

Intensive Care Med (2023) 49:727–759
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL



ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies

Giacomo Grasselli^{1,2*}, Carolyn S. Calfee³, Luigi Camporota^{4,5}, Daniele Poole⁶, Marcelo B. P. Amato⁷, Massimo Antonelli^{8,9}, Yaseen M. Arabi^{10,11,12}, Francesca Baroncelli¹³, Jeremy R. Beitler¹⁴, Giacomo Bellani^{15,16}, Geoff Bellingan¹⁷, Bronagh Blackwood¹⁸, Lieuwe D. J. Bos¹⁹, Laurent Brochard^{20,21}, Daniel Brodie²², Karen E. A. Burns^{21,23,24,25}, Alain Combes^{26,27}, Sonia D'Arrigo⁸, Daniel De Backer²⁸, Alexandre Demoule^{29,30}, Sharon Einav³¹, Eddy Fan²¹, Niall D. Ferguson^{32,33}, Jean-Pierre Frat^{34,35}, Luciano Gattinoni³⁶, Claude Guérin^{37,38}, Margaret S. Herridge³⁹, Carol Hodgson^{40,41}, Catherine L. Hough⁴², Samir Jaber⁴³, Nicole P. Juffermans⁴⁴, Christian Karagiannidis⁴⁵, Jozef Kesecioglu⁴⁶, Arthur Kwizera⁴⁷, John G. Laffey^{48,49}, Jordi Mancebo⁵⁰, Michael A. Matthay⁵¹, Daniel F. McAuley^{18,52}, Alain Mercat⁵³, Nuala J. Meyer⁵⁴, Marc Moss⁵⁵, Laveena Munshi⁵⁶, Sheila N. Myatra⁵⁷, Michelle Ng Gong^{58,59}, Laurent Papazian^{60,61}, Bhakti K. Patel⁶², Mariangela Pellegrini⁶³, Anders Perner⁶⁴, Antonio Pesenti^{1,2}, Lise Piquilloud⁶⁵, Haibo Qiu⁶⁶, Marco V. Ranieri^{67,68}, Elisabeth Riviello⁶⁹, Arthur S. Slutsky^{21,24}, Renee D. Stapleton⁷⁰, Charlotte Summers⁷¹, Taylor B. Thompson⁷², Carmen S. Valente Barbas^{73,74}, Jesús Villar^{24,75,76}, Lorraine B. Ware⁷⁷, Björn Weiss⁷⁸, Fernando G. Zampieri^{79,80}, Elie Azoulay⁸¹ and Maurizio Cecconi^{82,83} on behalf of the European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS

Hướng dẫn ESICM về hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính: định nghĩa, kiểu hình và chiến lược hỗ trợ hô hấp

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

Tóm tắt

Mục đích của các hướng dẫn này là cập nhật hướng dẫn thực hành lâm sàng (clinical practice guideline, CPG) năm 2017 của Hiệp hội Y học Chăm sóc Chuyên sâu Châu Âu (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM). Phạm vi của CPG này được giới hạn ở bệnh nhân trưởng thành và các chiến lược hỗ trợ hô hấp không dùng thuốc trên các khía cạnh

khác nhau của hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính (acute respiratory distress syndrome, ARDS), bao gồm cả ARDS do bệnh vi-rút corona 2019 (COVID-19). Những hướng dẫn này được xây dựng bởi một hội đồng quốc tế gồm các chuyên gia lâm sàng, một nhà phương pháp học và đại diện của bệnh nhân thay mặt cho ESICM. Quá trình xem xét được tiến hành tuân thủ các đề xuất tuyên bố Mục báo cáo ưu tiên cho Đánh giá hệ thống và Phân tích tổng hợp

(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA). Chúng tôi đã theo dõi Phương pháp Phân loại Đánh giá Đề xuất, Phát triển, và Đánh giá (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE) để đánh giá mức độ chắc chắn của bằng chứng và các khuyến cáo về cấp độ cũng như chất lượng báo cáo của từng nghiên cứu dựa trên hướng dẫn mạng lưới EQUATOR (Nâng cao Chất lượng và Tính minh bạch của Nghiên cứu Sức khỏe, Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research). CPG đã giải quyết 21 câu hỏi và đưa ra 21 khuyến cáo về các lĩnh vực sau: (1) định nghĩa; (2) xác định kiểu hình và các chiến lược hỗ trợ hô hấp bao gồm (3) thở oxy qua ống thông mũi lưu lượng cao (HFNO); (4) thông khí không xâm nhập (NIV); (5) cài đặt thể tích khí lưu thông; (6) áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) và thủ thuật huy động phổi (RM); (7) tư thế nằm sấp; (8) ức chế thần kinh cơ, và (9) hỗ trợ sự sống ngoài cơ thể (ECLS). Ngoài ra, CPG bao gồm ý kiến chuyên gia về thực hành lâm sàng và xác định các lĩnh vực nghiên cứu trong tương lai.

Giới thiệu

Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính (ARDS) là thuật ngữ được áp dụng cho một loạt các tình trạng với các nguyên nhân khác nhau có chung các đặc điểm bệnh lý lâm sàng bao gồm: (1) tăng tính thấm của màng phế nang-mao mạch, dẫn đến phù nề viêm; (2) tăng mô phổi không được sục khí dẫn đến độ đàn hồi của phổi cao hơn (độ giãn nở thấp hơn); và (3) tăng hỗn hợp tĩnh mạch và khoảng chết, dẫn đến thiếu oxy máu và tăng CO₂ máu [1]. Trong 55 năm qua, các định nghĩa ARDS chủ yếu tập trung vào hình ảnh X quang của hội chứng và mức độ nghiêm trọng của khiếm khuyết oxygen hóa (ví dụ: tỷ lệ PaO₂/FiO₂), phản ánh cả mô tả ban đầu của hội chứng [2] và sự hiểu biết khái niệm của nó [1]. Định nghĩa hiện tại, định nghĩa của Berlin [3], ngụ ý rằng tại thời điểm chẩn đoán, bệnh nhân nhận được ít nhất 5 cmH₂O áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP). Chính thức, bệnh nhân không nhận được áp lực dương do

đó không thể được coi là bị ARDS. Tuy nhiên, rất nhiều bệnh nhân mắc AHRF, đặc biệt là khi viêm phổi do vi khuẩn hoặc virus hoặc trong trường hợp sốc nhiễm trùng, mắc cùng một bệnh và do đó cũng được xem xét trong hướng dẫn này.

ARDS chiếm ~ 10% số ca nhập viện vào đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) và 23% bệnh nhân thở máy, với tỷ lệ tử vong lên tới 45% ở loại nặng [4]. Việc công nhận rằng bệnh nhân mắc ARDS dễ bị tổn thương phổi thêm do thở máy (tổn thương phổi do máy thở, ventilator-induced lung injury, VILI) [5] đã dẫn đến các chiến lược bảo vệ phổi được thiết kế để giảm tổng ứng suất (stress) (áp lực xuyên phổi) và biến dạng (strain) (tỷ lệ giữa thể tích khí lưu thông và dung tích cận chức năng) trên mô phổi được sục khí [6]. Những chiến lược này bao gồm giảm thể tích khí lưu thông và áp lực cao nguyên để bảo vệ “phổi em bé” [7]; việc sử dụng PEEP và thủ thuật huy động phổi (recruitment maneuvers, RM) để giảm lượng phổi không được sục khí; và thông khí ở tư thế nằm sấp để tăng tính đồng nhất của phổi, cải thiện tỷ lệ thông khí/tưới máu và sự phù hợp về hình dạng phổi/thành ngực, giảm ứng suất và biến dạng, đồng thời giảm nguy cơ VILI [8]. Thông khí ở tư thế nằm sấp giúp cải thiện kết quả ở bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng [9, 10].

Đồng thời, các bác sĩ lâm sàng và các nhà điều tra cũng đã tìm cách tránh hoàn toàn việc thở máy xâm lấn cho những bệnh nhân bị suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính sớm (AHRF) bằng cách sử dụng các phương thức hỗ trợ hô hấp không xâm lấn (ví dụ: thở máy không xâm lấn, oxy mũi lưu lượng cao). Các liệu pháp này tìm cách cải thiện quá trình oxygen hóa và giải phóng cơ hô hấp, do đó làm giảm nỗ lực hít vào và nguy cơ tổn thương phổi do bệnh nhân tự gây ra (patient-self-inflicted lung injury, P-SILI) [11], đồng thời cho phép điều trị căn bệnh tiềm ẩn có thời gian mà không cần dùng thuốc an thần và đặt nội khí quản. Đối với bệnh nhân nặng hơn, VILI [5] về mặt lý thuyết có thể được giảm thiểu bằng các kỹ thuật hỗ trợ ngoài cơ thể cho phép oxygen hóa và/hoặc loại bỏ carbon dioxide một phần hoặc toàn bộ và giảm

đáng kể công suất cơ học của máy thở [12].

Mục đích của các hướng dẫn này là xem xét và tóm tắt các tài liệu được xuất bản kể từ hướng dẫn thực hành lâm sàng (CPG) cuối cùng của Hiệp hội Y học Chăm sóc Chuyên sâu Châu Âu (ESICM) [13] trên các khía cạnh khác nhau của ARDS và AHRF, bao gồm cả ARDS do bệnh coronavirus 2019 (COVID-19) trong ICU. Phạm vi của CPG này được giới hạn ở bệnh nhân trưởng thành và các chiến lược hỗ trợ hô hấp không dùng thuốc (ngoại trừ thuốc chẹn thần kinh cơ, là thuốc hỗ trợ cho thở máy). Tài liệu kết hợp đánh giá nghiêm ngặt về mặt phương pháp của các nghiên cứu lâm sàng với ý kiến chuyên gia về quản lý hô hấp của bệnh nhân. Công việc này không bao gồm phân tích hiệu quả chi phí.

Phương pháp

Thành phần chủ đề và bảng kiểm soát

Những hướng dẫn này được xây dựng bởi một nhóm chuyên gia quốc tế thay mặt cho ESICM và đề cập đến ba chủ đề lớn trong ARDS: (1) định nghĩa; (2) kiểu hình và (3) chiến lược hỗ trợ hô hấp. Ủy ban điều hành ESICM đã chọn ba lĩnh vực chủ đề này và đề cử ba chủ tịch (CC, LC, GG) và một nhà phương pháp luận (DP), người đã sắp xếp các hướng dẫn thành chín lĩnh vực điều tra: (1) định nghĩa; (2) kiểu hình; (3) oxy ống thông mũi lưu lượng cao (HFNO); (4) thông khí không xâm nhập (NIV); (5) cài đặt thể tích khí lưu thông; (6) PEEP và RM phổi; (7) tư thế nằm sấp; (8) ức chế thần kinh cơ, và (9) hỗ trợ sự sống ngoài cơ thể (ECLS). Mỗi Lĩnh vực được chỉ định cho một nhóm chuyên gia trong hội đồng và mỗi Lĩnh vực được điều phối bởi một “chủ tịch Lĩnh vực”. Những người tham gia hội thảo được mời tham gia một hoặc nhiều nhóm làm việc dựa trên chuyên môn khoa học, đại diện địa lý và sự quan tâm của họ. Hai nhà phương pháp bổ sung và tám đại diện bệnh nhân đã hoàn thành bảng hướng dẫn.

Lựa chọn câu hỏi nghiên cứu và tìm kiếm tài liệu

Các thành viên của mỗi lĩnh vực đặt câu hỏi theo định dạng Bệnh nhân hoặc Dân số-Can thiệp-So sánh-Kết quả (Population-Intervention-Comparison-Outcome, PICO). Mỗi câu hỏi của PICO đã được thảo luận và thống nhất với các chủ tịch hướng dẫn, các nhà phương pháp luận và hội thảo rộng hơn. Đối với mỗi PICO, một tìm kiếm tài liệu có hệ thống chuyên dụng đã được thực hiện bằng công cụ tìm kiếm PubMed. Đối với Lĩnh vực Định nghĩa 1, việc xem xét tài liệu có hệ thống đã không được thực hiện và chỉ có một cuộc thảo luận được thực hiện bởi các thành viên về định nghĩa ARDS. Tuy nhiên, Lĩnh vực Kiểu hình 2 đã tiến hành đánh giá có hệ thống tài liệu, tóm tắt bằng chứng mà không thực hiện bất kỳ phân loại bằng chứng nào. Hầu hết các nghiên cứu trong lĩnh vực này tập trung vào tiên lượng ở các kiểu hình phụ khác nhau. Một số người khác, điều tra hiệu quả của sự can thiệp vào các kiểu hình phụ, nhằm mục đích tạo ra các giả thuyết sẽ được xác minh trong các thử nghiệm trong tương lai hơn là cung cấp bằng chứng hỗ trợ các phương pháp điều trị. Đối với cả Lĩnh vực 1 và 2, chúng tôi ưa thích cách tiếp cận tương tự hơn là các bài đánh giá Xếp loại Đề xuất, Đánh giá, Phát triển và Đánh giá (GRADE) có hệ thống.

Sau khi tìm kiếm tài liệu, các cặp nhà phê bình từ mỗi lĩnh vực đã xem xét các tiêu đề một cách độc lập và chọn danh sách cuối cùng của các nghiên cứu toàn văn để đưa vào phân tích tổng hợp. Các nhà phương pháp đã thực hiện trích xuất dữ liệu, tổng hợp và nguy cơ đánh giá sai lệch cho các nghiên cứu riêng lẻ. Chi tiết về quy trình phân tích tổng hợp được cung cấp trong Phương pháp bổ sung.

Xây dựng các khuyến cáo và phương pháp thống nhất

Sau khi xem xét kết quả tìm kiếm tài liệu và phân tích tổng hợp, các thành viên của mỗi lĩnh vực đã đưa ra các tuyên bố (khuyến cáo) liên quan đến từng PICO/câu hỏi tương tự. Các khuyến cáo dựa trên sự tích hợp của ba tiêu chí chính: (1) tính chắc chắn của bằng chứng (như được cung cấp bởi đánh giá

phương pháp luận); (2) Phương pháp GRADE [8], và (3) ý kiến chuyên gia. Các khuyến cáo được đề xuất cùng với các tóm tắt bằng chứng tương ứng đã được trình bày và thảo luận trong bốn cuộc họp trực tuyến toàn hội đồng bao gồm các đại diện của bệnh nhân. Các cuộc họp này được ghi lại cho các thành viên không thể tham dự và để báo cáo chính xác về cuộc thảo luận nhóm. Sau mỗi cuộc họp toàn hội đồng, các khuyến cáo đã được sửa đổi dựa trên phản hồi nhận được. Các khuyến cáo cuối cùng sau đó được gửi đến từng thành viên hội đồng để bỏ phiếu trực tuyến ẩn danh. Các khuyến cáo mạnh được gọi là “các khuyến cáo” và các khuyến cáo yếu được gọi là “các đề xuất”. Việc phê duyệt một khuyến cáo cần có ít nhất 80% hội đồng đồng ý. Các đề xuất có ít hơn 80% sự đồng ý đã được điều chỉnh lại và bỏ phiếu lại cho đến khi đạt được > 80% sự chấp thuận cho tất cả.

Lĩnh vực 1: Định nghĩa ARDS

ARDS được mô tả lần đầu tiên vào năm 1967 bởi Ashbaugh và đồng nghiệp ở 12 bệnh nhân mới khởi phát thiếu oxy kháng trị với oxy bổ sung, thâm nhiễm hai bên trên X quang ngực và giảm độ giãn nở của hệ hô hấp. Viêm, phù nề và màng hyaline hiện diện đồng đều trong phổi của những người không sống sót [2]. Sau đó, chẩn đoán ARDS đã phát triển từ nhận dạng mẫu không chính thức sang các định nghĩa lâm sàng chính thức. Điểm Tồn thương Phổi, được đề xuất vào năm 1988 [14] đã được thay thế vào năm 1994 bởi định nghĩa của Hội nghị Đồng thuận Mỹ-Âu (AECC) [15], và được cập nhật thêm bởi một quy trình do ESICM tài trợ dẫn đến 'Định nghĩa Berlin' năm 2012 [1, 3]. Là một phần của Nguyên tắc điều trị ESICM ARDS năm 2023 này, các chuyên gia từ Lĩnh vực định nghĩa được giao nhiệm vụ nêu bật các vấn đề cần được giải quyết trong các lần sửa đổi tiếp theo, dựa trên kiến thức tích lũy được trong thập kỷ qua có thể liên quan đến định nghĩa ARDS hiện tại.

Hội đồng chuyên gia đã thảo luận về việc mở rộng phạm vi định nghĩa của ARDS cũng như những ưu và nhược điểm của việc mở rộng này. Chủ đề này cũng quan trọng đối với việc áp dụng định nghĩa

trong các cơ sở nghèo tài nguyên [16]. Ví dụ, việc sử dụng HFNO đã tăng lên trong thập kỷ qua, đặc biệt là trong đại dịch COVID-19. Những người đề xuất cho rằng định nghĩa ARDS nên được sửa đổi để cho phép bệnh nhân sử dụng HFNO đủ điều kiện đáp ứng tiêu chí oxygen hóa mặc dù họ không được thở máy với PEEP ≥ 5 cmH₂O (theo yêu cầu của định nghĩa Berlin). Cách tiếp cận này có giá trị đối với nhiều bệnh nhân bị thiếu oxy máu nghiêm trọng, những người được điều trị bằng lưu lượng cao và FiO₂ cao trên HFNO [17]. Một số người đề xuất đi xa hơn khi lập luận rằng yêu cầu về PEEP nên được loại bỏ bất kể sử dụng thiết bị cung cấp oxy nào, để cho phép chẩn đoán ARDS ở những địa điểm không có khả năng tiếp cận nhất quán với HFNO hoặc thông khí. Những người phản đối lập luận rằng phương pháp này có thể làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh ở những bệnh nhân được dán nhãn là ARDS, vì nó cũng sẽ thu hút những bệnh nhân có tiên lượng tốt hơn [18] hoặc ảnh hưởng đến việc so sánh giữa các nhóm. Tương tự, thập kỷ vừa qua cũng chứng kiến tỷ lệ SpO₂/FiO₂ (S/F) được sử dụng nhiều hơn thay vì tỷ lệ PaO₂/FiO₂ (P/F) như một thước đo mức độ thiếu oxy trong máu [19, 20]. Những người ủng hộ lập luận rằng tỷ lệ S/F ít xâm lấn hơn và sẵn có hơn, ghi nhận việc sử dụng nó trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát (RCT) hiện tại [21]. Tuy nhiên, lập luận ngược lại là có sự không chính xác trong phép đo SpO₂, đặc biệt ở những bệnh nhân có da sẫm màu hơn và những người bị sốc và/hoặc tưới máu ở đầu xa kém. Ngoài ra, nhiều bệnh nhân được điều trị để giữ SpO₂ của họ vượt quá 97%, dẫn đến tỷ lệ S/F không chính xác [22]. Cuối cùng, việc đưa vào tiêu chí chụp X quang ngực vẫn là một câu hỏi do độ tin cậy từ trung bình đến kém của nó [23, 24] và khả dụng hạn chế trong một số bối cảnh. Một RCT gần đây đã không chứng minh được bất kỳ sự cải thiện nào trong việc diễn giải X-quang ngực sau một bài tập huấn luyện chụp X-quang ARDS tiêu chuẩn [25]. Các cách tiếp cận khác đối với chụp X quang trong ARDS đã được tranh luận trong thập kỷ qua bao gồm việc loại bỏ hoàn toàn tiêu chí chụp X quang; cho phép các vết mờ một bên đáp ứng các tiêu chí ARDS,

như chăm sóc tích cực ở trẻ em đã thực hiện [26]; yêu cầu chụp cắt lớp vi tính (CT) để đáp ứng định nghĩa đầy đủ (chính xác hơn nhưng ít khả dụng hơn ngay cả ở các trung tâm đại học); và cho phép siêu âm phổi (sẵn có hơn nhưng các đặc điểm hoạt động ít được biết đến hơn và cần được đào tạo về thu thập hình ảnh) để đáp ứng các tiêu chí định nghĩa.

