



Review

# Challenges in ARDS Definition, Management, and Identification of Effective Personalized Therapies



Denise Battaglini <sup>1,\*</sup>, Brigitta Fazzini <sup>2</sup>, Pedro Leme Silva <sup>3</sup>, Fernanda Ferreira Cruz <sup>3</sup>, Lorenzo Ball <sup>1,4</sup>, Chiara Robba <sup>1,4</sup>, Patricia R. M. Rocco <sup>3</sup> and Paolo Pelosi <sup>1,4</sup>

## Những thách thức trong định nghĩa, xử trí và xác định các điều trị cá nhân hóa hiệu quả của ARDS

J. Clin. Med. 2023, 12, 1381. <https://doi.org/10.3390/jcm12041381>

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

### Tóm tắt

Trong thập kỷ qua, việc kiểm soát hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã đạt được tiến bộ đáng kể cả về liệu pháp hỗ trợ và điều trị bằng thuốc. Thông khí cơ học bảo vệ phổi là nền tảng của xử trí ARDS. Các khuyến nghị hiện tại về thở máy trong ARDS bao gồm sử dụng thể tích khí lưu thông thấp ( $V_T$ ) 4–6 mL/kg trọng lượng cơ thể dự đoán, áp lực cao nguyên ( $P_{PLAT}$ ) < 30 cmH<sub>2</sub>O và áp lực đẩy ( $\Delta P$ ) < 14 cmH<sub>2</sub>O. Hơn nữa, áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) nên được cá nhân hóa. Gần đây, các biến số như công suất cơ học và áp lực xuyên phổi dường như đầy hứa hẹn trong việc hạn chế tổn thương phổi do máy thở gây ra và tối ưu hóa cài đặt máy thở. Các liệu pháp cứu hộ như thủ thuật huy động, thuốc giãn mạch, tư thế nằm sấp, oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể và loại bỏ carbon dioxide ngoài cơ thể đã được xem xét cho những bệnh nhân mắc ARDS nặng. Về liệu pháp dùng thuốc, dù đã hơn 50 năm nghiên cứu nhưng vẫn chưa tìm ra phương pháp điều trị hiệu quả. Tuy nhiên, việc xác định các kiểu hình phụ ARDS đã tiết lộ rằng một số liệu pháp bằng thuốc không mang lại lợi ích khi xem xét tất cả bệnh nhân mắc ARDS có thể cho thấy tác dụng có lợi khi những bệnh nhân này được phân tầng thành các nhóm dân số cụ thể; ví dụ, những người bị tăng viêm/giảm viêm. Mục đích của bài đánh giá tường thuật này là cung cấp cái nhìn tổng quan về những tiến bộ hiện tại trong việc

xử trí ARDS từ thở máy đến điều trị bằng thuốc, bao gồm cả liệu pháp cá nhân hóa.

### 1. Giới thiệu

Hơn 50 năm kể từ lần đầu tiên được công nhận, tỷ lệ mắc và tử vong của hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) vẫn ở mức cao. Hơn 3 triệu người được chẩn đoán mắc ARDS mỗi năm. Tỷ lệ mắc bệnh ở những bệnh nhân nguy kịch tại các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) là 10% và tỷ lệ tử vong là 40% [1, 2].

ARDS là một hội chứng lâm sàng, không phải là bệnh và được đặc trưng bởi tổn thương phế nang lan tỏa, viêm và phù nề gây suy hô hấp cấp tính với suy giảm trao đổi khí và oxygen hóa. Một nghiên cứu dịch tễ học trên một lượng lớn dân số ở 50 quốc gia đã báo cáo rằng ARDS khó được nhận biết (chẩn đoán chậm hoặc bỏ sót ở khoảng 40% bệnh nhân) [1, 3]. Nhận thức toàn cầu về ARDS đang ngày càng tăng và nó được công nhận là một hội chứng không đồng nhất với các nguyên nhân trực tiếp và gián tiếp, biểu hiện với một loạt các đặc điểm lâm sàng và bệnh lý [4]. Tính không đồng nhất của quần thể ARDS đã chuyển sự tập trung của các bác sĩ lâm sàng sang các đặc điểm có thể điều trị được, do đó cho phép hiểu rõ hơn và ứng dụng y học chính xác. Mục đích của bài đánh giá tường thuật này là đánh giá sự phát triển của chiến lược thở máy và phương pháp điều trị bằng thuốc

cho ARDS và thảo luận về những thách thức trong việc tìm kiếm các liệu pháp hiệu quả trong kỹ nguyên y học cá nhân hóa.

## 2. Sự phát triển của định nghĩa ARDS

Biểu hiện lâm sàng của ARDS ở bệnh nhân nguy kịch được xác định lần đầu tiên vào năm 1967 với một báo cáo dựa trên 12 trường hợp mô tả các đặc điểm lâm sàng và bệnh lý như thiếu oxy máu, phù phổi không do tim, giảm độ giãn nở, tăng công thở và cần kết hợp thông khí áp lực dương. mặc một số bệnh, bao gồm viêm phổi và nhiễm trùng huyết [5]. Năm 1994, Hội nghị đồng thuận Mỹ-Châu Âu đã thiết lập sự đồng thuận đầu tiên về các tiêu chí chẩn đoán cụ thể cho ARDS, được cập nhật trong Tiêu chí đồng thuận Berlin năm 2012 [6]. Cái gọi là định nghĩa Berlin đã phân loại bệnh nhân tùy theo mức độ thiếu oxy của họ thành ARDS “nhẹ” (áp lực riêng phần của oxy ( $\text{PaO}_2$ )/nồng độ oxy hít vào ( $\text{FiO}_2$ ) trong khoảng từ 200 đến 300 mmHg với áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) hoặc áp lực đường thở dương liên tục (CPAP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O), ARDS “trung bình” ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  trong khoảng từ 100 đến 200 mmHg với PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O) và ARDS “nặng” ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg với PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O). Mặc dù định nghĩa Berlin đã giúp phân tầng bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng, ARDS vẫn là một hội chứng không đồng nhất duy nhất với các nguyên nhân cơ bản và biểu hiện lâm sàng khác nhau. Bệnh nhân được phân loại lâm sàng là ARDS “nặng” ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg với PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O) không phải lúc nào cũng có dấu hiệu sinh lý bệnh điển hình của tổn thương phế nang lan tỏa khi khám nghiệm tử thi [7]. Tương tự, người ta đã quan sát thấy rằng những bệnh nhân bị suy hô hấp thiếu oxy cấp tính được điều trị bằng oxy mũi lưu lượng cao có dấu ấn sinh học giống như bệnh nhân thở máy xâm lấn do ARDS [8]. Một số nghiên cứu điều tra tiêu chí Berlin về nhịp thở tự nhiên trong giai đoạn đầu của hội chứng. Ở giai đoạn đầu, Coudroy và cộng sự [9] đã xác định bệnh nhân mắc ARDS khi không thở máy áp lực dương sử dụng  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  và thâm nhiễm phổi hai bên. Giá trị lâm sàng của định nghĩa gần đây về ARDS vẫn chưa được biết đến và các thử nghiệm

được thực hiện cho đến nay thu nhận bệnh nhân dựa trên định nghĩa này thường không tìm ra được liệu pháp bằng thuốc hiệu quả. Năm 2015, Villar và cộng sự [10] đề xuất một phân loại mới dựa trên bốn loại cho bệnh nhân thở máy, nhận thấy mức độ rối loạn chức năng phổi không đồng nhất khi sử dụng  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  và PEEP là 10 cmH<sub>2</sub>O. Vào lúc 24 giờ, tỷ lệ tử vong khác biệt đáng kể giữa bốn nhóm dựa trên mức độ nghiêm trọng. Tuy nhiên, Caironi và cộng sự [11] chỉ ra rằng mức độ PEEP được sử dụng có thể ảnh hưởng lớn đến  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , từ đó đưa ra đánh giá sai lệch về mức độ nghiêm trọng của ARDS. Các tác giả đề nghị tiếp tục sử dụng tiêu chí Berlin ở mức PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O để đánh giá tốt hơn khả năng huy động phổi và tình trạng phù nề với nguy cơ sai lệch tối thiểu.

Các tiêu chí được sử dụng để xác định ARDS đã phát triển theo thời gian, nhưng chúng vẫn cần phát triển hơn nữa để đảm bảo định nghĩa này cũng có thể áp dụng được ở những nơi có thu nhập thấp, nơi các nguồn lực, chẳng hạn như phân tích khí máu, không được phổ biến rộng rãi. Định nghĩa Kigali của Riviello và cộng sự [12] cho thấy 4% bệnh nhân nội trú tại bệnh viện đáp ứng các tiêu chí sửa đổi về ARDS mà không cần PEEP; tỷ lệ độ bão hòa oxy đo bằng pulse oximeter với  $\text{FiO}_2$  ( $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ) từ 315 trở xuống; và các vết mờ hai bên trên siêu âm phổi hoặc chụp X quang ngực. Kwizera và cộng sự [13] cũng ủng hộ những phát hiện này. Tương lai của ARDS trong kỹ nguyên y học chính xác hướng tới việc xác định các đặc điểm có thể điều trị được, do đó tập trung vào nguyên nhân, sinh lý học và dấu ấn sinh học của ARDS [14].

