

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Nida Qadir*, Sarina Sahetya*, Laveena Munshi*, Charlotte Summers*, Darryl Abrams, Jeremy Beitler, Giacomo Bellani, Roy G. Brower, Lisa Burry, Jen-Ting Chen, Carol Hodgson, Catherine L. Hough, Francois Lamontagne, Anica Law, Laurent Papazian, Tai Pham, Eileen Rubin, Matthew Siuba, Irene Telias, Setu Patolia, Dipayan Chaudhuri, Allan Walkey†, Bram Rochweg†, and Eddy Fan‡; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Critical Care

Cập nhật về xử trí bệnh nhân lớn mắc Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính - Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng Chính thức của Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ

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

Tóm tắt

Bối cảnh: Tài liệu này cập nhật Hướng dẫn thực hành lâm sàng đã được xuất bản trước đây để xử trí bệnh nhân mắc Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính (ARDS), kết hợp bằng chứng mới đề cập đến việc sử dụng corticosteroid, oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể tĩnh mạch-tĩnh mạch, thuốc chẹn thần kinh cơ và áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP).

Phương pháp: Chúng tôi tóm tắt bằng chứng giải quyết bốn “câu hỏi PICO” (bệnh nhân, can thiệp, so sánh và kết quả). Một hội đồng đa ngành có chuyên môn về ARDS đã sử dụng khung Phân loại Khuyến cáo, Đánh giá, Phát triển và Đánh giá để phát triển các khuyến cáo lâm sàng.

Kết quả: Chúng tôi đề xuất sử dụng: 1) corticosteroid cho bệnh nhân mắc ARDS (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng có độ tin cậy vừa phải), 2) oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể tĩnh mạch-tĩnh mạch ở những bệnh nhân được chọn mắc ARDS nặng (khuyến cáo có điều kiện, độ tin cậy thấp của bằng chứng), 3) thuốc chẹn thần kinh cơ ở bệnh nhân ARDS nặng sớm (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng có độ chắc chắn thấp) và 4) PEEP cao hơn mà không cần thủ thuật huy động phổi so với

PEEP thấp hơn ở bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng (khuyến cáo có điều kiện, độ tin cậy thấp đến trung bình) và 5), chúng tôi khuyên bạn không nên sử dụng các thủ thuật huy động phổi kéo dài ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng (khuyến cáo mạnh, độ chắc chắn vừa phải).

Kết luận: Chúng tôi cung cấp các khuyến cáo cập nhật dựa trên bằng chứng để xử trí ARDS. Các đặc điểm của từng bệnh nhân và bệnh tật cần được đưa vào việc ra quyết định lâm sàng và thực hiện các khuyến cáo này trong khi các bằng chứng bổ sung được tạo ra từ các thử nghiệm lâm sàng rất cần thiết.

Tổng quan

Hướng dẫn này cập nhật và bổ sung các khuyến cáo về xử trí bệnh nhân mắc Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính (ARDS) (Hình 1). Các khuyến cáo mới trong hướng dẫn này bao gồm:

- Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân mắc ARDS (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng chắc chắn ở mức độ vừa phải).

- Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể tĩnh mạch-tĩnh mạch (VV-ECMO) ở những bệnh nhân được chọn mắc ARDS nặng (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng có độ chắc chắn thấp).
- Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng thuốc chẹn thần kinh cơ ở những bệnh nhân mắc ARDS nặng sớm (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng chắc chắn thấp).
- Liên quan đến áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP):
 - Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng PEEP cao hơn mà không cần thủ thuật huy động phổi (lung recruitment maneuvers, LRM), so với PEEP thấp hơn ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng (khuyến cáo có điều kiện, độ chắc chắn từ thấp đến trung bình).
 - Chúng tôi khuyên bạn không nên sử dụng LRM kéo dài ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng (khuyến cáo mạnh, độ chắc chắn vừa phải).

Các khuyến cáo từ hướng dẫn năm 2017 vẫn được giữ nguyên bao gồm:

- Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng các chiến lược thở máy để hạn chế thể tích khí lưu thông (4–8 mL/kg trọng lượng cơ thể dự đoán) và áp lực hít vào (áp lực bình nguyên < 30 cm H₂O) ở bệnh nhân mắc ARDS (khuyến cáo mạnh, bằng chứng chắc chắn vừa phải).
- Chúng tôi khuyên bạn nên nằm sấp trong >12 giờ mỗi ngày ở những bệnh nhân mắc ARDS nặng (khuyến cáo mạnh, bằng chứng chắc chắn vừa phải).
- Chúng tôi khuyến cáo không nên sử dụng thông khí dao động tần số cao thường xuyên ở những bệnh nhân ARDS vừa hoặc nặng (khuyến cáo mạnh, bằng chứng chắc chắn cao).

Giới thiệu

ARDS là một dạng suy hô hấp đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi tình trạng thiếu oxy cấp tính và thâm

nhiểm X quang hai bên (1–4). Đã hơn 50 năm trôi qua kể từ lần đầu tiên nó được công nhận, và định nghĩa của nó đã phát triển theo thời gian, với gợi ý gần đây rằng nó được mở rộng để bao gồm cả những bệnh nhân được đặt nội khí quản và không được đặt nội khí quản (5). Xử trí ARDS chủ yếu vẫn mang tính hỗ trợ, tập trung vào các chiến lược nhằm hạn chế tổn thương phổi thêm và tỷ lệ tử vong vẫn còn cao, trong đó những người sống sót thường phải đối mặt với tình trạng suy yếu lâu dài (6). Năm 2017, Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (American Thoracic Society, ATS), kết hợp với Hiệp hội Y học Chăm sóc Chuyên sâu Châu Âu (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) và Hiệp hội Y học Chăm sóc Tích cực (Society of Critical Care Medicine), đã xuất bản Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng tóm tắt bằng chứng hỗ trợ các biện pháp thông khí và hỗ trợ trong ARDS và đưa ra các khuyến cáo về công dụng của chúng (7). Kể từ thời điểm đó, dữ liệu mới đã xuất hiện đề cập đến nhiều liệu pháp ARDS và các can thiệp chăm sóc hỗ trợ, bao gồm corticosteroid, VV-ECMO (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation), thuốc chẹn thần kinh cơ (neuromuscular blocking agents, NMBA) và PEEP, thúc đẩy cập nhật các hướng dẫn.

Phương pháp

Thành phần ủy ban

Bản cập nhật được đề xuất bởi các chủ tịch (E.F. và A.W.) và đồng chủ tịch (L.M., N.Q., S.S., và C.S.) cho Hội đồng Chăm sóc Đặc biệt ATS và đã được Hội đồng Quản trị ATS phê duyệt. Chủ trì và đồng chủ trì đã xác định một nhóm tham luận viên đa dạng có chuyên môn về dịch tễ học ARDS, thử nghiệm lâm sàng, phương pháp, dược lý và sinh lý học. Chúng tôi đã thành lập bốn nhóm để giải quyết các biện pháp can thiệp riêng lẻ, mỗi nhóm do một đồng chủ tịch dẫn đầu với một nhà phương pháp luận được chỉ định có chuyên môn về phương pháp Phân loại Khuyến cáo, Đánh giá, Phát triển và Đánh giá (Grading of Recommendations,

Assessment, Development, and Evaluation, GRADE) (8). Chúng tôi đã phân công các thành viên hội đồng vào các nhóm dựa trên sự quan tâm và chuyên môn đã bày tỏ của họ. Tất cả các cuộc họp hướng dẫn được tổ chức thông qua hội nghị video.

Chính sách xung đột lợi ích

Tất cả các thành viên ủy ban đều tiết lộ những xung đột tiềm ẩn về lợi ích và mối quan hệ tài chính theo chính sách ATS (9). Những xung đột lợi ích mới hoặc được cập nhật đã được chủ tịch (E.F.) đưa ra hàng năm.

