

Pulmonary Specific Ancillary Treatment for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference



Điều trị phụ trợ đặc hiệu về phổi cho hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính ở trẻ em: Từ Hội nghị đồng thuận về tổn thương phổi cấp tính ở trẻ em lần thứ hai

Courtney M Rowan, Adrienne G Randolph, Narayan Prabhu Iyer, Steven Kwasi Korang, Martin C J Kneyber; Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network

Pediatr Crit Care Med. 2023 Feb 1;24(12 Suppl 2):S99-S111. doi: 10.1097/PCC.0000000000003162.

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

MỤC TIÊU: Chúng tôi đã tiến hành đánh giá cập nhật tài liệu về các liệu pháp phụ trợ đặc hiệu về phổi cho hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính ở trẻ em (PARDS) để cung cấp thông tin cập nhật cho các khuyến cáo và tuyên bố của Hội nghị đồng thuận về chấn thương phổi cấp tính ở trẻ em về thực hành và nghiên cứu lâm sàng.

NGUỒN DỮ LIỆU: MEDLINE (Ovid), Embase (Elsevier) và CI NAHL Complete (EBSCOhost).

LỰA CHỌN NGHIÊN CỨU: Các tìm kiếm được giới hạn ở trẻ em, PARDS hoặc suy hô hấp do thiếu oxy và trùng lặp với các liệu pháp phụ trợ dành riêng cho phổi.

KHAI THÁC DỮ LIỆU: Đánh giá tiêu đề/tóm tắt, đánh giá toàn văn và trích xuất dữ liệu bằng biểu mẫu thu thập dữ liệu được tiêu chuẩn hóa.

TỔNG HỢP DỮ LIỆU: Phương pháp Phân loại Đánh giá Khuyến cáo, Phát triển, và Đánh giá

(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation - GRADE) và được sử dụng để xác định và tóm tắt bằng chứng cũng như phát triển các khuyến cáo. Hai mươi sáu nghiên cứu đã được xác định để trích xuất văn bản đầy đủ. Bốn khuyến cáo lâm sàng đã được đưa ra, liên quan đến việc sử dụng oxit nitric dạng hít, chất hoạt động bề mặt, tư thế nằm sấp và corticosteroid. Hai tuyên bố thực hành tốt đã được đưa ra về việc sử dụng hút nội khí quản thường quy và nhỏ nước muối đẳng trương trước khi hút nội khí quản. Ba tuyên bố nghiên cứu đã được đưa ra liên quan đến: việc sử dụng hút hờ và hút kín, các phương pháp thông thoáng đường thở đặc hiệu và nhiều liệu pháp phụ trợ khác.

KẾT LUẬN: Bằng chứng ủng hộ hoặc bác bỏ bất kỳ liệu pháp phụ trợ cụ thể nào ở trẻ em mắc PARDS vẫn còn thấp. Cần phải nghiên cứu sâu hơn, bao gồm tập trung vào các nhóm quần thể cụ thể, để hiểu rõ hơn về vai trò, nếu có, của các liệu pháp phụ trợ khác nhau này trong PARDS.

Phổ của hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính ở trẻ em (pediatric acute respiratory distress syndrome - PARDS) không đồng nhất. Sự khác biệt về nguyên nhân, tuổi bệnh nhân và các bệnh lý đi kèm có thể ảnh hưởng đến sự phát triển và mức độ nghiêm trọng của bệnh (1). Do có rất ít dữ liệu để hướng dẫn thực hành PARDS nên các chiến lược điều trị dựa trên sinh lý bệnh học hoặc ngoại suy từ tài liệu dành cho người lớn hoặc trẻ sơ sinh (2-8). Tính không đồng nhất của PARDS có thể khiến việc điều tra các liệu pháp dựa trên sinh lý học trở nên khó khăn. Làm thế nào để kết hợp tốt nhất bằng chứng về hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính (ARDS) ở người lớn vào thực hành nhi khoa vẫn chưa rõ ràng. Các liệu pháp, chẳng hạn như tư thế nằm sấp và corticosteroid, thường được sử dụng ở người lớn với bằng chứng về lợi ích sống sót (2, 9), vẫn phải được đánh giá để xác định tác dụng của chúng trong PARDS (10-13). Bất chấp những hạn chế này, nhiều liệu pháp phụ trợ dành riêng cho phổi vẫn được sử dụng ở trẻ em mắc PARDS.

Việc áp dụng các liệu pháp điều trị PARDS dường như rất khác nhau mà không có mô hình sử dụng rõ ràng. Một nghiên cứu đoàn hệ quan sát về Tỷ lệ mắc bệnh và Dịch tễ học PARDS (PARDIE) quy mô lớn, quốc tế đã đánh giá các định nghĩa và khuyến cáo ban đầu của Hội nghị Đồng thuận về Chấn thương Phổi Cấp tính ở Trẻ em (PALICC) (14). Một phân tích thứ cấp theo kế hoạch của PARDIE đã tìm cách mô tả các mô hình thực hành của các liệu pháp hỗ trợ (15). Có sự thay đổi đáng kể về ngưỡng oxygen hóa và thời điểm bắt đầu mỗi liệu pháp điều trị cũng như sự kết hợp của các liệu pháp khác nhau được sử dụng đồng thời. Sự thay đổi này liên quan đến các bệnh đi kèm và khu vực toàn cầu, làm nổi bật các vấn đề về tính không đồng nhất của PARDS và công bằng y tế quốc tế đối với các liệu pháp phụ trợ PARDS.

Trong bài viết này, chúng tôi giải quyết câu hỏi quan trọng số 4 như được nêu trong bài viết

Phương pháp kèm theo (16). Hiệu quả và hiệu quả so sánh của các phương pháp điều trị phụ trợ đặc hiệu cho phổi ở trẻ em mắc PARDS là gì? Dưới đây, chúng tôi sẽ cung cấp cái nhìn tổng quan về tài liệu liên quan đến các liệu pháp phụ trợ dành riêng cho phổi cho PARDS. Các khuyến cáo đồng thuận của chuyên gia được đưa ra trong các khuyến cáo ban đầu của PALICC (17) được cập nhật bằng cách sử dụng các phát hiện của tổng quan hệ thống này, bao gồm việc phân loại sai lệch bằng chứng. Hơn nữa, chúng tôi sẽ cung cấp các khuyến cáo cập nhật cho thực hành lâm sàng và nghiên cứu trong tương lai.