## 3. Liệu pháp hỗ trợ

Trong những năm qua, các liệu pháp ARDS vẫn mang tính hỗ trợ, tập trung vào khái niệm chiến lược thở máy bảo vệ với mục đích giảm thiểu tổn thương phổi do máy thở (VILI) [15]. Thông khí bảo vệ phổi là thực hành tiêu chuẩn, nhưng việc sử dụng các thuốc ức chế thần kinh cơ và tư thế nằm sấp là các chiến lược cấp cứu. Chúng tôi thảo luận chi tiết về những điều này. Các thông số được đề xuất về thở máy ở bệnh nhân ARDS được thể hiện trong Hình 1.

Rule 1	$V_T$ 4 – 6 mL/kg PBW/IBW
Rule 2	$P_{plat} < 27$ cmH <sub>2</sub> O
Rule 3	$\Delta P < 15$ cmH <sub>2</sub> O
Rule 4	RR < 30 breaths/min
Rule 5	PEEP $\leq 15$ cmH <sub>2</sub> O, consider personalized PEEP*
Rule 6	MP < 17 J/min, consider ECCO <sub>2</sub> R/ ECMO if MP > 17 J/min
Rule 7	Prone position for 12 – 18 hours if PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150
Rule 8	NMBAs in severe ARDS when appropriate
Rule 9	RMs can be useful, but are not routinely recommended
Rule 10	Consider rescue ECCO <sub>2</sub> R/ ECMO if does not improve

\*PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> table/ Oxygen delivery and metabolic response/ Lung imaging/ Lung recruitment

**Hình 1.** Mười quy tắc vàng để đặt máy thở ở bệnh nhân ARDS.  $V_T$ , thể tích khí lưu thông; PBW, trọng lượng cơ thể dự đoán; IBW, trọng lượng cơ thể lý tưởng;  $P_{plat}$ , áp lực cao nguyên;  $\Delta P$ , áp lực đẩy; RR, nhịp thở; PEEP, áp lực dương cuối thì thở ra; MP, công suất cơ học; ECCO<sub>2</sub>R, loại bỏ carbon dioxide ngoài cơ thể; ECMO, oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể; PaO<sub>2</sub>, áp lực riêng phần oxy động mạch; FiO<sub>2</sub>, nồng độ oxy hít vào; NMBA, thuốc ức chế thần kinh cơ; RM, thủ thuật huy động.

### 3.1. Thể tích khí lưu thông

Nền tảng của thông khí bảo vệ phổi là thử nghiệm ARMA, chứng minh rằng thể tích khí lưu thông ( $V_T$ ) thấp bằng 6 mL/kg trọng lượng cơ thể dự đoán (PBW) so với  $V_T$  cao hơn 10–12 mL/kg PBW đã cải thiện khả năng sống sót [16]. Các thử nghiệm và phân tích tổng hợp gần đây [17, 18, 19] khuyến nghị sử dụng  $V_T$  thấp; tuy nhiên, thông khí  $V_T$  thấp thường không được sử dụng đúng mức cho ARDS [20]. Một nghiên cứu quan sát tiền cứu quốc tế đa trung tâm trên 50 quốc gia bao gồm 3022 bệnh nhân mắc ARDS (thử nghiệm LUNG SAFE) đã báo cáo rằng ARDS chỉ được các bác sĩ lâm sàng công nhận trong 60% trường hợp và chưa đến 2/3 số bệnh nhân mắc ARDS nhận được  $V_T \leq 8$  mL/kg PBW [1]. Một nghiên cứu với 482 bệnh nhân mắc ARDS

cho thấy rằng  $V_T$  tăng 1 mL/kg trên 6,5 mL/kg có liên quan đến tỷ lệ tử vong tăng 23% trong ICU [21]. Ngoài ra, những bệnh nhân tiếp xúc với  $V_T$  thấp hơn (6 mL/kg PBW) ngay từ đầu có nguy cơ tử vong ở ICU thấp hơn so với những người nhận được  $V_T$  cao hơn (8–10 mL/kg PBW), sau đó là  $V_T$  thấp hơn [21]. Điều này trái ngược với các thử nghiệm ARDSNet, báo cáo rằng thông khí với  $V_T$  cao trong vòng 48 giờ đầu không liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong tại bệnh viện [16].

Thông khí bảo vệ phổi nhằm mục tiêu  $V_T$  thấp và áp lực cao nguyên ( $P_{plat}$ ) thấp nên bắt đầu ở khoa cấp cứu (ED). Các nhà điều tra LOV-ED [22] phát hiện ra rằng việc triển khai quy trình ARDS trong ED với  $V_T$  và  $P_{plat}$  thấp dẫn đến xác suất sử

dụng  $V_T$  thấp trong ICU cao hơn, dẫn đến ít nguy cơ VILI hơn và tỷ lệ tử vong thấp hơn.

Các hướng dẫn hiện tại và phương pháp tiếp cận lâm sàng đề nghị cá nhân hóa thông khí cơ học theo đặc điểm của bệnh nhân và bệnh nhằm mục tiêu  $V_T$  là 4–6 mL/kg mà không vượt quá  $V_T$  là 8 mL/kg PBW và  $P_{plat}$  mục tiêu  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O [23] bởi vì giá trị cao hơn góp phần làm cho phế nang căng quá mức, dẫn đến tổn thương phổi và tử vong [24].

### 3.2. Áp lực dương cuối thì thở ra và huy động phế nang

Việc áp dụng PEEP mang lại những lợi ích như huy động phế nang, giảm shunt trong phổi và tăng oxygen hóa động mạch [25]. Các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh rằng PEEP có thể ngăn ngừa tổn thương phổi có thể xảy ra do đóng và mở theo chu kỳ và do đó bảo vệ bệnh nhân khỏi VILI bằng cách duy trì phế nang mở, nếu không sẽ trở nên xẹp phổi hoặc bị tràn ngập dịch vào cuối thì thở ra (mất huy động) [26]. Tuy nhiên, PEEP cũng giải thích các tác động bất lợi bao gồm tăng thể tích phổi cuối thì hít vào và tăng nguy cơ chấn thương thể tích và VILI bằng cách tăng stress và strain của phổi [27]. PEEP làm giảm cung lượng tim vì một mức PEEP nhất định có thể làm tăng áp lực màng phổi và áp lực nhĩ phải, do đó làm giảm hồi lưu tĩnh mạch [28]. PEEP cũng làm tăng sức cản mạch máu phổi bằng cách thu hẹp hoặc làm tắc các mạch máu vách phế nang, do đó làm tăng hậu tải thất phải và làm giảm thêm cung lượng tim [28, 29].

Bốn thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn (ART [30], ALVEOLI [31], ExPress [32] và thử nghiệm LOV [33]) thu nhận 3264 bệnh nhân đã so sánh PEEP cao hơn (khoảng 15 cmH<sub>2</sub>O) với PEEP thấp hơn (khoảng 8 cmH<sub>2</sub>O hoặc 13 cmH<sub>2</sub>O trong thử nghiệm ART), và tất cả đều không cải thiện khả năng sống sót với PEEP cao hơn, ngay cả khi thử nghiệm cho thấy lợi ích sống sót ở những bệnh nhân nặng hơn [34]. Điều thú vị là thử nghiệm ART đã báo cáo tỷ lệ tử vong cao hơn khi có mức PEEP cao. Điều này không chỉ liên quan đến mức PEEP cao; do có một cách tiếp cận thủ thuật huy động (RM) rộng rãi cũng đã được áp dụng. Do đó, sinh lý bệnh cơ bản, cơ học phổi và mức độ huy động cần được theo dõi để đánh giá tác động của PEEP.