Hội thảo cũng thảo luận về khung thời gian tối thiểu mà bệnh nhân phải tiếp tục đáp ứng các tiêu chí cho ARDS. Các chuyên gia đồng ý rằng ARDS không phải là một hiện tượng nhất thời, mà thay vào đó là một hội chứng cần nhiều ngày hoặc nhiều tuần để giải quyết. Tỷ lệ ARDS cải thiện nhanh chóng ($P/F > 300$ hoặc rút ống trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi chẩn đoán) trong sáu thử nghiệm ARDS Network là $> 10\%$ và tăng theo thời gian [27]. Nếu các đối tượng trong thử nghiệm có nguy cơ rất thấp về tình trạng mà can thiệp được cho là có thể ngăn ngừa (ví dụ: VILI), thử nghiệm sẽ không xác minh giá trị của can thiệp. Những dữ liệu này đặt ra câu hỏi về tiêu chuẩn chẩn đoán phải có trong bao lâu trước khi bệnh nhân có thể được chẩn đoán mắc ARDS. Các chuyên gia đồng ý rằng một số khoảng thời gian ổn định và ổn định tối thiểu trước khi chẩn đoán ARDS có thể phù hợp; tuy nhiên, độ dài của giai đoạn này vẫn chưa chắc chắn. Một thời gian ổn định dài sẽ làm tăng tính đặc hiệu nhưng ngăn cản các can thiệp điều trị sớm. Do quá trình oxygen hóa có thể bị ảnh hưởng bởi các biện pháp can thiệp lâm sàng và cài đặt máy thở, nên các chuyên gia đã cân nhắc liệu có nên đánh giá tình trạng thiếu oxy trong ARDS hay không bằng cách sử dụng các cài đặt máy thở tiêu chuẩn [28, 29] và có thể không mang lại lợi ích lâm sàng bổ sung.

Hội đồng chuyên gia đã ghi nhận sự mất kết nối giữa mô hình khái niệm của ARDS—một loại viêm nhiễm cụ thể và phản ứng của vật chủ đối với chấn thương [3]—và việc thiếu các biện pháp đo lường tình trạng viêm nhiễm trong định nghĩa ARDS. Sự ngắt kết nối này là do không đủ dữ liệu về đặc điểm hoạt động hoặc tính khả thi kém của các biện pháp trực tiếp chống viêm phổi hoặc đáp ứng miễn

dịch [1]. Mặc dù một số thành công đã được ghi nhận với việc áp dụng các kiểu hình phụ của ARDS (xem Lĩnh vực 2), vẫn còn nhiều việc phải làm để hài hòa một định nghĩa khả thi về mặt lâm sàng với mô hình sinh lý bệnh khái niệm của ARDS. Đồng thời, hội thảo đã thảo luận xem liệu giá trị tiên đoán đối với tỷ lệ tử vong có phải là thước đo tốt nhất cho định nghĩa ARDS hay không. Độ chính xác chẩn đoán trong ARDS là một thách thức khi không có tiêu chuẩn tham chiếu chung. Công việc trong tương lai trong việc tinh chỉnh định nghĩa ARDS nên xem xét cẩn thận các khía cạnh khác về tính hợp lệ cũng như độ tin cậy [30]. Đồng thời, chúng ta cần các nghiên cứu quan sát tiên cứu mới để phân loại tốt hơn bệnh nhân suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính không do tim, bao gồm ARDS, theo nhiều đặc điểm, bao gồm hình ảnh và dấu ấn sinh học, với mục tiêu phát triển các phương pháp điều trị cá nhân hóa hơn. Cho đến khi có thông tin như vậy, đôi khi các bác sĩ lâm sàng có thể muốn sử dụng hội chứng ô rộng hơn về suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính khi quyết định thực hiện một số chiến lược điều trị nhất định, đặc biệt là những chiến lược không chống lại các cơ chế ARDS cụ thể.

Lĩnh vực 2: Kiểu hình ARDS

Nhóm này chịu trách nhiệm xác định các vấn đề chính liên quan đến kiểu hình trong ARDS, đánh giá tài liệu hiện tại để giải quyết những câu hỏi này và xác định lỗ hổng kiến thức cần giải quyết trong nghiên cứu trong tương lai.

Một tìm kiếm có hệ thống đã được thực hiện để xác định các nghiên cứu đáp ứng các tiêu chí sau: (1) xác định một kiểu hình phụ theo định nghĩa làm việc của chúng tôi (xem bên dưới và như được mô tả trong phần bổ sung); (2) tập trung vào kiểu hình ở bệnh nhân ARDS; (3) dữ liệu con người; (4) bao gồm ≥ 100 bệnh nhân mắc ARDS; (5) bao gồm các kiểu hình phụ thể hiện tính không đồng nhất của hiệu quả điều trị hoặc các kiểu hình phụ thể hiện sự khác biệt trong kết quả điều trị của bệnh nhân. Hai mươi lăm bài báo đã được đưa vào phân tích cuối cùng [31 – 55].

Câu hỏi 2.1: Làm cách nào để xác định kiểu hình phụ ARDS?

Dựa trên các tài liệu hiện có và sự đồng thuận trong nhóm làm việc, các định nghĩa sau đây đã được thiết lập:

- a. Một kiểu hình (phenotype) là một tập hợp các đặc điểm có thể quan sát được trên lâm sàng do sự tương tác giữa kiểu gen và phơi nhiễm môi trường (nghĩa là ARDS là một kiểu hình).
- b. Một nhóm con (subgroup) là một tập hợp con của các bệnh nhân trong một kiểu hình, có thể được xác định bằng cách sử dụng bất kỳ giới hạn nào trong một biến. Ngưỡng này có thể tùy ý và thường thì bệnh nhân chỉ rơi vào một trong hai bên của ngưỡng, dẫn đến việc bệnh nhân chuyển sang phân nhóm (ví dụ: phân loại mức độ nghiêm trọng của PaO₂/FiO₂ của ARDS).
- c. Kiểu hình phụ (sub-phenotype) là một nhóm phụ riêng biệt (của bệnh nhân ARDS) có thể được phân biệt một cách đáng tin cậy với các nhóm phụ khác dựa trên một tập hợp hoặc mẫu các thuộc tính có thể quan sát hoặc đo lường được. Phân biệt đối xử thường dựa trên đánh giá dựa trên dữ liệu về mô tả đa chiều của các đặc điểm. Các kiểu hình phụ cũng nên được tái sản xuất trong các quần thể khác nhau.
- d. Một kiểu nội hình (endotype) là một kiểu hình phụ với cơ chế sinh lý hoặc chức năng riêng biệt, tốt nhất là phản ứng khác với một liệu pháp nhắm mục tiêu.

Câu hỏi 2.2: Làm cách nào để chúng tôi xác định hoặc vận hành một kiểu hình phụ ARDS?

Việc phân loại chính xác kiểu hình phụ là rất quan trọng như được minh họa bằng kết quả của thử nghiệm LIVE [38]. Thử nghiệm đã chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân để sử dụng phương pháp thông khí bảo vệ phổi tiêu chuẩn hoặc chiến lược điều trị được cá nhân hóa dựa trên kiểu hình phụ X quang (bệnh lý khu trú hoặc lan tỏa trên phim X quang ngực). Nhìn chung, không có lợi ích gì đối với chiến lược điều trị cá nhân hóa; tuy nhiên, việc phân loại sai các kiểu

hình phụ dẫn đến các chiến lược điều trị sai lệch là phổ biến và kết quả là “dương tính” khi loại trừ những bệnh nhân bị phân loại sai. Việc phân loại kiểu hình phụ trong các nghiên cứu tiến cứu có thể yêu cầu: (1) thử nghiệm tại chỗ, thời gian thực và cho kết quả nhanh chóng, và (2) sự độc lập của người vận hành.

Câu hỏi 2.3: Đây là bằng chứng cho sự không đồng nhất về hiệu quả điều trị (làm giàu dự đoán) giữa các kiểu hình phụ?

Kiểu hình phụ có làm thay đổi phản ứng của bệnh nhân đối với can thiệp chống viêm trong ARDS không? Trong một phân tích thứ cấp của thử nghiệm HARP-2 [35], những bệnh nhân có kiểu hình phụ viêm quá mức dường như được hưởng lợi từ simvastatin, mặc dù thuật ngữ tương tác cho tính không đồng nhất của hiệu quả điều trị không có ý nghĩa thống kê. Trong một phân tích thứ cấp của thử nghiệm SAILS [36], không xác định được sự không đồng nhất về hiệu quả điều trị đối với các kiểu hình phụ giảm viêm và tăng viêm và điều trị bằng rosuvastatin. Trong một phân tích lại theo nhóm của thử nghiệm SAILS, 4 kiểu hình phụ đã được mô tả trong đó một nhóm (n = 66) được xác định bởi lượng tiểu cầu cao và creatinine thấp dường như được hưởng lợi từ rosuvastatin; tuy nhiên, những kiểu hình phụ này đã không được sao chép trong các quần thể khác [43].

Kiểu hình phụ có làm thay đổi phản ứng của bệnh nhân đối với các can thiệp PEEP trong ARDS không? Một phân tích thứ cấp của thử nghiệm ALVEOLI [31] đã xác định sự không đồng nhất về hiệu quả điều trị giữa các kiểu hình phụ giảm viêm và tăng viêm và chiến lược PEEP được áp dụng (bảng PEEP/FiO₂ cao hơn so với thấp hơn). Một phân tích thứ cấp của nghiên cứu quan sát LUNG-SAFE [54] đã xác định một mô hình tương tự, trong đó những bệnh nhân có kiểu hình phụ viêm quá mức dường như được hưởng lợi từ PEEP cao hơn, trái ngược với kiểu hình phụ giảm viêm. Trong thử nghiệm LIVE được mô tả ở trên, PEEP được cá nhân

hóa và chiến lược tư thế nằm sấp dựa trên kiểu hình phụ X quang lan tỏa và khu trú đã giúp giảm tỷ lệ tử vong trong 90 ngày, khi chỉ xem xét các bệnh nhân được điều trị theo phác đồ [38]. Tuy nhiên, tín hiệu này đã bị pha loãng trong ý định phân tích điều trị do phân loại sai hình thái phổi.

Kiểu hình phụ có làm thay đổi đáp ứng của bệnh nhân đối với các chiến lược truyền dịch trong ARDS không? Một phân tích thứ cấp của FACTT [33] đã xác định tính không đồng nhất của hiệu quả điều trị ở những bệnh nhân có kiểu hình phụ viêm quá mức đường như được hưởng lợi từ chiến lược truyền dịch tự do, trái ngược với kiểu hình phụ giảm viêm.

Câu hỏi 2.4: Kiểu hình phụ liên quan như thế nào đến kết quả của bệnh nhân (làm giàu tiên lượng)?

Tỷ lệ tử vong ngắn hạn (đến ngày 90) được phát hiện là khác nhau giữa các kiểu hình phụ dựa trên các đặc điểm sau (xem Bảng bổ trợ):

- Phản ứng viêm hệ thống được đánh giá bằng protein huyết tương (tỷ lệ tử vong trong tình trạng viêm quá mức cao hơn so với tình trạng giảm viêm) [31, 34];
- Hình thái X-quang phổi (tỷ lệ tử vong ở không khu trú cao hơn khu trú) [38];
- Khả năng được huy động (tỷ lệ tử vong ở những người có thể huy động cao hơn so với những người không được huy động) [44, 56];
- Đặc điểm lâm sàng (tỷ lệ tử vong cao hơn với nhiều suy cơ quan hơn và/hoặc bệnh đi kèm và/hoặc nhiễm toan) [47];
- Những thay đổi theo chiều dọc của các thông số hô hấp (tỷ lệ tử vong trong quỹ đạo đi lên của tỷ lệ thông khí và công suất cơ học cao hơn so với quỹ đạo ổn định) [45]

Câu hỏi 2.5: Các câu hỏi nghiên cứu liên quan đến việc sử dụng kiểu hình phụ cho các thử nghiệm trong tương lai là gì?

Một số câu hỏi nghiên cứu vẫn cần được giải quyết

trong các nghiên cứu trong tương lai, đặc biệt là về: (1) tính ổn định của các kiểu hình phụ theo thời gian, từ giai đoạn trước ARDS cho đến khi phục hồi; (2) liệu các kiểu hình phụ có thể được tái tạo trên các quần thể khác nhau hay không; (3) độ chính xác và độ lặp lại của phân loại kiểu hình phụ nhanh chóng; (4) các con đường sinh lý bệnh thúc đẩy sự phát triển của các kiểu hình phụ; (5) định lượng tỷ lệ tử vong do từng kiểu hình phụ; và (6) liệu chiến lược điều trị chính xác dựa trên các kiểu hình phụ có thể cải thiện kết quả sau khi xuất viện ICU hay không.

Lĩnh vực 3: Oxy mũi lưu lượng cao

Câu hỏi 3.1: Ở những bệnh nhân không thở máy bị suy hô hấp thiếu oxy cấp tính không phải do phù phổi do tim hoặc đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), liệu HFNO (High-flow nasal oxygen therapy) so với liệu pháp oxy thông thường (conventional oxygen therapy, COT) có làm giảm tỷ lệ tử vong hoặc đặt nội khí quản không?

Bối cảnh

Hiệu quả của COT (nghĩa là lưu lượng thấp) được cung cấp qua mặt nạ hoặc ống thông mũi bị hạn chế bởi tốc độ lưu lượng thấp (tức là dưới 15 L/phút) và thiếu độ ẩm của oxy hít vào, có thể dẫn đến bệnh nhân không dung nạp. HFNO được dung nạp tốt và có thể cung cấp oxy được làm ẩm, làm ẩm ở tốc độ dòng chảy lên tới 60 L/phút [57]. Ở tốc độ dòng chảy cao hơn, HFNO có thể cung cấp FiO₂ nhất quán hơn COT, giảm khoảng chết giải phẫu và cung cấp PEEP lên đến 3–5 cmH₂O, tùy thuộc vào tốc độ dòng chảy và kiểu thở [58]. Sau khi công bố thử nghiệm FLORALI vào năm 2015 [59], việc sử dụng HFNO trong suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính đã tăng lên đáng kể, điều này càng được gia tăng trong đại dịch COVID-19.

Tóm tắt bằng chứng

Chúng tôi đã đánh giá việc sử dụng HFNO cho bệnh

nhân mắc AHRF thay vì ARDS, vì nhiều bệnh nhân sẽ không đáp ứng yêu cầu về PEEP từ 5 cmH₂O trở lên theo định nghĩa hiện tại của Berlin. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân tiến triển từ HFNO sang thở máy cuối cùng đều đáp ứng các tiêu chí cho ARDS. Trong đại dịch COVID-19, 93% bệnh nhân được điều trị bằng HFNO tiến tới đặt nội khí quản đáp ứng các tiêu chí cho ARDS theo định nghĩa của Berlin [18]. Do việc sử dụng HFNO ngày càng tăng, đặc biệt là với đại dịch COVID-19, ngày càng có nhiều niềm tin rằng định nghĩa ARDS nên bao gồm những bệnh nhân bị suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính khi dùng HFNO (xem Lĩnh vực 1 ở trên). Do đó, các PICO này và khuyến cáo của chúng nên được áp dụng cho ARDS được quản lý bằng HFNO. Chúng tôi loại trừ các thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân bị phù phổi cấp tính do tim, đợt cấp của COPD, suy hô hấp cấp tính do tăng CO₂ máu hoặc sử dụng HFNO sau khi rút nội khí quản. Chúng tôi đã xác định bảy RCT hình thành cơ sở cho các khuyến cáo của chúng tôi [59 – 65]. Nghiên cứu của Bouadma và các cộng sự [65], tuy nhiên, chỉ được đưa vào phân tích độ nhạy do thiết kế của nó và sự không chắc chắn trong việc giải thích các phát hiện của nó (xem Tài liệu bổ sung).

Trong số 2769 bệnh nhân được đưa vào sáu thử nghiệm với tỷ lệ tử vong kết hợp trong 28 hoặc 30 ngày là 20,5%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong giữa HFNO so với COT (nguy cơ tương đối (RR) 0,95, khoảng tin cậy 95% (95% CI) 0,82–1,09). Hơn nữa, không có bằng chứng về sự khác biệt về hiệu quả điều trị trong các phân nhóm dựa trên tình trạng suy giảm miễn dịch hoặc COVID-19.

Tỷ lệ đặt nội khí quản tổng hợp sau 28–30 ngày trong số sáu thử nghiệm được phân tích là 43%. Phân tích tổng hợp đã xác định tác dụng có lợi đáng kể của HFNO so với COT trong việc ngăn ngừa đặt nội khí quản (RR 0,89, CI 95% 0,81–0,97). Các ước tính nghiên cứu riêng lẻ về hiệu quả điều trị đối với nguy cơ đặt nội khí quản là nhất quán trong hầu hết các thử nghiệm được thu nhận, ngoại trừ một thử

nghiệm chỉ đóng góp 1,6% trọng lượng vào ước tính gộp [64]. Chúng tôi không xác định được sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đặt nội khí quản giữa HFNO và COT ở các phân nhóm bệnh nhân dựa trên tình trạng suy giảm miễn dịch hoặc nhiễm COVID-19.