Xây dựng câu hỏi lâm sàng

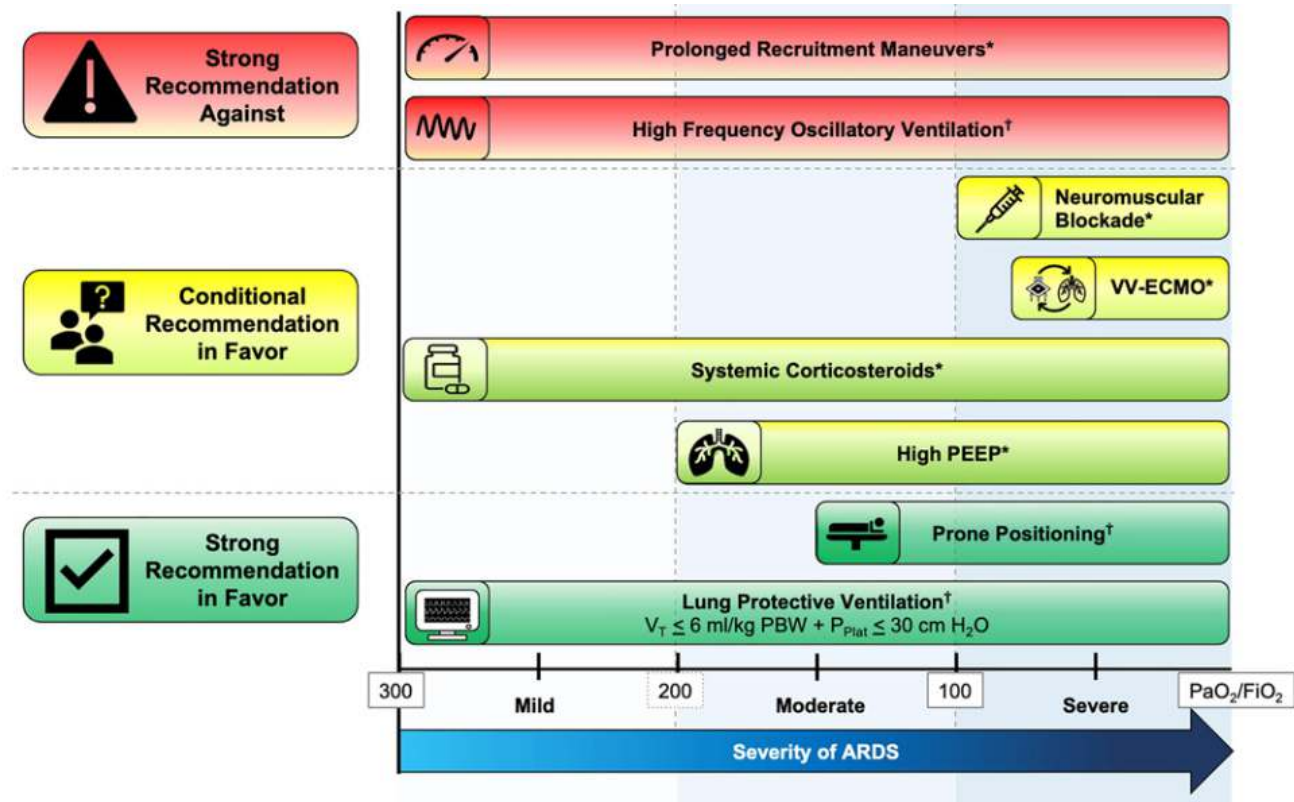
Các đồng chủ tịch hội thảo đã phát triển một bộ bốn câu hỏi PICO (bệnh nhân, can thiệp, so sánh và kết quả, patient, intervention, comparison, and outcome) ban đầu tập trung vào xử trí ARDS chưa được giải quyết trong hướng dẫn ban đầu (corticosteroid, NMBA) hoặc những câu hỏi mới đáng kể và có khả năng thay đổi thực hành. bằng chứng đã xuất hiện kể từ lần lập lại cuối cùng (VV-ECMO, PEEP, LRM). Chúng tôi giao từng câu hỏi cho một tiểu ban. Các thành viên của tiểu ban đã đưa ra các yếu tố cụ thể của bốn câu hỏi sau khi thảo luận chi tiết và xem xét tầm quan trọng, tính sẵn có của bằng chứng và nhận thức về sở thích của bệnh nhân. Hội đồng đã xác định trước các kết quả quan tâm cho từng câu hỏi và xếp chúng theo mức độ quan trọng tương đối theo quan điểm của bệnh nhân mắc ARDS (10, 11). Năm kết quả quan tâm được xếp hạng hàng đầu (điểm đánh giá > 8.0), theo thứ tự ưu tiên, bao gồm tử vong dài hạn (ở 90 ngày hoặc 6 tháng), chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe sau 6 tháng hoặc muộn hơn, suy giảm nhận thức lâu dài, tử vong ngắn hạn (tử vong trong vòng 28 ngày; tử vong ICU hoặc trong bệnh viện) và ngừng tim. Mê sảng và suy nhược sau ICU được xác định là kết quả quan trọng bổ sung lấy bệnh nhân làm trung tâm dựa trên bằng chứng trước đó (11) và phản hồi từ đại diện bệnh nhân.

Tìm kiếm tài liệu

Chúng tôi dự định tiến hành đánh giá có hệ thống cho từng câu hỏi PICO. Vì tất cả các câu hỏi PICO đều có các đánh giá hệ thống chất lượng cao gần đây do các đồng tác giả của hướng dẫn này thực hiện nên chúng tôi đã tiến hành cập nhật từng đánh giá hệ thống này, đảm bảo rằng chúng tôi đã nắm bắt được mọi thử nghiệm được công bố gần đây. Chúng tôi đã tìm kiếm các cơ sở dữ liệu sau đây về các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (randomized controlled trials, RCT) được xuất bản bằng bất kỳ ngôn ngữ nào kể từ ngày đánh giá hệ thống gần đây nhất đến ngày 27 tháng 10 năm 2022: MEDLINE, Embase, Nghiên cứu về Thư viện Bệnh vi-rút Corona (Covid-19) của CDC, Chỉ số Tích lũy về Điều dưỡng và Tài liệu Y tế Đồng minh và Sổ đăng ký thử nghiệm có đối chứng của Trung tâm Cochrane. Bằng cách sử dụng công cụ Covidence, một nhóm người đánh giá (D.C., B.R. và S.P.) đã sàng lọc các tiêu đề và tóm tắt, sau đó là các bản thảo toàn văn một cách độc lập và trùng lặp. Chúng tôi đã thực hiện trích xuất dữ liệu và đánh giá nguy cơ sai lệch một cách độc lập và trùng lặp cho từng thử nghiệm được đưa vào theo phương pháp đánh giá hệ thống tiêu chuẩn (xem phần bổ sung trực tuyến).

Xem xét và đánh giá bằng chứng

Để tạo bản tóm tắt bằng chứng cho từng câu hỏi PICO, chúng tôi đã sử dụng RevMan v5.3 để tạo ước tính hiệu ứng gộp bằng cách sử dụng trọng số phương sai nghịch đảo và mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên. Chúng tôi đã trình bày kết quả phân tích sử dụng nguy cơ tương đối (relative risks, RR) cho kết quả nhị phân và chênh lệch trung bình cho kết quả liên tục, cả hai đều có CI 95%. Chúng tôi đã đánh giá độ chắc chắn trong các ước tính hiệu quả và tạo ra hồ sơ bằng chứng bằng phương pháp GRADE (xem phần bổ sung trực tuyến) (12); độ chắc chắn của bằng chứng cho từng so sánh và kết quả được phân loại là cao, trung bình, thấp hoặc rất thấp (Bảng 1).



Hình 1. Hướng dẫn hiện hành của Hiệp hội Lông ngực Hoa Kỳ về xử trí Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính. *Các khuyến cáo mới hoặc cập nhật trong hướng dẫn hiện hành. †Các khuyến cáo được đề cập trong hướng dẫn năm 2017. ARDS = Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính; FiO₂ = nồng độ oxy hít vào; PaO₂ = áp lực riêng phần của oxy; PBW = trọng lượng cơ thể dự đoán; PEEP = áp lực dương cuối thì thở ra; Pplat = áp lực cao nguyên; V_T = thể tích khí lưu thông; VV-ECMO = oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể tĩnh mạch-tĩnh mạch.