Lời giải thích cho những tranh cãi này có thể liên quan đến việc áp dụng PEEP trên một nhóm dân số không được chọn lọc, do đó dẫn đến tình trạng căng phổi quá mức và tổn thương phổi [35]. Hơn nữa, mức PEEP cao có thể dẫn đến tác động bất lợi đến huyết động, do đó làm tăng shunt, khoảng chết và hậu tải tâm thất phải cũng như giảm cung lượng tim [28, 29]. Giả định rằng PEEP cao hơn có thể dẫn đến các đơn vị phổi được huy động không thường xuyên được quan sát và nó có thể dẫn đến bơm phồng quá mức và giảm độ giãn nở của phổi [36]. Trong nghiên cứu của Constatin và cộng sự [37] (nghiên cứu LIVE), các tác giả đã điều chỉnh mức PEEP cũng như các chiến lược khác theo hình thái phổi. Bệnh nhân trong nhóm đối chứng nhận được  $V_T$  6 mL/kg PBW và PEEP theo bảng PEEP và FiO<sub>2</sub> thấp. Tư thế nằm sấp sớm được khuyến khích. Bệnh nhân mắc ARDS khu trú trong nhóm tùy chỉnh được điều trị với  $V_T$  là 8 mL/kg, PEEP tối thiểu và tư thế nằm sấp theo hình thái của phổi khi chụp ảnh. Bệnh nhân ARDS không khu trú được thực hiện thủ thuật huy động, PEEP cao và  $V_T$  là 6 mL/kg. Đây là một ví dụ về nỗ lực cá nhân hóa thở máy theo mô hình bệnh tật.

Nếu PEEP cao hơn có thể được xem xét trong một nhóm dân số được chọn, thì phân tích tổng hợp 18 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng bao gồm 4646 bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng cho thấy PEEP cao với RM ở phổi có thể làm tăng tỷ lệ tử vong [38]. Điều này nhấn mạnh sự không đồng nhất trong đáp ứng của từng bệnh nhân đối với các chiến lược PEEP và sự quan tâm ngày càng tăng đối với các phương pháp cá nhân hóa PEEP. Cho đến nay, chúng tôi vẫn không chắc đâu là chiến lược tốt nhất để đặt PEEP và liệu chiến lược PEEP được cá nhân hóa có phải là lựa chọn tốt hơn hay không [30, 39]. Gần đây, khái niệm “giữ cho phổi nghỉ ngơi với tình trạng xẹp phổi và thiếu oxy tự do” đã được thảo luận. Mức tiêu thụ oxy (VO<sub>2</sub>) phụ thuộc vào việc cung cấp (DO<sub>2</sub>), nhưng các phân tích tổng hợp không xác nhận rằng việc thực hiện thông số này có thể mang lại lợi ích. Tuy nhiên, có thể nên áp dụng chiến lược đánh giá cung lượng tim, mức độ trộn lẫn tĩnh mạch (nếu ARDS ở trong đáp ứng trao đổi chất bình thường), khoảng cách carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>) làm dấu hiệu cho thấy DO<sub>2</sub> không đủ và  $P_{ET}CO_2/PaCO_2$  để điều



tra những bệnh nhân mắc ARDS có thể cần theo dõi khoảng chết sinh lý như một chỉ số toàn cầu về hiệu quả của phổi và cài đặt PEEP [40, 41].

### 3.3. Áp lực đẩy và áp lực cao nguyên

Áp lực đẩy ( $\Delta P$ ) hoặc áp lực căng biểu thị tỷ lệ giữa  $V_T$  và độ giãn nở hô hấp, có thể dễ dàng thu được bằng  $P_{plat} - PEEP$  ở đầu giường [42].  $\Delta P$  cung cấp một bức tranh chính xác về cơ học phổi tối ưu trong ARDS bằng cách ước tính  $V_T$  và độ giãn nở hô hấp, tương quan với khả năng sục khí của phổi. Do đó, áp lực đẩy đại diện cho một công cụ ước tính dễ dàng về strain ( $V_T$ /sục khí của phổi cuối thì thở ra) trong ARDS.

Khái niệm “phổi trẻ em” trong ARDS được định nghĩa là phân nhu mô phổi vẫn duy trì mức bơm phòng bình thường. Kích thước của nó phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của ARDS và liên quan đến độ giãn nở tĩnh của phổi.  $\Delta P$  phụ thuộc vào  $V_T$  cũng như sự cân bằng tương đối giữa lượng phổi được sục khí và/hoặc bơm căng quá mức ở cuối thì thở ra và cuối thì hít vào ở các mức PEEP khác nhau [43].

Trong một phân tích hồi cứu trên 150 bệnh nhân mắc ARDS được dùng thuốc an thần và giãn cơ, Chiumello và cộng sự [44] đã thực hiện thử nghiệm PEEP từ 5 đến 15 cmH<sub>2</sub>O ở  $V_T$  và nhịp thở (RR) không đổi, quan sát thấy rằng ở cả hai mức PEEP, nhóm có áp lực đẩy cao hơn có stress phổi và độ đàn hồi của phổi cao hơn đáng kể. Các nghiên cứu đã báo cáo mối liên quan giữa áp lực đẩy và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc ARDS và chấn thương não [45, 46, 47], cho thấy tầm quan trọng của việc sử dụng áp lực đẩy như một chiến lược nhằm mục tiêu  $V_T$  và PEEP duy trì stress phổi ở mức thấp. Nghiên cứu LUNG SAFE [48] cho thấy  $P_{plat}$ , PEEP và  $\Delta P$  có liên quan đến tiên lượng ARDS và  $\Delta P < 14$  cmH<sub>2</sub>O có liên quan đến việc giảm nguy cơ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng. Một nghiên cứu gần đây của Villar và cộng sự [24] đã báo cáo rằng  $P_{plat}$  là yếu tố quyết định quan trọng hơn về tỷ lệ tử vong và kết cục so với  $\Delta P$ . Một phân tích tổng hợp gồm 9 thử nghiệm tiên cứu bao gồm hơn 3500 bệnh nhân cho thấy rằng ngay cả khi sử dụng cài đặt máy thở bảo vệ phổi ( $P_{plat} \leq 30$  cmH<sub>2</sub>O và  $V_T \leq 7$  mL/kg IBW),  $\Delta P$

là biến số vật lý tương quan tốt nhất với khả năng sống sót ở bệnh nhân mắc ARDS [45]. Tóm lại, tài liệu gợi ý rằng  $\Delta P$  nên được giữ ở mức dưới 13–15 cmH<sub>2</sub>O và được sử dụng cùng với  $V_T$  thấp và  $P_{plat} < 30$  cmH<sub>2</sub>O cũng như PEEP thấp nhất có thể giữ oxygen hóa ở giá trị chấp nhận được [49].

### 3.4. Chậm hơn là tốt hơn

Mô phổi có đặc tính đàn hồi nhớt. Nó ngụ ý rằng stress không phải là hằng số trong quá trình biến dạng liên tục kéo dài; ví dụ, khi phổi được duy trì bơm căng ở một thể tích không đổi, áp lực xuyên phổi sẽ giảm dần theo thời gian. Biến dạng mô có thể được biểu thị dưới dạng strain, được định nghĩa là tỷ lệ của  $V_T$  trên thể tích phổi cuối thì thở ra (EELV) đối với phổi. Chúng đã được sử dụng để xác định ngưỡng an toàn của  $V_T$  để ngăn ngừa VILI. Ngoài ra, “tốc độ strain” là sự thay đổi độ căng của phổi (strain) theo thời gian. Thời gian dài hơn có liên quan đến tốc độ strain thấp hơn và thời gian ngắn hơn có liên quan đến tốc độ strain cao hơn. Cơ chế này có thể được thảo luận trong tất cả các thành phần của thông khí cơ học. Điều đáng quan tâm nhất nhưng chưa bao giờ được xem xét là thời điểm thực hiện thay đổi cài đặt máy thở [50]. Như đã nói trước đây, các thông số thông khí không phải lúc nào cũng tính đến các hằng số thời gian khác nhau ở cả hít vào và thở ra cũng như tính không đồng nhất và thông khí không đồng nhất của các đơn vị phế nang khác nhau. Sự phồng lên và xẹp xuống phế nang biểu hiện ở những thời điểm khác nhau, ngay cả ở một lá phổi khỏe mạnh; do đó, ở hằng số thời gian hít vào thấp, phế nang dễ dàng bơm phồng lên, trong khi ở hằng số thời gian hít vào cao, phế nang cần nhiều thời gian hơn để bơm phồng lên hoàn toàn. Điều này phản ánh rằng ở mức RR cao, thậm chí ở hằng số thời gian thấp, phế nang sẽ có ít thời gian để bơm phồng lên hơn. RR thường bị đánh giá thấp, nhưng những phát hiện gần đây cho thấy mối liên hệ của nó với tỷ lệ tử vong và VILI [51]. Với cái gọi là stress thư giãn của phổi, tổn thương nhu mô có thể được quan sát tùy thuộc vào tốc độ  $V_T$  hoặc strain được thay đổi trong một khoảng thời gian. Những thay đổi đối với  $V_T$  thường được thực hiện đột ngột, mặc dù chất nền ngoại bào cần có thời gian stress thư giãn để giảm bớt stress. Người ta nhận thấy rằng khi thời