PHƯƠNG PHÁP

Chi tiết về tìm kiếm tài liệu được trình bày trong bài viết về Phương pháp PALICC-2 trong phần bổ sung này (16). Một đánh giá có hệ thống đã được thực hiện để xác định các nghiên cứu có liên quan liên quan đến các liệu pháp phụ trợ dành riêng cho phổi trong PARDS, nghĩa là các liệu pháp không dùng máy thở được sử dụng rõ ràng để điều trị phổi. Những nghiên cứu này đặc biệt bao gồm các nghiên cứu liên quan đến lợi ích của các liệu pháp sau: oxit nitric dạng hít (iNO), chất hoạt động bề mặt, tư thế nằm sấp, hút nội khí quản, thông thoáng đường thở, corticosteroid và nhiều liệu pháp phụ trợ thanh quản ít phổ biến khác. Dữ liệu người lớn đã bị loại trừ. Các chiến lược tìm kiếm hoàn chỉnh có thể được tìm thấy trong Bảng bổ sung S1 ([//links.lww.com/PCC/C298](https://links.lww.com/PCC/C298)). Chi tiết về tiêu đề/đánh giá tóm tắt, đánh giá toàn văn và trích xuất dữ liệu cũng như đưa ra các khuyến cáo thực hành lâm sàng, báo cáo nghiên cứu và báo cáo chính sách được nêu trong bài viết về Phương pháp PALICC-2 (16).

KẾT QUẢ

Trong số 9.934 bài tóm tắt được sàng lọc, 167 bài được sàng lọc toàn văn và 26 bài báo được đưa vào (Hình bổ sung S1, <http://links.lww.com/PCC/C298>). Các bảng khung bằng chứng đưa ra quyết định

(EtD) hoàn chỉnh hỗ trợ các khuyến cáo cũng được cung cấp trong phần bổ sung và được tham chiếu bên dưới.

Oxit Nitric dạng hít

Khuyến cáo 4.1. Chúng tôi khuyên bạn không nên sử dụng iNO thường xuyên trong PARDS so với việc sử dụng iNO có chọn lọc trong PARDS. (Khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng có độ chắc chắn thấp, đồng ý 98%).

Lưu ý: Việc sử dụng iNO có thể mang lại lợi ích lâm sàng ở một số kiểu hình như bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi hoặc rối loạn chức năng thất phải nặng. Ngoài ra, việc sử dụng iNO có thể được xem xét ở những bệnh nhân mắc PARDS nặng như một biện pháp giải cứu hoặc bắc cầu đến hỗ trợ sự sống ngoài cơ thể. Khi sử dụng, cần đánh giá lợi ích trong vòng 4 giờ đầu tiên và tuân thủ để giảm thiểu độc tính và loại bỏ việc tiếp tục sử dụng khi không có tác dụng đã được thiết lập.

Biện minh. iNO được sử dụng như một liệu pháp phụ trợ trong PARDS do tác dụng giãn mạch phổi của nó nhằm cải thiện sự phù hợp thông khí/tưới máu. Đánh giá có hệ thống của chúng tôi đã khám phá hiệu quả so sánh của iNO ở bệnh nhân mắc PARDS (Xem EtD trong Bảng bổ sung S2, <http://links.lww.com/PCC/C298>).

Ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở trẻ em (randomized clinical trials - RCT) đã đưa ra khuyến cáo ban đầu của PALICC (13, 18, 19). Ba RCT này đều cho thấy oxygen hóa được cải thiện khi sử dụng iNO; tuy nhiên, không có ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong. Một phân tích tổng hợp kết hợp dữ liệu ARDS và PARDS của người lớn cho thấy kết quả tương tự; cải thiện oxygen hóa nhưng không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong (20). Tuy nhiên, phân tích tổng hợp này cũng cho thấy mối lo ngại về sự gia tăng suy thận khi sử dụng iNO (tỷ lệ nguy cơ - risk ratio, 1,59; CI 95%,

1,2-2,2). Gần đây hơn, đã có thêm một nghiên cứu RCT ở trẻ em và hai nghiên cứu quan sát (Bảng 1). Bronicki và cộng sự (21) đã tuyển chọn 55 trẻ em, chọn ngẫu nhiên các đối tượng dùng iNO hoặc giả dược. Sự cải thiện nồng độ oxy được ghi nhận vào lúc 12 giờ sau khi bắt đầu điều trị bằng iNO, nhưng điều này không được duy trì sau 24 giờ. Mặc dù không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, nhóm iNO có số ngày không thở máy (ventilator-free days - VFD) nhiều hơn sau 28 ngày và ít có khả năng nhận được hỗ trợ tim phổi bằng oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể (extracorporeal membrane oxygenation - ECMO). Năm 2016, Gupta và cộng sự (22) đã công bố một nghiên cứu liên kết cơ sở dữ liệu của Hệ thống nhi khoa ảo (Virtual Pediatric Virtual Pediatric - LLC) và Hệ thống thông tin sức khỏe nhi khoa trên 521 bệnh nhân sử dụng iNO phù hợp với 521 đối chứng. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, nhóm iNO có ít VFD hơn và chi phí bệnh viện cao hơn. Trong một nghiên cứu quan sát khác trên 499 trẻ em, Bhalla và cộng sự (23) không tìm thấy sự khác biệt nào về tỷ lệ tử vong hoặc VFD. Chúng tôi đã gộp dữ liệu RCT hiện tại với các RCT trước đó để thực hiện phân tích tổng hợp. Phân tích tổng hợp cho thấy không có sự khác biệt thống kê về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (Hình IA), VFD (Hình IB), sử dụng ECMO (Hình IC) hoặc thời gian thở máy (Hình bổ sung S2, <http://links.lww.com/PCC/C298>).

Những lợi ích. Nhìn chung, iNO có thể cải thiện quá trình oxygen hóa, tuy nhiên, hiệu quả có thể không được duy trì. Có lẽ việc điều trị cứu hộ bằng ECMO có lợi ích, tuy nhiên, nó dường như không cải thiện tỷ lệ tử vong hoặc thời gian thở máy.

Tác hại và gánh nặng. Có mối lo ngại về suy thận và cân nhắc chi phí cho iNO. Methemoglobin huyết là một biến chứng hiếm gặp và việc theo dõi nồng độ methemoglobin thường được xem xét. Không phải tất cả các quốc gia hoặc bệnh viện đều có khả năng sử dụng iNO.

BẢNG 1.

Tóm tắt dữ liệu mới về điều trị bằng oxit nitric dạng hít cho hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính ở trẻ em, kể từ hội nghị đồng thuận về tổn thương phổi cấp tính ở trẻ em lần đầu tiên

Tác giả chính, năm, cỡ mẫu	Thiết kế nghiên cứu	Những phát hiện
Bronicki và cộng sự (21), 2015, n = 55	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng: iNO so với giả dược	Cải thiện quá trình oxygen hóa sau 12 giờ (chỉ số oxygen hóa trung bình \pm SD: 15 \pm 6 so với 25 \pm 22; p = 0,03), nhưng không duy trì được sau 24 giờ VFD trung bình cao hơn (15 so với 9 d; p = 0,05) Tỷ lệ sống sót không cần oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể cao hơn (92% so với 52%; p < 0,01) Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sót chung (92% so với 72%; p = 0,07)
Gupta và cộng sự (22), 2016, n = 1.042	Cơ sở dữ liệu quan sát, phân tích khớp xu hướng 1:1: iNO đối với lô chứng	VFD trung vị ít hơn (10 so với 14 d; p < 0,00001) Chi phí bệnh viện trung bình cao hơn (\$150.569 so với \$102.823; p < 0,00001) Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (22% so với 20%; p = 0,40)
Bhalla và cộng sự (23), 2018, n = 499	Nghiên cứu quan sát, so sánh iNO với đối chứng	Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (OR, 1,3; 95% CI, 0,56–4,0; p = 0,54) ^a Không có sự khác biệt về VFD (OR cho 0 VFD = 1,7 [CI 95%, 0,77–3,9; p = 0,19]) ^a

iNO = oxit nitric dạng hít, OR = tỷ lệ chênh, VFD = số ngày không thở máy.

