

điểm 3 giờ và 6 giờ vào trung tâm. Cụ thể, trong đó có 11 người bệnh (52,4%) có đau bụng thượng vị mức độ đau nhiều (NRS-O 7-10 điểm) ở thời điểm vào. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Phillip V. & cs 2013 và Földi M. & cs 2021 [5], [6].

Khi phân tích dưới nhóm theo điểm SOFA, không ghi nhận sự khác biệt về tỉ lệ người bệnh đau nhiều giữa 2 nhóm có điểm SOFA <2 và nhóm có điểm SOFA ≥2. Hơn nữa, ở nhóm người bệnh có điểm SOFA <2 có tới 53% người bệnh có mức độ đau nhiều. Số lượng người bệnh ở mức độ đau nhiều ở nhóm SOFA ≥2 cũng có kết quả tương tự, với 50% số người bệnh. Điểm đặc biệt là kể cả ở nhóm viêm tụy cấp do tăng triglycerid có điểm suy tạng SOFA ≥2 vẫn có người bệnh có mức độ đau nhẹ (12,5%). Điều đó cho thấy mức độ cảm nhận đau của người bệnh không nhất thiết đi song hành cùng mức độ nặng của suy tạng. Đau bụng nói chung không có mối liên quan với mức độ nặng, tỉ lệ tử vong, biến chứng, thời gian nằm viện ở người bệnh viêm tụy cấp, tính chất đau nhói liên quan đến mức độ nặng của bệnh và thời gian đau bụng đến khi nhập viện là yếu tố tiên lượng mức độ nặng viêm tụy cấp [5], [6].

Khi đánh giá người bệnh theo tiêu chí áp lực ổ bụng, phân bố tỉ lệ đau giữa các nhóm cũng có hình ảnh tương tự. Cụ thể, nhóm có áp lực ổ bụng thấp (ALOB <16 cmH<sub>2</sub>O) có tỉ lệ đau nhiều lên đến 57%. Ở nhóm viêm tụy cấp tăng triglycerid có áp lực ổ bụng cao (ALOB ≥16) cũng có tỉ lệ người bệnh đau bụng nhiều chỉ 50%. Điều đó cho thấy, nhóm người bệnh có áp

lực ổ bụng thấp vẫn gặp vấn đề với tình trạng đau với tỉ lệ tương đương.

## V. KẾT LUẬN

Vấn đề đau từ vừa đến nhiều ở người bệnh viêm tụy cấp do tăng triglycerid là phổ biến và có đáp ứng với điều trị tuy nhiên vẫn còn người bệnh đau mức độ nhiều sau giai đoạn 6 giờ đầu điều trị tại Trung tâm hồi sức tích cực. Tình trạng đau nhiều có thể xảy ra ở nhóm có điểm suy tạng thấp và áp lực ổ bụng thấp với tỉ lệ tương đương ở nhóm có điểm suy tạng cao và áp lực ổ bụng tăng cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chanques G., Viel E., Constantin J.-M., et al. (2010).** The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *PAIN*, **151**(3), 711–721.
2. **Chatila A.T., Bilal M., and Guturu P. (2019).** Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*, **7**(9), 1006–1020.
3. **Long Y, Jiang Z, and Wu G (2022).** Pain and its Management in Severe Acute Pancreatitis. *J Transl Crit Care Med*, **9**.
4. **Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., et al. (2013).** Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, **62**(1), 102–111.
5. **Phillip V., Schuster T., Hagemes F., et al. (2013).** Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. *Pancreas*, **42**(4), 647–654.
6. **Földi M., Gede N., Kiss S., et al. (2022).** The characteristics and prognostic role of acute abdominal on-admission pain in acute pancreatitis: A prospective cohort analysis of 1432 cases. *European Journal of Pain*, **26**(3), 610–623.