gian thích ứng ngắn hơn thay vì đột ngột, điều này sẽ làm giảm tổn thương phổi. Tuy nhiên, khi thời gian thích ứng dài hơn, điều này dẫn đến tổn thương phổi nhiều hơn, cho thấy rằng stress có hại sẽ bắt đầu trong mọi trường hợp nhưng có thể giảm đi khi sử dụng thời gian thích ứng ngắn hơn [52]. RM liên quan đến quá trình oxygen hóa và cơ học phổi được cải thiện đã được xác định là nguyên nhân tiềm ẩn của VILI. RM cần phải vượt quá áp lực mở tới hạn của đường thở nhỏ để có hiệu quả [53] và huy động phế nang với hằng số thời gian khác nhau trong phổi không đồng nhất, do đó đòi hỏi thời gian khác nhau để mở từng đơn vị phế nang. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tăng nhanh và tăng chậm, vì những thay đổi đột ngột về áp lực và lưu lượng đường thở làm tăng stress và làm tổn thương phổi trầm trọng hơn [54]. VILI được quan sát thấy ít hơn khi áp lực đường thở tăng dần so với đột ngột [55]. Trong một phân tích tổng hợp gần đây, việc sử dụng mức tăng PEEP và/hoặc RM từng bước không mang lại tỷ lệ sống sót hoặc ít chấn thương khí áp hơn so với chiến lược sử dụng PEEP nhằm vào mục tiêu oxygen hóa chấp nhận được [38]. Tuy nhiên, Survival Sepsis Campaign [56] không chỉ ra việc sử dụng RM từng bước mà thay vào đó khuyến nghị tăng đột ngột dựa trên kết quả của thử nghiệm ART [30] và thử nghiệm PHEARLAP [57]. Tập trung vào PEEP, một nghiên cứu gần đây cho thấy tổn thương phổi có thể xảy ra sau khi bơm phồng kéo dài, sau đó là sụp xuống đột ngột, và điều này có thể dẫn đến suy giảm huyết động, sau đó là tăng áp lực vi mạch phổi [58]. Tương tự, Rocha và cộng sự [59] đã nghiên cứu việc giải phóng PEEP đột ngột so với từ từ kết hợp với thể tích dịch tiêu chuẩn hoặc cao, phát hiện ra rằng việc giảm PEEP đột ngột, bất kể tình trạng dịch, gây tổn thương tế bào biểu mô lớn hơn và làm tăng áp lực động mạch phổi. Có một số ví dụ khác trong tài liệu có thể đáng được thảo luận thêm. Tóm lại, chúng ta cần nhấn mạnh rằng nên ưu tiên thay đổi chậm các thông số thông khí hơn là thay đổi đột ngột để hạn chế tổn thương thêm cho phổi [60].

### 3.5. Công suất cơ học

Công suất cơ học (mechanical power - MP) là lượng năng lượng được máy thở cơ học truyền đến hệ thống hô hấp trên một đơn vị thời gian và được

xác định bởi tác động kết hợp của  $V_T$ ,  $\Delta P$ , RR, lưu lượng thở vào và PEEP, cũng như các yếu tố quyết định tính chất cơ học của phổi (ví dụ, độ đàn hồi của hệ hô hấp và sức cản đường thở). MP có thể là thông số chính xác hơn cho thông khí bảo vệ phổi vì nó xem xét sự cân bằng của tất cả các thông số máy thở riêng lẻ. MP được tính bằng các công thức sau: trong thông khí kiểm soát thể tích,  $MP = 0,098 \times V_T \times RR \times (P_{\text{peak,RS}} - \Delta P_{\text{RS}}/2)$ ; trong thông khí kiểm soát áp lực,  $MP = 0,098 \times V_T \times RR \times (\Delta P_{\text{RS}} + \text{PEEP})$ . Một nghiên cứu quan sát không tìm thấy mối quan hệ nhân quả giữa công suất cơ học và tỷ lệ tử vong, và MP bình thường hóa theo độ giãn nở hoặc lượng mô được thông khí tốt có liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong tại ICU [61]. Ở những bệnh nhân bị bệnh nặng nói chung,  $MP > 17$  J/phút có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn [62].  $MP > 22$  J/phút có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong trong 3 năm và tử vong trong 28 ngày ở bệnh nhân mắc ARDS [63]. Trong một nghiên cứu thực nghiệm gần đây,  $MP > 25$  J/phút gây ra tổn thương phổi đáng kể và có khả năng gây tử vong hơn so với giá trị thấp hơn [64]. Tương tự, ở những bệnh nhân được điều trị bằng oxygen hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO),  $MP > 14,4$  J/phút, trong 3 ngày đầu, là biến số thông khí duy nhất liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong tại bệnh viện trong 90 ngày [65]. Tuy nhiên, lợi ích của MP vẫn chưa rõ ràng và việc sử dụng lâm sàng của nó bị hạn chế bởi sự phức tạp trong việc đo lường và diễn giải nó, đồng thời các biến số khác, chẳng hạn như  $\Delta P$ , có thể dễ dàng đo lường được tại giường bệnh và cũng có thể dự đoán tỷ lệ tử vong. Một tham số mới thú vị khác là công thức của Costa và cộng sự [51] ( $4 \times \Delta P$ ) + RR, cho thấy mối liên quan đáng kể với tỷ lệ tử vong (tỷ lệ nguy cơ (hazard ratio) = 1,152, khoảng tin cậy 95% (CI) = 1,040–1,276,  $p = 0,006$ ) và kết cục thần kinh kém (tỷ lệ chênh (odds ratio) = 1,244, 95% CI = 1,015–1,525,  $p = 0,036$ ) với hiệu suất tốt hơn so với MP ở bệnh nhân sau ngừng tim không có ARDS. Bất chấp những lợi ích tiềm tàng của nó, công thức này chỉ được thử nghiệm dưới dạng mối liên hệ quan sát với kết quả và xứng đáng được nghiên cứu thêm. Công thức này đã được nghiên cứu gần đây ở những bệnh nhân không có ARDS sau ngừng tim. Trong phân tích thứ cấp từ Robba và cộng sự [66], công thức tổng hợp được tính bằng ( $4 \times \Delta P$ ) + RR

có liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong và kết quả thần kinh kém. Điều này cho thấy sau khi ngừng tim, cài đặt máy thở (cụ thể là  $\Delta P$  và RR) trong 3 ngày đầu sau khi nhập viện sẽ ảnh hưởng đến kết quả của bệnh nhân sau 6 tháng.

### 3.6. Các chế độ thông khí khác

Thông khí giải phóng áp lực đường thở (Airway pressure release ventilation - APRV) là phương thức thông khí sử dụng áp lực đường thở dương liên tục và giai đoạn thông khí giải phóng một phần và ngăn cho phép bệnh nhân thở tự nhiên [67, 68]. Bệnh nhân thở tự nhiên trong một thời gian xác định trước với áp lực cao 20–30 cmH<sub>2</sub>O, giảm xuống áp lực thấp theo độ đàn hồi của hệ hô hấp, được duy trì với lưu lượng thở ra khoảng 25–50% mức tối đa giá trị [67]. Áp lực cao và thấp thường được đặt theo vòng P/V. Trong một phân tích tổng hợp gần đây, phương thức thông khí mới này đã chứng minh hiệu quả tốt trong việc cải thiện quá trình oxygen hóa và rút ngắn thời gian nằm ICU ở bệnh nhân mắc ARDS [68]. Zhong và cộng sự [69, 70] và Sun và cộng sự [69, 70] kết luận rằng APRV làm tăng độ giãn nở, oxygen hóa và huyết động so với chiến lược máy thở bảo vệ phổi. Ngoài ra, APRV giúp giảm tỷ lệ tử vong, thời gian thở máy và thời gian nằm ICU. Các mô hình động vật gợi ý rằng việc sử dụng APRV thay vì thông khí cơ học có kiểm soát sẽ làm giảm VILI khi sử dụng với  $V_T$  từ 6–8 mL/kg PBW, PEEP tối ưu và tổng lượng nhịp thở tự phát cao hơn (30%–60% tổng lượng thông khí). Áp lực xuyên phổi đường như thấp hơn ở APRV so với thông khí có kiểm soát nhưng sử dụng RR bằng 50% tần số thở được kiểm soát hoặc hỗ trợ áp lực bằng  $P_{high}$ , tránh  $P_{0,1} > 3-4$  cmH<sub>2</sub>O [71, 72, 73]. Saddy và cộng sự [71] nhận thấy rằng các chế độ thông khí hỗ trợ khác nhau đã giúp cải thiện chức năng phổi và giảm viêm so với thông khí kiểm soát áp lực.

