIO <sub>2</sub> liên quan phụ thuộc liều so với "các biến chứng hô hấp chính cấu thành" ngày thứ 7 và so với tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 30	151
	Phân tích tổng hợp của WHO/12 RCT N = 5.976	Phẫu thuật tổng quát	FIO <sub>2</sub> 0,8 so với 0,30 – 0,35	FIO <sub>2</sub> = 0,8 giảm nguy cơ SSI so với 0,30 – 0,35 (OR 0,80 [CI 0,64 – 0,99], p = 0,043); chỉ gây mê toàn thân với đặt nội khí quản	153
	Trung tâm đơn RCT N = 210	Phẫu thuật viêm ruột thừa hở	FIO <sub>2</sub> = 0,8 so với 0,30 cho đến 2 giờ sau phẫu thuật	FIO <sub>2</sub> = 0,8 SSI 5,6 so với 13,6% (p = 0,04); thời gian nằm viện 2,51 so với 2,92 (p = 0,01)	156
Cochrane Perioperative Oxygen Review	Phân tích tổng hợp/10 RCT N = 1.458	Phẫu thuật tổng quát	FIO <sub>2</sub> "cao hơn" so với "thấp hơn"	Nguy cơ biến cố bất lợi nghiêm trọng "chứng cứ rất thấp" FIO <sub>2</sub> "cao hơn" so với "thấp hơn"	157
	Phân tích tổng hợp/12 thử nghiệm N = 28.984	Tổng ICU tổng quát; MV	FIO <sub>2</sub> "thấp" so với "cao" (theo định nghĩa của tác giả)	FIO <sub>2</sub> "cao"; không ảnh hưởng đến viêm phổi, ARDS, thời gian MV; FIO <sub>2</sub> ≥ 0,8 tăng nguy cơ: xẹp phổi	158

ABG Khí máu động mạch; ACS hội chứng vành cấp; AIS đột quy thiếu máu cục bộ cấp tính; AMI nhồi máu cơ tim cấp; CI khoảng tin cậy; CPR hồi sức tim phổi; d ngày; ED khoa cấp cứu; GCS điểm hôn mê Glasgow; GOS Thang điểm Glasgow; GOSE Thang kết quả Glasgow được mở rộng; ICU đơn vị chăm sóc đặc biệt; IQR khoảng tứ phân vị; ICB chảy máu nội sọ; mo tháng; MV thở máy; OR tỷ số chênh; PPI thuốc ức chế bơm proton; RBC khối hồng cầu; RCT thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng; ROSC khởi phục lại tuần hoàn tự nhiên; SAB chảy máu dưới nhện; SIRS hội chứng phản ứng viêm toàn thân; SpO<sub>2</sub> độ bão hòa oxy; SOFA Đánh giá suy tạng tuần tự; SSI nhiễm trùng vết mổ; STEMI Nhồi máu cơ tim ST chênh lên; TBI chấn thương sọ não; TWA trung bình trọng số theo thời gian; VAP Viêm phổi liên quan thở máy.

Tập tin bổ sung 1. Các đặc điểm chính của các nghiên cứu được thảo luận trong bài viết. ABG Khí máu động mạch; ACS hội chứng vành cấp; AIS đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính; AMI nhồi máu cơ tim cấp; CI khoảng tin cậy; CPR hồi sức tim phổi; d ngày; ED khoa cấp cứu; GCS điểm hôn mê Glasgow; GOS Thang điểm Glasgow; GOSE Thang kết quả Glasgow được mở rộng; ICU đơn vị chăm sóc đặc biệt; IQR khoảng tứ phân vị; ICB chảy máu nội sọ; mo tháng; MV thở máy; OR tỷ số chênh lệch; PPI thuốc ức chế bơm proton; RBC khối hồng cầu; RCT thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng; ROSC khôi phục lại tuần hoàn tự nhiên; SAB chảy máu dưới nhện; SIRS hội chứng phản ứng viêm toàn thân; SpO2 độ bão hòa oxy; SOFA Đánh giá suy tạng tuần tự; SSI nhiễm trùng vết mổ; STEMI Nhồi máu cơ tim ST chênh lên; TBI chấn thương sọ não; TWA trung bình theo thời gian; VAP Viêm phổi liên quan thở máy.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO** (Xin xem tài liệu gốc)