## KHẢO SÁT MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CAI THỞ MÁY THẤT BẠI THEO PHƯƠNG THỨC HỖ TRỢ HIỆU CHỈNH THEO TÍN HIỆU THẦN KINH TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Đức Phúc<sup>1</sup>, Nguyễn Gia Bình<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Cai thở máy theo phương thức hỗ trợ hiệu chỉnh theo tín hiệu thần kinh (NAVA - Neurally Adjusted Ventilatory Assist) là một chế độ cai thở máy

<sup>1</sup>Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Phúc

Email: nguyenducphuckhoacc@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.5.2022

Ngày duyệt bài: 30.5.2022

mà mức hỗ trợ phù hợp với hỗ trợ được tạo ra bởi máy thở tương ứng với hoạt động điện thế cơ hoành. Mục tiêu nghiên cứu là khảo sát một số yếu tố liên quan đến kết quả cai thở máy thất bại theo phương thức hỗ trợ điều chỉnh theo tín hiệu thần kinh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu có can thiệp 33 bệnh nhân cai thở máy theo phương thức NAVA tại Bệnh viện Bạch mai từ ngày 01/10/2015 đến ngày 30/10/2017. **Kết quả:** Tỷ lệ thất bại khi cai thở máy theo phương thức NAVA là 39,4%. Điện thế cơ hoành nhóm thất bại cao hơn từ giờ thứ nhất đến giờ thứ 72 và thời điểm kết thúc; p<0,05. Hiệu suất thông khí thần kinh nhóm thất bại cao hơn từ giờ thứ 6 đến

giờ thứ 48 và thời điểm kết thúc ; $p < 0,05$ . Mức NAVA nhóm thất bại cao hơn từ giờ thứ nhất đến giờ thứ 24 và thời điểm kết thúc;  $p < 0,05$ . **Kết luận:** Tỷ lệ thất bại khi cai thở máy theo phương thức NAVA là 39,4%, các yếu tố gồm điện thế cơ hoành, mức NAVA, hiệu suất thông khí thần kinh có ảnh hưởng đến kết quả cai thở máy NAVA.

**Từ khóa:** NAVA; Thở máy hỗ trợ hiệu chỉnh theo tín hiệu thần kinh; Bệnh viện Bạch mai

## SUMMARY

### SURVEYING SOME FACTORS RELATED TO FAILURE WEANING BY NEURALLY ADJUSTED VENTILATORY ASSIST AT ICU BACH MAI HOSPITAL

**Objective:** Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) is a mode of mechanical weaning in which the level of support is matched to that produced by the ventilator in proportion to the activity diaphragm potential. The objective of the study was to investigate a number of factors related to the failure of mechanical ventilation weaning in a supportive way to modulate neural signals. **Subject and method:** Prospective interventional study of 33 patients weaned from mechanical ventilation by NAVA at Bach Mai Hospital from October 1, 2015 to October 30, 2017. **Result:** The failure rate of weaning from mechanical ventilation according to the NAVA method was 39.4%. Diaphragmatic potential was higher in the failure group than in the successful group from hour 1 to hour 72 and the end time ( $p < 0,05$ ). Nerve ventilation performance in the failure group was higher than in the successful group from the 6th to the 48th hour and the end time ( $p < 0,05$ ). The NAVA level in the failure group was higher than in the successful group from the 1st to the 24th hour and the end time ( $p < 0,05$ ). **Conclusion:** The failure rate when weaning from mechanical ventilation according to NAVA method is 39.4%, factors including muscle voltage, NAVA level, neuroventilation efficiency have an influence on the outcome of NAVA weaning.