Tương tự như APRV, thông khí thích ứng được kiểm soát theo thời gian trong APRV đã cải thiện việc huy động và phân phối thông khí của phổi, do đó làm giảm VILI, tổn thương phổi và viêm trong mô hình thử nghiệm [74, 75]. Tuy nhiên, khi thiết lập APRV, chúng ta phải luôn nhớ rằng dữ liệu có sẵn rất kém và APRV thể hiện một phương thức kiểm soát áp lực của thông khí có khả

năng gây chấn thương thể tích nếu không được đặt đúng [76]. Mục tiêu tối ưu của APRV chủ yếu đến từ các nghiên cứu tiền lâm sàng. Tuy nhiên, trong quá trình thở máy được hỗ trợ, VILI có thể xảy ra do nỗ lực thở tự phát tăng lên, sự không đồng bộ giữa bệnh nhân và máy thở, thông khí pendelluft và không đồng nhất, tăng tưới máu mao mạch do phù phế nang và stress. Trong quá trình hít vào tự phát, cả stress do kéo căng và stress do nén đều có thể xảy ra. Sau khi hít vào, áp lực màng phổi giảm, dẫn đến stress do kéo căng trên chất nền ngoại bào và tăng kích thước mao mạch nhưng cũng gây stress do nén, làm giảm kích thước mao mạch. Bằng chứng cho thấy stress do kéo căng ít có hại hơn stress do nén [77, 78].

Thông khí dao động tần số cao (High-frequency oscillatory ventilation - HFOV) là một chế độ thông khí khác đã được thử nghiệm ở bệnh nhân mắc ARDS với kết quả tương phản. HFOV thực sự không được khuyến cáo trong các hướng dẫn vì khả năng gây áp lực trong lồng ngực cao, thay đổi đáp ứng huyết động đối với tiền tải tâm thất, tràn khí màng phổi, tắc nghẽn đường thở, nhiễm toan và tổn thương tế bào [79]. Lý do tiềm năng cho việc sử dụng nó là HFOV có thể hạn chế VILI, sử dụng  $V_T$  bằng hoặc thấp hơn khoảng chết (lên đến 3 mL/kg), do đó sử dụng RR cao (khoảng 150 nhịp thở/phút) với lưu lượng lệch 5–60 L/phút [79]. Thông khí phế nang được xác định theo công thức sau:  $(f) \times (V_T)^2$ , do đó duy trì áp lực căng liên tục và tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ carbon dioxide. Mặc dù đã được chứng minh là giảm viêm trong mô hình động vật mắc ARDS [80], HFOV ở bệnh nhân ARDS đã cải thiện quá trình oxygen hóa, nhưng tỷ lệ tử vong lại tăng lên ở những bệnh nhân không bị thiếu oxy nghiêm trọng [81, 82, 83, 84]. Điều này có thể được giải thích bằng lượng khí lưu thông khiếm tốn do HFOV tạo ra, thường bằng hoặc thấp hơn khoảng chết. Áp lực đường thở trung bình không đổi của phổi và nhịp hô hấp cao đều góp phần duy trì thông khí phế nang. Các hướng dẫn đề xuất chỉ sử dụng phương thức này trong các trường hợp điều trị cấp cứu hoặc làm mục tiêu nghiên cứu ở những bệnh nhân không thể chịu đựng được  $V_T$  và áp lực căng cao.



### 3.7. Tư thế nằm sấp

Tư thế nằm sấp ở bệnh nhân mắc ARDS giúp cải thiện quá trình oxygen hóa, tăng khả năng huy động và giảm các vùng phế nang bị căng quá mức, do đó đảm bảo thông khí đồng nhất hơn cho phổi và có khả năng làm giảm VILI. Bằng chứng ban đầu từ thử nghiệm PROSEVA là nghiên cứu đầu tiên cho thấy lợi ích của tư thế nằm sấp đối với tỷ lệ tử vong đối với bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng với  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg với 60%  $\text{FiO}_2$  với PEEP ít nhất 5 cmH<sub>2</sub>O trong ít nhất 16 giờ cho đến khi cải thiện lâm sàng. Trong nghiên cứu này, tư thế nằm sấp có liên quan đến sự cải thiện tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 28 (16% so với 33%,  $p < 0,0001$ ), tỷ lệ này vẫn tồn tại ở ngày thứ 90 (24% so với 41%,  $p < 0,0001$ ) [85]. Như đã học được từ COVID-19, đáp ứng với tư thế nằm sấp phụ thuộc vào sự phân bố lại mật độ và tưới máu vùng [86].

Các hướng dẫn quốc tế hiện nay khuyến nghị rằng tư thế nằm sấp nên được thực hiện sớm và lý tưởng nhất là trong vòng 36 giờ sau khi đáp ứng các tiêu chí này và nên được sử dụng cùng với các chiến lược thông khí bảo vệ phổi [23, 87].

Tỷ lệ nằm sấp thấp được giải thích một phần bởi những lo ngại liên quan đến các tác dụng phụ như tắc nghẽn ống nội khí quản, loét do áp lực và mất khả năng tiếp cận tĩnh mạch [88]. Tuy nhiên, tư thế nằm sấp cũng tốn nhiều nguồn lực và cần được thực hiện bởi đội ngũ được đào tạo và có kinh nghiệm. Trong ECMO, Giani và cộng sự [89] gần đây cho thấy tư thế nằm sấp cải thiện quá trình oxygen hóa, giảm shunt trong phổi và giảm tỷ lệ tử vong tại bệnh viện.

### 3.8. Oxygen hóa màng ngoài cơ thể và loại bỏ carbon dioxide ngoài cơ thể

Tĩnh mạch-tĩnh mạch (VV)-ECMO đã được coi là liệu pháp cấp cứu cho bệnh nhân mắc ARDS nặng do các biến chứng liên quan đến nó và bằng chứng gây tranh cãi. Thử nghiệm CESAR đa trung tâm [90] đã so sánh ECMO với xử trí ARDS thông thường và cho thấy chỉ 76% ( $n = 68/90$ ) nhận được ECMO, nhưng nhóm này đã cải thiện kết quả chính về chất lượng cuộc sống sau 6 tháng. Thử nghiệm EOLIA tiếp theo cho thấy tín hiệu cải thiện tỷ lệ tử vong (nguy cơ tương đối, 0,76; CI 95%, 0,55–1,04,

$p = 0,09$ ), nhưng nó không đạt được ý nghĩa thống kê và phân tích hậu kiểm tiếp theo cho thấy ECMO sớm có lợi về hiệu quả hơn. Một phân tích tổng hợp dữ liệu bệnh nhân riêng lẻ cho thấy lợi ích có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 90 ở nhóm ECMO (nguy cơ tương đối, 0,75; CI 95%, 0,6–0,94,  $p = 0,013$ ) [90]. ECMO cũng đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị COVID-19 và một nhóm gồm 7345 bệnh nhân ở 5 quốc gia cho thấy ECMO là một liệu pháp có thể thực hiện được ở 844 bệnh nhân và những bệnh nhân có tỷ lệ  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$  mmHg cho thấy ECMO có liên quan với tỷ lệ tử vong giảm so với liệu pháp thông thường (nguy cơ tương đối, 0,78; CI 95%, 0,75–0,82) [91]. ECMO có thể có khả năng hỗ trợ thông khí bảo vệ phổi và duy trì  $\Delta P$  ở mức thấp vì một phân tích tổng hợp gần đây bao gồm hơn 500 bệnh nhân cho thấy rằng  $\Delta P$  trong 3 ngày đầu sử dụng ECMO có mối liên quan độc lập với tỷ lệ tử vong tại bệnh viện [92].

Có ý kiến cho rằng việc loại bỏ carbon dioxide ngoài cơ thể (extracorporeal carbon dioxide removal - ECCO<sub>2</sub>R) có thể kiểm soát cả suy hô hấp do thiếu oxy và tăng CO<sub>2</sub>. ECCO<sub>2</sub>R sử dụng lưu lượng máu khoảng 0,5–1,5 L/phút, cho phép loại bỏ CO<sub>2</sub> lưu lượng thấp và kiểm soát pH đồng thời tránh sự xâm lấn của ECMO. Một số nghiên cứu cho rằng ECCO<sub>2</sub>R có thể giảm MP và VILI và duy trì quá trình oxygen hóa [93, 94]. VV-ECMO lưu lượng cao khiến việc tối ưu hóa quá trình oxygen hóa và loại bỏ CO<sub>2</sub> trở nên khó khăn hơn do sử dụng lưu lượng cao hơn (2–4 L/phút) [95]. Bein và cộng sự [96] so sánh thông khí  $V_T$  thấp (3 mL/kg PBW) với chiến lược ARDSNet (6 mL/kg PBW) trong ECCO<sub>2</sub>R và nhận thấy rằng việc sử dụng  $V_T$  rất thấp có tiềm năng lớn hơn để giảm thêm VILI trong ECCO<sub>2</sub>R. Morris và cộng sự [97] kết luận rằng không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống sót giữa nhóm thở máy và nhóm ECCO<sub>2</sub>R, cho thấy cần nghiên cứu thêm để xác nhận xem ECCO<sub>2</sub>R có hiệu quả đối với ARDS hay không. Một đánh giá có hệ thống gần đây về cả RCT và nghiên cứu quan sát đã kết luận rằng thiếu bằng chứng để xác nhận tác dụng có lợi của ECCO<sub>2</sub>R đối với kết quả trong ARDS, mặc dù đã tìm thấy những hiểu biết tích cực về thông khí bảo vệ phổi và VILI [98].