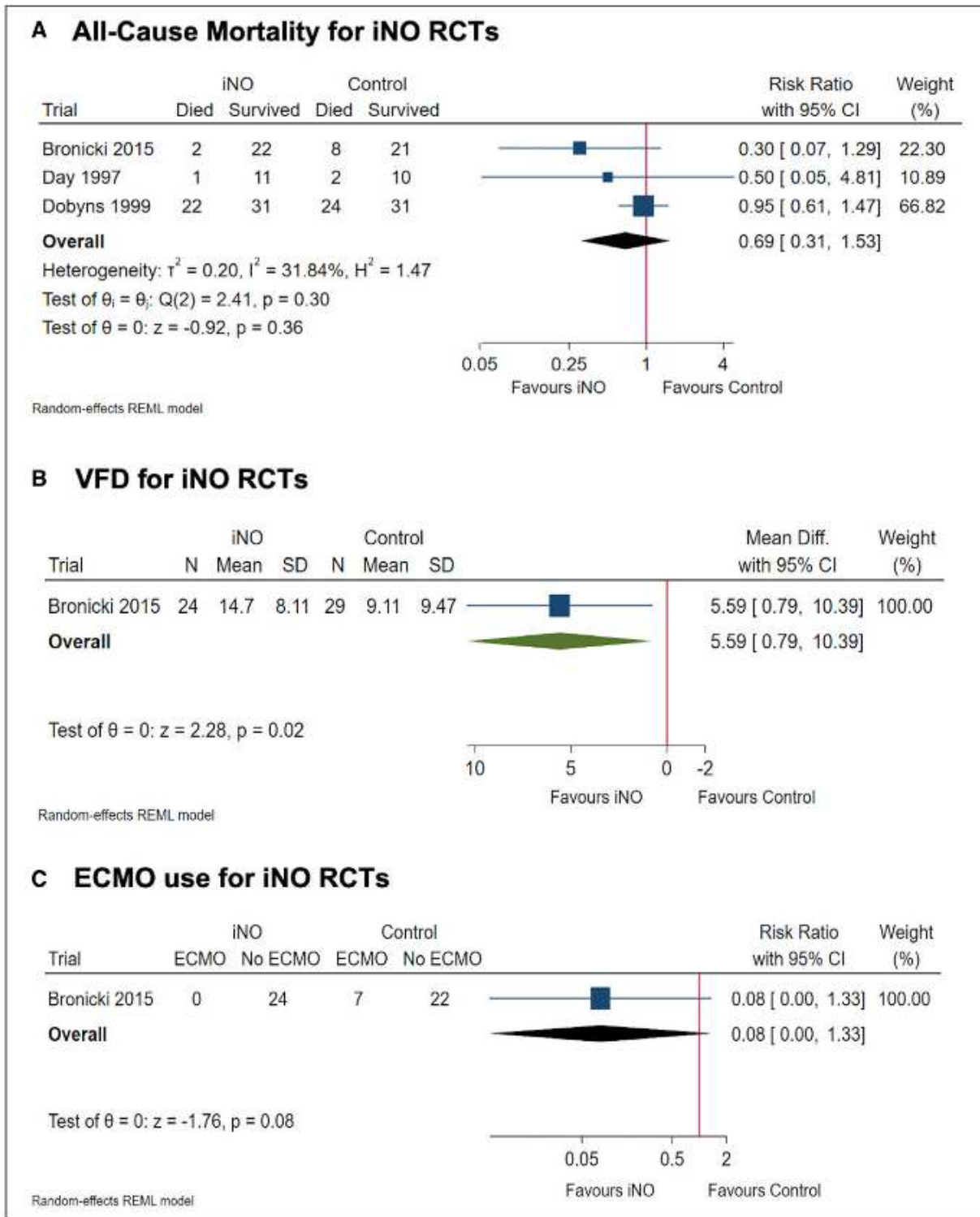
^a Kết quả phân tích phù hợp được trình bày.

Độ chắc chắn của bằng chứng là thấp với các RCT nhỏ ở trẻ em và ưu thế của dữ liệu quan sát. Tóm lại, chúng tôi không thể khuyến cáo việc sử dụng iNO thường xuyên. Tuy nhiên, nhất quán với tuyên bố đồng thuận của Hiệp hội Chăm sóc Đặc biệt Nhi khoa và Sơ sinh Châu Âu, iNO có thể được xem xét ở những bệnh nhân đã biết tăng áp động mạch phổi hoặc rối loạn chức năng tâm thất phải (24). Nó cũng có thể được coi là biện pháp giải cứu hoặc bắc cầu tới ECMO trong các trường hợp PARDS nghiêm trọng. Với chi phí điều trị và tác hại tiềm ẩn của tổn thương thận, điều quan trọng là phải đánh giá lợi ích của iNO trong vài giờ đầu tiên để giảm phơi nhiễm không cần thiết và hạn chế chi phí. Các nghiên cứu

trong tương lai nên tập trung vào việc xác định các phân nhóm nào có thể đáp ứng tốt nhất với iNO và liệu iNO có cải thiện kết quả liên quan đến lâm sàng trong PARDS nặng hay không. Điều quan trọng nữa là các nghiên cứu trong tương lai phải cân bằng giữa tác động tích cực và tác hại tiềm tàng của suy thận.

Chất hoạt động bề mặt

Khuyến cáo 4.2. Chúng tôi đề nghị không nên sử dụng liệu pháp chất hoạt động bề mặt thường xuyên trong PARDS so với việc sử dụng chất hoạt động bề mặt có chọn lọc. (Khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng có độ chắc chắn thấp, đồng ý 100%).



Hình 1. Kết quả phân tích tổng hợp của các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên về kết quả của việc sử dụng oxit nitric dạng hít (iNO) trong hội chứng ngưng thở hô hấp cấp tính ở trẻ em. Các lô rừng so sánh iNO và giả dược về kết quả tử vong do mọi nguyên nhân (A), số ngày không thở máy (VFD) (B) và sử dụng oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO) (C). Ba nghiên cứu đã được đưa vào (13, 18, 21). RCT = thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, REML = khả năng tối đa bị hạn chế.