**Keywords:** Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA), Weaning from mechanical ventilation, Bach Mai Hospital.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cai thở máy theo phương thức hỗ trợ hiệu chỉnh theo tín hiệu thần kinh (NAVA) cung cấp áp lực hỗ trợ dương tương xứng với hoạt động điện của cơ hoành và kích hoạt cũng như kết thúc sự hỗ trợ đồng bộ với nỗ lực hô hấp của bệnh nhân. Mức NAVA có vai trò khuếch đại tín hiệu điện thế hoạt động cơ hoành và xác định sự hỗ trợ tức thời của máy thở với từng nhịp thở. NAVA có thể ngăn ngừa sự giãn nở quá mức của phổi, những hạn chế của phương thức hỗ trợ quy ước được cải thiện, mối tương tác giữa bệnh nhân và máy thở được hài hòa hơn<sup>1,2</sup>. Các nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng đã cho thấy NAVA có những ưu điểm vượt trội. Vì vậy,

chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu "Khảo sát một số yếu tố liên quan đến cai thở máy thất bại theo phương thức hỗ trợ điều chỉnh theo tín hiệu thần kinh".

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Bệnh nhân cai thở máy tại khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai từ 01/10/2015 đến 30/10/2017.

### Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân thở máy xâm nhập ít nhất 24 giờ.
- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn cai thở máy<sup>3,4</sup>:
  - Tình trạng thần kinh ổn định: Glasgow > 8 điểm.
  - Tần số thở  $\leq 35$  nhịp/phút.
  - $Vt \geq 5$  mL/kg.
  - $PaO_2/FiO_2 \geq 200$ mmHg. PEEP  $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O.  $FiO_2 \leq 40\%$ .
  - Huyết động ổn định:
    - ✓ Nhịp tim  $\leq 140$  nhịp/phút. Huyết áp tâm thu 90-160mmHg.
    - ✓ Không truyền/hoặc liều tối thiểu thuốc vận mạch: Ephinephrine/Norepinephrine  $\leq 0.1$  mcg/kg/phút.

Dopamin  $\leq 5$  mcg/kg/phút.

- Thử nghiệm tự thở bằng CPAP trial trong 30 phút thất bại.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân hôn mê, có tổn thương não, tủy cổ cao, không có nhịp tự thở, bệnh lý cơ, thần kinh cơ, chống chỉ định đặt ống thông thực quản: chấn thương hàm mặt, vỡ nền sọ, u thực quản, hẹp thực quản, giãn tĩnh mạch thực quản, chảy máu đường tiêu hóa trên, mối phẫu thuật vùng thanh quản hoặc thực quản, không đồng ý đặt ống thông thực quản.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu có can thiệp.

**Cỡ mẫu:** 33 bệnh nhân cai thở máy theo phương thức NAVA

### Đặt ống thông thực quản và thở máy với phương thức NAVA

Thực hiện theo "Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hồi sức- Cấp cứu và Chống độc. 2014"<sup>3</sup>.

### Các bước cai thở máy với phương thức NAVA.

Khi bệnh nhân đủ tiêu chuẩn cai thở máy<sup>3</sup>.

- Thở máy với mức NAVA tối ưu ban đầu.
- Nếu tình trạng bệnh nhân ổn định, Vt và Edi giảm hoặc không thay đổi, giảm dần mức NAVA mỗi lần 0.1-0.2 cmH<sub>2</sub>O/ $\mu$ V.
- Theo dõi đáp ứng, Vt > 6ml/kg, tần số thở <25 nhịp/phút, tiếp tục giảm mức NAVA. Nếu

không đạt yêu cầu, chuyển về mức NAVA trước đó.  
 - Khi giảm mức NAVA đến 0.5cmH<sub>2</sub>O/μV, duy trì trong 30 phút.

- Nếu bệnh nhân tỉnh táo, ho khạc tốt, đáp ứng cai thở máy tốt → rút ống nội khí quản.
- Nếu bệnh nhân không đáp ứng thở với mức NAVA 0.5cmH<sub>2</sub>O/μV → quay lại mức NAVA trước đó.