### 3.9. Xử trí dịch

Việc xử trí dịch tối ưu trong ARDS vẫn chưa được biết. Có những rủi ro và lợi ích đối với các chiến lược xử trí dịch tự do và bảo tồn.

FACTT là thử nghiệm xác định kiểm tra tác dụng của chiến lược truyền dịch bảo tồn trong ARDS [99]. Thử nghiệm sử dụng thuốc lợi tiểu tích cực, bolus dịch, thuốc vận mạch và/hoặc thuốc tăng co bóp dựa trên các phạm vi khác nhau của áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) và áp lực tắc động mạch phổi (PAOP). Sau một tuần, họ nhận thấy sự khác biệt đáng kể về cân bằng dịch tích lũy giữa nhóm ngừng hồi sức bảo tồn và tự do ( $-136 \pm 491$  mL so với  $6992 \pm 502$  mL;  $p < 0,001$ ). Cân bằng dịch tích lũy hàng ngày ở nhóm tự do tương tự như trong các thử nghiệm ARDS hiện đại khác (lần lượt là 4 L và 6 L vào ngày thứ 4 ở ARMA và ALVEOLI) và phù hợp với chế độ chăm sóc thông thường vào thời điểm đó. Họ không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 60 ngày ở những nhóm này (25% với chiến lược bảo tồn so với 28% với chiến lược tự do,  $p = 0,30$ ). Tuy nhiên, nhóm chiến lược bảo tồn có số ngày không thở máy nhiều hơn đáng kể ( $14,6 \pm 0,5$  so với  $12,1 \pm 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) và số ngày không cần ICU so với nhóm chiến lược tự do. Bất chấp chiến lược tích cực bảo tồn/ngừng hồi sức, nhằm mục tiêu CVP thấp hơn 4 mmHg và PAOP thấp hơn 8 mmHg, không có sự gia tăng tỷ lệ suy nội tạng giữa nhóm bảo tồn và nhóm tự do của nghiên cứu. Hơn nữa, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ bệnh nhân được điều trị thay thế thận (10% ở nhóm bảo tồn so với 14% ở nhóm tự do,  $p = 0,06$ ) hoặc số ngày trung bình hỗ trợ thận. Kể từ nghiên cứu mang tính bước ngoặt này, thực hành chăm sóc tích cực đã có sự thay đổi đáng kể. Những phát hiện này cho thấy việc xử trí dịch tự do có thể có hại hơn ở bệnh nhân mắc ARDS do làm tăng phù phổi và kéo dài ngày thở máy, ICU và thời gian nằm viện. Ngăn ngừa tình trạng quá tải dịch có thể dẫn đến kết quả được cải thiện và việc ngừng hồi sức tích cực có thể giảm thiểu tổn thương phổi liên quan đến dịch truyền tĩnh mạch dư thừa mà không ảnh hưởng đến tưới máu cơ quan.

Các kiểu hình ARDS khác nhau có thể đáp ứng khác nhau với việc xử trí dịch. Một phân tích thứ cấp gần đây của thử nghiệm FACTT cho thấy

kiểu hình giảm viêm và tăng viêm có thể khác nhau về khả năng đáp ứng dịch truyền. Trong nghiên cứu này, kiểu hình phụ 1 được đặc trưng bởi tình trạng giảm viêm và tỷ lệ bệnh nhân da trắng cao hơn, trong khi kiểu hình phụ 2 được đặc trưng bởi tình trạng viêm quá mức và hạ huyết áp. Theo các kiểu hình phụ, hai đáp ứng khác nhau đối với các chiến lược dịch chuyển riêng biệt đã được tìm thấy liên quan đến kết quả ( $p = 0,0039$ ). Ở kiểu hình phụ 1, tỷ lệ tử vong là 26% với chiến lược truyền dịch tự do so với 18% với chiến lược truyền dịch bảo tồn. Ở kiểu hình phụ 2, tỷ lệ tử vong là 40% với chiến lược truyền dịch tự do so với 50% với chiến lược truyền dịch bảo tồn [100]. Do đó, điều quan trọng là xác định trạng thái thể tích tối ưu ở từng bệnh nhân và cá nhân hóa việc điều trị cho bệnh nhân theo kiểu hình phụ.

## 4. Liệu pháp dùng thuốc cho ARDS

Trong những năm qua, một số phương pháp điều trị đã được thử nghiệm trong ARDS, nhắm vào cơ chế sinh lý bệnh của ARDS và tác động lên các giai đoạn khác nhau của bệnh. Một số loại thuốc đã được thử nghiệm để sửa chữa hoặc hạn chế tổn thương biểu mô phế nang, viêm và đáp ứng miễn dịch, phù nề và xơ hóa, tái tạo mạch máu, tính thấm của mạch máu và tổn thương tế bào nội mô. Mặc dù đã có nhiều thập kỷ nghiên cứu các liệu pháp dùng thuốc hiệu quả để điều trị ARDS, việc xử trí ARDS vẫn chủ yếu hỗ trợ do hiệu quả hạn chế của các loại thuốc được khám phá trong thực hành lâm sàng và các thử nghiệm lâm sàng thất bại [101-155]. Tổng quan về cơ chế tác dụng của các loại thuốc chính được thử nghiệm trong nghiên cứu ARDS và công dụng hiện tại của chúng được cung cấp trong Bảng 1.

### 4.1. Thuốc ức chế thần kinh cơ

Các chất ức chế thần kinh cơ (NMBA) đã được nghiên cứu rộng rãi trong nghiên cứu ARDS. Việc sử dụng chúng luôn gắn liền với thuốc an thần và giảm đau để duy trì tình trạng liệt cơ khi gây mê sâu và đảm bảo thông khí cơ học thụ động. Tuy nhiên, trong thời gian gần đây, mục tiêu cuối cùng của điều trị ARDS ban đầu là cung cấp nhịp thở tích cực sớm, do đó giảm lãng phí cơ và cải thiện quá trình oxygen hóa [139, 140, 141].

**Bảng 1.** Cơ chế tác dụng và hiện trạng của các loại thuốc chính được thử nghiệm trong ARDS.

Thuốc	Cơ sở lý luận để sử dụng trong ARDS	Tình trạng hiện tại
NMBA	NMBA làm liệt cơ xương bằng cách ngăn chặn sự truyền xung thần kinh tại điểm nối thần kinh cơ [102,103].	Được xem xét trong các trường hợp ARDS sớm và nặng với thuốc an thần sâu, thở máy xâm lấn và cần đặt tư thế nằm sấp trong vòng 48 giờ. Không có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng thường xuyên và sớm NMBA [102,103].
Corticosteroid	Sự biểu hiện protein chống viêm được điều hòa trong nhân bởi phức hợp glucocorticoid thụ thể-glucocorticoid được kích hoạt, do đó làm giảm viêm [104].	Không được phê duyệt như một hướng dẫn điều trị nội khoa và không có lợi ích rõ ràng về kết quả. Theo nghiên cứu hiện tại [104–106], có thể mang lại lợi ích đáng kể cho bệnh nhân và nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ được cho là thấp. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng, phần lớn được thực hiện trước khi có chiến lược thông khí bảo vệ phổi, đã mang lại kết quả gây tranh cãi. Corticosteroid có thể có lợi cho một số bệnh đáp ứng với steroid giống như ARDS.
Aspirin	Aspirin tác động lên sự kết tập tiểu cầu thông qua ức chế tổng hợp tiểu cầu Thromboxane A2. Trong ARDS, aspirin làm giảm thâm nhiễm bạch cầu trung tính ở phổi cũng như viêm và tổn thương phế nang [107].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [107,108].
Interferon	Interferon là các cytokine chống viêm. Trong ARDS, chúng tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ vi khuẩn, apoptosis bạch cầu trung tính và tăng chết tế bào theo chương trình, đồng thời thúc đẩy quá trình sửa chữa phổi [109].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [109].
Vitamin	Vitamin D có tác dụng điều hòa miễn dịch đối với khả năng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng [110], trong khi vitamin C làm giảm sự biểu hiện của các cytokine gây viêm và ức chế yếu tố hạt nhân kB [111].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [110,111].
Statin	Statin hoạt động thông qua sự ức chế hydroxymethylglutaryl-coenzym A reductase và cũng có nhiều tác dụng đa năng khác, chẳng hạn như tác dụng chống viêm và chống tăng sinh đối với tình trạng viêm phổi [112].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [113] Statin có thể có tác dụng khác nhau tùy theo kiểu hình phụ của bệnh nhân [114–116].

