

Kế hoạch phân tích thống kê (SAP): FLUID-ICU

> **NGHIÊN CỨU MÔ PHỎNG: DÙNG ĐỂ GIẢNG DẠY.** FLUID-ICU và dữ liệu của nghiên cứu là hư cấu. Bản SAP này cho thấy một kế hoạch được viết **trước khi** phân tích trông như thế nào. Kế hoạch theo 14 mục của mẫu `Course/Templates/Statistical_Analysis_Plan_Template.docx`.

Tên nghiên cứu	FLUID-ICU: cân bằng dịch tích lũy trong ba ngày đầu nằm ICU và kết cục ở người lớn bị nhiễm khuẩn huyết. Một nghiên cứu thuần tập tiến cứu đa trung tâm
Phiên bản đề cương	2.0 (mô phỏng)
Phiên bản / ngày của SAP	1.0, ký trước khi khóa cơ sở dữ liệu
Người viết	Nhà thống kê của nghiên cứu và nghiên cứu viên chính (nhóm biên soạn khóa học)

1. Tóm tắt nghiên cứu và mục tiêu

Nghiên cứu thuần tập tiến cứu đa trung tâm. Người lớn (từ 18 tuổi trở lên) nhập 4 ICU (ICU A-D) vì nhiễm khuẩn huyết (Sepsis-3), được tuyển liên tiếp trong 2 năm (tháng 1/2023 đến tháng 12/2024). Người bệnh được chăm sóc thường quy; nghiên cứu chỉ ghi nhận dữ liệu.

- Mục tiêu chính:** ước lượng mối liên quan giữa cân bằng dịch tích lũy dương vào ngày 3 và tử vong do mọi nguyên nhân trong 28 ngày, có hiệu chỉnh theo các yếu tố gây nhiễu đã xác định trước.
- Mục tiêu phụ:**
 - mối liên quan giữa cân bằng dịch tích lũy (ml/kg) và tổn thương thận cấp (AKI);
 - mối liên quan giữa cân bằng dịch tích lũy và số ngày không thở máy đến ngày 28;
 - mối liên quan giữa lactat lúc nhập ICU và tử vong 28 ngày, và ảnh hưởng của dữ liệu lactat bị thiếu;
 - mối liên quan giữa cân bằng dịch dương và thời gian nằm ICU ở người bệnh còn sống đến ngày 28.

Mỗi mục tiêu phụ tương ứng với một câu hỏi của khóa học (Q2-Q5); mục tiêu chính là Q1.

2. Các kết cục và định nghĩa

Kết cục	Loại	Định nghĩa (biến số)	Thời điểm
Kết cục chính: tử vong do mọi nguyên nhân	Nhị phân	died_28d = Yes	Ngày 28
Thời gian đến tử vong	Thời gian đến biến cố	time_to_event_28d (số ngày từ khi nhập ICU đến khi tử vong; người sống bị kiểm duyệt tại ngày 28) kèm died_28d	Đến ngày 28
AKI	Nhị phân (giai đoạn thứ bậc)	aki_any = KDIGO giai đoạn ≥ 1 (aki_stage, giai đoạn cao nhất, các ngày ICU 1-7)	Ngày 1-7

Kết cục	Loại	Định nghĩa (biến số)	Thời điểm
Số ngày không thở máy	Biến đếm 0-28	vent_free_days_28; bằng 0 nếu tử vong trước ngày 28	Ngày 28
Thời gian nằm ICU	Liên tục, phân phối lệch	icu_los_days, phân tích ở người bệnh còn sống đến ngày 28	Khi chuyển khỏi ICU

Phơi nhiễm. Cân bằng dịch tích lũy vào ngày 3, `cum_fluid_balance_d3_ml_kg` = (dịch vào ngày 1-3 - dịch ra ngày 1-3) / cân nặng lúc nhập ICU (ml/kg). Phân tích dưới dạng biến nhị phân `positive_balance_d3` (> 0 ml/kg) cho mục tiêu chính, và dạng liên tục (mỗi 10 ml/kg) cho AKI và số ngày không thở máy.

3. Các quần thể phân tích

Quần thể	Định nghĩa	Dùng cho
Đã tuyển	Tất cả người bệnh sau khi loại các bản ghi trùng	Mô tả, Bảng 1, tóm tắt dữ liệu thiếu, Q4
Quần thể phơi nhiễm	Người bệnh đã tuyển có cân bằng dịch ngày 3 tính được	Q1, Q2, Q3
Quần thể trường hợp đầy đủ	Quần thể phơi nhiễm không thiếu giá trị nào ở các biến trong mô hình	Các mô hình hiệu chỉnh (phân tích chính cho Q1-Q3, Q5; phân tích độ nhạy cho Q4)
Người sống	Quần thể phơi nhiễm còn sống tại ngày 28	Q5

Một lưu đồ STROBE sẽ báo cáo số người bệnh ở từng bước.