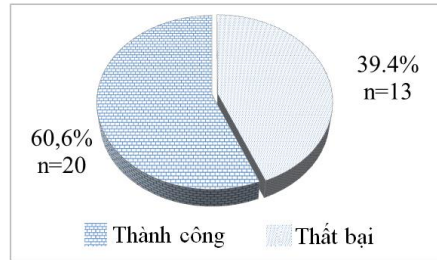
**Tiêu chuẩn cai thở máy thành công**

- Đáp ứng tốt với quá trình cai thở máy NAVA, mức NAVA giảm dần tới mức 0.5 cmH<sub>2</sub>O/μV.
- Tách được máy thở. Theo dõi trong 48h không hỗ trợ thở máy trở lại.

**Tiêu chuẩn cai thở máy thất bại<sup>3</sup>.** Mức NAVA > 4cmH<sub>2</sub>O/μV chưa đáp ứng cai thở máy, phải chuyển về chế độ thông khí bắt buộc. Hoặc cần phải đặt lại ống nội khí quản hoặc nối lại hỗ

trợ hô hấp trong vòng 48h sau khi thôi thở máy.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**



**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ thành công, thất bại khi cai thở máy NAVA**

**Nhận xét:** Tỷ lệ thất bại khi cai thở máy NAVA là 39,4%

**Bảng 3.1. Diễn biến giá trị của hiệu số điện thế cơ hoành trong quá trình cai thở máy NAVA**

Thời điểm	Nhóm	Thất bại (1)		Thành Công (2)		Chung		p(1-2)
		n	( $\bar{X} \pm SD$ ) (μV)	n	( $\bar{X} \pm SD$ ) (μV)	N	( $\bar{X} \pm SD$ ) (μV)	
Tx		13	19,24±10,90	20	14,86±6,72	33	16,01±8,87	>0,05
T6		12	<b>18,29±10,01</b>	19	<b>*11,80±5,33</b>	31	<b>14,85±7,89</b>	<0,05
T12		12	<b>17,19±9,11</b>	19	<b>*10,83±6,79</b>	31	<b>*12,15±8,19</b>	<0,05
T24		11	<b>*15,48±8,93</b>	19	<b>10,60±6,17</b>	30	<b>*12,05±8,15</b>	<0,05
T48		6	<b>16,98±7,54</b>	14	<b>*10,49±5,21</b>	20	<b>*12,60±6,15</b>	<0,05
Tket		13	<b>17,05±7,19</b>	20	<b>13,49±5,98</b>	33	<b>*12,83±6,28</b>	<0,05

\*p < 0,05 (so sánh các cặp số liệu với thời điểm trước NAVA).

**Nhận xét:** Hiệu số điện thế cơ hoành điện thế cơ hoành ở nhóm thành công thấp hơn ở nhóm thất bại ở các thời điểm giờ thứ 6 đến giờ 48 và thời điểm kết thúc, khác biệt có ý nghĩa thống kê; p < 0,05.

**Bảng 3.2. Diễn biến hiệu suất thông khí - thần kinh quá trình cai thở máy NAVA**

Thời điểm	Nhóm	Thất bại(1)		Thành Công(2)		Chung		P (1-2)
		N	( $\bar{x} \pm SD$ ) (ml/μV)	N	( $\bar{x} \pm SD$ ) (ml/μV)	N	( $\bar{x} \pm SD$ ) (ml/μV)	
Tx		13	29,27±15,74	20	30,00±18,79	33	29,58±16,73	>0,05
T6		12	32,63±13,39	19	<b>*41,89±20,43</b>	31	37,81±17,89	<0,05
T12		12	33,13±15,29	19	39,89±18,53	31	35,89±16,19	<0,05
T24		11	27,21±14,28	19	38,97±21,83	30	32,22±19,11	<0,05
T48		6	30,66±12,34	14	<b>*43,89±25,92</b>	20	<b>*39,25±19,17</b>	<0,05
Tket		13	25,67±13,53	20	<b>*40,09±29,46</b>	33	36,83±19,28	<0,05

\*p < 0,05 (so sánh các cặp số liệu với thời điểm bắt đầu NAVA).