N-acetylcystein	N-acetylcystein hoạt động như một chất chống oxygen hóa [117].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [118,119].
Thuốc chủ vận- $\beta$	Chất chủ vận $\beta$ làm giảm co thắt phế quản, sức cản đường thở và viêm cũng như cải thiện độ thanh thải dịch phế nang và kích thích sửa chữa biểu mô và nội mô phế nang, do đó có lợi cho cơ học phổi [120,121].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [120,121].
Sivelestat	Sivelestat là chất ức chế elastase bạch cầu trung tính ở người. Trong ARDS, nó cải thiện quá trình oxygen hóa và giảm viêm [122,123].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [124].
Thuốc giãn mạch	Oxit nitric kích hoạt guanylyl cyclase hòa tan (sGC) để tạo ra guanosine monophosphate tuần hoàn (cGMP). Nó cải thiện quá trình oxygen hóa bằng cách tăng tưới máu đến các vùng phổi được thông khí tốt cũng như mang lại tác dụng chống viêm [125,126]. Prostaglandin có đặc tính giãn mạch [127].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [125–127].
Chất hoạt động bề mặt	Chất hoạt động bề mặt hoạt động bằng cách làm giảm sức căng bề mặt phế nang, do đó ngăn ngừa sự xẹp phế nang và hạn chế phù phổi. Chất hoạt động bề mặt cũng có đặc tính chống viêm và kháng khuẩn [128].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [128,129].
Solnatide	Solnatide là một peptide tổng hợp bất chức miễn giống như lectin của yếu tố hoại tử khối u. Trong ARDS, nó làm giảm lượng nước phổi ngoài mạch máu (phù nề) và kích hoạt các kênh natri biểu mô, tăng biểu hiện occludin, do đó cải thiện chức năng phổi [130].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [130].
Dilmapiomod	Dilmapiomod là một protein kinase hoạt hóa p38 mitogen. Nó làm giảm mức độ của các cytokine và chemokine gây viêm cũng như sự xâm nhập của tế bào đến các vị trí viêm [131].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [132].
KGF và GM-CSF	KGF là một chất phân bào cho các loại tế bào biểu mô cụ thể khác nhau. Trong ARDS, KGF ức chế quá trình apoptosis và có tác dụng giảm nguyên phân. GM-CSF kích thích sự trưởng thành của tế bào biểu mô phế nang [133,134].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [133–135].
Heparin khí dung	Trong ARDS, heparin khí dung giúp cải thiện quá trình oxygen hóa và giảm phù phổi [155].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [155].
MSC	MSC điều chỉnh đáp ứng miễn dịch và giảm tổn thương phổi [136].	Không được phê duyệt. Không có lợi ích rõ ràng về kết quả [136–138].



Mặc dù những lợi thế đã được chứng minh là giảm nỗ lực tích cực để cải thiện quá trình oxygen hóa ở bệnh nhân mắc ARDS nặng, các phân tích tổng hợp đã chỉ ra rằng vẫn không có sự đồng thuận về việc áp dụng chiến lược truyền NMBA sớm và liên tục hoặc các chiến lược khác bao gồm thuốc an thần nhẹ hơn. Khi được sử dụng trong 48 giờ, NMBA dường như cải thiện quá trình oxygen hóa và giảm nguy cơ chấn thương khí áp ở ARDS từ trung bình đến nặng, không có lợi ích rõ ràng về tỷ lệ tử vong, số ngày không thở máy và thời gian thở máy. Các hướng dẫn mới nhất [102, 103] kết luận rằng NMBA được xem xét trong các trường hợp ARDS sớm và nặng với thuốc an thần sâu, thở máy xâm lấn và cần đặt tư thế nằm sấp trong vòng 48 giờ, nhưng không có bằng chứng nào hỗ trợ việc sử dụng thường quy và sớm của NMBA trong ARDS. Các chỉ dẫn thêm sẽ đến từ ba thử nghiệm mới điều tra cysatracurium, hiện đang được huy động (bolus so với truyền liên tục, NCT05153525; NMBA so với thở tự nhiên ở bệnh nhân sử dụng VV-ECMO, NCT04524585; và NMBA sớm so với chỉ dùng thuốc an thần, NCT04922814).

## 4.2. Corticosteroid

Vai trò của corticosteroid trong điều trị ARDS vẫn còn gây tranh cãi. Người ta đưa ra giả thuyết rằng tác dụng chống viêm mạnh mẽ của chúng có lợi trong ARDS. Ngoài ra, sự phát triển đáng kể trong đại dịch COVID-19 đã xác nhận những lợi ích tiềm năng của corticosteroid đối với những bệnh nhân mắc ARDS nặng do COVID-19. Sự phát triển của việc thử nghiệm steroid trong nghiên cứu ARDS bao gồm các loại steroid khác nhau, liều lượng, thời điểm bắt đầu và thời gian điều trị. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã được thực hiện ở các khung thời gian khác nhau liên quan đến sự ra đời của thông khí bảo vệ phổi. Methylprednisolone đã được thử nghiệm sớm và muộn trong các giai đoạn của hội chứng mà không mang lại lợi ích rõ ràng [105, 106]. Thay vì sử dụng methylprednisolone, trong một thử nghiệm gần đây, Villar và cộng sự [142] đã thử nghiệm dexamethasone, giúp cải thiện khả năng sống sót. Trong thử nghiệm DEXA-ARDS, dexamethasone 20 mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày, sau đó là 10 mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày đã làm tăng số ngày không thở máy (chênh lệch giữa các nhóm là

4,8 ngày; CI 95%, 2,57–7,03,  $p < 0,0001$ ) và giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong 60 ngày (21% so với 46%). Một phân tích tổng hợp gần đây từ 8 RCT đã ủng hộ việc sử dụng corticosteroid vì lợi ích về tỷ lệ tử vong (nguy cơ tương đối, 0,71; CI 95%, 0,54–0,92) [104]. Tuy nhiên, corticosteroid không thể được coi là tiêu chuẩn chăm sóc ở bệnh nhân mắc ARDS và sự không đồng nhất trong đáp ứng giữa những bệnh nhân mắc ARDS là lý do có thể dẫn đến đáp ứng không chắc chắn với phương pháp điều trị này.

## 4.3. Aspirin

Aspirin là chất ức chế cyclooxygenase trên tiêu cầu, có tác dụng ức chế thụ thể không chọn lọc, điều chỉnh tình trạng viêm [107]. Aspirin làm giảm ARDS do tăng oxy máu gây ra bằng cách ngăn chặn tình trạng viêm phổi thông qua con đường truyền tín hiệu yếu tố hạt nhân (NF)- $\kappa\beta$  [143]. Aspirin đã được thử nghiệm như một phương pháp điều trị phòng ngừa trong quá trình tiến triển của ARDS trong thử nghiệm LIPS-A, cho thấy tỷ lệ mắc ARDS cũng như số ngày thở máy, thời gian nằm trong ICU và tỷ lệ sống sót không giảm [108]. Không có nghiên cứu nào điều tra về aspirin ở bệnh nhân mắc ARDS đã được xác định. Tuy nhiên, trong thử nghiệm này, số lượng bệnh nhân phát triển ARDS thấp và nguy cơ tiến triển của bệnh cũng thấp. Hiện có hai nghiên cứu đang chờ kết quả: thử nghiệm STAR giai đoạn 2 (NCT02326350) và thử nghiệm ARENA (NCT01659307).

## 4.4. Interferon

Interferon là các cytokine chống viêm hoạt động dựa trên sự biểu hiện sự biệt hóa cụm trên nội mô mạch máu. Hai thử nghiệm đã thử nghiệm interferon- $\beta$  và cho thấy kết quả trái ngược nhau. Thử nghiệm giai đoạn 1 đã xác nhận hiệu quả của interferon- $\beta$  với việc giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày và cải thiện trao đổi khí [109]. Thử nghiệm INTEREST giai đoạn 3 [144] cho thấy không có sự cải thiện về số ngày không thở máy và tỷ lệ tử vong khi thử nghiệm interferon- $\beta$  trong 6 ngày. Tuy nhiên, tác dụng của riêng interferon- $\beta$  không tách biệt với những bệnh nhân dùng corticosteroid, tạo ra sự thiên vị tiềm ẩn.