Lưu ý: Việc sử dụng có chọn lọc chất hoạt động bề mặt có thể có vai trò trong các nhóm dân số cụ thể, tuy nhiên không có đủ bằng chứng để hướng dẫn nhóm dân số nào có thể được hưởng lợi.

Sự biện minh. Trong lịch sử, có sự quan tâm đáng kể đến liệu pháp thay thế chất hoạt động bề mặt trong PARDS do sự thành công ở nhóm trẻ sơ sinh. Đánh giá hệ thống chuyên sâu này đã khám phá hiệu quả so sánh của chất hoạt động bề mặt ở trẻ em mắc PARDS (xem Bảng bổ sung S3, <http://links.lww.com/PCC/C298>, để biết bảng EtD).

Một số RCT dành cho trẻ em được thực hiện tốt đã được tiến hành về việc sử dụng nhiều loại chất hoạt động bề mặt khác nhau trong PARDS (25-32) và được mô tả chi tiết trong các khuyến cáo ban đầu của PALICC (17). Tóm lại, hầu hết tất cả các thử nghiệm này đều báo cáo sự cải thiện về oxygen hóa nhưng không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong. Một số thử nghiệm nhỏ hơn cho thấy chất hoạt động bề mặt có liên quan đến thời gian thông khí ngắn hơn (26-28), nhưng phát hiện đó không được xác nhận trong ba RCT lớn hơn. RCT lớn đầu tiên của surfactant không tìm thấy sự khác biệt về VFD hoặc tỷ lệ tử vong (29), RCT theo dõi lớn thứ hai đã bị dừng sớm vì vô ích (31), và nghiên cứu quốc tế thứ ba không tìm thấy sự cải thiện nào về tỷ lệ tử vong hoặc thời gian thở máy (32). Kể từ PALICC 2015, một số nghiên cứu bổ sung đã được công bố. Năm 2018, Thomas và cộng sự (33) đã công bố một nghiên cứu RCT mù đôi, kiểm soát giả dược ở trẻ em mắc bệnh bạch cầu hoặc ghép tế bào sau tạo máu (post-hematopoietic cell transplantation - HCT). Nghiên cứu này đã bị chấm dứt sớm vì số lượng thu nhận thấp. Có nhiều ca tử vong hơn ở nhóm sử dụng chất hoạt động bề mặt nhưng không khác biệt đáng kể. Tuy nhiên, có quá nhiều trẻ em sau HCT (được ghi nhận là có tỷ lệ tử vong tại PICU rất cao) trong nhóm dùng chất hoạt động bề mặt. Năm 2017, Rodriguez-Moya và cộng sự (34, 35) đã công bố hai RCT tiềm năng. Trong cả hai thử nghiệm, nhóm sử dụng chất

hoạt động bề mặt đã cải thiện quá trình oxygen hóa và cải thiện khả năng sống sót. Mặc dù kết quả của hai nghiên cứu này có vẻ đầy hứa hẹn nhưng tính tổng quát của những kết quả này cần được xem xét một cách thận trọng. Tỷ lệ tử vong ở nhóm đối chứng cao hơn đáng kể so với những gì thường được báo cáo trong PARDS (14). Hơn nữa, có nguy cơ sai lệch cao được ghi nhận, khi tác giả của hai nghiên cứu này báo cáo mối quan hệ tài chính với công ty chất hoạt động bề mặt.

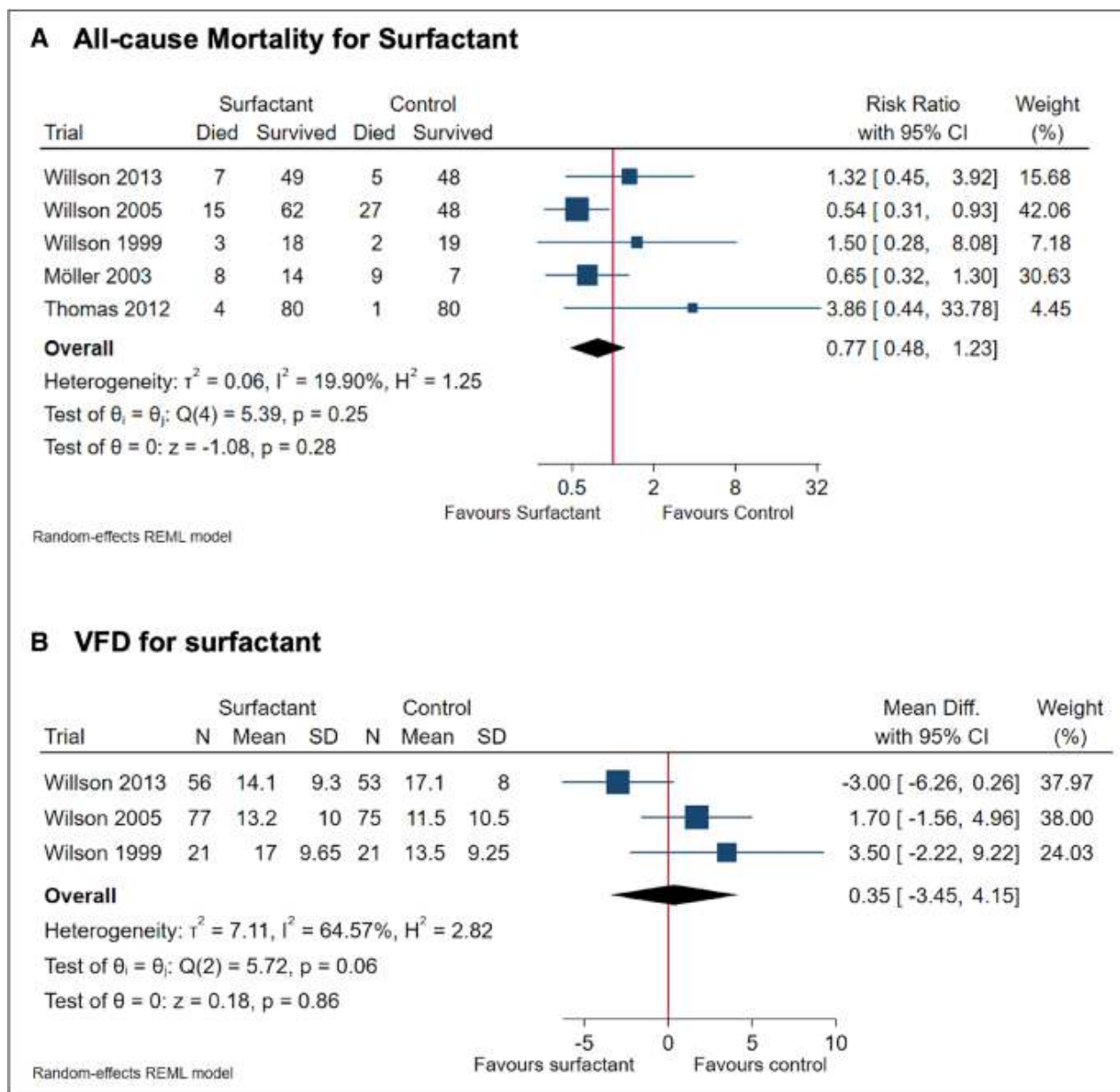
Những lợi ích. Khi tổng hợp những dữ liệu này thành phân tích tổng hợp, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (Hình 2A), VFD (Hình 2B) hoặc thời gian thở máy (Hình bổ sung S3, <http://links.lww.com/PCC/C298>) với việc sử dụng bề mặt so với cách chăm sóc thông thường. Chúng tôi loại trừ hai nghiên cứu (34, 35) khỏi phân tích tổng hợp này, do có khả năng thiên vị (quyền lợi được đảm bảo) và vì hai nghiên cứu này có tỷ lệ tử vong cao hơn rõ rệt so với hầu hết các nghiên cứu được báo cáo trong tài liệu. Các kết quả phân tích tổng hợp thứ cấp, không loại trừ hai nghiên cứu sai lệch, có sẵn trong phần bổ sung (Hình bổ sung S4, <http://links.lww.com/PCC/C298>).