Khuyến cáo 3.1

- Chúng tôi **khuyến cáo rằng** những bệnh nhân AHRF không thở máy không phải do phù phổi do tim hoặc đợt cấp của COPD nên sử dụng HFNO so với liệu pháp oxy thông thường để giảm nguy cơ đặt nội khí quản

Khuyến cáo mạnh; mức độ trung bình của bằng chứng ủng hộ

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo hay phản đối** việc sử dụng HFNO thay vì liệu pháp oxy thông thường để giảm tỷ lệ tử vong

Không khuyến cáo; mức độ cao của bằng chứng không có tác dụng

- Khuyến cáo này cũng áp dụng cho AHRF từ COVID-19

Khuyến cáo mạnh; mức độ thấp của bằng chứng ủng hộ đặt nội khí quản và không có khuyến cáo; mức độ vừa phải của bằng chứng về việc không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong, đối với tính gián tiếp.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

HFNO được phát hiện vượt trội so với COT trong việc giảm nguy cơ đặt nội khí quản nhưng không làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc AHFR [59 – 65]. Thở máy tốn nhiều tài nguyên và có liên quan đến nhu cầu an thần và bất động cao hơn, có liên quan đến tỷ lệ biến chứng cao hơn như mê sảng, nhiễm trùng bệnh viện, tử vong, bệnh tật lâu dài tồi tệ hơn, bao gồm các biến chứng về thể chất và nhận thức. Ngoài ra, thông tin đầu vào từ đại diện bệnh nhân chỉ ra rằng hầu hết bệnh nhân sẽ coi trọng việc tránh đặt nội khí quản nếu có thể. Do đó, có thể có những lợi ích từ việc ngăn ngừa đặt nội khí quản, ngay cả khi không cải thiện đáng kể tỷ lệ tử vong. HFNO thường

được bệnh nhân dung nạp tốt và có liên quan đến tỷ lệ tác dụng phụ tương tự hoặc thấp hơn so với COT. Do đó, chúng tôi ủng hộ việc sử dụng HFNO so với COT cho bệnh nhân mắc AHRF bất kể tình trạng suy giảm miễn dịch hoặc COVID-19.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Dữ liệu kết quả chức năng dài hạn bị thiếu trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát điều tra việc sử dụng HFNO trong suy hô hấp cấp tính. Như vậy, vẫn chưa biết liệu việc ngăn ngừa đặt nội khí quản có thể làm giảm các triệu chứng và suy giảm chức năng lâu dài được báo cáo bởi những người sống sót sau AHRF hay không. Ngoài ra, không rõ liệu thử nghiệm HFNO sẽ kéo dài bao lâu hoặc liệu các chỉ số như chỉ số nhịp thở - oxygen hóa (ROX) hoặc các biện pháp khác có nên được sử dụng để chỉ ra sự thất bại của HFNO và cần đặt nội khí quản hay không [66]. Thật vậy, trong một số thử nghiệm, những bệnh nhân HFNC thất bại có tỷ lệ tử vong cao hơn những bệnh nhân được điều trị bằng oxy thông thường [59, 67]. Không rõ liệu điều này là do sự chậm trễ trong việc đặt nội khí quản hay chỉ phản ánh tình trạng bệnh nặng hơn. Một thử nghiệm lớn trong tương lai so sánh HFNO với COT được cung cấp cho tỷ lệ tử vong có thể khó tiến hành và giải thích do sự giao thoa chéo, do việc sử dụng HFNO ngày càng tăng sau đại dịch COVID-19. Các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai nên xem xét cách HFNO có thể được phân phối tốt nhất để tối đa hóa lợi ích sẽ hướng dẫn các bác sĩ lâm sàng cách sử dụng và ngừng HFNO trong AHRF. Ngoài ra, các kết quả lâu dài (ví dụ như nhận thức, chức năng và chất lượng cuộc sống) cần được kết hợp để xác định tác động lâu dài của HFNO.

Câu hỏi 3.2: Ở những bệnh nhân AHRF không thở máy không phải do phù phổi cấp hoặc đợt cấp của COPD, liệu HFNO so với thở máy không xâm lấn có làm giảm tỷ lệ tử vong hoặc đặt nội khí quản không?

Bối cảnh

Thông khí không xâm lấn cải thiện kết quả và đã

được khuyến cáo cho bệnh nhân suy hô hấp tăng CO₂ cấp tính do đợt cấp của COPD hoặc bệnh nhân phù phổi do tim [68]. Trong hầu hết các hướng dẫn trước đây, không có khuyến cáo cụ thể nào được đưa ra cho việc sử dụng NIV cho bệnh nhân mắc AHRF do các nguyên nhân khác do không đủ bằng chứng. Ngoài ra, những lo ngại đã được đặt ra về khả năng dung nạp NIV, khả năng làm sạch dịch tiết, làm tổn thương phổi nặng hơn do thể tích khí lưu thông lớn khi hỗ trợ áp lực hít vào (đặc biệt là do nhu cầu hít vào cao trong AHRF) và tác hại có thể xảy ra do trì hoãn đặt nội khí quản.

Đại dịch COVID-19, NIV thường được sử dụng (lên tới 47% bệnh nhân ICU ở Vũ Hán) [69]. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng ban đầu từ National Institute of Health and Surviving Sepsis Campaign đưa ra một khuyến cáo yếu về việc ủng hộ HFNO so với NIV trong điều trị viêm phổi do COVID-19 và sử dụng NIV nếu HFNO không có sẵn hoặc đã thất bại [70, 71]. Khuyến cáo này dựa trên dữ liệu ngoại suy từ AHRF không liên quan đến COVID-19 và các nghiên cứu trên bệnh nhân mắc Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS) cho thấy tỷ lệ không dung nạp và thất bại với NIV cao, với tỷ lệ tử vong cao ở những người thất bại với NIV [59, 72]. Ngoài ra, còn tồn tại những lo ngại về khả năng lây truyền vi-rút qua khí dung gia tăng với NIV [73].

Tóm tắt bằng chứng

Chúng tôi tập trung vào những bệnh nhân mắc AHRF và loại trừ các thử nghiệm thu nhận bệnh nhân bị phù phổi cấp do tim, đợt cấp của COPD, suy hô hấp cấp do tăng CO₂ máu hoặc bệnh nhân thở máy đã sử dụng NIV sau khi rút nội khí quản hoặc để tạo điều kiện thuận lợi cho việc rút nội khí quản. Chúng tôi đã xác định được bốn RCT báo cáo tỷ lệ tử vong [59, 74 – 76], bao gồm hai RCT ghi nhận bệnh nhân COVID-19. Trong số các thử nghiệm khác, chúng tôi đã loại trừ thử nghiệm ba nhóm trong đó can thiệp ở nhóm kiểm soát chung là COT và không có sự ngẫu nhiên hóa trực tiếp bệnh nhân đối với HFNO so với NIV [60].

Trong số hai RCT ghi danh bệnh nhân không mắc COVID-19, một nghiên cứu bao gồm bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch [76], bệnh nhân còn lại không bị suy giảm miễn dịch [59]. Chúng tôi không bao gồm một thử nghiệm trong phân tích gộp để đặt nội khí quản vì chỉ có kết quả đặt nội khí quản sau 7 ngày được báo cáo [74]. Phân tích tổng hợp không xác định được sự khác biệt đáng kể so sánh HFNO với NIV về tỷ lệ tử vong (RR 0,75 95% CI 0,51–1,11) hoặc đặt nội khí quản (RR 1,09 95% CI 0,71–1,68).

Phân tích tổng hợp không xác định được sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong ở HFNO so với NIV trong các phân nhóm bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc bệnh nhân COVID-19. Về đặt nội khí quản, trong thử nghiệm của Grieco và cộng sự, HFNO có liên quan đến sự gia tăng đáng kể tỷ lệ đặt nội khí quản sau 28 ngày so với NIV ở bệnh nhân mắc COVID-19 (RR 1,72 95% CI 1,06–2,79) [75]. Tuy nhiên, thử nghiệm của Nair và cộng sự (không được bao gồm trong phân tích tổng hợp chính vì nó chỉ báo cáo tỷ lệ đặt nội khí quản cho đến ngày thứ 7) [74] cho thấy tác động có ý nghĩa thống kê theo hướng ngược lại (giảm 19% nguy cơ tuyệt đối ở nhánh HFNO).

Khuyến cáo 3.2

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo hoặc phản đối** việc sử dụng HFNO so với áp lực đường thở dương liên tục (CPAP)/NIV để giảm đặt nội khí quản hoặc tỷ lệ tử vong trong điều trị bệnh nhân suy hô hấp thiếu oxy cấp tính không được lựa chọn do phù phổi hoặc đợt cấp cấp tính của COPD.

Không khuyến cáo; bằng chứng tử vong ở mức độ trung bình, bằng chứng đặt nội khí quản ở mức độ thấp, không ủng hộ cũng không phản đối.

- Chúng tôi **đề xuất rằng** CPAP/NIV có thể được xem xét thay cho HFNO để điều trị AHRF do COVID-19 nhằm giảm nguy cơ đặt nội khí quản (khuyến cáo yếu, mức độ bằng chứng cao), nhưng không thể đưa ra khuyến cáo nào về việc

liệu CPAP/NIV có thể giảm tỷ lệ tử vong so với HFNO trong COVID-19.

Không khuyến cáo; mức độ cao của bằng chứng không có tác dụng.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Hội thảo đề xuất rằng các bác sĩ lâm sàng quản lý bệnh nhân AHRF bằng CPAP/NIV nên có kinh nghiệm và chuyên môn phù hợp, và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp (ví dụ: các dấu hiệu lâm sàng của suy hô hấp, kiểu thở—thể tích khí lưu thông (Vt) và nhịp thở—và nỗ lực hít vào) để ngăn chặn P-SILI. Ngoài ra, các bác sĩ lâm sàng nên xem xét mức độ dung nạp NIV của từng bệnh nhân và nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Có một nhu cầu cấp thiết đối với các RCT so sánh HFNO với NIV/CPAP cho bệnh nhân mắc AHRF sử dụng các tiêu chí quan trọng như tỷ lệ tử vong, đặt nội khí quản và tổng thời gian thở máy. Theo dõi bệnh nhân lâu dài và đánh giá kết quả chức năng và nhận thức sẽ cho phép xác định xem liệu sự khác biệt quan sát được trong kết quả ngắn hạn (ví dụ: đặt nội khí quản) có liên quan đến tình trạng suy yếu lâu dài ở những người sống sót hay không.

Lĩnh vực 4: CPAP/NIV

Câu hỏi 4.1: Ở những bệnh nhân AHRF không thở máy không phải do phù phổi do tim, giảm thông khí do béo phì hoặc đợt cấp của COPD, CPAP/NIV, so với liệu pháp oxy thông thường có làm giảm tỷ lệ tử vong hoặc đặt nội khí quản không?

Bối cảnh

Mặc dù tình trạng thiếu oxy máu và rối loạn chức năng thông khí ở bệnh nhân AHRF có thể được giải quyết bằng các phương thức không xâm lấn khác nhau, với các tác động khác nhau đối với áp lực phế nang cuối thì thở ra và/hoặc nỗ lực hít vào [77], một

mối lo ngại về việc sử dụng CPAP/NIV là khả năng xảy ra chậm trễ. trong đặt nội khí quản, điều này có thể dẫn đến kết quả tồi tệ hơn, bao gồm tăng tỷ lệ tử vong. Hơn nữa, áp lực xuyên phổi cao có thể được quan sát thấy trong NIV (do mức hỗ trợ cao, nỗ lực hít vào mạnh hoặc cả hai) có khả năng dẫn đến P-SILI, tương tự như tổn thương phổi do máy thở được mô tả trong quá trình thở máy xâm lấn có kiểm soát [11]. Các tác động sinh lý cụ thể cần được xem xét khi lựa chọn các chiến lược không xâm lấn cho AHRF. Đáng chú ý, bệnh nhân AHRF không nhận được áp lực dương không thể được phân loại là bệnh nhân ARDS theo định nghĩa hiện tại của Berlin vì họ không nhận được ít nhất 5 cmH₂O PEEP. Như đã đề cập trước đây, định nghĩa ARDS có thể cần bao gồm những bệnh nhân mắc cùng một bệnh theo quan điểm sinh lý bệnh.

Tóm tắt bằng chứng

Chúng tôi bao gồm mười thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng thu nhận bệnh nhân mắc AHRF không phải COVID-19 và COVID-19, có khả năng miễn dịch bình thường và bị suy giảm miễn dịch [59, 60, 78 – 85]. Sáu trong số các nghiên cứu này đã điều tra tác động của NIV so với COT [59, 81 – 85], trong khi bốn nghiên cứu so sánh CPAP với COT [60, 78 – 80]. Một thử nghiệm với CPAP được thực hiện ở bệnh nhân COVID-19 đã chọn ngẫu nhiên bệnh nhân sử dụng CPAP hoặc HFNO so với COT [60]. Đối với phân tích chính, chúng tôi kết hợp tất cả mười nghiên cứu mà không có bất kỳ phân biệt nhóm nhỏ nào. Chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng NIV và CPAP có hiệu quả tương tự nhau; do đó, chúng tôi đã đưa vào các nghiên cứu áp dụng một trong hai biện pháp can thiệp cho mục đích phân tích tổng hợp. Khi can thiệp là NIV, loại máy thở (ICU, dành riêng cho NIV hoặc máy thở tại nhà) và loại bộ dây được sử dụng (bộ dây một hoặc hai nhánh) được cho là không ảnh hưởng đến kết quả.

Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp chính tập trung vào năm RCT có nguy cơ sai lệch thấp và cá nhân có chất lượng từ trung bình đến cao

[59, 60, 78, 81, 82]. Tuy nhiên, nguy cơ sai lệch tăng lên khi kết quả là đặt nội khí quản, do thiếu mù đôi. Phân tích tổng hợp này không xác định được ảnh hưởng đáng kể của CPAP/NIV so với COT khi đặt nội khí quản (RR 0,89, CI 95% 0,77–1,03) hoặc tỷ lệ tử vong tại bệnh viện (RR 0,89, CI 95% 0,75–1,05). Một phân tích thứ cấp đã được thực hiện bao gồm tất cả các nghiên cứu độc lập với nguy cơ đánh giá sai lệch và chất lượng (xem Tài liệu bổ sung). Phân tích thứ cấp này cho thấy tác dụng bảo vệ về tỷ lệ đặt nội khí quản và tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, theo kế hoạch thống kê được xác định trước của chúng tôi, khi kết quả phân tích sơ cấp và thứ cấp không nhất quán, phân tích sơ cấp sẽ thắng thế.

Chỉ có một nghiên cứu ở bệnh nhân COVID-19 [60] báo cáo tỷ lệ đặt nội khí quản bằng CPAP thấp hơn so với liệu pháp oxy thông thường nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong.

Khuyến cáo 4.1

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo hay phản đối** việc sử dụng CPAP/NIV so với liệu pháp oxy thông thường để điều trị AHRF (không liên quan đến phù phổi do tim hoặc đợt cấp của COPD) để giảm tỷ lệ tử vong hoặc ngăn ngừa đặt nội khí quản.

Không khuyến cáo; mức độ bằng chứng cao về tỷ lệ tử vong, mức độ trung bình về bằng chứng đặt nội khí quản.

- Chúng tôi **đề xuất** sử dụng CPAP thay vì liệu pháp oxy thông thường để giảm nguy cơ đặt nội khí quản ở những bệnh nhân bị suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính do COVID-19.

Khuyến cáo yếu; mức độ bằng chứng ủng hộ thấp.

- Trong nhóm dân số này, chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối** việc sử dụng CPAP thay vì liệu pháp oxy thông thường để giảm tỷ lệ tử vong.

Không khuyến cáo; mức độ trung bình của bằng chứng không có tác dụng.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Phân tích bằng chứng khoa học hiện có không cho phép kết luận về việc sử dụng CPAP/NIV thay vì COT để ngăn ngừa đặt nội khí quản hoặc giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc AHRF không phải do COVID-19. Theo quan điểm của hội đồng, nghiên cứu trong tương lai nên mô tả rõ hơn các bệnh nhân được đưa vào để xác định các chỉ định tối ưu cho CPAP/NIV trong việc kiểm soát suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính. Đưa ra bằng chứng sinh lý gần đây [86], hội thảo đề xuất tập trung vào vai trò tiềm năng của điều hòa trung khu hô hấp cao so với thấp trong việc xác định mức độ phù hợp của NIV và khả năng thành công.

Câu hỏi 4.2: Ở những bệnh nhân được điều trị bằng CPAP/NIV cho AHRF, việc sử dụng giao diện mũ bảo hiểm so với mặt nạ có làm giảm việc đặt nội khí quản hoặc tỷ lệ tử vong không?

Bối cảnh

NIV trong môi trường chăm sóc cấp tính thường được áp dụng thông qua giao diện mặt nạ, có thể được dung nạp kém dẫn đến nguy cơ thất bại với NIV. Mũ bảo hiểm là một giao diện thay thế để cung cấp NIV. Một số nghiên cứu báo cáo rằng NIV thông qua mũ bảo hiểm được dung nạp tốt và giảm tổn thương do áp lực trên da [87, 88]. Tuy nhiên, việc quản lý đồng bộ bệnh nhân-máy thở có thể là một thách thức trong NIV qua mũ bảo hiểm [89, 90] và cần có kiến thức chuyên môn cụ thể để tối ưu hóa cài đặt máy thở.

Tóm tắt bằng chứng

Chỉ có một RCT nhỏ, đơn trung tâm được xác định [91]. Tám mươi ba bệnh nhân bị suy hô hấp do thiếu oxy cần NIV được chọn ngẫu nhiên để sử dụng mặt nạ hoặc giao diện mũ bảo hiểm. Mũ bảo hiểm đã giảm 22,3% tỷ lệ tử vong (95% CI - 41,1 đến - 1) và giảm 43,4% tỷ lệ đặt nội khí quản (95% CI - 59,5 đến - 22,5). Ấn phẩm thứ hai là một nghiên cứu tiếp theo

về cùng một bộ dữ liệu, tập trung vào các kết quả chức năng [92]. Mặc dù nghiên cứu chỉ có những hạn chế vừa phải, hội đồng đã lo ngại về (a) cỡ mẫu nhỏ và việc chấm dứt sớm hiệu quả có thể gây ra sự đánh giá quá cao về hiệu quả điều trị và (b) thử nghiệm một trung tâm có thể có các vấn đề liên quan đến giá trị bên ngoài. Hội thảo coi nghiên cứu này là giả thuyết tạo ra hơn là bằng chứng thuyết phục về tính ưu việt của mũ bảo hiểm.

Khuyến cáo 4.2

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối** việc sử dụng giao diện mũ bảo hiểm cho CPAP/NIV so với mặt nạ để ngăn ngừa đặt nội khí quản hoặc giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính.

Không khuyến cáo; mức độ rất thấp của bằng chứng ủng hộ.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Cần có các nghiên cứu bổ sung so sánh giao diện mũ bảo hiểm và mặt nạ trước khi có thể đề xuất một trong hai giao diện này so với giao diện kia.

Câu hỏi 4.3: Ở bệnh nhân AHRF, NIV có làm giảm tỷ lệ tử vong hoặc đặt nội khí quản so với CPAP không?

Bối cảnh

NIV có thể tạo ra áp lực xuyên phổi cao khi điều hòa trung khu hô hấp cao và nỗ lực cao. Việc áp dụng hỗ trợ áp lực dương bổ sung trong khi hít vào có thể dẫn đến áp lực xuyên phổi cao hơn và tổng áp lực tác dụng lên phổi, đặc biệt khi điều hòa trung khu hô hấp cao. Do đó, CPAP có thể mang lại lợi ích cho những bệnh nhân bị suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính, có thể làm giảm sự thay đổi áp lực xuyên phổi so với NIV.