**Nhận xét:** Hiệu suất thông khí-thần kinh ở nhóm thành công cao hơn nhóm thất bại có ý nghĩa ở thời điểm giờ thứ 6 đến giờ thứ 48 và thời điểm kết thúc, khác biệt có ý nghĩa thống kê; p < 0,05.

**Bảng 3.3: Diễn biến mức NAVA trong quá trình cai thở máy NAVA**

Thời điểm	Nhóm	Thất bại (2)		Thành Công (1)		Chung		P (1-2)
		N	( $\bar{X} \pm SD$ ) (cmH <sub>2</sub> O/μV)	N	( $\bar{X} \pm SD$ ) (cmH <sub>2</sub> O/μV)	n	( $\bar{X} \pm SD$ ) (cmH <sub>2</sub> O/μV)	
T0		13	2,10±0,35	20	1,65±0,65	33	1,82±0,59	>0,05
T1		13	<b>*2,06±0,36</b>	20	1,58±0,67	33	<b>*1,77±0,61</b>	<0,05
T6		12	<b>*1,9±0,44</b>	19	<b>*1,47±0,74</b>	31	<b>*1,65±0,67</b>	<0,05
T12		12	<b>*1,83±0,52</b>	19	1,43±0,72	31	<b>**1,57±0,68</b>	<0,05
T24		11	1,97±0,53	19	<b>**1,24±0,63</b>	30	<b>*1,50±0,69</b>	<0,05
Tket		13	1,92±1,28	20	<b>**0,49±0,04</b>	33	<b>*1,05±1,06</b>	<0,05

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  (so sánh cặp số liệu với thời điểm bắt đầu NAVA( $T_0$ ))

**Nhận xét:** Mức NAVA giảm dần, có ý nghĩa theo thời gian trong 24 giờ đầu (so sánh các cặp số liệu). Mức NAVA ở nhóm thất bại cao hơn nhóm thành công ở thời điểm giờ thứ nhất đến giờ thứ 24 và thời điểm kết thúc, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê;  $p < 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Các kết quả chính trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được tóm tắt như sau: Tỷ lệ thất bại khi cai thở máy NAVA là 39,4%. Một số yếu tố liên quan đến thất bại khi cai thở máy NAVA: Hiệu số điện thế cơ hoành (Edi peak – Edi min) giảm có ý nghĩa ở giờ thứ 6 đến giờ thứ 48 so với trước khi cai thở máy phương thức NAVA. Hiệu số điện thế cơ hoành của nhóm cai thở máy thành công cũng thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm thất bại ở các thời điểm này;  $p < 0,05$ . Điện thế cơ hoành tăng khi có suy giảm tình trạng hô hấp, điện thế cơ hoành giảm khi tình trạng hô hấp cải thiện<sup>5,6</sup>. Như vậy, điện thế cơ hoành cao ở nhóm bệnh nhân cai thở máy thất bại phản ánh tình trạng hô hấp chưa được cải thiện tốt và đó là một yếu tố dự báo kết quả thành công, thất bại trong quá trình cai thở máy. Hiệu suất thông khí - thần kinh là tỷ số giữa thể tích khí lưu thông và điện thế cơ hoành:  $NVE = Vt / (Edi_{peak} - Edi_{min})$ . Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có sự tăng hiệu suất thông khí - thần kinh ở nhóm bệnh nhân cai thở máy thất bại thấp hơn nhóm thành công có ý nghĩa ở các thời điểm giờ thứ 6 đến giờ 48 và thời điểm kết thúc;  $p < 0,05$ . Vai trò của hiệu suất thông khí - thần kinh đã được nhiều tác giả đề cập đến trong việc dự đoán thành công cai thở máy. Dugernier khi cai thở máy cho bệnh nhân Guillain - Barré thấy hiệu suất thông khí - thần kinh của bệnh nhân khi so sánh ngày thứ nhất và ngày thứ 8 không khác biệt lúc tự thở, nhưng chỉ số này đo khi thở NAVA có giảm có ý nghĩa;  $p < 0,001$ . Từ đó, tác giả cho rằng nên theo dõi chỉ số  $Vt/Edi$  khi cai thở máy<sup>7</sup>. Tìm mức NAVA hợp lý khi bắt đầu tiến hành cai thở máy phương thức NAVA có vai trò quan trọng để cơ hô hấp bệnh nhân hoạt động ở mức độ thích hợp nhất, mức NAVA thấp đòi hỏi cơ hô hấp phải hoạt động nhiều, ngược lại, mức NAVA cao sẽ không cần thiết. Khi cai thở máy theo phương thức NAVA, khi đặt mức NAVA trên giá trị cần thiết, áp lực đường thở và thể tích lưu thông sẽ không thay đổi do bệnh nhân sẽ tự điều chỉnh hoạt động của