Tác hại và gánh nặng. Những nguy cơ khi sử dụng chất hoạt động bề mặt là không đáng kể. Phân tích tổng hợp của chúng tôi cũng kiểm tra các biến cố bất lợi được báo cáo trong RCT (Hình bổ sung S5, <http://links.lww.com/PCC/C298>). Đối với nhóm chất hoạt động bề mặt, có nguy cơ hạ huyết áp cao hơn (Hình bổ sung S6, <http://links.lww.com/PCC/C298>), tình trạng thiếu oxy (Hình bổ sung S7, <http://links.lww.com/PCC/C298>) và nhịp tim chậm (Hình bổ sung S8, <http://links.lww.com/PCC/C298>) và nguy cơ tràn khí màng phổi tự phát (Hình bổ sung S9, <http://links.lww.com/PCC/C298>).

Cân bằng các hiệu ứng. Với nhiều nghiên cứu và các thử nghiệm lớn, đa trung tâm được tiến hành tốt

cho thấy không có lợi ích đáng kể nào đối với kết quả lâm sàng, kết hợp với việc xem xét tác hại tiềm ẩn, chúng tôi không thể khuyến cáo sử dụng thường quy chất hoạt động bề mặt cho PARDS. Độ chắc chắn của hiệu ứng bằng chứng được đánh giá là thấp.

Những ý kiến khác. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh quá trình oxygen hóa được cải thiện khi sử dụng chất hoạt động bề mặt, điều này có thể lôi kéo các nhà nghiên cứu xem xét nghiên cứu thêm. Cần tập trung vào các nhóm đối tượng cụ thể có thể có lợi, loại chất hoạt động bề mặt và cân nhắc cách cung cấp tối ưu để giảm thiểu các tác dụng phụ.



Hình 2. Kết quả phân tích tổng hợp của các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên về kết quả của việc sử dụng chất hoạt động bề mặt trong hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính ở trẻ em. Các lô rừng so sánh chất hoạt động bề mặt dạng hít và giả dược về kết quả tử vong do mọi nguyên nhân (A) và số ngày không thở máy (VFD) (B). Năm nghiên cứu được đưa vào (25, 29-32). REML = khả năng tối đa bị hạn chế.

Tư thế nằm sấp

Khuyến cáo 4.3. Không có đủ dữ liệu chính xác để hỗ trợ hoặc bác bỏ việc sử dụng tư thế nằm sấp ở bệnh nhân PARDS. (Khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng có độ tin cậy thấp, đồng ý 94%).

Lưu ý: Việc sử dụng tư thế nằm sấp có thể được xem xét ở những bệnh nhân mắc PARDS và thiếu oxy máu không đáp ứng với các biện pháp can thiệp khác. Nếu được sử dụng, cần đánh giá sự cải thiện mức độ oxy máu trong tư thế nằm sấp. Chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo về thời gian nằm sấp.

Sự biện minh. Tư thế nằm sấp được áp dụng ở người lớn mắc ARDS vì dữ liệu chứng minh sự cải thiện khả năng sống sót (2). Dữ liệu như vậy đang thiếu trong thực hành nhi khoa. Đánh giá có hệ thống này khám phá tính hiệu quả so sánh của tư thế nằm sấp ở trẻ em mắc PARDS.

Tóm tắt bằng chứng. Nhiều báo cáo và thử nghiệm nhi khoa đã phát hiện ra rằng tư thế nằm sấp có thể được thực hiện một cách an toàn với oxy máu được cải thiện (11, 12, 36–40). Những nghiên cứu này đã dẫn đến một RCT gồm 102 trẻ được chọn ngẫu nhiên vào tư thế nằm ngửa hoặc nằm sấp trong vòng 48 giờ sau khi phát triển tổn thương phổi cấp tính (12). Trong khi 90% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào tư thế nằm sấp có sự cải thiện về oxygen hóa, nghiên cứu đã bị dừng sớm do vô ích. Không có sự khác biệt về kết quả chính của VFD hoặc bất kỳ kết quả phụ nào bao gồm cả tỷ lệ tử vong. Hai phân tích tổng hợp, kết hợp dữ liệu của người lớn và trẻ em, cho thấy rằng tư thế nằm sấp có thể là tốt nhất cho những người bị suy hô hấp thiếu oxy nặng (tức là tỷ lệ $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 150\text{mm Hg}$) ở những người cũng sử dụng thể tích khí lưu thông thấp (41, 42). Một trong số đó phát hiện ra rằng tư thế nằm sấp cải thiện tỷ lệ tử vong nhưng chỉ đối với những bệnh nhân có $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ dưới 100mm Hg (tỷ lệ nguy cơ, 0,84; CI 95%, 0,74-0,96; $p = 0,01$; bảy thử nghiệm, $n = 555$)

(42). Một RCT lớn ở người lớn mắc ARDS nặng ($\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 150\text{mm Hg}$) có kết quả tương tự, cho thấy tỷ lệ tử vong giảm 50% sau 28 ngày (2). Một phân tích tổng hợp được công bố gần đây về sáu thử nghiệm nhi khoa (một thử nghiệm về viêm tiểu phế quản không được đưa vào khuyến cáo này, năm thử nghiệm được công bố trước khuyến cáo của PALICC năm 2015) cho thấy rằng không có đủ bằng chứng để đưa ra khuyến cáo về tư thế nằm sấp (43). Nhìn chung, không có nghiên cứu mới nào được xác định để đưa vào được công bố kể từ khuyến cáo ban đầu của PALICC về tư thế nằm sấp.