Tóm tắt bằng chứng

Chúng tôi không tìm thấy nghiên cứu ngẫu nhiên nào giải quyết câu hỏi PICO này và do đó không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối việc sử dụng NIV

so với CPAP để điều trị ARDS.

Khuyến cáo 4.3

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối** việc sử dụng NIV so với CPAP để điều trị AHRF.

Không khuyến cáo; không có bằng chứng.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Về mặt khái niệm, việc sử dụng CPAP trong trường hợp suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính được quan tâm nhưng không có sẵn dữ liệu so sánh chiến lược này với NIV.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Các nghiên cứu ngẫu nhiên là cần thiết để đánh giá liệu NIV so với CPAP có làm giảm nguy cơ đặt nội khí quản hoặc giảm tỷ lệ tử vong hay không.

Lĩnh vực 5: Thông khí thể tích khí lưu thông thấp

Câu hỏi 5.1: Ở bệnh nhân trưởng thành ARDS và ARDS liên quan đến COVID-19, thông khí thể tích khí lưu thông thấp đơn thuần so với các phương pháp thông khí truyền thống hơn có làm giảm tỷ lệ tử vong không?

Bối cảnh

Vào đầu những năm 1960, các nhà nghiên cứu và bác sĩ lâm sàng đã chỉ ra rằng thở máy với Vt nhỏ gây ra sự mất dần thể tích phổi với tình trạng thiếu oxy do luồng thông từ phải sang trái qua các vùng thông khí kém. Do đó, nên sử dụng thể tích khí lưu thông lớn từ 12–15 mL/kg trọng lượng cơ thể [93]. Việc công nhận một số khái niệm sinh lý học đã thay đổi cách tiếp cận này và dẫn đến kỷ nguyên thông khí bảo vệ phổi hiện nay sử dụng Vt nhỏ: (i) tăng CO₂ máu và nhiễm toan hô hấp được dung nạp tốt nếu bệnh nhân được cung cấp oxy tốt, (ii) thở máy cho phép mất huy

động và huy động các đơn vị phổi và/hoặc quá căng của các đơn vị phổi liên quan đến áp lực xuyên phổi cao có thể làm tổn thương phổi hiện có nặng hơn hoặc có thể dẫn đến tổn thương phổi mới, và (iii) thể tích khí phổi hiệu quả ở bệnh nhân mắc ARDS bị giảm (phổi em bé) và do đó thông khí với 'Vt bình thường' thậm chí có thể dẫn đến căng quá mức và VILI. Hệ quả của khái niệm thứ hai này là ở những bệnh nhân mắc ARDS nặng, tình trạng căng quá mức phổi khu vực có thể xảy ra ngay cả khi những bệnh nhân này được thông khí với thể tích khí lưu thông nhỏ [94]. Việc công nhận VILI dẫn đến khái niệm “thông khí bảo vệ” vì nhiều hậu quả sinh lý bệnh của VILI giống với ARDS. Sự phát triển này báo trước việc sử dụng các chiến lược thông khí Vt thấp hiện tại với mức PEEP thích hợp để hạn chế căng phòng phổi và chấn thương do xẹp phổi.

Việc sử dụng các chiến lược thông khí với Vt thấp đã được chứng minh trong các nghiên cứu trên động vật và con người để giảm VILI. Trong môi trường lâm sàng, thông khí Vt thấp được thực hiện bằng cách cung cấp thể tích khí lưu thông trong khoảng 4–8 mL/kg trọng lượng cơ thể dự đoán (PBW)], không nhằm mục đích trao đổi khí tối ưu, nhưng chấp nhận trao đổi khí trong các thông số an toàn. Các phương pháp truyền thống được sử dụng để thở máy xâm lấn không ưu tiên hạn chế VILI mà tập trung vào việc bình thường hóa khí máu động mạch.

Tóm tắt bằng chứng

Chúng tôi đã xác định bảy RCT đáp ứng các tiêu chí thu nhận của chúng tôi [28, 95 – 100] và tạo thành cơ sở cho các khuyến cáo này.

ARDS được xác định khác nhau trong các thử nghiệm bao gồm. Trong khi một thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân có Điểm tổn thương phổi (LIS) $\geq 2,5$ và có yếu tố nguy cơ mắc ARDS [96], một thử nghiệm khác bao gồm những bệnh nhân có LIS $> 2,5$ trong < 72 giờ, thâm nhiễm hai bên và suy ít nhất một hệ thống cơ quan [95]. Các thử nghiệm khác bao gồm những bệnh nhân dựa trên tỷ lệ PaO₂/FiO₂ ≤ 150

mmHg với thâm nhiễm ở ít nhất 3 trên 4 góc phần tư trên phim chụp X quang ngực và có yếu tố nguy cơ mắc ARDS [100], $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg với thâm nhiễm hai bên [98], $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg trên PEEP là 5 cmH₂O với Vt 5 mL/kg trong 24 giờ tồn tại trong ít nhất 24 giờ [28], $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg trên PEEP 5 cmH₂O với yếu tố nguy cơ mắc ARDS [97] hoặc $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg với thâm nhiễm hai bên [99].

Vt mục tiêu và giới hạn áp lực đường thở trong các nhánh can thiệp và kiểm soát của các thử nghiệm bao gồm được xác định khác nhau (xem Bảng 1). Điều quan trọng là năm thử nghiệm đã bị dừng sớm [28, 95, 96, 98, 99]. Không có thử nghiệm ngẫu nhiên nào so sánh cụ thể các phương pháp sử dụng máy thở này ở bệnh nhân mắc COVID-19.

Chúng tôi đã thực hiện phân tích chính dựa trên các nghiên cứu có chất lượng bằng chứng từ trung bình đến cao theo phương pháp GRADE và

phân tích thứ cấp bao gồm tất cả các nghiên cứu.

Phân tích chính liên quan đến tỷ lệ tử vong bao gồm ba thử nghiệm [95, 97, 99] và không tìm thấy bằng chứng về sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, so sánh chiến lược Vt thấp với chiến lược Vt cao (RR 0,96 95% CI 0,72–1,28, giá trị p cho hiệu quả 0,768). Việc phân tích tính không đồng nhất bằng thước đo I^2 là không thuyết phục với ước tính 61% nhưng không chính xác đáng kể (CI 95% nằm trong khoảng từ 0 đến 89%, giá trị p của kiểm định Cochran's Q = 0,08).

Phân tích thứ cấp nhất quán với phân tích sơ cấp với RR 0,82 (CI 95% 0,66–1,02) giá trị p cho hiệu ứng 0,069. Việc phân tích tính không đồng nhất mang lại kết quả không thuyết phục do tính không chính xác của nó, với $I^2 = 47\%$, CI 95% nằm trong khoảng từ 0 đến 78% và giá trị p của kiểm định Cochran's Q = 0,08).

Bảng 1

Tóm tắt các nghiên cứu so sánh thông khí thể tích khí lưu thông thấp và cao

Nghiên cứu	Vt (ml/kg)		Giới hạn Paw (cmH ₂ O)		Ghi chú
	Nhóm can thiệp	Nhóm kiểm soát	Nhóm can thiệp	Nhóm kiểm soát	
Villar và cộng sự [28]	5–8 PBW	9–11 PBW	PIP 35–40	PIP < 35–40	
Brochard và cộng sự [95]	6–10 ABW	10–15 ABW	Pplat ≤ 25–30	PIP ≤ 60	
Amato và cộng sự [96]	< 6 cân nặng	12 ABW	PIP < 40 và ΔP < 20	–	RM cho phép – Giao thức an thần rõ ràng
Stewart và cộng sự [97]	≤ 8 IBW	10–15 IBW	PIP ≤ 30	PIP ≤ 50	
Brower và cộng sự [98]	5–8 PBW	10–12 PBW	Pplat < 30	Pplat < 45–55	
Mạng ARDS [99]	4–8 PBW	12 PBW	Pplat ≤ 30	Pplat ≤ 50	Cho phép PP – Giao thức cai máy rõ ràng
Orme và cộng sự [100]	4–8 PBW	10–15 PBW	Pplat < 40	Pplat < 70	Giao thức cai máy và an thần rõ ràng

Vt: Thể tích khí lưu thông, Paw: Áp lực đường thở, PBW: Trọng lượng cơ thể dự đoán, ABW: Trọng lượng cơ thể được điều chỉnh, PIP: Áp lực đường thở đỉnh, Pplat: Áp lực cao nguyên, ΔP: Áp lực đẩy, RM: Thao tác huy động, PP: Tư thế nằm sấp

Không có sự khác biệt về mặt thống kê đã được tìm thấy khi điều tra những ngày không có máy thở và chấn thương khí áp trong những thử nghiệm cung cấp thông tin này (Tài liệu bổ sung).

Mặc dù ước tính tóm tắt về tỷ lệ tử vong không đạt được ý nghĩa thống kê, nhưng khi phát triển các tuyên bố khuyến cáo của chúng tôi, chúng tôi đã xem xét cơ sở sinh lý cực kỳ mạnh mẽ cơ sở cho việc sử dụng thông khí Vt thấp dựa trên các nghiên cứu trên động vật và con người. Chúng tôi đã hạ cấp bằng chứng cho một thử nghiệm không được công bố đầy đủ [100]. Chúng tôi cũng hạ cấp bằng chứng của hai thử nghiệm sử dụng một giao thức rõ ràng để giữ PEEP ở nhánh can thiệp 2 cmH₂O trên điểm uốn dưới của đường cong áp lực-thể tích [28, 96] hoặc ở 13 cmH₂O trong một thử nghiệm [28] và cho phép sử dụng RM [96]. Cả hai thử nghiệm đều nhỏ, báo cáo ít trường hợp tử vong và dừng sớm vì lợi ích [28, 96]. Khi phát triển khuyến cáo này, chúng tôi cũng đã xem xét rằng không có thử nghiệm mới nào được công bố trong lĩnh vực này kể từ năm 2006, thể tích khí lưu thông được tính toán thay đổi bằng cách sử dụng trọng lượng cơ thể đã điều chỉnh (ABW), trọng lượng cơ thể lý tưởng (IBW) và trọng lượng cơ thể dự đoán (PBW), và những khác biệt đó. độ dốc đã đạt được giữa các nhóm nghiên cứu trong số các thử nghiệm được đưa vào. Chúng tôi cũng thừa nhận rằng các chiến lược thông khí Vt thấp có thể yêu cầu tăng cường thuốc an thần và/hoặc tê liệt; những tác động này, cùng với những tác động liên quan đến chứng tăng CO₂ máu cho phép, không được đánh giá rõ ràng.

Trong trường hợp không có bằng chứng liên quan trực tiếp đến việc sử dụng các phương pháp thay thế ở bệnh nhân COVID-19, chúng tôi đã hạ cấp khuyến cáo do tính gián tiếp của bằng chứng. Tuy nhiên, không có lý do gì để kỳ vọng rằng cơ sở sinh lý cơ bản hỗ trợ việc sử dụng thể tích khí lưu thông thấp sẽ khác đối với COVID-19 so với ARDS không phải do COVID-19. Khi phát triển khuyến cáo này, chúng tôi đã xem xét sự cân bằng giữa các giá trị và sở thích của bệnh nhân, tác dụng mong muốn và

không mong muốn, sử dụng tài nguyên, khả năng chấp nhận của các bên liên quan, tính khả thi và công bằng.

Khuyến cáo 5.1

- Chúng tôi **khuyến cáo** sử dụng chiến lược thông khí thể tích khí lưu thông thấp (tức là 4–8 ml/kg PBW), so với thể tích khí lưu thông lớn hơn (thường được sử dụng để bình thường hóa khí máu), để giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc ARDS không phải do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh dựa trên ý kiến chuyên gia mặc dù thiếu ý nghĩa thống kê; mức độ bằng chứng cao.

- Khuyến cáo này cũng áp dụng cho ARDS do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh; mức độ trung bình của bằng chứng cho sự gián tiếp.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Khi xem xét các RCT, điều quan trọng là phải nhấn mạnh rằng Vt đã giảm khi đạt đến giới hạn áp lực đường thở (như được chỉ định bởi các giao thức cho nhánh can thiệp và kiểm soát của từng thử nghiệm riêng lẻ). Cũng cần nhấn mạnh rằng Vt được sử dụng trong các nhánh kiểm soát không còn được coi là "thông thường" nữa và không có thử nghiệm nào khác được tiến hành trong lĩnh vực này trong hơn một thập kỷ. Hơn nữa, không có khả năng các RCT khác sẽ được tiến hành trong tương lai do thiếu trang bị chung trong lĩnh vực liên quan đến câu hỏi này. Hiện tại, cách tiếp cận hiện tại để hỗ trợ bệnh nhân mắc ARDS bao gồm giới hạn Vt ở mức 4–8 mL/kg PBW và duy trì áp lực đường thở cao nguyên (Pplat) < 30 cmH₂O. Mặc dù một số nhà điều tra sử dụng thuật ngữ IBW và PBW thay thế cho nhau, Vt nên được đo và điều chỉnh bằng cách sử dụng PBW.

Tương tự, không có khả năng tiến hành RCT thông khí Vt thấp trong ARDS liên quan đến COVID-19. Mặc dù bệnh nhân mắc COVID-19 không được đưa vào RCT, vốn là cơ sở của các khuyến cáo này, nhưng có sự hợp lý về mặt sinh học

đối với việc sử dụng thông khí Vt thấp ở những bệnh nhân này vì cơ học hệ thống hô hấp cơ bản là tương tự nhau [101], và các cơ chế sinh lý nền tảng cho việc sử dụng thông khí Vt thấp trong ARDS không phải COVID-19 là tương tự nhau. Tuy nhiên, tỷ lệ khuyết tật đa chiều nghiêm trọng và kéo dài, đặc biệt ở bệnh nhân mắc COVID-19, có thể quan trọng và có thể trầm trọng hơn do nhu cầu dùng thuốc an thần sâu kéo dài có hoặc không có liệt.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Các nghiên cứu trong tương lai là cần thiết để đánh giá giá trị của các chiến lược bảo vệ phổi bổ sung (ví dụ: hạn chế áp lực đẩy hoặc áp lực cao nguyên, độ đàn hồi được chuẩn hóa thành PBW, mức PEEP phù hợp) và các mục tiêu máy thở được cá nhân hóa, đặc biệt là sự đánh đổi giữa thể tích khí lưu thông và nhịp thở để kiểm soát năng lượng máy thở tổng thể [102] cân bằng với nguy cơ thể tích khí lưu thông rất thấp (ví dụ: thuốc an thần, rối loạn đồng bộ, v.v.) ở bệnh nhân có độ đàn hồi phổi thấp hơn. Các kết quả đa chiều dài hạn cho bệnh nhân và gia đình nên được đưa vào, và quan điểm của bệnh nhân và người chăm sóc nên là trọng tâm để xác định các câu hỏi và kết quả nghiên cứu trong tương lai.

Các câu hỏi nghiên cứu chính sẽ được giải quyết trong các thử nghiệm trong tương lai bao gồm điều tra: (1) cách tối ưu để đánh giá liệu một chiến lược máy thở nhất định có khả năng làm nặng thêm VILI hay không, (2) cách chúng tôi xác định Vt tối ưu (ví dụ: dựa trên PBW, dựa trên áp lực đẩy hoặc một phương pháp thay thế), (3) các chiến lược thông khí bảo vệ phổi được cá nhân hóa dựa trên sinh lý của từng bệnh nhân và (4) các phương pháp khác để loại bỏ PaCO₂ nếu chiến lược máy thở hiện tại có nhiều khả năng làm nặng thêm VILI.

Lĩnh vực 6: PEEP và thao tác huy động

Câu hỏi 6.1: Ở những bệnh nhân ARDS đang thở máy

xâm lấn, việc chuẩn độ PEEP thường quy bằng cách sử dụng chiến lược PEEP/FiO₂ cao hơn so với chiến lược PEEP/FiO₂ thấp hơn có làm giảm tỷ lệ tử vong không?

Bối cảnh

Ở những bệnh nhân mắc ARDS, rối loạn chức năng chất hoạt động bề mặt, tác động của trọng lực lên phổi phù nề và tổn thương không đồng nhất dẫn đến giảm huy động phổi khu vực với xẹp phế nang và đóng đường thở nhỏ [103]. Kết quả là sự không đồng nhất về mặt cơ học của phổi, với sự khác biệt giữa các khu vực về độ giãn nở và độ giãn nở của phế nang, được cho là nguyên nhân quan trọng gây ra tổn thương phổi do thông khí trong ARDS [104, 105]. Áp lực dương cuối thì thở ra có thể bù đắp các lực này, thúc đẩy huy động phổi và làm giảm tính không đồng nhất cơ học. PEEP cũng được áp dụng thường xuyên để tạo điều kiện cung cấp đủ oxy. Tuy nhiên, PEEP quá mức có thể làm trầm trọng thêm tình trạng căng quá mức, có khả năng dẫn đến tổn thương phổi do căng phồng quá mức và ảnh hưởng đến huyết động. Các phân tích sau đây đánh giá các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về tác động của các chiến lược PEEP khác nhau đối với tỷ lệ tử vong, số ngày không thở máy, chấn thương khí áp và tổn thương huyết động.

Tóm tắt bằng chứng

Ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm đã được xác định để so sánh chiến lược PEEP/FiO₂ cao hơn với thấp hơn: ALVEOLI [106], LOVS [107] và EXPRESS [108]. ALVEOLI (n = 549) và LOVS (n = 983) từng đánh giá các bằng chuẩn độ PEEP/FiO₂ cao hơn so với thấp hơn, trong đó chỉ định các kết hợp PEEP và FiO₂ được phép với các hướng dẫn để nhắm mục tiêu kết hợp thấp nhất được phép. Thử nghiệm EXPRESS (n = 767) đã so sánh PEEP được chuẩn độ để đạt được áp lực ổn định là 28–30 cmH₂O (ở đây được xác định là chiến lược PEEP cao hơn) so với chiến lược căng tối thiểu với PEEP được điều chỉnh trong khoảng từ 5 đến 9 cmH₂O (ở đây được

xác định là chiến lược PEEP thấp hơn). Bốn điểm cuối đã được xem xét trong quá trình tổng hợp bằng chứng của chúng tôi: điểm cuối hiệu quả (tỷ lệ tử vong và số ngày không thở máy) và điểm cuối an toàn (chấn thương khí áp và huyết động không ổn định).