4. Phân tích mô tả (Bảng 1)

Đặc điểm ban đầu theo nhóm cân bằng dịch (âm so với dương), kèm một cột chung. Biến liên tục: trung bình (SD) nếu phân phối gần đối xứng (tuổi, cân nặng), nếu không thì trung vị (IQR) (SOFA, APACHE II, lactat, MAP). Biến phân loại: n (%). Báo cáo số giá trị bị thiếu cho từng biến. **Không có giá trị p trong Bảng 1:** bảng này mô tả các nhóm, không kiểm định chúng.

5. Phân tích chính

Kết cục	Tử vong 28 ngày, quần thể phơi nhiễm
Phương pháp	Hồi quy logistic đa biến
Thước đo tác động	Tỷ số chênh (OR) (cân bằng dương so với âm) kèm KTC 95%; cũng báo cáo OR thô và hiệu số nguy cơ
Hiệu chỉnh	Tuổi, điểm SOFA, lactat, thuốc vận mạch, thở máy, bệnh thận mạn (xem mục 7)
Mức ý nghĩa	Hai phía, mức 5%. Ước lượng và KTC của nó là kết quả; giá trị p chỉ hỗ trợ

Phân tích hỗ trợ: đường cong Kaplan-Meier theo nhóm kèm số người bệnh còn nguy cơ và kiểm định log-rank; mô hình hồi quy Cox nguy cơ tỷ lệ (thô và hiệu chỉnh theo cùng các yếu tố gây nhiễu), tỷ số nguy cơ tức thời (HR) kèm KTC 95%; giả định nguy cơ tỷ lệ được kiểm tra bằng phần dư Schoenfeld

(cox.zph).

6. Các phân tích phụ (hỗ trợ / thăm dò)

Mục tiêu	Tóm tắt	Kiểm định / mô hình	Thước đo tác động
AKI (Q2)	n (%) theo nhóm và theo nhóm cân bằng dịch (<= 0, > 0-20, > 20-40, > 40 ml/kg)	Khi bình phương; hồi quy logistic, cân bằng dịch theo mỗi 10 ml/kg, hiệu chỉnh như ở mục 7	OR mỗi 10 ml/kg (KTC 95%)
Số ngày không thở máy (Q3)	Trung vị (IQR) theo nhóm; trình bày phân bố	Mann-Whitney; hồi quy tuyến tính, cân bằng dịch theo mỗi 10 ml/kg, có hiệu chỉnh	Chênh lệch số ngày (KTC 95%); chênh lệch Hodges-Lehmann
Lactat (Q4)	Trung vị (IQR) theo tình trạng sống còn; tử vong theo nhóm lactat (< 2, 2-4, > 4 mmol/L)	Hồi quy logistic, lactat theo mỗi 1 mmol/L, hiệu chỉnh theo tuổi, giới, đái tháo đường, bệnh thận mạn, suy tim; mô hình thứ hai thêm SOFA	OR mỗi 1 mmol/L (KTC 95%)
Thời gian nằm ICU (Q5)	Trung vị (IQR), người sống	Mann-Whitney; hồi quy tuyến tính trên log(thời gian nằm ICU), có hiệu chỉnh	Tỷ số trung bình nhân (KTC 95%)

Các so sánh giữa nhóm không có trong bảng (tuổi, SOFA, lactat giữa các nhóm) dùng kiểm định t cho biến đối xứng và kiểm định Mann-Whitney cho biến lệch hoặc biến điểm số.

7. Các yếu tố gây nhiễu và hiệu chỉnh

Được chọn **từ trước** dựa trên kiến thức lâm sàng với một sơ đồ nhân quả đơn giản: người bệnh nặng hơn được truyền nhiều dịch hơn và tử vong nhiều hơn (**nhiều do chỉ định**). Các yếu tố gây nhiễu: tuổi; mức độ nặng (điểm SOFA, lactat, thuốc vận mạch, thở máy lúc nhập ICU); bệnh thận mạn (ảnh hưởng đến cách chỉ định dịch và đến kết cục). APACHE II trùng lặp với SOFA và tuổi nên không được thêm vào. Các biến đo sau ngày 3 (AKI, RRT) là kết cục hoặc biến trung gian và **không** được hiệu chỉnh. Với khoảng 160-180 ca tử vong và 7 số hạng trong mô hình, có hơn 20 biến cố cho mỗi số hạng.

8. Phân nhóm và tương tác (xác định trước)

Một yếu tố thay đổi tác động được xác định trước: **suy tim** (chiều dự kiến: mối liên quan giữa cân bằng dịch dương và tử vong mạnh hơn ở người bệnh suy tim, vì những người bệnh này chịu dịch kém hơn). Kiểm định bằng số hạng tương tác positive_balance_d3 x heart_failure trong mô hình chính (kiểm định Wald và kiểm định tỷ số khả dĩ). Báo cáo OR trong từng phân nhóm kèm KTC 95%. Giá trị p tương tác < 0.05 sẽ được mô tả là bằng chứng về thay đổi tác động cần được xác nhận thêm, không phải là một phát hiện chắc chắn.

9. So sánh bội

Một kết cục chính được kiểm định ở mức 5%. Các kết cục phụ và phân tích phân nhóm được báo cáo kèm KTC 95% và được diễn giải là thăm dò; không hiệu chỉnh cho so sánh bội.