Tư thế nằm sấp dường như hiếm khi được sử dụng trong PARDS. Trong phân tích thứ cấp nói trên của dữ liệu PARDIE, chỉ có 10% bệnh nhân được đặt ở tư thế nằm sấp (15). Có sự khác biệt đáng kể về mặt kinh tế và địa lý liên quan đến việc sử dụng thường xuyên. Tư thế nằm sấp hiếm khi được sử dụng ở Bắc Mỹ ($p < 0,001$) và thường được sử dụng nhiều hơn ở các nước có thu nhập trung bình ($p < 0,001$), các PICU nhỏ hơn ($p < 0,001$) và các PICU không có chương trình ECMO ($p < 0,001$). Khi nó được sử dụng, có sự thay đổi lớn về khoảng thời gian ở tư thế nằm sấp.

Những lợi ích. Nhìn chung, dường như có bằng chứng nhất quán chứng minh sự cải thiện quá trình oxygen hóa ở trẻ em mắc PARDS được đặt ở tư thế nằm sấp.

Tác hại hoặc gánh nặng. Mặc dù có thể có lo ngại về tác hại của tư thế nằm sấp bao gồm mất đường truyền trung tâm, tuột ống nội khí quản và tổn thương do áp lực, nhưng nhìn chung, tài liệu ủng hộ việc sử dụng an toàn tư thế này là rất chắc chắn (11, 38, 44).

Cân bằng các hiệu ứng. Với việc thiếu dữ liệu chứng minh kết quả lâm sàng được cải thiện trong PARDS, chúng tôi không thể hỗ trợ hoặc bác bỏ việc sử dụng tư thế nằm sấp thường quy trong PARDS. “Mức độ chắc chắn của bằng chứng” được coi là thấp (Bảng S4, <http://links.lww.com/PCC/C298>).

Những cân nhắc thực hiện. Tư thế nằm sấp, không giống như một số liệu pháp hỗ trợ phụ trợ khác, có thể dễ dàng thực hiện hơn trên các cơ sở y tế địa kinh tế khác nhau, dẫn đến tăng cường công bằng y tế toàn cầu. Ngoài sự có mặt của đội ngũ nhân viên giàu kinh nghiệm, đây là một liệu pháp rẻ tiền và không cần thiết bị đặc biệt.

Kết luận. Dữ liệu chắc chắn ủng hộ việc sử dụng tư thế nằm sấp ở người lớn mắc ARDS và sự cải thiện nhất quán về lượng oxy trong PARDS, đòi hỏi phải nghiên cứu thêm ở trẻ em. Các nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào PARDS nghiêm trọng, chú ý đến thời gian ở tư thế nằm sấp. Ngoài ra, với cơ chế hô hấp sinh lý khác nhau được thấy ở các nhóm tuổi, việc tập trung vào tác động lên các tầng lớp tuổi khác nhau có thể rất quan trọng. Thử nghiệm lâm sàng nhi khoa PRone và OScillation (NCT03896763) đang diễn ra đang tuyển dụng trên toàn thế giới và có thể cung cấp câu trả lời chắc chắn cho bệnh nhân từ 2 tuần đến 20 tuổi. Trong thiết kế giai thừa 2 x 2, nó đang nghiên cứu tư thế nằm sấp kết hợp với thở máy dao động tần số thông thường hoặc tần số cao ở trẻ em mắc PARDS từ trung bình đến nặng.

Hút nội khí quản

Tuyên bố thực hành tốt 4.4.1. Ở những bệnh nhân được đặt nội khí quản với PARDS, cần duy trì đường thở không bị tắc nghẽn. (Tuyên bố thực hành tốt chưa được xếp loại, đồng ý 98%).

Lưu ý: Việc hút nội khí quản phải được thực hiện một cách thận trọng để giảm thiểu nguy cơ mất huy động.

Tuyên bố nghiên cứu 4.4.2. Chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo về việc sử dụng hệ thống hút kín hay mở. Nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào tác động của hệ thống hút kín và mở đến kết quả. (Tuyên bố nghiên cứu chưa được xếp loại, đồng ý 90%).

Lưu ý: Trong PARDS nặng, cần cân nhắc kỹ thuật hút một cách cẩn thận để giảm thiểu khả năng mất huy động.

Tuyên bố thực hành tốt 4.4.3. Không nên nhỏ dung dịch muối đẳng trương thường quy trước khi hút nội khí quản ở những bệnh nhân mắc PARDS. (Tuyên bố thực hành tốt chưa được xếp loại, đồng ý 94%).

Lưu ý: Nhỏ dung dịch muối đẳng trương trước khi hút nội khí quản có thể được xem xét để rửa để loại bỏ các chất tiết đặc.

Hút ống nội khí quản có những lợi ích rõ ràng. Cần duy trì đường thở thông thoáng để tạo ra đủ oxy và thông khí. Mặc dù nó thường được sử dụng trong PICU nhưng có rất ít bằng chứng ủng hộ phương pháp hoặc tần suất hút chính xác. Các nghiên cứu quan sát đã chứng minh sự mất thể tích phổi khi hút nội khí quản (45), và điều này đặc biệt đáng chú ý khi hút nội khí quản mở (46-48). Việc mất khả năng huy động phổi phải được xem xét, đặc biệt là trong PARDS khi độ giãn nở của phổi kém. Nước muối đẳng trương đã được sử dụng để làm sạch dịch tiết từ ống nội khí quản; tuy nhiên, có những cân nhắc về tác hại. Ở trẻ được đặt nội khí quản, không đặc biệt với PARDS, McKinley và cộng sự (49) đã chọn ngẫu nhiên 427 vào một trong ba nhóm điều trị hút nội khí quản: không dùng nước muối, nhỏ nước muối 0,2% và nhỏ nước muối 0,9%. Không sử dụng nước muối cũng hiệu quả như nhỏ nước muối. Một lần nữa, không cụ thể đối với PARDS, một quan điểm tổng hợp của ba nghiên cứu nhi khoa cho thấy việc hút nội khí quản dẫn đến giảm độ bão hòa oxy thoáng qua (50). Hiệp hội Chăm sóc Hô hấp Hoa Kỳ (AARC) đã công bố hướng dẫn lâm sàng về chăm sóc trẻ được đặt nội khí quản (51). AARC khuyến cáo chỉ hút khi cần thiết, sử dụng phé âm, nhìn thấy chất tiết và mô hình răng cưa trên dạng sóng máy thở làm chỉ báo cho nhu cầu hút. Tổ chức này cũng khuyến cáo rằng nói chung nên tránh thường quy nhỏ nước muối đẳng

trương khi hút. Với dữ liệu hiện tại còn hạn chế về trẻ em mắc PARDS, chúng tôi không thể khuyến cáo sử dụng thường xuyên hệ thống mở so với hệ thống đóng hoặc nhỏ giọt nước muối đẳng trương khi hút. Chúng tôi nhận thấy rằng cần phải hút không liên tục, đặc biệt là khi có dịch tiết để duy trì đường thở thông thoáng và dịch tiết dày, dai có thể cần phải rửa bằng nước muối đẳng trương để làm sạch. Phải xem xét đến việc mất thể tích phổi khi hút, đặc biệt nếu sử dụng phương pháp hút hồ. Nghiên cứu sâu hơn về hút nội soi thường quy và các kỹ thuật tối ưu có thể mang lại lợi ích cho việc chăm sóc bệnh nhân PARDS.