cơ hoành. Vaghegginini nghiên cứu các thay đổi một số chỉ số hô hấp ở 4 mức NAVA khác nhau khi thở NAVA. Thể tích lưu thông thay đổi không có ý nghĩa ở tất cả các mức NAVA, trong khi đó áp lực đỉnh đường thở giảm có ý nghĩa ở các mức NAVA "thấp-trung bình" và "thấp", điện thế cơ hoành cũng tăng có ý nghĩa ở các mức NAVA "thấp-trung bình" và "thấp"<sup>8</sup>. Như vậy, cai thở máy theo phương thức NAVA sẽ phù hợp hơn về mặt sinh lý theo từng nhịp thở. Đây là một ưu điểm của phương thức NAVA so với những phương thức thở khác.

#### V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ cai thở máy thất bại theo phương thức NAVA là 39,4%. Điện thế cơ hoành ở nhóm thất bại cao hơn nhóm thành công từ giờ thứ nhất đến giờ thứ 72 và thời điểm kết thúc. Hiệu suất thông khí thần kinh ở nhóm thất bại cao hơn nhóm thành công từ giờ thứ 6 đến giờ thứ 48 và thời điểm kết thúc. Mức NAVA ở nhóm thất bại cao hơn nhóm thành công từ giờ thứ nhất đến giờ thứ 24 và thời điểm kết thúc.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Verbrugghe W, Jorens PG. Neurally Adjusted Ventilatory Assist: A Ventilation Tool or a Ventilation Toy? *Respiratory Care*. 2011;56(3):327-335. doi:10.4187/respcare.00775
2. Garzando M, Ferrandis R, Garrigues B, Soro M, Belda FJ. Neurally adjusted ventilatory assist: An update. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2014;4(4):115-118. doi:10.1016/j.tacc.2014.04.008
3. Bộ Y Tế. Quy Trình Kỹ Thuật Chuyên Ngành Hồi Súc - Cấp Cứu và Chống Độc. NXB Y Học, 105-114.; 2014.
4. Civera GM, Comes FR, Martín FS, Orive GB, Nacher BFJ. How could I do a weaning with NAVA ventilation mode?: 12AP8-9. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2010;27 (47):187.
5. Beck J. SC. Neurally Adjusted Ventilatory Assist. Principles and Practice of Mechanical Ventilation, Third Edition, McGraw-Hill.; 2013.
6. Sinderby C, Spahija J, Beck J, et al. Diaphragm Activation during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1637-1641. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2007033
7. Dugernier J, Bialais E, Reychler G, Vinetti M, Hantson P. Neurally Adjusted Ventilatory Assist During Weaning From Respiratory Support in a Case of Guillain-Barre Syndrome. *Respiratory Care*. 2015;60(4):e68-e72. doi:10.4187/respcare.03507
8. Vaghegginini G, Mazzoleni S, Vlad Panait E, Navalesi P, Ambrosino N. Physiologic response to various levels of pressure support and NAVA in prolonged weaning. *Respiratory Medicine*. 2013;107(11):1748-1754. doi:10.1016/j.rmed.2013.08.013