Bảng 1. Ý nghĩa của tính chắc chắn của các loại bằng chứng

Sự chắc chắn	Ý nghĩa
Cao	Có mức độ tin cậy cao rằng hiệu quả thực sự gần với hiệu quả ước tính
Trung bình	Có mức độ tin cậy vừa phải trong ước tính hiệu quả; hiệu quả thực sự có thể gần với hiệu quả ước tính
Thấp	Độ tin cậy trong ước tính hiệu quả còn hạn chế; Hiệu quả thực sự có thể khác biệt đáng kể so với hiệu quả ước tính
Rất thấp	Có rất ít sự tin cậy vào ước tính hiệu quả; hiệu quả thực sự có lẽ khác biệt đáng kể so với hiệu quả ước tính

Phát triển các khuyến cáo lâm sàng

Mỗi nhóm triệu tập để phát triển các đề xuất ban đầu cho các câu hỏi PICO riêng lẻ. Các đồng chủ tịch và các nhà nghiên cứu phương pháp đã dẫn dắt các nhóm thông qua một cuộc thảo luận về hồ sơ bằng chứng và khung Bằng chứng cho Quyết định GRADE (13) để xác định phương hướng và sức mạnh của các khuyến cáo (xem phần bổ sung trực tuyến). Là một phần của quy trình Bằng chứng GRADE cho Quyết định, chúng tôi đã xem xét tính chắc chắn của bằng chứng, sự cân bằng giữa các hậu quả mong muốn và không mong muốn của một can thiệp, sở thích và giá trị của bệnh nhân, việc sử dụng nguồn lực, ý nghĩa đối với công bằng y tế, khả năng chấp nhận can thiệp đối với các bên liên quan và tính khả thi về mặt lâm sàng. Không có bằng

chứng về toàn bộ mức độ nghiêm trọng của ARDS đối với một số biện pháp can thiệp. Đối với những biện pháp can thiệp đó, các khuyến cáo được giới hạn ở các phân nhóm mức độ nghiêm trọng cụ thể (tức là nhẹ, trung bình hoặc nặng) mà có đủ bằng chứng và không có khuyến cáo nào được đưa ra cho các phân nhóm không có bằng chứng. Mỗi khuyến cáo được chỉ định là “mạnh” hoặc “có điều kiện” (Bảng 2) (14, 15). Sau khi các nhóm riêng lẻ đưa ra các khuyến cáo dự thảo, chúng sẽ được trình bày trước toàn thể hội đồng để thảo luận chi tiết, đóng góp ý kiến và phê duyệt. Khuyến cáo cuối cùng được xác định bởi sự đồng thuận của toàn bộ hội đồng. Phù hợp với cách tiếp cận GRADE, chúng tôi đã lên kế hoạch sử dụng biểu quyết cho các đề xuất không thể đạt được sự đồng thuận thông qua thảo luận, nhưng điều này không bắt buộc.

Bảng 2. Ý nghĩa của các khuyến cáo mạnh mẽ và có điều kiện

Sức mạnh của khuyến cáo		
Thành phần	Độ mạnh	Điều kiện
Người bệnh	Gần như tất cả các cá nhân trong tình huống này đều muốn thực hiện hành động được đề xuất; chỉ một tỷ lệ nhỏ sẽ không	Phần lớn các cá nhân trong tình huống này muốn có cách hành động được đề xuất, nhưng nhiều người sẽ không
Bác sĩ lâm sàng	Khuyến cáo có thể được điều chỉnh thành chính sách trong hầu hết các tình huống; các sáng kiến cải tiến chất lượng có thể sử dụng việc tuân thủ khuyến cáo này như một chỉ số hiệu suất	Những lựa chọn khác nhau sẽ phù hợp với những bệnh nhân khác nhau; bác sĩ lâm sàng phải giúp bệnh nhân đưa ra quyết định xử trí phù hợp với sở thích và giá trị của họ; bác sĩ lâm sàng nên dành nhiều thời gian hơn cho bệnh nhân khi đưa ra quyết định
Các nhà hoạch định chính sách	Hầu hết bệnh nhân sẽ nhận được liệu trình hành động được khuyến cáo; việc tuân thủ khuyến cáo này có thể được sử dụng như một tiêu chí chất lượng hoặc chỉ số hiệu suất	Việc hoạch định chính sách sẽ đòi hỏi sự tranh luận đáng kể và sự tham gia của nhiều bên liên quan; chính sách cũng có thể khác nhau giữa các khu vực và hệ thống y tế

Chuẩn bị bản thảo

Ủy ban soạn thảo gồm có các chủ tịch và đồng chủ tịch đã soạn thảo tài liệu hướng dẫn để hội đồng xem xét tiếp theo. Chúng tôi đã tóm tắt cơ sở lý luận và bằng chứng hỗ trợ cho từng khuyến cáo, cũng như các vấn đề được nêu ra trong quá trình Bằng chứng GRADE để Quyết định. Một đại diện của bệnh nhân đã xem xét dự thảo hướng dẫn và đưa ra phản hồi về các khuyến cáo cũng như các kết quả lấy bệnh nhân làm trung tâm được lựa chọn, những phản hồi này đã được đưa vào tài liệu. Sau đó, chúng tôi tích hợp phản hồi từ tất cả các thành viên hội đồng vào bản thảo. Toàn bộ hội đồng đã phê duyệt cách diễn đạt cuối cùng của các khuyến cáo và giải thích, sau đó được trình lên ATS để xem xét và phê duyệt.

Khuyến cáo cho các câu hỏi điều trị cụ thể

Câu hỏi 1: Bệnh nhân ARDS có nên được điều trị Corticosteroid toàn thân?

Khuyến cáo. Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân mắc ARDS (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng chắc chắn ở mức độ vừa phải).

Bối cảnh. Corticosteroid là thuốc chống viêm có tác dụng ức chế sự tổng hợp các chất trung gian gây viêm có trong ARDS. Chúng được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân mắc ARDS để xử trí ARDS một cách cụ thể và cho các tình trạng đồng thời như sốc nhiễm trùng hoặc viêm phổi (16). Gần đây hơn, corticosteroid đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh suy hô hấp thiếu oxy cấp tính liên quan đến COVID-19 (17) và viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng (18). Corticosteroid không được đề cập trong hướng dẫn năm 2017. Kể từ thời điểm đó, một số RCT đa trung tâm đánh giá tác dụng của corticosteroid đối với bệnh nhân mắc ARDS đã được công bố (19), đưa ra khuyến cáo về biện pháp can thiệp này.

Tóm tắt bằng chứng. Corticosteroid được đánh giá ở 19 RCT bao gồm 2.790 bệnh nhân (20 – 35). Phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng corticosteroid có thể làm giảm tỷ lệ tử vong ($n = 17$ nghiên cứu; RR, 0,84; 95% CI, 0,73 – 0,96; độ tin cậy vừa phải) (20 – 33) và có thể làm giảm thời gian thở máy ($n = 9$ nghiên cứu; khác biệt trung bình (MD), ít hơn 4 ngày; CI 95%, 25,5 đến 22,5; độ chắc chắn thấp) (22, 24 – 27, 30, 34, 35) và thời gian nằm viện ($n = 4$ nghiên cứu; MD, ngắn hơn 8 ngày; CI 95%, 213 đến 23; độ chắc chắn thấp) (22, 25, 35), mặc dù ảnh hưởng đến thời gian nằm ICU là không chắc chắn ($n = 4$ nghiên cứu; MD, ngắn hơn 0,8 ngày; CI 95%, 24,1 đến 15,7; độ chắc chắn rất thấp) (21, 22, 25, 34). Về kết quả an toàn, corticosteroid có thể làm tăng nguy cơ tăng đường huyết nghiêm trọng ($n = 6$ nghiên cứu; RR, 1,11; CI 95%, 1,01 – 1,23; độ tin cậy vừa phải) (22, 23, 26, 27, 30), có thể làm tăng nguy cơ nguy cơ xuất huyết tiêu hóa ($n = 5$ nghiên cứu; RR, 1,20; 95% CI, 0,43 – 3,34; độ chắc chắn thấp) (20, 23, 26) và có tác động không chắc chắn đến tình trạng yếu thần kinh cơ ($n = 2$ nghiên cứu; RR, 0,85 ; CI 95%, 0,62 – 1,18; độ chắc chắn rất thấp) (22, 25).

Biện minh và cân nhắc thực hiện. Mặc dù phân tích gộp đã chứng minh lợi ích về tỷ lệ tử vong với bằng chứng chắc chắn ở mức độ vừa phải, nhưng nhiều cảnh báo đã đưa ra khuyến cáo có điều kiện. Có sự không đồng nhất đáng kể về liều lượng, thời gian và thời gian sử dụng corticosteroid trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân mắc ARDS, dẫn đến sự không chắc chắn về liệu trình điều trị tối ưu. Dữ liệu đề cập đến các tác dụng phụ ngắn hạn và dài hạn của corticosteroid cũng còn hạn chế; các biến chứng nhiễm trùng không thể được đánh giá một cách có hệ thống và có bằng chứng chắc chắn từ thấp đến rất thấp về các kết quả an toàn khác. Ngoài ra, các nghiên cứu trước đây đánh giá việc sử dụng corticosteroid cho các chỉ định khác nhau đã chứng minh khả năng gây hại ngay cả khi sử dụng trong thời gian ngắn (36, 37).