Làm sạch đường thở

Tuyên bố nghiên cứu 4.5. Chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo về việc sử dụng các phương pháp đặc hiệu để làm thông thoáng đường thở (chẳng hạn như vật lý trị liệu lồng ngực và thuốc tiêu chất nhầy) ở bệnh nhân mắc PARDS. Nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào tác động của các phương pháp thông thoáng đường thở đặc hiệu đối với kết quả và đối với các nhóm dân số cụ thể có khả năng được hưởng lợi từ các phương pháp này. (Tuyên bố nghiên cứu chưa được xếp loại, đồng ý 96%).

Các phương pháp cơ học khác nhau, chẳng hạn như vật lý trị liệu ngực bằng tay, liệu pháp áo gõ hoặc liệu pháp gõ đơn trong phổi đôi khi được sử dụng để làm thông đường thở. Những liệu pháp cơ học này thường được kết hợp với các liệu pháp dược lý như thuốc chủ vận beta và thuốc tiêu chất nhầy (52). Không có bằng chứng ủng hộ hay bác bỏ các liệu pháp này trong PARDS. Ngoài ra còn có những tác động tiêu cực tiềm ẩn, chẳng hạn như các tác dụng phụ của các loại thuốc khác nhau được sử dụng và các chi phí tài chính liên quan. Mặc dù thiếu bằng chứng về lợi ích và tác hại tiềm tàng, những liệu pháp này vẫn thường được áp dụng. Trong đoàn hệ PARDIE, hơn 50% trẻ em được dùng thuốc giãn phế quản trong 72 giờ đầu tiên của PARDS (15). Cần

điều tra thêm để hiểu rõ hơn về vai trò của các chiến lược thông thoáng đường thở trong việc chăm sóc trẻ mắc PARDS.

Corticosteroid

Khuyến cáo 4.6. Chúng tôi đề nghị không nên sử dụng corticosteroid thường xuyên ở bệnh nhân mắc PARDS so với việc sử dụng steroid có chọn lọc. (Khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng có độ chắc chắn thấp, đồng ý 96%).

Lưu ý: Có thể có một số lợi ích ở những bệnh nhân mắc PARDS do SARS-CoV-2 gây ra, tuy nhiên chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo sử dụng cho các nhóm đối tượng cụ thể khác.

Sự biện minh. Corticosteroid đã được đề xuất là phương pháp điều trị cho người lớn mắc ARDS để chống lại quá trình viêm đã biết xảy ra ở phổi. Mặc dù có bằng chứng cho thấy việc sử dụng glucocorticoid ở trẻ em mắc PARDS giúp giảm các dấu hiệu viêm (53), nhưng có rất ít bằng chứng cho thấy nó cải thiện kết quả. Tổng quan hệ thống này khám phá hiệu quả so sánh của corticosteroid ở trẻ em mắc PARDS.

Tóm tắt bằng chứng. Kể từ khuyến cáo ban đầu của PALICC năm 2015 (17), một số nghiên cứu bổ sung đã được công bố (Bảng 2). Năm 2015, Yehya và cộng sự (54) đã công bố một nghiên cứu quan sát trên 283 trẻ mắc PARDS, 60% trong số đó được dùng corticosteroid (chủ yếu là hydrocortisone và methylprednisolone) trong hơn 24 giờ. Trên phân tích đa biến và điều chỉnh điểm số theo xu hướng, việc tiếp xúc với corticosteroid có liên quan đến ít VFD hơn sau 28 ngày (tỷ lệ chênh, -2,98 ngày [CI 95%, -5,09 đến -0,88 d]; $p = 0,009$) và thời gian điều trị thở máy dài hơn ở những người sống sót ($p = 0,011$). Trong khi phân tích không thể thay đổi, những người tiếp xúc với steroid có tỷ lệ tử vong cao hơn (17% so với 8%, $p = 0,03$), sự khác biệt này không còn có ý nghĩa trong phân tích đã điều chỉnh.

Vào năm 2015, Drago và cộng sự (55) đã công bố một RCT mù đôi nhỏ gồm 35 trẻ được chọn ngẫu nhiên dùng methylprednisolone (n = 17) hoặc giả dược (n = 18). Trong nghiên cứu nhỏ này, không có sự khác biệt về thời gian thở máy, thời gian nằm viện hoặc tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, những người dùng steroid ít có khả năng cần bổ sung oxy hơn khi chuyển ra khỏi PICU. Cuối cùng, một nghiên cứu quan sát khác cũng gợi ý rằng trẻ em mắc PARDS có sự cải thiện về oxygen hóa sau khi dùng steroid có tỷ lệ sống sót cao hơn (74% so với 41%; OR, 4,14; 95% CI, 1,57-10,87; p = 0,004) (56).

Mặc dù thiếu dữ liệu về PARDS, nhưng đã có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng dexamethasone sớm ở người lớn mắc ARDS. Villar và cộng sự (9) đã công bố một RCT đa trung tâm gồm 277 người trưởng thành mắc ARDS từ trung bình đến nặng được chọn ngẫu nhiên dùng dexamethasone tiêm tĩnh mạch (20 mg mỗi ngày từ ngày 1 đến 5 và sau đó 10 mg mỗi ngày từ ngày 6 đến 10) hoặc dùng giả dược. Nhóm dexamethasone có thêm 4,8 VFD (p < 0,0001) và tỷ lệ tử vong thấp hơn (21% so với 36%; p = 0,0047). Trong nghiên cứu này, không có sự gia tăng về tỷ lệ tăng đường huyết hoặc nhiễm trùng mới.