Kết quả chính của cả ba thử nghiệm là một số công thức về tử vong, không khác biệt đáng kể trong bất kỳ thử nghiệm nào trong ba thử nghiệm cũng như trong phân tích gộp (tỷ lệ nguy cơ gộp đối với tử vong bệnh viện 0,93; CI 95% 0,83–1,04). Số ngày không thở máy (ventilator-free days, VFD) không được gộp lại vì nó chỉ được báo cáo trong hai thử nghiệm, một thử nghiệm sử dụng giá trị trung vị và thử nghiệm còn lại sử dụng giá trị trung bình. VFD không khác biệt đáng kể trong ALVEOLI. Mặc dù VFD không được báo cáo trong LOVS, nhưng thời gian thở máy ở những người sống sót không khác biệt đáng kể. Trong EXPRESS, nhóm PEEP cao hơn có VFD nhiều hơn đáng kể so với nhóm PEEP thấp hơn. Tỷ lệ chấn thương khí áp không khác biệt đáng kể trong bất kỳ thử nghiệm nào trong số ba thử nghiệm cũng như trong phân tích tổng hợp (RR gộp 1,17; CI 95% 0,90–1,52). Sự mất ổn định về huyết động không được phân tích tổng hợp do có sự khác biệt về báo cáo giữa các thử nghiệm. Trong ALVEOLI, tình trạng mất ổn định huyết động không được báo cáo trực tiếp trong ấn phẩm chính. Trong LOVS, huyết động học được báo cáo là số ngày sử dụng thuốc vận mạch và số lượng thuốc vận mạch sử dụng mỗi ngày và có thể so sánh giữa các nhóm. Trong EXPRESS, số bệnh nhân ở nhóm PEEP cao hơn cần truyền dịch trong 72 giờ đầu tiên nhiều hơn đáng kể (75,3 so với 66,8%; $p = 0,01$), nhưng không có sự khác biệt đáng kể ở những bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc vận mạch.

Khuyến cáo 6.1

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối** việc chuẩn độ PEEP thông thường với chiến lược PEEP/FiO₂ cao hơn so với chiến lược PEEP/FiO₂ thấp hơn để giảm tỷ lệ tử vong

ở bệnh nhân mắc ARDS.

Không khuyến cáo; mức độ cao của bằng chứng không có tác dụng.

- Tuyên bố này cũng áp dụng cho ARDS từ COVID-19.

Không khuyến cáo; mức độ trung bình của bằng chứng về việc không có tác dụng đối với tính gián tiếp.

Câu hỏi 6.2: Ở những bệnh nhân ARDS đang thở máy xâm lấn, việc chuẩn độ PEEP thường quy chủ yếu dựa trên cơ học hô hấp so với việc chuẩn độ PEEP chủ yếu dựa trên bằng PEEP/FiO₂ tiêu chuẩn có làm giảm tỷ lệ tử vong không?

Tóm tắt bằng chứng

Bốn thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được xác định so sánh chiến lược PEEP dựa trên cơ học với bằng PEEP/FiO₂ được tiêu chuẩn hóa: EPVent [109], EPVent-2 [110], Pintado và cộng sự [111], và ART [112]. EPVent (n = 61) là thử nghiệm một trung tâm so sánh PEEP được chuẩn độ với bằng áp lực xuyên phổi cuối thì thở ra (P_L)/FiO₂ so với bằng PEEP/FiO₂ thấp. EPVent-2 (n = 200) là một thử nghiệm đa trung tâm so sánh PEEP được chuẩn độ bằng bằng P_L/FiO₂ với bằng PEEP/FiO₂ cao. Trong EPVent và EPVent-2, áp lực xuyên phổi được tính bằng đường thở trừ đi áp lực màng phổi, giá trị sau được ước tính bằng phép đo áp lực thực quản. Pintado và cộng sự. (n = 70) là thử nghiệm một trung tâm so sánh PEEP được chuẩn độ để đạt được độ giãn nở hô hấp cao nhất (nghĩa là áp lực đẩy thấp nhất, được định nghĩa là áp lực cao nguyên trừ đi tổng PEEP) so với bằng PEEP/FiO₂ thấp. ART là một thử nghiệm đa trung tâm (n = 1010) so sánh PEEP được điều chỉnh ở mức 2 cmH₂O cao hơn mức đạt được độ giãn nở hô hấp cao nhất so với mức bằng PEEP/FiO₂ thấp. Đáng chú ý, trong thử nghiệm ART, bệnh nhân được chỉ định áp dụng chiến lược PEEP hướng dẫn theo độ giãn nở cũng trải qua thủ thuật huy động áp lực cao kéo dài trong thời gian vài phút trước khi chọn PEEP, được

cho là trực tiếp gây ngừng tim ở ít nhất ba người tham gia thử nghiệm.

Tỷ lệ tử vong không có ý nghĩa thống kê trong thử nghiệm EPVent, EPVent-2 hoặc Pintado và cộng sự. Tuy nhiên, trong ART, tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể ở nhóm dựa trên cơ học (RR 1,12; CI 95% 1,00–1,26). Tỷ lệ tử vong gộp trong phân tích tổng hợp là không đáng kể với chiến lược PEEP dựa trên cơ học so với bảng PEEP/FiO₂ (RR gộp 0,85; CI 95% 0,57–1,29). Chấn thương khí áp không khác nhau giữa các nhóm trong EPVent, EPVent-2 hoặc Pintado và cộng sự. Tuy nhiên, trong ART, tỷ lệ chấn thương khí áp lớn hơn đáng kể ở nhóm PEEP dựa trên cơ học (RR 3,56; CI 95% 1,64–7,73). Trong phân tích gộp, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ chấn thương do khí áp (RR gộp 1,76, CI 95% 0,76–4,06).

Kết quả phân tích ngày không thở máy là không thuyết phục. Thử nghiệm ART cho thấy VFD giảm đáng kể về mặt thống kê trong một ngày, một phát hiện chưa được xác nhận bởi EPVent-2. Phân tích thứ cấp của chúng tôi dựa trên phân tích tổng hợp của những nghiên cứu sử dụng trung vị cũng cung cấp kết quả không có ý nghĩa thống kê (Tài liệu bổ sung).

Sự mất ổn định về huyết động không được phân tích tổng hợp do có sự khác biệt về báo cáo giữa các thử nghiệm. EPVent đã không báo cáo các biện pháp về sự mất ổn định huyết động. Trong EPVent2, số ngày không có sốc không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Trong thử nghiệm của Pintado và cộng sự, nhóm PEEP dựa trên cơ học có tình trạng huyết động không ổn định ít hơn đáng kể (số ngày không có suy huyết động, được định nghĩa là điểm đánh giá suy cơ quan tuần tự tim mạch > 2). Ngược lại, trong ART, nhóm PEEP cơ học có huyết động không ổn định nhiều hơn đáng kể (cần bắt đầu hoặc tăng thuốc vận mạch hoặc huyết áp trung bình < 65 mmHg trong giờ đầu tiên).

Khuyến cáo 6.2

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối** việc chuẩn độ PEEP được hướng dẫn chủ yếu theo cơ học hô hấp, so với chuẩn độ PEEP chủ yếu dựa trên chiến lược PEEP/FiO₂, để giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc ARDS.

Không khuyến cáo; mức độ cao của bằng chứng không có tác dụng.

- Tuyên bố này cũng áp dụng cho ARDS từ COVID-19.

Không khuyến cáo; mức độ trung bình của bằng chứng cho sự gián tiếp.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng: Chuẩn độ PEEP trong ARDS

Chuẩn độ PEEP là yếu tố quyết định quan trọng tiềm năng đối với kết quả của bệnh nhân trong ARDS và là yếu tố mà chiến lược tối ưu vẫn được xác định. Các thử nghiệm trong phân tích tổng hợp đã chứng minh cả lợi ích và tác hại tiềm tàng từ các giao thức chuẩn độ PEEP đã nghiên cứu. Mặc dù một số mức PEEP được cho là cần thiết để ngăn chặn tình trạng mất huyết động tiến triển, nhưng điều gì tạo nên PEEP lý tưởng để làm giảm tổn thương phổi và tránh siêu bơm phồng vẫn chưa được biết. Ở những bệnh nhân bị thiếu oxy máu nghiêm trọng hơn, các phân tích tổng hợp trước đó cho thấy lợi ích sống sót tiềm năng nghiêng về mức PEEP cao hơn [113, 114]. Tuy nhiên, PEEP quá mức rõ ràng có thể gây ra chấn thương áp lực và huyết động không ổn định (thúc đẩy hồi sức bổ sung dịch hoặc tăng liều thuốc vận mạch, với những hậu quả không mong muốn), mặc dù điều gì tạo nên “PEEP quá mức” vẫn chưa được xác định rõ.

Các câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu: Chuẩn độ PEEP trong ARDS

Sự khác biệt giữa các bệnh nhân về mức độ nghiêm trọng và mô hình tổn thương phổi, cơ học phổi và thành ngực, thể tích khí lưu thông, tư thế, nỗ lực thở tự nhiên, chức năng tim, thể tích trong lòng mạch và

trương lực mạch máu đều có thể góp phần tạo ra các tác động khác nhau của PEEP. Tác động riêng lẻ của các mức PEEP khác nhau có thể yêu cầu các nghiên cứu kết hợp ngẫu nhiên trước thử nghiệm khả năng huy động để kiểm tra tác động của PEEP ở những bệnh nhân có khả năng huy động phổi cao hơn. Ngoài ra, chi phí huyết động của PEEP cao hơn bao gồm các tác động đối với tổng thể tích dịch được sử dụng cần thêm dữ liệu. Tương tự như vậy, việc sử dụng PEEP hướng dẫn bằng áp lực thực quản và áp lực căng phòng sẽ cần các nghiên cứu sâu hơn để cân bằng việc huy động phổi phụ thuộc đồng thời hạn chế tình trạng căng phổi nói chung và stress và strain của phổi không phụ thuộc. Trong trường hợp không có những dữ liệu này, cách tốt nhất để cá nhân hóa PEEP trong thực hành lâm sàng vẫn chưa rõ ràng. Cuối cùng, sự tương tác giữa phân bố X quang của hình mờ, khả năng huy động, định vị và mức PEEP cần phải được làm sáng tỏ.

Câu hỏi 6.3: Ở những bệnh nhân ARDS đang thở máy xâm lấn, việc sử dụng các thao tác huy động áp lực cao kéo dài, so với việc không sử dụng các RM áp lực cao kéo dài, có làm giảm tỷ lệ tử vong không?

Bối cảnh

Các thao tác huy động máy thở, được định nghĩa rộng rãi, bao gồm sự gia tăng tạm thời áp lực đường thở và xuyên phổi, đến các giá trị cao hơn mức gặp phải trong quá trình thông khí lưu thông, với mục tiêu thúc đẩy tái thông khí cho các vùng không có khí trước đó, tức là huy động phổi [115]. Do áp lực cần thiết để mở các đơn vị phổi bị xẹp thường vượt quá áp lực đóng [116 – 118], nên về mặt lý thuyết, mức tăng áp lực tạm thời với RM có thể đủ để đạt được sự gia tăng bền vững về thể tích phổi cuối kỳ thở ra sau khi hoàn thành RM. Kết quả là sự gia tăng thể tích phổi cuối kỳ thở ra với RM có thể cải thiện quá trình trao đổi khí, đồng nhất hóa độ căng của phế nang và giảm áp lực và sức căng của phổi [105, 119], mặc dù sự xuất hiện và độ bền của những hiệu ứng này có thể thay đổi [115, 119]. Là một thủ thuật áp lực cao, RM cũng có thể có nguy cơ biến chứng liên quan đến

căng quá mức, bao gồm chấn thương khí áp, giảm hồi lưu tĩnh mạch, tăng sức cản mạch máu phổi, suy thất phải—dẫn đến suy giảm huyết động. Một số chiến lược tiềm năng để thực hiện RM đã được mô tả và khác nhau tùy theo thời lượng, (các) mục tiêu áp lực, tần suất và thao tác máy thở.

Cần nhắc sinh lý bệnh Điều kiện tiên quyết để RM có hiệu quả là sự phổ biến của các đơn vị phổi bị xẹp nhưng nếu không thì vẫn còn chức năng, tức là các đơn vị “trống rỗng” và không có khí do lực nén bên ngoài và/hoặc tái hấp thu khí hoàn toàn. Tuy nhiên, huy động là một thuật ngữ chung bao gồm một số thực tế với các định nghĩa khái niệm khác nhau. Thật vậy, huy động đã được định nghĩa là:

1. Thông khí lại các đơn vị phổi không có khí trước đó (chụp CT) [120];
2. Tái thông khí cho các đơn vị phổi không có khí và thông khí kém trước đây (chụp CT) [121];
3. Sự khác biệt giữa độ giãn nở hô hấp dự kiến so với đo được sau khi tăng PEEP (áp lực-thể tích kép, đường cong P-V) [122];
4. Các thay đổi của các thực thể điểm siêu âm phổi (LUS) khác nhau, được đánh giá bằng điểm bán định lượng [123].

Các phương pháp này cung cấp các ước tính huy động phần lớn khác nhau, đặc biệt là các phương pháp dựa trên hình ảnh so với phương pháp dựa trên đường cong PV [124]. Tuy nhiên, bất kể phương pháp nào được sử dụng, mục đích chung là đạt được sự ổn định mở của các đơn vị phế nang bị xẹp và định lượng kết quả thay đổi về mặt giải phẫu hoặc chức năng. PEEP chỉ duy trì những gì đã được mở bằng áp lực mở cao hơn. Áp lực cần thiết để mở các đơn vị phổi đã được báo cáo trong một số nghiên cứu ở người mắc ARDS [116, 117]. Áp lực mở được báo cáo, được đo bằng chụp CT, có giá trị trung bình từ 20 đến 30 cmH₂O và nằm trong khoảng từ 10 đến 50 cmH₂O, hiển thị phân phối gần Gaussian. Tuy nhiên, chỉ một tỷ lệ nhỏ các đơn vị phổi (khoảng 10%) áp lực mở lớn hơn 45 cmH₂O—cho thấy chức năng đạt được hạn chế khi áp dụng áp lực trên 45 cmH₂O; áp

lực cao như vậy có một cái giá huyết động, thường phải trả giá bằng một lượng lớn dịch và thêm stress tim mạch, bệnh tật và tử vong. Trung bình của áp lực đóng là khoảng 10 cmH₂O, nhưng sự sụp đổ của các đơn vị phổi đã được quan sát thấy ở áp lực có thể vượt quá 20-25 cmH₂O [125, 126].

Những quan sát này dẫn đến những cân nhắc sau:

1. Nếu áp lực cao nguyên được duy trì ở mức 30 cmH₂O, một phần của các đơn vị phổi được mở ra trong quá trình huy động ở áp lực cao hơn áp lực cao nguyên sẽ không thể tránh khỏi xẹp trở lại. Quá trình này có liên quan đến sự suy giảm trong trao đổi khí và có thể xảy ra chấn thương do xẹp phổi cho đến khi sự sụp đổ của chúng được thiết lập hoàn toàn. Để giữ cho phổi mở hoàn toàn sau khi huy động ở áp lực 45 cmH₂O, giá trị PEEP lớn hơn 20–25 cmH₂O là cần thiết [125, 126].
2. Trong quá trình thông khí siêu bảo vệ phổi, Pplat thấp hơn 30 cmH₂O có thể thúc đẩy xẹp phổi tiến triển của các đơn vị đã mở trước đó do RM thực hiện ở áp lực lớn hơn 30 cmH₂O.
3. Trong các nghiên cứu sinh lý học, những 'nhịp thở sâu' ngắt quãng đã được chứng minh là chống lại sự xẹp phổi xảy ra trong các chiến lược bảo vệ phổi [127].

Tất cả những cân nhắc và chỉ số ở trên đề cập đến toàn bộ hệ thống hô hấp. Một cách tiếp cận chính xác hơn sẽ yêu cầu phân vùng cơ học phổi (nghĩa là định lượng sự đóng góp tương đối của thành ngực), vì cùng một áp lực đường thở huy động có thể có tác động khác nhau, tùy thuộc vào độ đàn hồi của thành ngực.

Phân tích đã đánh giá các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên chỉ định bệnh nhân trải qua RM so với không RM về tác động của chúng đối với tỷ lệ tử vong, số ngày không thở máy, chấn thương áp lực và tình trạng huyết động không ổn định.

Tóm tắt bằng chứng

RM áp lực cao kéo dài được định nghĩa là một chiến lược nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc huy động phổi trong đó áp lực đường thở ≥ 35 cmH₂O được duy trì trong ít nhất một phút. Năm thử nghiệm đã được đưa vào để đánh giá tác động của RM áp lực cao kéo dài, so với không có thủ thuật như vậy, đối với tỷ lệ tử vong tại bệnh viện. Hodgson và cộng sự vào năm 2011 (n = 20) [128] và năm 2019 (thử nghiệm PHARLAP, n = 115) [129] đã đánh giá RM “bậc thang” kéo dài trong đó PEEP được đặt thành 20, 30 và sau đó là 40 cmH₂O trong 2 phút mỗi cái, tiếp theo là chuẩn độ PEEP giảm dần đến 15 cmH₂O hoặc cho đến khi đạt độ bão hòa; nhóm so sánh không nhận được RM và chiến lược PEEP/FiO₂ thấp. Kung và cộng sự (n = 120) [130] đã đánh giá RM trong đó PEEP được đặt thành 35 cmH₂O trong hai phút, sau đó là chuẩn độ PEEP giảm dần cho đến khi xác định được độ giãn nở tối đa; nhóm so sánh không nhận được RM và chiến lược PEEP/FiO₂ thấp. Chung và cộng sự (n = 24) [131] đã đánh giá một RM bao gồm tăng PEEP từ 10 lên 40 cmH₂O với mức tăng 5 cmH₂O, với 40 giây cho mỗi lần huy động, sau đó là chuẩn độ PEEP giảm dần; nhóm so sánh không nhận được RM. Thử nghiệm ART (n = 1010) [112] ban đầu đánh giá RM “bậc thang” trong đó PEEP được đặt thành 25 cmH₂O trong một phút, 35 cmH₂O trong một phút và sau đó là 45 cmH₂O trong hai phút, sau đó là chuẩn độ PEEP giảm dần; nhóm so sánh không nhận được RM và chiến lược PEEP/FiO₂ thấp. Chiến lược RM của thử nghiệm ART đã được sửa đổi giữa chừng trong quá trình đăng ký thành một RM ít dương tính hơn do ba lần ngừng tim do can thiệp. Thử nghiệm ART được coi là thử nghiệm có chất lượng cao nhất trong số các thử nghiệm được đưa vào. Thêm một lần dùng thử có khả năng đủ điều kiện [132] đã bị loại khỏi các phân tích vì nó chỉ ghi nhận những bệnh nhân bông mắc ARDS, một quần thể duy nhất được cho là không thể khái quát hóa. Khi xem xét tác động của can thiệp đối với tỷ lệ tử vong của ICU, năm thử nghiệm đã được đưa vào; thử nghiệm của Chung không báo cáo kết quả này đã bị loại trừ, trong khi thử nghiệm của Huh và cộng sự không được đưa vào phân tích tổng hợp tỷ lệ tử vong ở bệnh

viện.

ART là thử nghiệm duy nhất đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng trung bình-cao và được đưa vào phân tích chính. Trong nghiên cứu này, việc phân tích tỷ lệ tử vong tại các thời điểm khác nhau cho kết quả không đồng nhất (Tài liệu bổ sung), nhưng có nghi ngờ về tỷ lệ tử vong gia tăng sau 6 tháng. Tuy nhiên, kết hợp trong phân tích tổng hợp (phân tích thứ cấp của chúng tôi), biện pháp can thiệp không cho thấy tác động có hại hay có lợi đối với tỷ lệ tử vong. Việc phân tích tính không đồng nhất là không thuyết phục.