Có một số yếu tố cần xem xét để thực hiện (Hình 2). Corticosteroid có sẵn rộng rãi, chi phí thấp và dễ sử dụng. Như vậy, nó có tiềm năng tiếp cận và mang lại lợi ích cho một số lượng lớn bệnh nhân. Liên quan đến liều lượng và cách sử dụng corticosteroid, mặc dù hội thảo không thoả mái khi đưa ra khuyến cáo về một tác nhân và liệu trình điều trị cụ thể, nhưng có một số cân nhắc có thể giúp hướng dẫn bác sĩ lâm sàng khi lựa chọn chế độ điều trị. Một số tình trạng biểu hiện dưới dạng ARDS (tức là viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng, viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* ở bệnh nhân nhiễm HIV) được biết là có lợi từ corticosteroid, với các phác đồ đã được xác định và đánh giá trong các RCT lớn (18, 38). Đối với các nguyên nhân ARDS khác, bất kỳ chế độ nào trong số một số phác đồ được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng (Bảng E10 trong phần bổ sung trực tuyến) đều có thể được lựa chọn hợp lý dựa trên hồ sơ nguy cơ của từng bệnh nhân đối với tác dụng phụ của steroid. Mặc dù thời gian điều trị bằng corticosteroid khác nhau trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng corticosteroid đã được dừng lại tại thời điểm rút ống nội khí quản trong một số nghiên cứu được thu nhận. Ngoài ra, mặc dù thời điểm điều trị tối ưu cũng chưa rõ ràng, nhưng điều quan trọng cần lưu ý là nên bắt đầu điều trị bằng corticosteroid 2 tuần sau khi bắt đầu ARDS có thể gây hại (25). Hơn nữa, việc sử dụng corticosteroid phải đi kèm với việc giám sát chặt chẽ các tác dụng phụ, đặc biệt ở những nhóm bệnh nhân có thể có nguy cơ bị tổn hại cao hơn, chẳng hạn như những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, mắc hội chứng chuyển hóa hoặc sống ở những vùng có nhiễm trùng như bệnh lao và bệnh ký sinh trùng là đặc hữu. Cuối cùng, mặc dù khuyến cáo này dựa trên bằng chứng từ các thử nghiệm trên bệnh nhân mắc ARDS được đặt nội khí quản và áp dụng cụ thể cho nhóm này, nhưng corticosteroid đã chứng minh được lợi ích ở một số nhóm bệnh nhân mắc ARDS không đặt nội khí quản. Đối với những người không đặt nội khí quản, nên sử dụng corticosteroid cho những người có nguyên nhân ARDS được biết là có lợi từ việc điều

trị bằng corticosteroid (ví dụ: COVID-19, viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng). Vai trò của steroid ở những bệnh nhân không đặt nội khí quản mắc ARDS do các nguyên nhân khác vẫn chưa chắc chắn.

Sự không chắc chắn và ưu tiên nghiên cứu. Một số câu hỏi về corticosteroid vẫn chưa được trả lời. Phác đồ corticosteroid tối ưu vẫn chưa được biết; Cần nghiên cứu thêm để xác định công thức, liều lượng, thời gian và liệu trình điều trị thích hợp nhằm hướng dẫn chăm sóc lâm sàng tốt hơn. Dữ liệu theo chiều dọc bổ sung cũng cần thiết để hiểu rõ hơn về hậu quả bất lợi của corticosteroid. Cuối cùng, có khả năng corticosteroid có tác dụng khác nhau đối với các nhóm bệnh nhân khác nhau dựa trên nguyên nhân ARDS, mức độ nghiêm trọng, đặc điểm của bệnh nhân hoặc các yếu tố khác. Hiểu tác động của corticosteroid đối với những bệnh nhân có khả năng dễ bị tổn thương, chẳng hạn như những người có nguy cơ cao bị nhiễm trùng bội nhiễm (ví dụ: bệnh nhân suy giảm miễn dịch) và các biến chứng chuyển hóa (ví dụ: những người mắc bệnh đái tháo đường), có tầm quan trọng đặc biệt. Hai RCT lớn, đa trung tâm đánh giá tác động của corticosteroid đến kết quả ARDS sẽ sớm được tiến hành – Glucocorticoids ở người lớn mắc Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính (GuARDS) và Corticosteroid sớm và kéo dài (CORT-E2). Những thử nghiệm này có thể giúp trả lời các câu hỏi về hiệu quả điều trị khác biệt trong các phân nhóm ARDS và củng cố sự chắc chắn của bằng chứng xung quanh việc sử dụng corticosteroid trong ARDS nói chung.

Câu hỏi 2: Bệnh nhân ARDS có nên dùng VV-ECMO không?

Khuyến cáo. Chúng tôi đề nghị sử dụng VV-ECMO ở những bệnh nhân được chọn mắc ARDS nặng (khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng chắc chắn thấp)

Bối cảnh. VV-ECMO tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình oxygen hóa và loại bỏ carbon dioxide ở bệnh nhân mắc ARDS bằng cách lấy máu từ hệ

thống tĩnh mạch, cho phép máu đi qua thiết bị trao đổi khí và sau đó đưa máu trở lại hệ thống tĩnh mạch (39). Đây là một công nghệ xâm lấn, sử dụng nhiều tài nguyên hiện có tại các trung tâm chuyên khoa, có chi phí đáng kể và đòi hỏi nguồn lực y tế con người đáng kể. Việc sử dụng VV-ECMO đã tăng lên đáng kể trong vài năm qua, với mức tăng đáng chú ý sau đại dịch H1N1 năm 2009 và sau đó là trong đại dịch COVID-19 (40, 41). Hướng dẫn ATS năm 2017 đã đề cập đến VV-ECMO ở bệnh nhân mắc ARDS nhưng không tìm thấy đủ bằng chứng để đưa ra khuyến cáo ủng hộ hoặc phản đối việc sử dụng nó (7). Kể từ thời điểm đó, một RCT đa trung tâm đánh giá hiệu quả của việc bắt đầu sớm VV-ECMO đối với bệnh nhân mắc ARDS nặng đã được công bố (42), đưa ra khuyến cáo cập nhật.

Tóm tắt bằng chứng. VV-ECMO được đánh giá trong hai RCT bao gồm 429 bệnh nhân (42 – 44). Trong thử nghiệm đầu tiên, 180 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị ARDS thông thường hoặc chuyển tuyến để xem xét VV-ECMO, theo dõi sau 6 tháng; một giao thức xử trí cụ thể không được yêu cầu trong nhóm kiểm soát (43). Trong thử nghiệm thứ hai, 249 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên sử dụng VV-ECMO hoặc điều trị thông thường và được theo dõi trong 60 ngày. Xử trí máy thở đã được quy định ở nhóm kiểm soát và việc sử dụng chèn thân kinh cơ và tư thế nằm sấp được khuyến khích (42). Phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng VV-ECMO có thể làm giảm tỷ lệ tử vong ở lần theo dõi mới nhất (RR, 0,76; 95% CI, 0,60 – 0,95; độ chắc chắn vừa phải) và có thể tăng số ngày không thở máy (MD, thêm 8 ngày; 95% CI, 2 – 15; độ chắc chắn vừa phải), số ngày không dùng thuốc vận mạch (MD, thêm 8 ngày; khoảng tin cậy 95%, 3 – 13; độ chắc chắn vừa phải) và ngày không dùng liệu pháp thay thế thận (MD, thêm 7 ngày; khoảng tin cậy 95%, 2 – 13; độ chắc chắn vừa phải). Về kết cục an toàn, VV-ECMO có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (RR, 1,64; 95% CI, 1,17 – 2,31; độ chắc chắn vừa phải), nhưng có thể ít hoặc không ảnh hưởng đến nguy cơ tràn khí màng phổi (RR,

1,13; 95 % CI, 0,61 – 2,12; độ chắc chắn thấp) và ảnh hưởng không chắc chắn đến nguy cơ đột quy (RR, 0,38; CI 95%, 0,10 – 1,39; độ chắc chắn rất thấp).