BẢNG 2. Tóm tắt bổ sung PALICC-2 về dữ liệu mới về Corticosteroid trong điều trị Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính ở trẻ em, kể từ Hội nghị đồng thuận về tổn thương phổi cấp tính ở trẻ em đầu tiên

Tác giả chính, năm và cỡ mẫu	Thiết kế nghiên cứu	Những phát hiện
Yehya và cộng sự (54), 2015, n = 283	Nghiên cứu quan sát, steroid trong > 24 giờ (n = 169) so với các nghiên cứu khác	Số ngày không thở máy ít hơn (hệ số: -0,12 [95% CI, -0,18 đến -0,07; p < 0,001) ^a Thời gian thông khí dài hơn ở những người sống sót (hệ số log, 0,02; CI 95%, 0,01-0,03; p < 0,001) ^a Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (OR, 1,02; 95% CI, 1,00-1,04; p = 0,101) ^a
Drago và cộng sự (55), 2015, n = 35	Thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát; methylprednisolone (tải 2 mg/kg sau đó là 1 mg/kg/ngày × 7 ngày) so với giả dược	Ít có khả năng cần bổ sung O ₂ hơn khi chuyển PICU (76% so với 100%; p = 0,01) Không có sự khác biệt về thời gian thông khí trung bình (± SD) (9,7 ± 6,6 so với 9,6 ± 5,2 ngày; p = 0,94) Không có sự khác biệt về thời gian lưu trú trung bình tại PICU (± SD) (13,5 ± 6,6 so với 15,2 ± 8,3 ngày; p = 0,51) Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sót tại bệnh viện (100% so với 88%; p = 0,15)
Mitting và cộng sự (56), 2019, n = 78	Nghiên cứu quan sát trẻ mắc hội chứng nguy kịch hô hấp cấp tính ở trẻ em được tiêm methylprednisolone qua đường tĩnh mạch	“Người đáp ứng” steroid đã cải thiện khả năng sống sót (74% so với 41%; OR, 4,14 [1,57-10,87]; p = 0,004)

Cân bằng các hiệu ứng. Nhìn chung, không có đủ dữ liệu trong PARDS để hỗ trợ việc sử dụng corticosteroid thường quy và "độ tin cậy của bằng chứng" được coi là thấp (Bảng bổ sung S5, <http://links.lww.com/PCC/C298>, EtD corticosteroid).

Những ý kiến khác. Dữ liệu ARDS ở người trưởng thành gần đây và dữ liệu mới nổi từ bệnh nhân mắc COVID-19 (57-59) cho thấy có thể có vai trò nào đó ở một số nhóm dân cư nhất định. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều câu hỏi, bao gồm loại steroid, liều lượng, thời điểm bắt đầu và thời gian điều trị. Cuộc điều tra trong tương lai phải tập trung vào việc trả lời những câu hỏi này. Ngoài ra, bất kỳ lợi ích nào của việc sử dụng corticosteroid phải được cân nhắc cẩn thận với mọi nguy cơ, đặc biệt là nguy cơ ức chế miễn dịch và nhiễm trùng mới.

Các liệu pháp phụ trợ khác

Tuyên bố nghiên cứu 4.7. Chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo về việc sử dụng phương pháp điều trị phụ trợ sau đây ở bệnh nhân mắc PARDS: hỗn hợp helium-oxy, liệu pháp prostaglandin dạng hít hoặc IV, chất kích hoạt plasminogen, thuốc tiêu sợi huyết hoặc thuốc chống đông máu khác, chất chủ vận thụ thể β -adrenergic dạng hít hoặc ipratropium, hoặc IV N-acetylcystein cho tác dụng chống oxygen hóa. Nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào tác động của các phương pháp điều trị này và đối với các nhóm dân cư cụ thể có khả năng được hưởng lợi từ chúng. (Tuyên bố nghiên cứu chưa được xếp loại, đồng ý 96%).

Các liệu pháp như hỗn hợp helium-oxy, liệu pháp prostaglandin dạng hít hoặc tiêm tĩnh mạch, thuốc kích hoạt plasminogen, thuốc tiêu fibrin hoặc thuốc chống đông máu khác, chất chủ vận thụ thể β -adrenergic dạng hít hoặc ipratropium, hoặc N-acetylcystein tiêm tĩnh mạch để có tác dụng chống oxygen hóa.

Nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào tác động của các phương pháp điều trị này và đối với các nhóm dân cư cụ thể có khả năng được hưởng lợi từ chúng. (Tuyên bố nghiên cứu chưa được xếp loại, đồng ý 96%).

Các liệu pháp như hỗn hợp helium-oxy, liệu pháp prostaglandin dạng hít hoặc tiêm tĩnh mạch, chất kích hoạt plasminogen, thuốc tiêu fibrin hoặc thuốc chống đông máu khác, thuốc chủ vận thụ thể β -adrenergic dạng hít hoặc ipratropium, hoặc N-acetylcystein tiêm tĩnh mạch để có tác dụng chống oxygen hóa, nói chung, chưa được nghiên cứu kỹ ở PARDS. Ở trẻ em bị tổn thương phổi cấp tính, một nghiên cứu quan sát và một RCT nhỏ đã điều tra việc sử dụng prostaglandin dạng hít (60, 61). Sự cải thiện về oxygen hóa đã được ghi nhận nhưng không có kết quả nào khác trên bệnh nhân được nghiên cứu. Gần đây hơn, có một RCT nhỏ gồm 66 trẻ mắc PARDS được chọn ngẫu nhiên dùng Ambroxol đường uống (40 mg/kg/ngày chia làm 4 liều) hoặc giả dược trong 10 ngày (62). Là một chất làm tiêu chất nhầy có đặc tính chống viêm, Ambroxol là một lựa chọn điều trị hấp dẫn, đặc biệt là vì chi phí thấp. Trong RCT nhỏ này, Ambroxol có vẻ an toàn nhưng không có sự khác biệt về VFD hoặc tỷ lệ tử vong giữa các nhóm. Các liệu pháp thử nghiệm đã được nghiên cứu ở các nhóm có nguy cơ cao mắc PARDS, chẳng hạn như HCT ở trẻ em sau dị ghép. Etanercept, một protein liên kết alpha với yếu tố hoại tử khối u hòa tan, đã được nghiên cứu ở nhóm đối tượng này và nhận thấy cải thiện kết quả trong hội chứng viêm phổi vô căn (63–65). Tuy nhiên, điều này chưa được nghiên cứu ở các nhóm trẻ em khác mắc PARDS. Với lượng dữ liệu ít ỏi, chúng tôi không thể đưa ra khuyến cáo cho các liệu pháp này. Cần nghiên cứu thêm để xác định hiệu quả của chúng trong điều trị bệnh nhân mắc PARDS.

KẾT LUẬN

Bằng chứng ủng hộ hoặc bác bỏ việc sử dụng các liệu pháp phụ trợ cụ thể này vẫn còn thấp. Dữ liệu chứng minh sự cải thiện ở người lớn mắc ARDS khi sử dụng tư thế nằm sấp và corticosteroid chưa được lặp lại ở trẻ em. Mặc dù có dữ liệu trong PARDS chứng minh sự cải thiện quá trình oxygen hóa với iNO, chất hoạt động bề mặt và tư thế nằm sấp, nhưng lại thiếu dữ

liệu để hỗ trợ cải thiện các kết quả liên quan đến lâm sàng, cụ thể là tỷ lệ tử vong hoặc thời gian thở máy. Không rõ sự cải thiện nồng độ oxy này có liên quan như thế nào đến các kết quả lâu dài về thần kinh, phổi hoặc chất lượng cuộc sống. Cần phải nghiên cứu sâu hơn, bao gồm tập trung vào các nhóm quần thể cụ thể, để hiểu rõ hơn về vai trò, nếu có, của các liệu pháp phụ trợ khác nhau này trong PARDS.