10. Dữ liệu thiếu

Đánh giá	n (%) bị thiếu cho mọi biến và theo nhóm; so sánh người bệnh có và không có lactat (SOFA, MAP, thuốc vận mạch, ICU, tử vong) để đánh giá cơ chế thiếu (MCAR hay MAR)
Dự kiến	Thiếu lactat ở 10-20% (không đo ở người bệnh ít nặng và ở ICU không có máy phân tích tại giường); mọi biến khác < 2%
Cách tiếp cận chính	Q1-Q3, Q5: trường hợp đầy đủ. Q4 (lactat là phơi nhiễm): quy gán đa bội bằng chuỗi phương trình (mice), m = 20, ghép trung bình dự báo (predictive mean matching) cho biến liên tục và hồi quy logistic cho biến nhị phân. Mô hình quy gán gồm kết cục (died_28d), mọi biến đồng biến trong mô hình và các yếu tố dự báo việc thiếu (SOFA, APACHE II, MAP, thuốc vận mạch, thở máy, ICU, nguồn nhiễm khuẩn, nhóm cân bằng dịch). Kết quả được gộp theo quy tắc Rubin
Độ nhạy	Lập lại mô hình chính của Q1 bằng quy gán đa bội; Q4 báo cáo cả trường hợp đầy đủ và quy gán đa bội

11. Cỡ mẫu

FLUID-ICU tuyển tất cả người bệnh đủ tiêu chuẩn trong 2 năm tại 4 ICU (dự kiến khoảng 600). Giả định: tử vong 28 ngày khoảng 20% ở người bệnh có cân bằng dịch âm, và khoảng 40% người bệnh có cân bằng dịch âm (Bài báo 2 và số liệu audit tại chỗ). Với 240 so với 360 người bệnh và mức ý nghĩa 5% hai phía, nghiên cứu có lực thống kê (power) khoảng 80% để phát hiện OR 1.7 (tử vong 20% so với 30%) và khoảng 55% cho OR 1.5. Vì vậy nghiên cứu chỉ đủ lực thống kê cho một mối liên quan ở mức vừa phải; KTC 95% sẽ cho thấy độ chính xác đạt được.

12. Phần mềm

R phiên bản 4.6 với các gói tidyverse, gtsummary, flextable, broom, survival, survminer, mice và janitor. Mã trong `Course/Data/R/` (các script 01-06), chạy theo thứ tự; việc làm sạch và phân tích dữ liệu đều được viết thành script hoàn toàn và tái lập được (hạt giống ngẫu nhiên cố định).

13. Khung bảng và hình

Bảng 1. Đặc điểm ban đầu theo cân bằng dịch tích lũy ngày 3

Đặc điểm	Chung (n = __)	Cân bằng dịch âm (n = __)	Cân bằng dịch dương (n = __)
Tuổi, năm, trung bình (SD)			
Giới nam, n (%)			
Suy tim / bệnh thận mạn / đái tháo đường, n (%)			
Điểm SOFA, trung vị (IQR)			

Đặc điểm	Chung (n = __)	Cân bằng dịch âm (n = __)	Cân bằng dịch dương (n = __)
Lactat, mmol/L, trung vị (IQR); số thiếu n			
Thuốc vận mạch / thở máy, n (%)			

Bảng 2. Kết cục theo nhóm và các mối liên quan đã hiệu chỉnh

Kết cục	Âm	Dương	Tác động thô (KTC 95%)	Tác động hiệu chỉnh (KTC 95%)	p
Tử vong 28 ngày, n (%)			OR __	OR __	
AKI (KDIGO >= 1), n (%)			OR mỗi 10 ml/kg __	__	
Số ngày không thở máy, trung vị (IQR)			Chênh lệch __	__	
Thời gian nằm ICU ở người sống, ngày, trung vị (IQR)			Tỷ số __	__	

Hình

- Hình 1: lưu đồ người tham gia theo STROBE.
- Hình 2: đường cong sống còn Kaplan-Meier đến ngày 28 theo nhóm cân bằng dịch, kèm số người bệnh còn nguy cơ và giá trị p log-rank.
- Hình 3: biểu đồ rừng (forest plot) của các tỷ số chênh đã hiệu chỉnh (mô hình chính).
- Hình 4: OR của cân bằng dịch dương theo phân nhóm suy tim, kèm p tương tác.
- Phụ lục: thiếu lactat theo SOFA; trường hợp đầy đủ so với quy gán đa bội.

14. Lịch sử phiên bản và ký duyệt trước khi khóa dữ liệu

Phiên bản	Ngày	Thay đổi và lý do
1.0	Trước khi khóa cơ sở dữ liệu	Phiên bản đầu tiên

Vai trò	Họ tên	Chữ ký	Ngày
Nhà thống kê	[mô phỏng]		
Nghiên cứu viên chính	[mô phỏng]		

Mọi thay đổi sau khi khóa dữ liệu được đánh số phiên bản mới, ghi ngày và lý do, và được báo cáo trong bài báo.