Biện minh và cân nhắc thực hiện. Mặc dù phân tích tổng hợp đã chứng minh lợi ích của ECMO, với mức độ chắc chắn vừa phải về bằng chứng giảm tỷ lệ tử vong và số ngày hỗ trợ cơ quan, nhưng có nhiều cân nhắc đưa ra khuyến cáo có điều kiện, bao gồm những hạn chế của dữ liệu có sẵn và những lo ngại thực tế. Thử nghiệm CESAR (Hỗ trợ thông khí thông thường so với oxygen hóa màng ngoài cơ thể cho suy hô hấp nặng ở người lớn) (43) có một số hạn chế, bao gồm thiếu xử trí máy thở được tiêu chuẩn hóa ở nhóm đối chứng và một số lượng đáng kể bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào VV-ECMO không được can thiệp. Ngoài ra, thử nghiệm CESAR có trước việc thiết lập tư thế nằm sấp như một liệu pháp hỗ trợ được khuyến cáo theo hướng dẫn và việc sử dụng nó bị hạn chế trong thử nghiệm này. Vì những lý do này, độ tin cậy của bằng chứng đã bị hạ từ trung bình xuống thấp vì tính gián tiếp. Ngoài ra, có sự khác biệt đáng kể về kinh nghiệm của trung tâm, chăm sóc trước ECMO và kết quả (16, 45, 46), dẫn đến sự không chắc chắn về tính khái quát trong thế giới thực của dữ liệu thu được từ cả hai thử nghiệm, được tiến hành tại các trung tâm ECMO chuyên nghiệp với khối lượng lớn.

Vì VV-ECMO là một liệu pháp sử dụng nhiều nguồn lực nên cần cân nhắc một số điều khi thực hiện (Hình 2). Đầu tiên, các liệu pháp ít xâm lấn được khuyến cáo cho ARDS, chẳng hạn như thông khí bảo vệ phổi, PEEP cao hơn, chèn thân kinh cơ và tư thế nằm sấp, nên được sử dụng trước khi xem xét VV-ECMO vì việc sử dụng chúng có thể tránh việc leo thang điều trị. Hơn nữa, các tiêu chí lựa chọn VV-ECMO cần được xem xét cẩn thận và tập trung vào việc tối đa hóa khả năng tiếp cận cho những cá nhân có nhiều khả năng được hưởng lợi nhất từ việc sử dụng nó, đặc biệt là những người có nguyên nhân suy hô hấp có thể đảo ngược và

tình trạng thiếu oxy máu rất nặng (tỷ lệ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mm Hg) hoặc tăng CO_2 máu ($\text{pH} < 7,25$ với $\text{PaCO}_2 > 60$ mm Hg) mặc dù đã được điều trị thông thường tối ưu, những người này bắt đầu diễn biến ARDS sớm (< 7 ngày) và có ít yếu tố nguy cơ dẫn đến điều trị vô ích (42, 47, 48). Đối với những bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí này đến khám tại các cơ sở không có khả năng ECMO, nên cân nhắc chuyển đến các trung tâm ECMO khi khả thi. Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý là tiêu chí lựa chọn bệnh nhân trong thế giới thực và khả năng tiếp cận các trung tâm ECMO rất khác nhau và sự thay đổi này có thể có tác động nghiêm trọng đến công bằng y tế. Thật vậy, sự chênh lệch trong việc lựa chọn bệnh nhân dựa trên tình trạng bảo hiểm, thu nhập và giới tính đã được báo cáo (49). Cuối cùng, có thể có sự khác biệt đáng kể về tính khả thi, hiệu quả chi phí và khả năng chấp nhận đối với các trung tâm và hệ thống y tế khác nhau (43, 50, 51). Do tính chất sử dụng nhiều nguồn lực liên quan đến nhân sự, thiết bị và chi phí, VV-ECMO có khả năng chuyển nguồn lực từ các nhu cầu khác của tổ chức, một yếu tố cần được xem xét bởi các trung tâm ECMO đã thành lập, những người đang xem xét triển khai ECMO mới và các nhà hoạch định chính sách. Ngoài ra, số ca bệnh ở cơ sở y tế cao hơn có liên quan đến kết quả được cải thiện (45, 46). Theo đó, ECMO cần được cung cấp ở các trung tâm chuyên dụng, số lượng lớn và cần nỗ lực tổ chức các chương trình ECMO ở cấp khu vực bất cứ khi nào có thể để cung cấp dịch vụ chăm sóc an toàn và hiệu quả nhất (52).

Sự không chắc chắn và ưu tiên nghiên cứu. Có một số lĩnh vực không chắc chắn cần được nghiên cứu thêm. Người ta biết rất ít về kết quả lâu dài ở những người sống sót sau ECMO. Dữ liệu tổng hợp từ các nghiên cứu hiện tại cho thấy những người sống sót sau ECMO có thể bị suy giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe nhiều hơn so với những bệnh nhân được điều trị bằng thở máy thông thường, mặc dù những phát hiện này bị hạn chế bởi cỡ mẫu nhỏ và sự không đồng nhất đáng kể trong các thước đo kết quả và thời gian theo dõi (53, 54).





Điều quan trọng là phải hiểu liệu khả năng sống sót tăng lên có đi kèm với khả năng gia tăng tình trạng khuyết tật hay không vì điều này có thể có tác động đến mong muốn của bệnh nhân, hiệu quả chi phí và tiện ích chung của ECMO. Ngoài ra, có dữ liệu hạn chế về các biện pháp hỗ trợ thích hợp cho bệnh nhân sử dụng ECMO, chẳng hạn như vận động sớm và xử trí máy thở (55). Cần nghiên cứu sâu hơn để hiểu liệu các phương pháp tiếp cận các khía cạnh chăm sóc này có khác với các phương pháp áp dụng cho bệnh nhân được điều trị bằng thở máy thông thường hay không. Cuối cùng, cần có các nghiên cứu bổ sung để giải quyết tác động của ECMO đối với việc phân bổ nguồn lực ở các cơ sở và hệ thống chăm sóc sức khỏe khác nhau.

Câu hỏi 3: Bệnh nhân mắc ARDS có nên dùng thuốc chẹn thần kinh cơ không?

Khuyến cáo. Chúng tôi đề nghị sử dụng thuốc chẹn thần kinh cơ ở những bệnh nhân mắc ARDS nặng sớm (khuyến cáo có điều kiện, độ chắc chắn thấp)

Bối cảnh. NMBA là liệu pháp hỗ trợ thường được sử dụng cho bệnh nhân mắc ARDS (16, 56). Cơ chế lợi ích chưa rõ ràng, nhưng có thể liên quan đến việc giảm tổn thương phổi do máy thở gây ra thông qua việc giảm sự mất đồng bộ giữa bệnh nhân và máy thở bên cạnh việc giảm tiêu thụ oxy, viêm và dịch phế nang (57 – 59). NMBA không được đề cập trong hướng dẫn năm 2017. Kể từ thời điểm đó, việc sử dụng ngày càng nhiều và bằng chứng ngày càng phát triển đã thúc đẩy ủy ban đánh giá NMBA cho các hướng dẫn mới (60, 61).

Tóm tắt bằng chứng. NMBA được đánh giá trong bảy RCT bao gồm 1.598 bệnh nhân (58 – 60, 62 – 66). Phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng NMBA có thể làm giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng so với những người không nhận được NMBA (RR, 0,74; CI 95%, 0,56 – 0,98; độ chắc chắn thấp). Tuy nhiên, những lo ngại liên quan đến sự không nhất quán và nguy cơ sai lệch trong nghiên cứu cá nhân đã dẫn đến độ tin cậy thấp của bằng chứng.