Thay vào đó, phân tích chấn thương khí áp cho thấy vị trí ngoại lệ của thử nghiệm ART, với tác động có hại rõ ràng (RR 3,56, CI 95% 1,64–7,73), hoàn toàn khác so với các thử nghiệm khác được kết hợp trong một phân tích tổng hợp riêng biệt (RR 0,60, 95% CI 0,25–1,41) (xem Tài liệu bổ sung). Phát hiện này ủng hộ mạnh khuyến cáo của chúng tôi chống lại việc sử dụng các thủ thuật dùng áp lực cao trong huy động.

VFD đã được báo cáo bởi ba thử nghiệm [112, 129, 130]. Chúng tôi dựa trên phân tích chính của mình về thử nghiệm ART [112] cho thấy số lượng VFD trung bình giảm đáng kể trong nhánh can thiệp, với điều kiện là hai thử nghiệm khác đã báo cáo khoảng trung bình và khoảng tứ phân vị và do đó không thể phân tích tổng hợp với thử nghiệm ART.

Khuyến cáo 6.3

- Chúng tôi **khuyến cáo không nên** sử dụng các thao tác huy động áp lực cao kéo dài (được định nghĩa là duy trì áp lực đường thở ≥ 35 cmH₂O trong ít nhất một phút) để giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc ARDS.

Khuyến cáo mạnh; mức độ trung bình của bằng chứng chống lại.

- Khuyến cáo này cũng áp dụng cho ARDS do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh; mức độ thấp của bằng chứng

chống lại sự gián tiếp.

Câu hỏi 6.4: Ở những bệnh nhân mắc ARDS đang thở máy xâm lấn, việc sử dụng thường quy các thao tác huy động áp lực cao ngắn, so với việc không sử dụng các thao tác huy động áp lực cao ngắn, có làm giảm tỷ lệ tử vong không?

Tóm tắt bằng chứng

RM áp lực cao ngắn gọn được định nghĩa là một chiến lược nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc huy động phổi trong đó áp lực đường thở ≥ 35 cmH₂O được duy trì trong vòng chưa đầy một phút. Ba thử nghiệm đã được đưa vào phân tích. Kacmarek và cộng sự. (n = 200) [133] so sánh một loạt hai RM ngắn (tăng tạm thời PEEP lên 35–45 cmH₂O) xen kẽ với thử nghiệm PEEP giảm dần so với không RM với bằng PEEP/FiO₂ thấp. LOVS (n = 983) [107] sử dụng một RM ngắn duy nhất (40 cmH₂O ngưng thở trong 40 giây; các RM tiếp theo cho phép ngắt mạch máy thở) với bằng PEEP/FiO₂ cao so với không có RM với bằng PEEP/FiO₂ thấp. Xi và cộng sự [134] so sánh RM ngắn (ngưng thở 40 cmH₂O trong 40 giây) lặp lại 8 giờ một lần trong tối đa năm ngày so với không RM. Thử nghiệm của Xi và cộng sự đã không chuẩn hóa PEEP trong cả hai nhóm và do đó được xem xét riêng.

Tỷ lệ tử vong không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị trong bất kỳ thử nghiệm nào trong ba thử nghiệm riêng lẻ, cũng như trong phân tích tổng hợp gộp hai thử nghiệm với PEEP tiêu chuẩn (RR gộp 0,89; CI 95% 0,77–1,04). VFD không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị trong Kacmarek và cộng sự hoặc Xi và cộng sự VFD không được báo cáo trong LOVS.

Chấn thương khí áp không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị trong bất kỳ thử nghiệm nào trong số ba thử nghiệm riêng lẻ, cũng như trong phân tích tổng hợp gộp hai thử nghiệm với PEEP tiêu chuẩn (RR gộp 1,14; CI 95% 0,81–1,62).

Xem xét tình trạng huyết động không ổn

định, trong Kacmarek và cộng sự không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ hạ huyết áp, rối loạn nhịp tim hoặc ngừng tim. Trong LOVS, huyết động học được báo cáo là số ngày sử dụng thuốc vận mạch và số lượng thuốc vận mạch sử dụng mỗi ngày và có thể so sánh giữa các nhóm. Hiệu ứng huyết động không được đặc trưng rõ ràng trong Xi và cộng sự.

Không có bằng chứng ủng hộ hoặc chống lại việc sử dụng các thủ thuật huyết động, các vấn đề an toàn tiềm ẩn đã dẫn đến một khuyến cáo yếu đối với việc sử dụng chúng thường xuyên.

Khuyến cáo 6.4

- Chúng tôi **đề nghị không sử dụng** thường quy các thủ thuật huyết động áp lực cao trong thời gian ngắn (được định nghĩa là duy trì áp lực đường thở ≥ 35 cmH₂O trong vòng chưa đầy một phút) để giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc ARDS.

Khuyến cáo yếu; mức độ cao của bằng chứng không có tác dụng.

- Đề xuất này cũng áp dụng cho ARDS từ COVID-19.

Khuyến cáo yếu; mức độ trung bình của bằng chứng về việc không có tác dụng đối với tính gián tiếp.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng của các thao tác huyết động

Hạ huyết áp và giảm độ bão hòa là những biến cố bất lợi phổ biến nhất được mô tả trong hoặc ngay sau RM, mỗi biến cố xảy ra ở khoảng 10% bệnh nhân trải qua RM [119]. Nhịp tim chậm, có lẽ qua trung gian phế vị, cũng có thể xảy ra [135]. Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy RM áp lực cao kéo dài làm tăng nguy cơ, không chỉ dẫn đến mất ổn định huyết động mà còn tăng nguy cơ chấn thương áp lực và ngừng tim [112]. Những nguy cơ quan trọng về mặt lâm sàng này lớn hơn lợi ích tiềm năng và dẫn đến khuyến cáo không sử dụng chúng.

Các RM áp lực cao trong thời gian ngắn cũng có thể gây hạ huyết áp thoáng qua, có khả năng hồi

phục và nhịp tim chậm [115, 135] có thể do suy tim phải cấp tính. Dữ liệu hiện có không hỗ trợ việc sử dụng RM ngắn thường quy, có thể là do các tác động cơ học của phổi từ việc tăng áp lực đường thở trong thời gian ngắn là thoáng qua trừ khi đi kèm với các thủ thuật khác để ngăn ngừa xẹp phổi tiến triển [136]. Tuy nhiên, các RM ngắn hạn có thể có một vai trò hạn chế trong nỗ lực đảo ngược tình trạng thiếu oxy trong các tình huống có thể xảy ra tình trạng giảm bão hòa do mất huyết động, ví dụ như sau khi ngắt máy thở, hút, nội soi phế quản hoặc thay đổi tư thế bệnh nhân. Nếu được thực hiện, chỉ nên thực hiện các RM áp lực cao trong thời gian ngắn khi có kế hoạch hủy bỏ thủ thuật ngay lập tức nếu xảy ra tình trạng bất ổn tim mạch.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Các thao tác huyết động ngắn gọn dưới dạng “nhịp thở sâu”, được thực hiện định kỳ một hoặc nhiều lần cứ sau vài phút, có thể ngăn chặn tình trạng mất huyết động dần dần có thể xảy ra với áp lực đường thở thấp, thông khí thể tích lưu thông thấp [127, 137]. Cho dù các thao tác định kỳ như vậy có làm giảm tổn thương phổi do thở máy hay gây nguy cơ về an toàn hay không, tần suất chúng có thể cần được thực hiện để bảo vệ phổi như vậy (nếu có) và đối tượng mà chúng có thể mang lại lợi ích dựa trên khả năng huyết động phổi đều cần được điều tra thêm.

Lĩnh vực 7: Tư thế nằm sấp

Câu hỏi 7.1: Ở bệnh nhân ARDS được đặt nội khí quản, tư thế nằm sấp so với tư thế nằm ngửa có làm giảm tỷ lệ tử vong không?

Bối cảnh

Tư thế nằm sấp đã được đề xuất cho những bệnh nhân bị suy hô hấp do thiếu oxy cấp tính và ARDS vào những năm 1970. Các lợi ích sinh lý bao gồm cải thiện quá trình oxygen hóa, đồng nhất hóa tốt hơn tình trạng stress ở phổi và giảm strain cơ tâm thất phải. Trong những năm qua, một số thử nghiệm đã

được tiến hành so sánh tư thế nằm sấp với tư thế nằm ngửa, với các thiết kế cải tiến trên cơ sở phân tích quan trọng của các thiết kế trước đó [138 – 144]. Do đó, ngày càng nhiều bệnh nhân thiếu oxy được chọn, thời gian của các chu kỳ thông khí nằm sấp tăng lên và thông khí bảo vệ được kết hợp với tư thế nằm sấp. Vào năm 2013, thử nghiệm PROSEVA đã chứng minh tác dụng bảo vệ rõ ràng của thở máy ở tư thế nằm sấp ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng [9]. Vào năm 2017, ESICM và Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) đã đưa ra các khuyến cáo về việc sử dụng thông khí nằm sấp trong ARDS [13] dựa trên cả phân tích tổng hợp dữ liệu bệnh nhân và dữ liệu cá nhân [10] bao gồm bốn thử nghiệm lớn nhất [138, 139, 143, 144]. Trong phân tích tổng hợp dữ liệu tổng hợp, kết quả tổng thể là không đáng kể; tuy nhiên, trong các nghiên cứu sử dụng thời gian nằm sấp dài hơn 12 giờ hoặc bao gồm những bệnh nhân có $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg, tỷ lệ tử vong đã giảm đáng kể về mặt thống kê. Phân tích tổng hợp từng bệnh nhân [10] đã xác định lợi ích sống sót ở những bệnh nhân có $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg. Tuy nhiên, phân tích phân nhóm này không cho phép đưa ra bất kỳ kết luận chắc chắn nào vì lợi ích của việc phân nhóm ngẫu nhiên không được duy trì trong các phân nhóm (và chỉ có một nghiên cứu phân tầng bệnh nhân theo mức độ thiếu oxy [144]). Nói chung, các phân tích phân nhóm trong phân tích tổng hợp có bản chất thăm dò và các kết quả nên được diễn giải một cách thận trọng. Không có RCT nào được xác định cụ thể giải quyết vấn đề nằm sấp ở bệnh nhân thở máy trong COVID-19.

Tóm tắt bằng chứng

Chúng tôi dựa trên phân tích của mình về tám thử nghiệm được chọn trong hướng dẫn năm 2017 trước đó vì không có thử nghiệm nào khác về chủ đề này được thực hiện kể từ đó. Tuy nhiên, chúng tôi đã loại trừ thử nghiệm năm 2004 không giới hạn ở ARDS [139]. Phân tích tổng hợp được tiến hành đối với kết quả của tỷ lệ tử vong ngắn hạn, được xác định là sau 28 ngày hoặc trong ICU, và riêng cho tỷ lệ tử vong trong 90 ngày.

Sự không đồng nhất về mặt lâm sàng có liên quan đã được tìm thấy trong số các nghiên cứu về phương thức thông khí, liều lượng thông khí nằm sấp hàng ngày, lựa chọn bệnh nhân và thời điểm áp dụng tư thế nằm sấp.

Tỷ lệ tử vong ngắn hạn không khác nhau giữa tư thế nằm sấp và nằm ngửa (RR 0,79 95% CI [0,61–1,03]). Trong phân nhóm của năm thử nghiệm đầu tiên, tỷ lệ tử vong ngắn hạn không khác nhau giữa tư thế nằm ngửa và nằm sấp (0,91 [0,77–1,08]). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong trong thời gian ngắn thấp hơn đáng kể ở nhóm nằm sấp trong thử nghiệm PROSEVA (0,49 [0,35–0,69]), với thử nghiệm tương tác có ý nghĩa thống kê (tài liệu bổ sung).

Tỷ lệ tử vong dài hạn không khác nhau giữa tư thế nằm sấp và nằm ngửa (0,81 [0,64–1,02]). Trong phân nhóm của năm thử nghiệm đầu tiên, tỷ lệ tử vong dài hạn không khác nhau (0,93 [0,79–1,09]). Tỷ lệ chết trong 90 ngày được cải thiện đáng kể bằng cách nằm sấp trong thử nghiệm PROSEVA (0,58 [0,44–0,76]) ($p < 0,01$). Trong trường hợp này, thử nghiệm tương tác hóa ra cũng có ý nghĩa thống kê. Những phát hiện độc đáo của thử nghiệm PROSEVA đã được làm nổi bật thêm bằng một phân tích tổng hợp tích lũy để điều tra kết quả phân tích tổng hợp được thực hiện theo thời gian (Tài liệu bổ sung). Hơn nữa, phân tích về tính không đồng nhất được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp biểu đồ double-p [145], đã xác định thử nghiệm PROSEVA là một ngoại lệ rõ ràng.

Do đó, phân tích chính của chúng tôi dựa trên đánh giá cá nhân về các phát hiện từ thử nghiệm PROSEVA. Thay vào đó, phân tích thứ cấp bao gồm tất cả các thử nghiệm.

Khuyến cáo 7.1

- Chúng tôi **khuyến cáo sử dụng** tư thế nằm sấp so với tư thế nằm ngửa cho bệnh nhân ARDS trung bình-nặng (được định nghĩa là $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg và $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O, mặc dù đã tối ưu hóa cài đặt thông khí) để giảm tỷ lệ tử

vong.

Khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng ủng hộ cao.

- Khuyến cáo này cũng áp dụng cho ARDS do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh; mức độ trung bình của bằng chứng ủng hộ cho tính gián tiếp.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Cân bằng nguy cơ-lợi ích tổng thể nghiêng về tư thế nằm sấp được sử dụng theo tiêu chí thử nghiệm PROSEVA, đặc biệt là ứng dụng của nó khả thi ở hầu hết các ICU với những người chăm sóc có đủ kỹ năng và nhân viên khi chú ý cẩn thận đến nguy cơ biến chứng da liên quan đến áp lực.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Không chắc rằng một thử nghiệm so sánh nằm sấp sẽ được tiến hành trong ARDS liên quan đến COVID ở mức độ vừa phải do thiếu trang bị trong lĩnh vực này hiện tại. Một thử nghiệm đang diễn ra ở Pháp trên những bệnh nhân người lớn được đặt nội khí quản mắc ARDS từ nhẹ đến trung bình (NCT05056090).

Câu hỏi 7.2: Ở bệnh nhân ARDS trung bình-nặng, khi nào nên bắt đầu tư thế nằm sấp để giảm tử vong?

Bối cảnh

Không có thử nghiệm cụ thể nào được thiết kế để khám phá vai trò của các tiêu chí được xác định trước trong quyết định bắt đầu tư thế nằm sấp. Do đó, bằng chứng được sử dụng cho câu hỏi này cũng giống như bằng chứng cho câu hỏi trước đó.

Khuyến cáo 7.2

- Chúng tôi **khuyến** bạn nên bắt đầu tư thế nằm sấp ở những bệnh nhân mắc ARDS được thở máy xâm lấn sớm sau khi đặt nội khí quản, sau một thời gian ổn định trong đó áp dụng thể tích khí lưu thông thấp và điều chỉnh PEEP và $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ duy trì < 150 mmHg khi kết thúc thời gian đó; và

nằm sấp nên được áp dụng trong các đợt kéo dài (16 giờ liên tục trở lên) để giảm tỷ lệ tử vong.

Khuyến cáo mạnh; mức độ cao của bằng chứng ủng hộ.

- Khuyến cáo này cũng áp dụng cho ARDS do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh; mức độ trung bình của bằng chứng ủng hộ cho tính gián tiếp.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Khuyến cáo hiện tại dựa trên bằng chứng thu được từ một thử nghiệm (PROSEVA). Giai đoạn ổn định trước khi nằm sấp nên tính đến thời gian để tối ưu hóa cài đặt máy thở và huyết động học. Tiếp tục nằm sấp ngay cả khi không có sự cải thiện đáng kể ban đầu nào về oxygen hóa dựa trên tiềm năng của tư thế nằm sấp để bảo vệ phổi bằng cách đồng nhất hóa áp lực phổi và có khả năng cải thiện quỹ đạo phục hồi.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Không có thử nghiệm nào so sánh các khoảng thời gian khác nhau của tư thế nằm sấp và không có chiến lược kiểm tra thử nghiệm nào ngoài việc cung cấp oxy để xác định thời điểm ngừng các phiên nằm sấp. Sự khác biệt về tỷ lệ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ giữa tư thế nằm sấp và nằm ngửa sau đó có thể được sử dụng để hướng dẫn thời điểm ngừng tư thế nằm sấp. Ngoài ra, việc sử dụng cơ học hô hấp, ví dụ, giữ áp lực đẩy trong phạm vi an toàn, ngoài việc cung cấp oxy và/hoặc dấu hiệu của thông khí khoảng chết, có thể được tính đến khi quyết định dừng các phiên. Hiệu quả của các đợt nằm sấp kéo dài ở những bệnh nhân cho thấy sự cải thiện tối thiểu trong trao đổi khí cần được đánh giá thêm.

Câu hỏi 7.3: Ở những bệnh nhân AHRF không đặt nội khí quản, tư thế nằm sấp khi tỉnh (awake prone positioning, APP) so với tư thế nằm ngửa có làm giảm tỷ lệ đặt nội khí quản hoặc tỷ lệ tử vong không?

Bối cảnh

Trong đại dịch COVID-19 gần đây, với sự phổ biến của các chiến lược hỗ trợ hô hấp không xâm lấn ở các khoa và ICU, cái gọi là “nằm sấp khi tỉnh táo” ở những bệnh nhân không thở máy thường được thực hiện và trở thành tâm điểm của một số thử nghiệm lâm sàng [146]. Thật vậy, tất cả các bằng chứng chất lượng cao từ RCT bắt nguồn từ các nghiên cứu chỉ đăng ký bệnh nhân COVID-19.

Tóm tắt bằng chứng

Ba thử nghiệm so sánh APP với một nhóm đối chứng ở tư thế nằm ngửa, tất cả đều ở bệnh nhân COVID-19 [147 – 149], đã được đưa vào phân tích tổng hợp. Một trong những nghiên cứu là thử nghiệm tổng hợp bao gồm sáu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện ở sáu quốc gia khác nhau (Canada, Pháp, Ireland, Mexico, Tây Ban Nha, Hoa Kỳ) hài hòa các giao thức và kết hợp dữ liệu [147]. Hầu hết bệnh nhân tham gia vào cả ba thử nghiệm đều được điều trị bằng HFNO. Cụ thể, tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng HFNO tại thời điểm đưa vào là 100% APP so với kiểm soát 100% trong thử nghiệm tổng hợp [147], 86,1% APP so với 74,1% kiểm soát trong nghiên cứu của Thụy Điển [148] và 72,2% APP so với Kiểm soát 67,7% trong nghiên cứu thứ ba [149]. Tỷ lệ thông khí không xâm lấn tương ứng là 0% so với 0% [147], 58,3% so với 69,2% [148] và 5,9% so với 10,3% [149].