Intervention	Population	Precautions	Practical considerations
 Corticosteroids	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$	<ul style="list-style-type: none"> May be associated with increased risk of harm when initiated after > 14 days of mechanical ventilation Monitor more closely for adverse effects in patients with immunosuppressed conditions, metabolic syndrome, or known or increased risk of fungal, parasitic, or mycobacterial infections 	<ul style="list-style-type: none"> Optimal regimen, including type of corticosteroid, is unknown For patients with corticosteroid-responsive etiologies, regimen should be tailored to the specific condition For other patients, regimens used in prior RCTs may be used For patients that improve rapidly, consider discontinuation at time of extubation
 VV-ECMO	$PaO_2/FiO_2 < 80$ or $pH < 7.25$ with $pCO_2 \geq 60$	<p>Conditions associated with increased risk for futility of treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> Irreversible etiology of respiratory failure Mechanical ventilation > 7 days Immunosuppression Multi-organ failure Older age Systemic bleeding or other contraindication to anticoagulation Chronic medical condition and life expectancy < 1yr CNS hemorrhage or irreversible and incapacitating CNS pathology 	<ul style="list-style-type: none"> Less invasive therapies, including lung protective ventilation, prone positioning, and neuromuscular blockade, should be initiated prior to ECMO consideration Resource limitations should be considered, with an emphasis on maximizing access for patients most likely to benefit from ECMO For patients meeting these criteria at hospitals without ECMO capabilities, consider transfer to ECMO centers when feasible
 NMBA	Early ARDS (≤ 48 hours of MV) with $PaO_2/FiO_2 \leq 100$	<ul style="list-style-type: none"> Unknown and potentially increased incidence of neuromuscular weakness with infusions of > 48 hours duration Use caution in patients with prior neuromuscular conditions 	<ul style="list-style-type: none"> Reduced mortality when compared to deep sedation. No mortality benefit when compared to light sedation May have greater utility in patients with ventilator dyssynchrony not mitigated by ventilator changes Either bolus dosing or continuous infusion may be appropriate Consider cessation after 48 hours or earlier for patients that are improving rapidly Cisatracurium most frequently used in clinical trials; optimal agent unknown
 High PEEP	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$	<ul style="list-style-type: none"> Respiratory mechanics, hemodynamics, and response to PEEP should be continuously monitored Use additional caution in patients with severe hemodynamic instability or increased risk of barotrauma Prolonged recruitment maneuvers should be avoided 	<ul style="list-style-type: none"> Optimal strategy is unknown; selected strategy should be tailored to clinician expertise Potential strategies may include oxygenation-based titration or titration to maximal compliance or maximal safe plateau pressure Deleterious clinical response to higher PEEP (i.e. worsened oxygenation, dead space, compliance, or hemodynamics) should prompt re-evaluation of PEEP level

Hình 2. Các biện pháp phòng ngừa và cân nhắc thực tế khi sử dụng corticosteroid, oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể tĩnh mạch-tĩnh mạch, thuốc chẹn thần kinh cơ và áp lực dương cuối thì thở ra. ARDS = Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính; CNS = hệ thần kinh trung ương; FiO_2 = nồng độ oxy hít vào; MV = thông khí cơ học; NMBA = thuốc chẹn thần kinh cơ; PaO_2 = áp lực riêng phần của oxy; pCO_2 = áp lực riêng phần của CO_2 ; PEEP = áp lực dương cuối thì thở ra; RCT = thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng; VV-ECMO = oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể tĩnh mạch-tĩnh mạch.

Các phân tích dưới nhóm đã chứng minh tỷ lệ tử vong giảm ở những bệnh nhân dùng NMBA so với dùng thuốc an thần sâu (n = 3 nghiên cứu, 431 bệnh nhân; RR, 0,72; CI 95%, 0,58 – 0,91) (58, 59, 64), một tác dụng không thấy ở RCT đơn so sánh NMBA với thuốc an thần nhẹ (RR, 0,99; CI 95%, 0,86 – 1,15) (60). Ngoài ra, việc sử dụng NMBA có thể liên quan đến việc giảm tỷ lệ chấn thương khí áp (n = 4 nghiên cứu, 1.437 bệnh nhân; RR, 0,55; CI 95%, 0,35 – 0,85; độ tin cậy vừa phải) và có thể tăng số ngày không thở máy (n = 5). nghiên cứu; MD, tăng 0,89 ngày; CI 95%, giảm 0,38 đến 2,18; độ tin cậy thấp), nhưng cũng có thể làm tăng tỷ lệ yếu cơ mất phải tại ICU (n = 4 nghiên cứu, 885 bệnh nhân; RR, 1,16; CI 95%, 0,98 – 1,37; độ chắc chắn vừa phải).

Biện minh và cân nhắc thực hiện. Mặc dù RCT lớn nhất và gần đây nhất so sánh NMBA với chiến lược nhắm mục tiêu an thần nhẹ không chứng minh được lợi ích về tỷ lệ tử vong, nhưng dữ liệu gộp từ bảy RCT đã chứng minh khả năng giảm tỷ lệ tử vong và tăng số ngày không thở máy, khiến khuyến cáo ủng hộ sử dụng NMBA. Tuy nhiên, một số lo ngại đã dẫn đến khuyến cáo có điều kiện và có một số lưu ý cần cân nhắc trước khi sử dụng NMBA (Hình 2). Đầu tiên, do việc sử dụng các chiến lược an thần khác nhau trong các RCT khác nhau, độ chắc chắn của bằng chứng đã bị hạ cấp do nguy cơ sai lệch và không nhất quán. Ngoài ra, tỷ lệ tử vong chỉ giảm khi so sánh NMBA với thuốc an thần sâu, trong khi Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng hiện tại khuyến cáo sử dụng mục tiêu an thần nhẹ hơn thay

vì mục tiêu an thần sâu hơn (67). Hội thảo đã xác định sự không chắc chắn đang diễn ra xung quanh tác hại của việc sử dụng thuốc an thần đồng thời với NMBA và thảo luận về việc đưa ra khuyến cáo phù hợp để áp dụng cho những bệnh nhân đã được an thần sâu nhưng lại gặp phải tình trạng mất đồng bộ máy thở. Tuy nhiên, cách tiếp cận này đã bị loại bỏ vì không thể xác định được ngưỡng rõ ràng về mức độ mất đồng bộ và mức độ an thần để thực hiện khuyến cáo này. Cuối cùng, có những lo ngại liên quan đến nguy cơ gia tăng đối với tình trạng yếu cơ mất phải ở ICU, cũng như việc thiếu dữ liệu giải quyết các kết quả lâu dài.

Mức độ nghiêm trọng của ARDS và thời gian điều trị NMBA cũng được đưa vào khuyến cáo có điều kiện. Mặc dù các thử nghiệm bao gồm thu nhận bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng, tỷ lệ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ban đầu của bệnh nhân tham gia là gần hơn 100 mm Hg. Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu trong vòng 48 giờ đầu thở máy. Dựa trên những cân nhắc này, hội thảo đã giới hạn khuyến cáo này ở ARDS sớm (48 giờ kể từ khi khởi phát ARDS) nặng (tỷ lệ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg); không có khuyến cáo nào có thể được đưa ra cho việc bắt đầu muộn hơn hoặc ARDS ít nghiêm trọng hơn.

Những cân nhắc khác khi thực hiện bao gồm lựa chọn thuốc và thời gian điều trị. Mặc dù hướng dẫn này không khuyến cáo một NMBA cụ thể, cisatracurium đã được sử dụng trong hai RCT lớn nhất (60, 64) và có thể liên quan đến tác dụng đa hướng, bao gồm giảm cytokine (68, 69), cho thấy rằng nó có thể là NMBA thích hợp hơn cho bệnh nhân ARDS. Ngoài ra, mặc dù các nghiên cứu được đưa vào chủ yếu sử dụng truyền NMBA liên tục, liều bolus cũng có thể phù hợp với một số bệnh nhân. Về thời gian, NMBA được dùng trong khoảng thời gian 48 giờ ở phần lớn bệnh nhân nghiên cứu và chấm dứt sớm hơn ở những bệnh nhân có tình trạng cải thiện nhanh chóng; vẫn chưa biết liệu thời gian sử dụng lâu hơn có liên quan đến việc tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ hay

không. Do các yếu tố này, một chiến lược thích hợp cho NMBA có thể liên quan đến việc dành riêng việc sử dụng chúng cho những bệnh nhân mắc ARDS nặng giai đoạn đầu đang được dùng thuốc an thần sâu hoặc những người, trong khi được dùng thuốc an thần nhẹ, có bằng chứng về sự rối loạn đồng bộ đáng kể của máy thở với tình trạng lâm sàng liên quan xấu đi mà không được giảm nhẹ bằng cách điều chỉnh cài đặt máy thở hoặc thuốc an thần. Để phù hợp với các thử nghiệm được đưa vào, thời lượng NMBA nên được giới hạn tối đa là 48 giờ bất cứ khi nào có thể.

Sự không chắc chắn và ưu tiên nghiên cứu. Có một số câu hỏi chưa được trả lời về NMBA trong ARDS. Mặc dù cơ chế hoạt động được cho là của chúng là thông qua việc giảm tổn thương phổi do máy thở gây ra bằng cách giảm sự mất đồng bộ của máy thở, nhưng vẫn chưa biết liệu NMBA có thể có lợi ở những bệnh nhân được an thần đã được thở máy hoàn toàn thụ động hay không. Người ta cũng không rõ liệu có mối quan hệ giữa liều lượng và phản ứng trong phạm vi của nhịp thở thụ động với những nỗ lực mạnh mẽ hoặc không đồng bộ hay không. Một số mức độ tự thở có thể quan trọng để ngăn ngừa teo cơ hoành, trong khi nỗ lực hô hấp quá nhiều có thể gây tổn thương phổi và cơ hoành (70); theo đó, NMBA có thể có tác động khác nhau đối với bệnh nhân. Những nỗ lực nghiên cứu sâu hơn cũng nên tập trung vào việc trả lời các câu hỏi về lựa chọn tác nhân NMBA, cũng như tác động của thời điểm bắt đầu (tức là sớm hay muộn, ngay sau khi đáp ứng tiêu chí so với sau một thời gian ổn định), liều lượng (tức là một phần, phong tỏa so với phong tỏa hoàn toàn, dùng thuốc gián đoạn so với dùng thuốc liên tục) và thời lượng (71). Cuối cùng, cần có dữ liệu theo chiều dọc để hiểu tác động của NMBA đối với kết quả lâu dài.

Câu hỏi 4: Bệnh nhân mắc ARDS có nên nhận được mức PEEP cao hơn so với PEEP thấp hơn khi có hoặc không có LRM?

Khuyến cáo. Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng PEEP cao hơn mà không có LRM thay vì PEEP

thấp hơn ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng (khuyến cáo có điều kiện, độ chắc chắn thấp-trung bình). Chúng tôi khuyên bạn không nên sử dụng LRM kéo dài (PEEP > 35 cm H₂O trong 0,60 giây) ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng (khuyến cáo mạnh, độ chắc chắn vừa phải).

Bối cảnh. PEEP cao hơn có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc huy động phế nang và ngăn ngừa tổn thương đóng/mở theo chu kỳ, từ đó có thể cải thiện quá trình trao đổi khí bằng cách giảm shunt trong phổi và giảm căng thẳng cho phổi (72). Tuy nhiên, PEEP cũng có thể gây ra tình trạng căng quá mức có hại ở phổi được thông khí và ảnh hưởng đến huyết động thông qua việc tăng hậu tải thất phải và giảm hồi lưu tĩnh mạch. Sự cân bằng ròn giữa lợi và hại phụ thuộc vào tỷ lệ huy động và căng quá mức ở từng bệnh nhân. Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng năm 2017 trước đây đã ban hành các khuyến cáo có điều kiện đề xuất PEEP cao hơn so với PEEP thấp hơn và việc sử dụng LRM ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng (7). Kể từ thời điểm đó, một số RCT lớn đánh giá các chiến lược PEEP khác nhau đã được xuất bản (73, 74). Một số đã bao gồm các biện pháp đồng thời làm LRM kéo dài, được định nghĩa là tăng dần PEEP để đạt được áp lực đường thở > 35 cm H₂O trong > 60 giây. Vì vậy, điều quan trọng là phải kết hợp những nghiên cứu gần đây nhất này vào một khuyến cáo cập nhật.

Tóm tắt bằng chứng. Khuyến cáo này dựa trên bằng chứng từ hai phân tích tổng hợp. Đầu tiên là phân tích tổng hợp mạng được xuất bản gần đây so sánh tác động tương đối của các chiến lược PEEP khác nhau bằng cách sử dụng khung phân tích Bayesian; 18 RCT với 4.646 người tham gia mắc ARDS từ trung bình đến nặng đã được đưa vào (75). So với PEEP thấp hơn, PEEP cao hơn không có LRM có thể làm giảm tỷ lệ tử vong (n = 4 thử nghiệm, 1.162 bệnh nhân; RR, 0,77; khoảng tin cậy 95% [CrI], 0,60 – 0,96; độ tin cậy cao) (76 – 79), oxygen hóa được cải thiện (PaO₂/FiO₂ cao hơn 63,7 mm Hg; 95% CrI, 51,5 – 75,9 mm Hg; độ chắc chắn

cao) và có thể tăng số ngày không thở máy (MD, tăng thêm 1,3 ngày; CI 95%, giảm 2,5 ngày đến tăng thêm 4,3 ngày; độ chắc chắn thấp). Tác động lên chấn thương khí áp là không chắc chắn (RR, 1,13; 95% CrI, 0,87 – 1,86; độ chắc chắn rất thấp).

So với PEEP cao hơn không có LRM, PEEP cao hơn với LRM kéo dài có thể làm tăng tỷ lệ tử vong (RR, 1,37; 95% CrI, 1,04 – 1,81; độ chắc chắn vừa phải), trong khi các chiến lược liên quan đến PEEP cao hơn với LRM ngắn hoặc chuẩn độ PEEP theo áp lực thực quản có thể không có ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong (RR, 1,07; 95% CrI, 0,79 – 1,48; độ chắc chắn thấp; và RR, 1,00; 95% CrI, 0,65 – 1,54; độ chắc chắn vừa phải). Phân tích tổng hợp thứ hai là phân tích tổng hợp trước đó về dữ liệu từng bệnh nhân bao gồm ba RCT với 2.299 bệnh nhân mắc ARDS và chứng minh rằng PEEP cao hơn có thể cải thiện khả năng sống sót so với PEEP thấp hơn ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng (RR, 0,90; 05% CI, 0,81 – 1,00; P = 0,049), nhưng có thể tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân mắc ARDS nhẹ (RR điều chỉnh, 1,29; CI 95%, 0,91 – 1,83; P = 0,02) (80).

Biện minh và cân nhắc thực hiện. Mặc dù PEEP cao hơn luôn có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng, nhưng hội thảo đã đưa ra khuyến cáo có điều kiện do mức độ không đồng nhất cao giữa các chiến lược PEEP cao hơn trong các RCT được đưa vào. Đối với những bệnh nhân mắc ARDS nhẹ, không có đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về chiến lược PEEP vì những bệnh nhân này đã bị loại khỏi phân tích tổng hợp mạng, nhưng dường như không có lợi ích gì khi PEEP cao so với PEEP thấp và có xu hướng gây hại tiềm ẩn. (80). Liên quan đến LRM kéo dài, hội đồng đã đưa ra khuyến cáo mạnh mẽ về việc sử dụng chúng kết hợp với các chiến lược PEEP cao dựa trên phân tích tổng hợp mạng lưới cho thấy xác suất gây hại cao về sau, có lẽ là do ảnh hưởng bất lợi nghiêm trọng đến huyết động. Mặc dù LRM ngắn hơn có thể được dung nạp tốt hơn, nhưng chúng tôi không biết giới hạn trên an

toàn đối với áp lực hoặc thời gian LRM, có thể khác nhau giữa từng bệnh nhân. Cuối cùng, hội thảo thiếu sự đồng thuận về LRM ngắn và việc sử dụng áp lực thực quản để đặt PEEP do mức độ không chắc chắn cao về tác dụng thực sự của các chiến lược này.

Cách tiếp cận triển khai hợp lý cho bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng sẽ là sử dụng chiến lược PEEP cao hơn đã được triển khai trước đây trong RCT có trong các phân tích tổng hợp nói trên (Hình 2). Các kỹ thuật đã được mô tả bao gồm chuẩn độ dựa trên oxygen hóa (tức là sử dụng bảng PEEP/ $F_{I}O_2$) (76, 81), tăng PEEP đến áp lực cao nguyên an toàn tối đa (77) và chuẩn độ đến độ giãn nở tối đa (78) (Bảng E11 trong phần bổ sung trực tuyến). Chiến lược được lựa chọn phải phù hợp với chuyên môn của bác sĩ lâm sàng và kèm theo theo dõi liên tục cơ học hô hấp, huyết động và đánh giá đáp ứng sinh lý của bệnh nhân với PEEP.