Trong phân tích sơ cấp, thử nghiệm tổng hợp được chia thành sáu thành phần riêng lẻ và do đó, đã thực hiện phân tích tổng hợp trên tám thử nghiệm. Hơn nữa, thử nghiệm được thực hiện ở Mexico đã bị loại khỏi thử nghiệm tổng hợp vì nó có liên quan đến việc giảm đáng kể tỷ lệ đặt nội khí quản so với nằm thử nghiệm khác; ngoài ra, nó cung cấp thời lượng APP cao gấp đôi so với các thử nghiệm khác và nó hoạt động như một điểm ngoại lệ trên một âm mưu làm nổi bật sự không nhất quán giữa các nghiên cứu trong thử nghiệm tổng hợp. Do đó, phân tích ban đầu được thực hiện trên hai nhóm nhỏ: một nhóm có bảy thử nghiệm và một nhóm chỉ có thử nghiệm ở

Mexico.

Kết quả chính của thử nghiệm tổng hợp là tiêu chí tổng hợp bao gồm tỷ lệ tử vong và đặt nội khí quản sau 28 ngày. Để đáng tin cậy, các yếu tố của kết quả tổng hợp cần phải đáp ứng ba điều kiện: có liên quan lâm sàng tương tự, xảy ra với cùng tần suất và phải chịu ảnh hưởng tương tự bởi can thiệp theo dõi. Điểm cuối tổng hợp được chọn trong các thử nghiệm trong tổng quan của chúng tôi không đáp ứng các tiêu chí này và do đó, chúng tôi đã điều tra riêng việc đặt nội khí quản và tỷ lệ tử vong, ở thời điểm 28 hoặc 30 ngày.

APP giảm đáng kể nguy cơ đặt nội khí quản trong cả phân tích chính, tập trung vào 5 thử nghiệm với mức độ sai lệch thấp hơn và phân tích thứ cấp bao gồm tất cả 8 nghiên cứu (RR 0,84 [0,94–0,87] và 0,84 [0,73–0,96], tương ứng). Trong phân nhóm của bảy thử nghiệm, tỷ lệ đặt nội khí quản không khác nhau giữa nhóm APP và nhóm chứng (0,89 [0,77–1,04]); ngược lại, thử nghiệm ở Mexico báo cáo nguy cơ đặt nội khí quản thấp hơn đáng kể trong APP (0,7 [0,54–0,9]). Mặc dù thử nghiệm tương tác không có ý nghĩa thống kê, nhưng phân tích cẩn thận về tính không đồng nhất cho thấy thử nghiệm ở Mexico là ngoại lệ và APP không có ảnh hưởng chung đến tỷ lệ tử vong.

Khuyến cáo 7.3

- Chúng tôi **đề xuất** tư thế nằm sấp khi tỉnh táo so với tư thế nằm ngửa cho những bệnh nhân không đặt nội khí quản mắc AHRF liên quan đến COVID-19 để giảm việc đặt nội khí quản.

Khuyến cáo yếu; mức độ bằng chứng ủng hộ thấp.

- Chúng tôi **không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối** APP đối với bệnh nhân AHRF liên quan đến COVID-19 không được đặt nội khí quản để giảm tỷ lệ tử vong.

Không khuyến cáo; mức độ trung bình của bằng chứng không có tác dụng.

- Chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ

hay phản đối APP cho những bệnh nhân mắc AHRF không phải do COVID-19.

Không khuyến cáo; không có bằng chứng.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

APP có thể được xem xét ở những bệnh nhân mắc AHRF do COVID-19. Cần theo dõi chặt chẽ để tránh trì hoãn việc đặt nội khí quản và thường xuyên đánh giá và quản lý sự thoải mái và khả năng chịu đựng.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Cần thêm dữ liệu về tác dụng của APP ở những bệnh nhân không mắc COVID-19 mắc AHRF. Lựa chọn kết quả phù hợp là một vấn đề, vì điểm tổng hợp có một số hạn chế; tỷ lệ tử vong có thể là kết quả có liên quan nhất. Các vấn đề khác với APP cần làm rõ bao gồm vị trí (ICU so với không ICU), hỗ trợ hô hấp tối ưu (HFNO, CPAP, NIV) và tác động của APP đối với nỗ lực hít vào, công thở và tổn thương phổi tiềm ẩn.

Lĩnh vực 8: Các thuốc ức chế thần kinh cơ

Câu hỏi 8.1: Việc sử dụng thường xuyên truyền liên tục các thuốc ức chế thần kinh cơ (neuromuscular blocking agents, NMBA) ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng không phải do COVID-19 hoặc ARDS từ trung bình đến nặng do COVID-19 có làm giảm tỷ lệ tử vong không?

Bối cảnh

Việc sử dụng NMBA cho bệnh nhân ARDS thở máy làm giảm công thở và sự không đồng bộ giữa máy thở và bệnh nhân và có thể ảnh hưởng đến kết quả [150]. Tuy nhiên, việc sử dụng NMBA kéo dài cũng liên quan đến suy nhược thần kinh cơ và cần phải dùng thuốc an thần sâu, bản thân điều này có thể dẫn đến những kết quả bất lợi [151, 152]. Hơn một thập kỷ trước, thử nghiệm ACURASYS đã báo cáo rằng

việc truyền NMBA sớm trong 48 giờ ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg với $\text{PEEP} \geq 5$) dẫn đến tỷ lệ tử vong thấp hơn so với một chiến lược an thần sâu mà không sử dụng NMBA thông thường, sau khi phân tích điều chỉnh [153]. Ba thử nghiệm nhỏ khác với tiêu chí thu nhận và phác đồ điều trị tương tự cho thấy lợi ích khi sử dụng NMBA thường quy [154 – 156]. Tuy nhiên, các thực hành ICU đã phát triển kể từ những thử nghiệm này, với sự nhấn mạnh vào thuốc an thần nhẹ hơn và khả năng thở tự nhiên trở lại sớm hơn.

Trong thử nghiệm ROSE gần đây, ngẫu nhiên bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng được truyền NMBA liên tục trong 48 giờ đồng thời với thuốc an thần sâu (nhóm can thiệp) hoặc theo phương pháp chăm sóc thông thường mà không có phong bế thần kinh cơ thông thường và với các mục tiêu an thần nhẹ hơn (nhóm kiểm soát), không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong sau 90 ngày [157]. Việc sử dụng dịch truyền NMBA ngày càng tăng ở những bệnh nhân mắc COVID-19 ARDS được thở máy, phổ biến nhất là để loại bỏ những nỗ lực tự phát mạnh và giảm việc tạo ra áp lực xuyên phổi cao có thể làm nặng thêm tổn thương phổi tự gây ra hoặc sự không đồng bộ [158]. Tuy nhiên, còn thiếu các thử nghiệm ngẫu nhiên về việc sử dụng NMBA ở bệnh nhân mắc COVID-19. Cho rằng thử nghiệm ROSE đã loại trừ một số lượng đáng kể bệnh nhân đã dùng NMBA, lợi ích của NMBA liên tục sớm vẫn chưa rõ ràng.

Tóm tắt bằng chứng

Hai nghiên cứu cung cấp các kết quả khác nhau, đối với kết quả trong 90 ngày với thử nghiệm ACURASYS báo cáo tác dụng bảo vệ [153] và thử nghiệm ROSE mới nhất cho thấy kết quả không đáng kể [157]. Tính toán cỡ mẫu thử nghiệm ACURASYS dựa trên kỳ vọng giảm tỷ lệ tử vong lớn (15%). Mức giảm 9% được tìm thấy không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,08$). Công suất cho delta được quan sát là 42% và 842 bệnh nhân sẽ được yêu cầu giả sử công suất là 80% với cùng sự khác biệt. Thử nghiệm ROSE giả định tỷ lệ tử vong giảm 8% và với giả định 90% khả

năng, việc chọn ngẫu nhiên khoảng 1400 bệnh nhân đã được lên kế hoạch. Một phân tích tổng hợp của hai nghiên cứu cho thấy một kết quả tổng thể không có ý nghĩa, với ước tính tính không đồng nhất cao (I^2 56%), mặc dù độ chính xác không cao đến mức chúng tôi không thể loại trừ tính không đồng nhất thấp hoặc cao. Việc đánh giá bằng chứng tổng thể là vừa phải so với (theo GRADE sau khi đánh giá giảm độ chính xác) và theo công cụ đánh giá nguy cơ sai lệch (RoB) 2, có nguy cơ sai lệch tổng thể thấp.

Khi phân tích tỷ lệ tử vong trong 28 ngày hoặc ICU, năm thử nghiệm đã được đưa vào [153 – 157]. Trong số này, ba trường hợp tử vong trong 28 ngày được báo cáo và hai trường hợp tử vong tại ICU [153, 157]. Phân tích gộp xác định tỷ lệ tử vong ở nhóm NMBA không giảm đáng kể so với nhóm không NMBA, với nguy cơ tương đối 0,80 (CI 95% 0,57, 1,04), giá trị p 0,086.

Có một số khác biệt giữa hai nghiên cứu lớn hơn [153, 157] nhấn mạnh. Thông khí nằm sấp ít phổ biến hơn trong thử nghiệm ROSE so với thử nghiệm ACURASYS (15,8 so với 44,8%). Mục tiêu an thần cho nhóm chứng nhẹ hơn trong thử nghiệm ROSE, có thể liên quan đến số lượng biến cố tim mạch nghiêm trọng thấp hơn (14 so với 4, nhóm can thiệp so với nhóm chứng) và tỷ lệ tử vong ở nhóm kiểm soát. Các chiến lược PEEP cao hơn đã được sử dụng trong thử nghiệm ROSE, với tác động không rõ ràng đối với tỷ lệ tử vong. Một điều thú vị nữa là tỷ lệ tử vong ở nhóm can thiệp trong nghiên cứu ROSE không khác so với tỷ lệ tử vong ở nhóm kiểm soát trong các thử nghiệm ROSE và ACURASYS. Có hai lời giải thích tiềm năng cho phát hiện này. Đầu tiên, có thể các bệnh nhân có cùng mức độ nghiêm trọng trong hai thử nghiệm, nhưng can thiệp nói chung không hiệu quả trong thử nghiệm ROSE vì các can thiệp khác nhau đáng kể, ví dụ: cùng một cách tiếp cận được lý nhưng cách tiếp cận thông khí khác nhau như phác đồ PEEP hoặc thông khí ở tư thế nằm sấp. Ngoài ra, có thể bệnh nhân ít bị bệnh nặng hơn trong thử nghiệm ACURASYS, nhưng tác dụng an thần nặng hơn ở nhóm đối chứng (so với thử nghiệm

ROSE) gây ra tỷ lệ tử vong cao hơn.

Không có thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân mắc ARDS do COVID-19. Chỉ có bằng chứng gián tiếp từ các nghiên cứu không liên quan đến COVID.

Khuyến cáo 8.1

- Chúng tôi **khuyến cáo không nên sử dụng thường quy** việc truyền NMBA liên tục để giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng không phải do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng vừa phải.

- Chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối việc sử dụng thường xuyên truyền NMBA liên tục để giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng do COVID-19.

Không khuyến cáo; không có bằng chứng.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Trong thử nghiệm ACURASYS, việc sử dụng thông khí nằm sấp mà không phong bế thần kinh cơ có liên quan đến các mục tiêu an thần sâu hơn, điều này có thể góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm kiểm soát [153]. Nhóm NMBA có tác dụng bảo vệ rõ ràng đối với tràn khí màng phổi so với nhóm chứng trong bốn nghiên cứu bao gồm [153 – 155, 157]. Phát hiện này có thể hỗ trợ việc sử dụng NMBA ở những bệnh nhân có nguy cơ phát triển tràn khí màng phổi.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Nghiên cứu trong tương lai nên ưu tiên các kết quả khác bao gồm rút ống nội khí quản thành công, đặt lại ống nội khí quản, thời gian hết liệt, tình trạng suy nhược ở ICU và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe cũng như vai trò cụ thể đối với NMBA ở tư thế nằm sấp. Một lĩnh vực nghiên cứu quan trọng khác là công nhận sự tương tác kém giữa bệnh nhân và máy thở ở những bệnh nhân ARDS thở máy xâm

lần, vì điều này có tác động tiềm tàng đến kết quả lâm sàng và có thể là một chỉ định khả dĩ cho việc sử dụng NMBA. Quan điểm của bệnh nhân và người chăm sóc nên là trọng tâm để xác định các câu hỏi và kết quả nghiên cứu trong tương lai.

Lĩnh vực 9: Hỗ trợ cuộc sống ngoài cơ thể

Câu hỏi 9.1: Ở những bệnh nhân trưởng thành mắc hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính nặng (ARDS) hoặc COVID-19, oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể tĩnh mạch-tĩnh mạch (VV-ECMO) so với thở máy thông thường có cải thiện kết quả không?

Bối cảnh

VV-ECMO được sử dụng để hỗ trợ hoặc thay thế quá trình trao đổi khí. Trong ECMO, máu được truyền qua một “phổi màng” tạo điều kiện trao đổi oxy và carbon dioxide bằng cách khuếch tán. Những cải tiến về công nghệ đã giúp cải thiện quá trình trao đổi khí và giảm các biến chứng [159]. ECMO đã được sử dụng cho những bệnh nhân mắc ARDS nặng, bao gồm cả những bệnh nhân mắc COVID-19 gần đây. Các trung tâm chuyên gia số lượng lớn báo cáo kết quả tốt hơn với ECMO [160]. Có khả năng là một gói chăm sóc tổng thể được cung cấp cùng với việc sử dụng ECMO, bao gồm thông khí bảo vệ phổi và tư thế nằm sấp, là cần thiết để đạt được kết quả cải thiện ở bệnh nhân sử dụng ECMO.

Tóm tắt bằng chứng

Hai thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên cung cấp thông tin về cơ sở của những khuyến cáo này. Thử nghiệm CESAR bao gồm 180 bệnh nhân và thử nghiệm EOLIA bao gồm 249 bệnh nhân mắc ARDS [161]. Các tiêu chí thu nhận EOLIA như sau: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg trong > 3 giờ hoặc $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg trong > 6 giờ hoặc $\text{pH} < 7,25$ với $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg trong > 6 giờ, với tần số hô hấp tăng lên 35 nhịp thở mỗi phút và cài đặt thông khí cơ học được điều chỉnh để giữ áp lực ổ định ≤ 32 cmH₂O [162].

Những nghiên cứu này bao gồm những bệnh nhân mắc ARDS nặng do bất kỳ nguyên nhân nào (giá trị $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ trung bình xấp xỉ 75 mmHg), mặc dù cả hai đều được tiến hành trước đại dịch COVID-19. Các thử nghiệm EOLIA và CESAR được coi là đủ đồng nhất về mặt lâm sàng để được kết hợp theo phân tích tổng hợp. Theo công cụ RoB2, có nguy cơ sai lệch cao với thử nghiệm CESAR, vì khoảng một phần tư bệnh nhân trong nhóm can thiệp không nhận được ECMO.

Phân tích tổng hợp đã xác định tỷ lệ tử vong trong 60 ngày giảm đáng kể ở những bệnh nhân sử dụng VV-ECMO so với thở máy thông thường (RR 0,72; CI 95% 0,57–0,91; độ tin cậy trung bình). Hiệu quả bảo vệ nhất quán trong các kết quả về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày cũng như kết quả tổng hợp về tỷ lệ tử vong và thất bại điều trị sau 60 ngày. Các nghiên cứu quan sát, bao gồm phân tích Post-hoc Bayesian của nghiên cứu EOLIA [163], hầu hết xác nhận tác dụng bảo vệ của ECMO [163 – 171]. Tuy nhiên, bằng chứng rất thấp mà họ cung cấp không ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng trung bình của bằng chứng được cung cấp bởi phân tích tổng hợp của hai thử nghiệm ngẫu nhiên. Các nghiên cứu quan sát không được kết hợp trong một phân tích tổng hợp do những hạn chế về phương pháp luận.

Không có thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân mắc COVID-19. Bằng chứng về ECMO trong COVID-19 được đánh giá là có lợi yếu, bị hạ cấp do tính gián tiếp của bằng chứng RCT có sẵn. Các nghiên cứu quan sát về COVID-19 hầu hết cho thấy tác dụng bảo vệ của ECMO trong thời gian sống sót ngắn hạn [167, 169 – 171]. Chúng tôi đã không kết hợp các nghiên cứu quan sát trong một phân tích tổng hợp do những hạn chế về phương pháp luận.

Việc sử dụng ECMO có liên quan đến nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Trong thử nghiệm EOLIA, tỷ lệ biến cố chảy máu dẫn đến truyền máu cao hơn (46 so với 28%) và giảm tiêu cầu nghiêm

trọng (27 so với 16%) ở nhóm can thiệp đã được báo cáo. Tuy nhiên, đột quy do thiếu máu cục bộ ít hơn (giảm nguy cơ tuyệt đối 5%; 95% CI, 2–10%) và không tìm thấy sự khác biệt về đột quy xuất huyết [162].

Khuyến cáo 9.1

- Chúng tôi **khuyến cáo** những bệnh nhân mắc ARDS nặng không phải do COVID-19 như được xác định theo tiêu chí đủ điều kiện tham gia thử nghiệm EOLIA, nên được điều trị bằng ECMO tại trung tâm ECMO đáp ứng các tiêu chuẩn tổ chức đã xác định, tuân thủ chiến lược quản lý tương tự như chiến lược được sử dụng trong thử nghiệm EOLIA.

Khuyến cáo mạnh, mức độ trung bình của bằng chứng ủng hộ

- Khuyến cáo này cũng áp dụng cho những bệnh nhân mắc ARDS nặng do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh; mức độ bằng chứng thấp ủng hộ cho sự gián tiếp.

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Cần phải có một mạng lưới các trung tâm ECMO có chuyên môn về kỹ thuật này để cung cấp ECMO một cách hiệu quả. Với việc tập trung bệnh nhân từ các trung tâm không phải ECMO, cần có một nhóm ECMO có khả năng chuyển bệnh nhân trên ECMO (ECMO di động). Nguồn lực và kỹ năng để cung cấp một dịch vụ như vậy là cần thiết.

Không chắc rằng một RCT của ECMO trong ARDS nghiêm trọng do COVID-19 sẽ được tiến hành. Ở những bệnh nhân ARDS do COVID, tỷ lệ tử vong sớm trong vòng 90 ngày tương tự như bệnh nhân ARDS không do COVID khi ECMO được bắt đầu tại các trung tâm có kinh nghiệm. Mặc dù bệnh nhân mắc COVID sẽ không được đưa vào RCT là cơ sở của các khuyến cáo này, nhưng có sự hợp lý về mặt sinh học rằng ARDS do không phải COVID và COVID nên có kết quả tương tự với ECMO. Tuy nhiên, tỷ lệ khuyết tật đa chiều nghiêm trọng và kéo

dài, đặc biệt ở bệnh nhân mắc COVID-19 có thể là đáng kể, mặc dù nguyên nhân cụ thể là do ECMO chứ không phải ARDS nghiêm trọng vẫn chưa được biết.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu

Nghiên cứu trong tương lai nên ưu tiên bổ sung các kết quả đa chiều dài hạn cho bệnh nhân và gia đình và xác định các bệnh lý cụ thể của ECMO. Quan điểm của bệnh nhân và người chăm sóc nên là trung tâm để xác định các câu hỏi và kết quả nghiên cứu trong tương lai.