Sự không chắc chắn và ưu tiên nghiên cứu. Chiến lược tối ưu để thiết lập PEEP ở bệnh nhân ARDS vẫn chưa chắc chắn. Không có RCT nào được đưa vào đánh giá kết hợp về “khả năng huy động” của phổi để đáp ứng với các chiến lược PEEP cao hơn. Xác nhận các chiến lược để đánh giá khả năng huy động phổi tại giường bệnh, chẳng hạn như sử dụng đáp ứng oxygen hóa (82), thay đổi áp lực (83), tỷ lệ huy động/bơm phồng (84), chỉ số căng thẳng (85) hoặc chụp cắt lớp trở kháng điện (86), có thể giúp hướng dẫn chuẩn độ PEEP cá nhân hóa. Một thử nghiệm đa trung tâm lớn đánh giá việc thiết lập PEEP dựa trên cơ học hô hấp (khả năng huy động và nỗ lực) đang được tiến hành (thử nghiệm CAVIARDS [Thông khí cẩn thận trong Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính]). Cần có các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá hiệu quả của chiến lược PEEP ở các nhóm dân số cụ thể (ví dụ: bệnh nhân béo phì) và các kiểu hình ARDS cụ thể (ví dụ: tăng/giảm viêm) và với các biện pháp can thiệp đồng thời (ví dụ: nằm sấp) (87, 88). Có thể không có chiến lược PEEP tốt nhất thống nhất cho tất cả

bệnh nhân mắc ARDS và những nỗ lực nghiên cứu trong tương lai này có thể giúp xác định những bệnh nhân có nhiều khả năng hưởng lợi nhất từ mỗi chiến lược PEEP.

Thảo luận

Mặc dù đã có những tiến bộ đáng kể trong việc xử trí ARDS nhưng vẫn còn nhiều câu hỏi. Một số khuyến cáo trong hướng dẫn này có tính chất điều kiện và do đó đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận các đặc điểm của bệnh nhân và bệnh tật khi xem xét việc sử dụng chúng.

Các nghiên cứu trong tương lai có thể giúp củng cố những khuyến cáo này hoặc đưa ra những cảnh báo bổ sung cho việc thực hiện chúng. Các biện pháp có bằng chứng rõ ràng hơn về lợi ích cũng tồn tại, bao gồm thông khí bảo vệ phổi cho tất cả bệnh nhân mắc ARDS và đặt tư thế nằm sấp cho những người mắc ARDS nặng. Mặc dù trước đây đã có những khuyến cáo mạnh mẽ ủng hộ các biện pháp này nhưng việc đưa bằng chứng vào thực tế vẫn gặp nhiều thách thức (89). Có sự khác biệt đáng kể trong thực hành trong xử trí ARDS và các phương thức dựa trên bằng chứng vẫn chưa được sử dụng. Việc sử dụng không đúng mức này có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong, cho thấy rằng có cơ hội đáng kể để cải thiện kết quả ARDS (16, 90, 91). Để tối đa hóa những cơ hội này, phải thực hiện những nỗ lực trong tương lai để tạo điều kiện truy cập vào dữ liệu chi tiết, sẵn có về thực hành xử trí ARDS trong môi trường thực tế để cho phép đo điểm chuẩn, kiểm tra và cải thiện chất lượng liên tục. Ngoài ra, điều quan trọng là phải hiểu các rào cản ở cấp độ bác sĩ, hệ thống và bệnh nhân cũng như người hỗ trợ việc sử dụng chăm sóc hỗ trợ dựa trên bằng chứng trong ARDS để đưa ra cách tiếp cận toàn diện trong việc thực hiện.

Ngoài nghiên cứu triển khai, còn có một số cơ hội để giải quyết các lĩnh vực còn chưa chắc chắn khác. Vẫn còn nhiều điều chưa biết về tác động của các biện pháp hỗ trợ được sử dụng cho ARDS đối với kết quả lâu dài của những người

sống sót, một vấn đề có tầm quan trọng sống còn đối với bệnh nhân (92, 93). Các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai rất cần thiết để không chỉ thu thập những dữ liệu này một cách nhất quán mà còn có sự tham gia của bệnh nhân và đại diện gia đình để giúp xác định và hướng dẫn lựa chọn các kết quả cụ thể để nghiên cứu (94, 95). Ngoài ra còn có các phương thức khác được sử dụng ở một số ít nhưng đáng kể bệnh nhân mắc ARDS, chẳng hạn như thuốc giãn mạch phổi và các chế độ thở máy thay thế (16, 56, 96), trong đó cần có thêm dữ liệu trước khi đưa ra khuyến cáo có ý nghĩa. Ngoài ra, mặc dù các liệu pháp hỗ trợ thường được sử dụng kết hợp thay vì đơn độc (16), nhưng vẫn chưa biết liệu các phương pháp điều trị kết hợp có tác dụng hiệp đồng hay không. Hiệu quả điều trị cũng có thể khác nhau giữa các cá nhân, một khái niệm được gọi là tính không đồng nhất của hiệu quả điều trị, đây là một vấn đề có thể đặc biệt liên quan đến ARDS (97). Có sự không đồng nhất đáng kể trong ARDS, bao gồm các đặc điểm của bệnh nhân, nguyên nhân cơ bản, cơ chế chấn thương và mức độ nghiêm trọng. Trước những vấn đề này, ngày càng có nhiều mối quan tâm trong việc xác định các phân nhóm đồng nhất trong ARDS với các phản ứng khác biệt tiềm ẩn trong điều trị (98). Mặc dù các phương pháp phân nhóm bệnh nhân mắc ARDS hiện đang được nghiên cứu, việc xác định các nhóm bệnh nhân riêng biệt có thể mang lại cơ hội cải thiện việc lựa chọn bệnh nhân cho các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai và cuối cùng làm tăng khả năng tìm ra các biện pháp can thiệp hiệu quả (99).

Các khuyến cáo của chúng tôi phần lớn nhất quán với các hướng dẫn gần đây do ESICM công bố (100), mặc dù sự khác biệt về phương pháp và các yếu tố cụ thể của các câu hỏi lâm sàng được giải thích có thể giải thích cho một số lĩnh vực khác nhau. Liên quan đến PEEP, hướng dẫn ESICM không đưa ra khuyến cáo ủng hộ hay phản đối việc sử dụng thường quy các chiến lược PEEP cao hơn so với thấp hơn trong ARDS, trong khi chúng tôi

đề xuất sử dụng PEEP cao hơn ở những bệnh nhân được chọn. Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý là khuyến cáo của chúng tôi hẹp hơn đối với nhóm bệnh nhân (chỉ ARDS từ trung bình đến nặng) và can thiệp (PEEP cao hơn mà không kèm theo thủ thuật huy động). Các khuyến cáo về NMBA cũng khác biệt đáng kể: hướng dẫn ESICM khuyến cáo không nên sử dụng NMBA thường quy ở ARDS từ trung bình đến nặng, trong khi chúng tôi đề xuất sử dụng nó trong ARDS nặng sớm. Sự tương phản này phản ánh sự khác biệt trong các nghiên cứu và kết quả có trong tổng hợp bằng chứng và, cũng như với PEEP, khuyến cáo của chúng tôi tập trung vào nhóm bệnh nhân hạn chế hơn (chỉ ARDS nặng) và can thiệp cụ thể hơn (sử dụng NMBA sớm).

Kết luận

Cơ sở bằng chứng về các phương thức hỗ trợ cho ARDS tiếp tục phát triển. Là một phần của hướng dẫn này, chúng tôi cung cấp các khuyến cáo có điều kiện hỗ trợ việc sử dụng corticosteroid trong ARDS, VV-ECMO ở những bệnh nhân được chọn mắc ARDS nặng, thuốc chẹn thần kinh cơ trong ARDS nặng sớm và PEEP cao hơn không có LRM trong ARDS từ trung bình đến nặng. Việc thực hiện các khuyến cáo này cần tính đến đặc điểm của từng bệnh nhân và bệnh tật. Những hướng dẫn này cập nhật và xây dựng dựa trên những hướng dẫn được phát triển vào năm 2017 và sẽ được xem xét lại khi có thông tin mới.

Ủy ban Thực hiện và Cải thiện Chất lượng ATS đã xem xét hướng dẫn và xác định rằng không có khuyến cáo mới nào phù hợp để phát triển thước đo hiệu suất. Tuy nhiên, hai khuyến cáo vẫn được giữ nguyên từ hướng dẫn năm 2017 là phù hợp để phát triển thước đo hiệu suất: 1) sử dụng chiến lược thở máy để hạn chế thể tích khí lưu thông (4 – 8 ml/kg trọng lượng cơ thể dự đoán) và áp lực hít vào (áp lực bình nguyên < 30 cm H₂O) ở bệnh nhân mắc ARDS và 2) tư thế nằm sấp cho > 12 giờ mỗi ngày ở bệnh nhân ARDS nặng.