Câu hỏi 9.2: Ở bệnh nhân trưởng thành mắc ARDS, việc loại bỏ carbon dioxide ngoài cơ thể (ECCO₂R) so với thở máy thông thường có cải thiện kết quả không?

Bối cảnh

ECCO₂R nhằm mục đích loại bỏ carbon dioxide thông qua một mạch ngoài cơ thể. ECCO₂R sử dụng tốc độ dòng máu ngoài cơ thể thấp hơn (thường từ 200 đến 1500 mL/phút) so với ECMO vì tốc độ dòng máu cần thiết để loại bỏ CO₂ thấp hơn nhiều so với yêu cầu để đạt được lượng oxy thích hợp. Mặc dù ECCO₂R thường được xác định dựa trên tốc độ dòng chảy qua mạch ngoài cơ thể, nhưng có ý kiến cho rằng ECCO₂R nên được xác định dựa trên mục đích sử dụng của bác sĩ lâm sàng [172]. Mục đích chính của ECCO₂R trong ARDS là tạo điều kiện giảm thở máy gây thương tích.

Tóm tắt bằng chứng

Hai RCT đã hình thành nên cơ sở của những khuyến cáo này. Thử nghiệm Xtravent bao gồm 79 bệnh nhân mắc ARDS với PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg được loại bỏ CO₂ bằng phương pháp tiếp cận động-tĩnh mạch “không bơm” (khoảng 1–2 L/phút) [173]. Thử nghiệm REST bao gồm 412 bệnh nhân thiếu oxy (PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg) được loại bỏ CO₂ bằng phương pháp tiếp cận lưu lượng thấp tĩnh mạch

(khoảng 450 ml/phút). Phần lớn bệnh nhân mắc ARDS (khoảng 60%) [174]. Các thử nghiệm Xtravent và REST được coi là đủ đồng nhất về mặt lâm sàng để được kết hợp theo phân tích tổng hợp. Có những lo ngại về phương pháp đối với thử nghiệm Xtravent và một số lo ngại về phương pháp đối với thử nghiệm REST theo đánh giá RoB2. Khi xem xét những ngày không có máy thở, các mối quan tâm về phương pháp đã được ghi nhận do không làm mù.

Trong phân tích tổng hợp của 2 thử nghiệm này, ECCO₂R không làm giảm tỷ lệ tử vong (RR 1,03; CI 95%, 0,82–1,3; độ tin cậy cao). Bệnh nhân dùng ECCO₂R có số ngày không thở máy ít hơn cho đến ngày 28 (chênh lệch trung bình - 1,21; CI 95% - 3,77 đến 1,34; độ tin cậy trung bình). Không có thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân mắc COVID-19. Bằng chứng được coi là có thể áp dụng cho bệnh nhân COVID mặc dù điều này không được điều tra trực tiếp và do đó bằng chứng đã bị hạ cấp do tính gián tiếp của bằng chứng RCT có sẵn. Thử nghiệm REST báo cáo các tác dụng phụ nghiêm trọng do ECCO₂R gia tăng với chín bệnh nhân (4,5%) bị xuất huyết não và sáu bệnh nhân (3%) bị chảy máu ngoài sọ so với không có bệnh nhân nào và một (0,5%) trong nhóm chứng.[174].

Khuyến cáo 9.2

- Chúng tôi **khuyến cáo không** sử dụng ECCO₂R để điều trị ARDS không phải do COVID-19 nhằm ngăn ngừa tỷ lệ tử vong ngoài các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng.

Khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng cao không có tác dụng.

- Khuyến cáo này cũng áp dụng cho những bệnh nhân mắc ARDS nặng do COVID-19.

Khuyến cáo mạnh; mức độ trung bình của bằng chứng về việc không có tác dụng đối với tính gián tiếp.

Bảng 2 Tóm tắt các khuyến cáo

Ý kiến chuyên gia về ứng dụng lâm sàng

Thử nghiệm Xtravent có lưu lượng máu là 1–2 L/phút và thử nghiệm REST là khoảng 450 mL/phút. Tốc độ dòng máu thấp hơn khoảng 500 mL (hoặc loại bỏ khoảng 25% CO₂) có thể không đủ để giảm đủ mức thông khí gây thương tích. Yêu cầu tài nguyên cho ECCO₂R trong thử nghiệm REST (lưu lượng máu < 500 mL) được ước tính tương đương với yêu cầu của CRRT; tuy nhiên, với lưu lượng máu cao hơn, việc cung cấp ECCO₂R yêu cầu năng lực tương tự như các trung tâm ECMO.

Những câu hỏi chưa được giải quyết và khoảng trống nghiên cứu





Mặc dù bằng chứng hiện tại chống lại hiệu quả của ECCO₂R, nhưng sự không chắc chắn về vai trò của ECCO₂R vẫn còn. Cần nghiên cứu thêm để xác định xem một nhóm bệnh nhân ARDS cụ thể có thể đáp ứng với ECCO₂R hay không. Ngoài ra, kỹ thuật này có thể phụ thuộc vào thiết bị về cả hiệu quả và độ an toàn. Các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát đang diễn ra có thể cung cấp thêm bằng chứng trong lĩnh vực này. Khi các thử nghiệm này kết thúc, nhóm hướng dẫn ARDS ESICM sẽ xem xét và cập nhật khuyến cáo hiện tại. Nghiên cứu trong tương lai nên ưu tiên bổ sung các kết quả đa chiều dài hạn cho bệnh nhân và gia đình và xác định tỷ lệ bệnh tật cụ thể của ECCO₂R. Quan điểm của bệnh nhân và người chăm sóc nên là trung tâm để xác định các câu hỏi và kết quả nghiên cứu trong tương lai.

Kết luận




Tóm lại, các hướng dẫn này đưa ra 21 khuyến cáo dựa trên bằng chứng (tóm tắt trong Bảng 2) bao gồm định nghĩa, kiểu hình và quản lý hô hấp của ARDS. Bảng tóm tắt so sánh những thay đổi về phạm vi và khuyến cáo so với hướng dẫn ARDS 2017 được trình bày trong Bảng 3. Cuối cùng, các ưu tiên nghiên cứu được xác định cho các nghiên cứu trong tương lai.

HIGH FLOW NASAL OXYGEN

Q1 In non-mechanically ventilated patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) not due to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), does high flow nasal oxygen (HFNO) compared to conventional oxygen therapy (COT) reduce mortality or intubation?




- 1 We **recommend** that non-mechanically ventilated patients with AHRF not due to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of COPD receive HFNO as compared to COT to reduce the risk of intubation.  MODERATE LEVEL OF EVIDENCE
- 2 This recommendation applies also to AHRF from coronavirus 2019 (COVID-19)  LOW LEVEL OF EVIDENCE
- 3 We are **unable to make a recommendation** for or against the use of HFNO over COT to reduce mortality.  HIGH LEVEL OF EVIDENCE
- 4 This recommendation applies also to AHRF from COVID-19.  MODERATE LEVEL OF EVIDENCE

Q2 In non-mechanically ventilated patients with AHRF not due to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of COPD, does HFNO compared to non-invasive ventilation (NIV) reduce mortality or intubation?

- 1 We are **unable to make a recommendation** for or against the use of HFNO compared to continuous positive airway pressure (CPAP)/NIV to reduce intubation or mortality in the treatment of unselected patients with AHRF not due to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of COPD.  MODERATE LEVEL OF EVIDENCE FOR MORTALITY
LOW LEVEL OF EVIDENCE FOR INTUBATION
- 2 We **suggest** that CPAP/NIV can be considered instead of HFNO to reduce the risk of intubation in AHRF due to COVID-19.  HIGH LEVEL OF EVIDENCE
- 3 **No recommendation** can be made for whether CPAP/NIV can decrease mortality compared to HFNO in COVID-19.  HIGH LEVEL OF EVIDENCE

CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE / NON-INVASIVE VENTILATION

Q1 In non-mechanically ventilated patients with AHRF not due to cardiogenic pulmonary edema, obesity hypoventilation or acute exacerbation of COPD, does CPAP/NIV, as compared to COT reduce mortality or intubation?

- 1 We are **unable to make a recommendation** for or against the use of CPAP/NIV compared to COT for the treatment of AHRF (not related to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of COPD) to reduce mortality or to prevent intubation.  HIGH LEVEL OF EVIDENCE FOR MORTALITY
MODERATE LEVEL OF EVIDENCE FOR INTUBATION
- 2 We **suggest** the use of CPAP over COT to reduce the risk of intubation in patients with AHRF due to COVID-19.  LOW LEVEL OF EVIDENCE
- 3 We are **unable to make a recommendation** for or against the use of CPAP over COT to reduce mortality in AHRF due to COVID-19.  MODERATE LEVEL OF EVIDENCE

LEVELS OF EVIDENCE:
 NO EVIDENCE / VERY LOW LEVEL / LOW LEVEL / MODERATE LEVEL / HIGH LEVEL

 NO RECOMMENDATION  STRONG RECOMMENDATION  WEAK RECOMMENDATION

Q2 In patients being treated with CPAP/NIV for AHRF, does the use of a helmet interface as compared to face mask reduce intubation or mortality?

1 We are **unable to make a recommendation** for or against the use of helmet interface for CPAP/NIV as compared to face mask to prevent intubation or reduce mortality in patients with AHRF.

 **VERY LOW LEVEL OF EVIDENCE**

Q3 In patients with AHRF, does NIV as compared to CPAP reduce mortality or intubation?

1 We are **unable to make a recommendation** for or against the use of NIV compared to CPAP for the treatment of AHRF.

 **NO EVIDENCE**

LOW TIDAL VOLUME VENTILATION

Q1 In adult patients with ARDS and COVID-19-related ARDS, does low tidal volume ventilation alone compared with more traditional approaches to ventilation decrease mortality?

1 We **recommend** the use of low tidal volume ventilation strategies (i.e., 4-8 ml/kg PBW), compared to larger tidal volumes (traditionally used to normalize blood gases), to reduce mortality in patients with ARDS not due to COVID-19.

 **HIGH LEVEL OF EVIDENCE**

2 This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.

 **MODERATE LEVEL OF EVIDENCE**

POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE AND RECRUITMENT MANEUVERS

Q1 In patients with ARDS undergoing invasive mechanical ventilation, does routine positive end-expiratory pressure (PEEP) titration using a higher PEEP/FiO₂ strategy compared to a lower PEEP/FiO₂ strategy reduce mortality?

1 We are **unable to make a recommendation** for or against routine PEEP titration with a higher PEEP/FiO₂ strategy versus a lower PEEP/FiO₂ strategy to reduce mortality in patients with ARDS.

 **HIGH LEVEL OF EVIDENCE**

2 This statement applies also to ARDS from COVID-19.

 **MODERATE LEVEL OF EVIDENCE**

Q2 In patients with ARDS undergoing invasive mechanical ventilation, does routine PEEP titration based principally on respiratory mechanics compared to PEEP titration based principally on a standardized PEEP/FiO₂ table reduce mortality?

1 We are **unable to make a recommendation** for or against PEEP titration guided principally by respiratory mechanics, compared to PEEP titration based principally on PEEP/FiO₂ strategy, to reduce mortality in patients with ARDS.

 **HIGH LEVEL OF EVIDENCE**

2 This statement applies also to ARDS from COVID-19.

 **MODERATE LEVEL OF EVIDENCE**

LEVELS OF EVIDENCE:
NO EVIDENCE / VERY LOW LEVEL / LOW LEVEL / MODERATE LEVEL / HIGH LEVEL

 NO RECOMMENDATION

 STRONG RECOMMENDATION

 WEAK RECOMMENDATION

Q3 In patients with ARDS undergoing invasive mechanical ventilation, does use of prolonged high-pressure recruitment maneuvers (RMs), compared to not using prolonged high-pressure RMs, reduce mortality?

1 We **recommend against** use of prolonged high-pressure RMs (defined as airway pressure maintained ≥ 35 cmH₂O for at least one minute) to reduce mortality of patients with ARDS.

 MODERATE LEVEL OF EVIDENCE

2 This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.

 LOW LEVEL OF EVIDENCE

Q4 In patients with ARDS undergoing invasive mechanical ventilation, does routine use of brief high-pressure RMs, compared to no use of brief high-pressure RMs, reduce mortality?

1 We **suggest against** routine use of brief high-pressure RMs (defined as airway pressure maintained ≥ 35 cmH₂O for less than one minute) to reduce mortality in patients with ARDS.

 HIGH LEVEL OF EVIDENCE

2 This suggestion applies also to ARDS from COVID-19.

 MODERATE LEVEL OF EVIDENCE

PRONE POSITIONING

Q1 In intubated patients with ARDS, does prone position compared to supine position reduce mortality?

1 We **recommend** using prone position as compared to supine position for patients with moderate-severe ARDS (defined as PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg and PEEP ≥ 5 cmH₂O, despite optimization of ventilation settings) to reduce mortality.

 HIGH LEVEL OF EVIDENCE

2 This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.

 MODERATE LEVEL OF EVIDENCE

Q2 In patients with moderate-severe ARDS, when should prone positioning be started to reduce mortality?

1 We **recommend** starting prone position in patients with ARDS receiving invasive mechanical ventilation early after intubation, after a period of stabilization during which low tidal volume is applied and PEEP adjusted and at the end of which the PaO₂/FiO₂ remains < 150 mmHg; and proning should be applied for prolonged sessions (16 consecutive hours or more) to reduce mortality.

 HIGH LEVEL OF EVIDENCE

2 This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.

 MODERATE LEVEL OF EVIDENCE




LEVELS OF EVIDENCE:
NO EVIDENCE / VERY LOW LEVEL / LOW LEVEL / MODERATE LEVEL / HIGH LEVEL

 NO RECOMMENDATION

 STRONG RECOMMENDATION



 WEAK RECOMMENDATION

Q3 In non intubated patients with AHRF, does awake prone positioning (APP) as compared to supine positioning reduce intubation or mortality?

- 1 We **suggest** awake prone positioning as compared to supine positioning for non-intubated patients with COVID-19-related AHRF to reduce intubation.  **LOW LEVEL OF EVIDENCE**
- 2 We are **unable to make a recommendation** for or against APP for non-intubated patients with COVID-19-related AHRF to reduce mortality.  **MODERATE LEVEL OF EVIDENCE**
- 3 We are **unable to make a recommendation** for patients with AHRF failure not due to COVID-19.  **NO EVIDENCE**



NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

Q1 Does the *routine* use of a continuous infusion of neuromuscular blocking agents (NMBA) in patients with moderate to severe ARDS not due to COVID-19 or moderate to severe ARDS due to COVID-19 reduce mortality?



- 1 We **recommend against** the *routine* use of continuous infusions of NMBA to reduce mortality in patients with moderate to severe ARDS not due to COVID-19.  **MODERATE LEVEL OF EVIDENCE**
- 2 We are **unable to make a recommendation** for or against the *routine* use of continuous infusions of NMBA to reduce mortality in patients with moderate to severe ARDS due to COVID-19.  **NO EVIDENCE**

EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT

Q1 In adult patients with severe ARDS or COVID-19 does veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) compared with conventional ventilation improve outcomes?

- 1 We **recommend** that patients with severe ARDS not due to COVID-19 as defined by the EOLIA trial eligibility criteria, should be treated with ECMO in an ECMO centre which meets defined organisational standards, adhering to a management strategy similar to that used in the EOLIA trial.  **MODERATE LEVEL OF EVIDENCE**
- 2 This recommendation applies also to severe ARDS from COVID-19.  **LOW LEVEL OF EVIDENCE**

Q2 In adult patients with ARDS, does extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) compared with conventional ventilation improve outcomes?

- 1 We **recommend against** the use of ECCO₂R for the treatment of ARDS not due to COVID-19 to prevent mortality outside of randomized controlled trials.  **HIGH LEVEL OF EVIDENCE**
- 2 This recommendation applies also to severe ARDS from COVID-19.  **MODERATE LEVEL OF EVIDENCE**

LEVELS OF EVIDENCE:
NO EVIDENCE / **VERY LOW LEVEL** / **LOW LEVEL** / **MODERATE LEVEL** / **HIGH LEVEL**



NO RECOMMENDATION



STRONG RECOMMENDATION



WEAK RECOMMENDATION

Bảng 3

So sánh giữa hướng dẫn ARDS 2017 và 2023

	2017	2023	CHANGE IN RECOMMENDATION	COMMENTS
Definition				No comparison available as the 2017 guidelines did not include a Definition domain.
Phenotypes				No comparison available as the 2017 guidelines did not include an ARDS Phenotype domain.
High flow nasal oxygen				No comparison available as the 2017 guidelines did not include recommendations on high flow nasal oxygen.
Non-invasive ventilation				No comparison available as the 2017 guideline did not include recommendations on non-invasive ventilation.
Tidal volume				In agreement with the use of low tidal volume strategies. 2023 guidelines extend this recommendation to patients with COVID-19.
Positive end-expiratory pressure				2017: suggest that adult patients with moderate or severe ARDS receive higher rather than lower levels of PEEP. 2023: analysis of data does not allow to make a recommendation for or against higher PEEP strategy.
Recruitment maneuvers				2017: suggest that adult patients with ARDS receive RMs. 2023: recommend against RMs due to increased mortality and risks.
Oscillatory ventilation				2017: recommend that HFOV not be used routinely in patients with moderate or severe ARDS. 2023: not examined given the absence of studies since 2017 and the lack of use of HFVO in adults.
Prone position				Agreement with the use of prone position in ARDS. Additions in 2023 are the use of awake proning and the use in COVID-19.
Neuromuscular blockade				No comparison available as the 2017 guidelines did not include recommendations on neuromuscular blockade.
Extracorporeal membrane oxygenation				2017: additional evidence is necessary to make a definitive recommendation. 2023: recommend ECMO in patients with severe ARDS.
Extracorporeal CO₂ removal				No comparison available as the 2017 guidelines did not include recommendations on extracorporeal CO ₂ removal. 2023 guidelines recommend against ECCO ₂ R in ARDS.

AVAILABLE
 NOT AVAILABLE
 NEW RECOMMENDATION /DOMAIN SINCE 2017
 CHANGE IN RECOMMENDATION
 NO CHANGE
 NOT CONSIDERED

ARDS: acute respiratory distress syndrome; COVID-19: coronavirus disease 2019; ECCO₂R: Extracorporeal CO₂ Removal; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HFOV: High-frequency oscillatory ventilation; PEEP: positive end-expiratory pressure; RM: recruitment maneuver.