#### 4.5. Vitamin

Vitamin D và C đã được thử nghiệm trong ARDS. Vitamin D có tác dụng điều hòa miễn dịch đối với khả năng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, trong khi vitamin C làm giảm sự biểu hiện của các cytokine gây viêm và ức chế yếu tố hạt nhân kB. Việc sử dụng cả hai loại vitamin cho thấy kết quả âm tính ở bệnh nhân ARDS. Vitamin D (thử nghiệm VINDALOO) [110] không làm giảm dấu ấn sinh học điều chỉnh tình trạng viêm. Ngoài ra, ở những bệnh nhân không có ARDS (thử nghiệm VIOLET) [145], không có hiệu quả nào được xác nhận về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày. Về vitamin C, thử nghiệm CITRIS-ALI giai đoạn 2 cho thấy truyền vitamin C liều cao so với giả dược không hạn chế đáng kể tình trạng suy nội tạng sau 96 giờ hoặc cải thiện các dấu hiệu sinh học gây viêm [111]. Ba thử nghiệm thử nghiệm vitamin C hiện đang được đăng ký (NCT04411160, NCT03780933 và NCT04404387).

#### 4.6. Statin

Statin hiện đang được thử nghiệm trong nghiên cứu ARDS vì đặc tính chống viêm và miễn dịch của chúng. Thử nghiệm HARP đã chứng minh rằng simvastatin có thể làm giảm chứng viêm và rối loạn chức năng cơ quan [112]. Tuy nhiên, McAuley và cộng sự [146] không nhận thấy sự cải thiện về số ngày không dùng máy thở. Theo y học cá nhân hóa, trong phân tích thứ cấp của thử nghiệm HARP-2, các tác giả đã chỉ ra rằng các kiểu hình phụ ARDS đáp ứng khác nhau với các liệu pháp dùng thuốc. Simvastatin cải thiện khả năng sống sót ở những bệnh nhân được phân loại là kiểu hình phụ tăng viêm so với giảm viêm [114]. Những phát hiện này hỗ trợ việc sử dụng phương pháp điều trị cá nhân hóa. Khi phân tích lại thử nghiệm HARP-2 theo các kiểu hình phụ, simvastatin có liên quan đến khả năng sống sót cao hơn ở những bệnh nhân có dấu ấn sinh học viêm cao hơn [147]. Trong thử nghiệm SAILS, rosuvastatin không cải thiện kết quả và nghiên cứu đã bị dừng vì vô ích [113]. Năm 2016, Dinglas và cộng sự [148] đã đánh giá các bệnh nhân từ thử nghiệm SAILS trong thời gian theo dõi 1 năm. Họ không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống sót tích lũy ở nhóm rosuvastatin so với nhóm giả dược (58% so với 61%;  $p = 0,377$ ).

Những người sống sót cho thấy sự suy giảm đáng kể về chức năng thể chất và trạng thái tâm thần mà không có tác dụng bổ sung có lợi khi sử dụng rosuvastatin so với giả dược trong bài kiểm tra chức năng thể chất SF-36, bài kiểm tra đi bộ 6 phút, sức khỏe tâm thần và các kết quả chức năng khác. Bất chấp những kết quả tiêu cực này, ulinastatin đã chứng minh tác dụng chống viêm và đặc tính chống oxygen hóa [149]. Hai phân tích tổng hợp gần đây về statin đã xác nhận lợi ích về tỷ lệ tử vong, thời gian thở máy, thời gian nằm ICU, suy nội tạng và nhu cầu thở máy [115, 116]. Thử nghiệm NCT02895191 hiện đang diễn ra và sẽ cung cấp thêm thông tin về ulinastatin; Thử nghiệm NCT03089957 so sánh ulinastatin với chăm sóc ICU thông thường ở những bệnh nhân có nguy cơ phát triển ARDS cũng đang được tiến hành. Thật không may, vẫn chưa có khuyến nghị rõ ràng về statin, bởi vì các thử nghiệm sử dụng cùng liều cho thấy hiệu quả ở những người tình nguyện khỏe mạnh nhưng ở những bệnh nhân bị bệnh nặng [150].

#### 4.7. N-acetylcysteine

N-Acetylcysteine (NAC), một chất chống oxygen hóa, cải thiện quá trình oxygen hóa [117] và giảm nhu cầu hỗ trợ máy thở [151, 152]. Tuy nhiên, lợi ích tiềm tàng của NAC đối với tình trạng thiếu oxy máu không phải lúc nào cũng được xác nhận bằng các thử nghiệm lâm sàng [118]. Ngoài ra, nhiều năm trước, Moradi và cộng sự [153] tìm thấy tác động tích cực đáng kể đến tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, các thử nghiệm kiểm tra NAC đã cũ và một số điều đã thay đổi trong nhiều năm trong việc xử trí ARDS, do đó hạn chế khả năng ứng dụng trong thời hiện đại. Gần đây, Taher và cộng sự đã nghiên cứu việc sử dụng NAC trong ARDS COVID-19 nhẹ đến trung bình, không tìm thấy sự khác biệt nào về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày giữa nhóm NAC và nhóm giả dược [119]. Cần có các thử nghiệm hiện đại, với thiết kế hiện đại, tính đến các định nghĩa ARDS mới và các kiểu hình phụ của bệnh nhân.

#### 4.8. Thuốc chủ vận $\beta$

Thuốc chủ vận  $\beta$  là thuốc giãn phế quản và được đề xuất để điều trị ARDS do đặc tính chống viêm và thanh thải dịch phế nang. Tác dụng chính của thuốc

chủ vận beta là cải thiện quá trình oxygen hóa ở bệnh nhân mắc ARDS, nhưng bằng chứng về kết quả cải thiện là rất hiếm [120, 121]. Thử nghiệm BALTI-2 so sánh salbutamol và giả dược mà không tìm thấy bất kỳ sự cải thiện nào về kết quả [154]. Hiện tại không có thử nghiệm nào đang diễn ra. Việc xác định những bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ việc làm sạch đường thở có thể là một chiến lược để đánh giá hiệu quả thực sự của thuốc chủ vận beta trong các thử nghiệm mới.

#### 4.9. Sivelestat

Sivelestat, một chất ức chế elastase bạch cầu trung tính, hoạt động bằng cách làm giảm áp lực đường thở ở phổi và tính thấm của mạch máu phổi [122, 123]. Phát hiện chính về sivelestat ở bệnh nhân mắc ARDS là sự cải thiện tình trạng oxygen hóa và tình trạng viêm. Tuy nhiên, trong thử nghiệm STRIVE, người ta nhận thấy xu hướng tăng tỷ lệ tử vong và thử nghiệm đã bị dừng sớm [124]. Một phân tích tổng hợp đã xác nhận lợi ích tiềm năng của việc trao đổi khí mà không có bằng chứng về tỷ lệ tử vong. Điều này có lẽ là do tỷ lệ tử vong không phải là mục tiêu đầu tiên của những thử nghiệm này, cho thấy cần có các nghiên cứu lâm sàng có mục tiêu cập nhật và khác nhau [155].

#### 4.10. Thuốc giãn mạch

Oxit nitric dạng hít (iNO), prostaglandin và prostacyclin đã được thử nghiệm ở bệnh nhân mắc ARDS, cho kết quả khác nhau. Các hướng dẫn đề xuất sử dụng iNO trong trường hợp thiếu oxy máu nặng ở ARDS nặng mặc dù đã sử dụng các thủ thuật cấp cứu khác (ví dụ: tư thế nằm sấp), có thể như một liệu pháp bắc cầu đến ECMO. Mặc dù những lợi ích đã được xác nhận trong việc cải thiện quá trình oxygen hóa, nhưng không có bằng chứng thuyết phục nào về kết quả tử vong [125, 126]. Tương tự như oxit nitric, prostaglandin và prostacyclin có đặc tính giãn mạch. Một thử nghiệm gần đây đã xác nhận rằng không có sự cải thiện nào về lượng oxygen hóa hoặc lợi ích rõ ràng về kết quả khi sử dụng treprostinil [127]. Prostacyclin dạng khí dung cho thấy hiệu quả tương tự như iNO trong việc giãn mạch phổi và cải thiện quá trình oxygen hóa [156]. Một số thử nghiệm đã kết thúc và đang chờ kết quả: một thử

thử nghiệm cứu tác dụng của prostacyclin so với nước muối đối với quá trình oxygen hóa và giãn mạch động mạch phổi (NCT00314548) và một thử nghiệm khác nghiên cứu tác dụng của iloprost so với giả dược đối với tỷ lệ tử vong và oxygen hóa (NCT03111212); tác dụng của alprostadil hiện đang được thử nghiệm so với nước muối trên cả quá trình oxygen hóa và huyết khối mạch máu ở bệnh nhân ARDS trải qua ECMO (NCT02895373).

#### 4.11. Chất hoạt động bề mặt

Chất hoạt động bề mặt hoạt động bằng cách làm giảm sức căng bề mặt phế nang, do đó ngăn ngừa sự xẹp phế nang và hạn chế phù phổi. Chất hoạt động bề mặt cũng có đặc tính chống viêm và kháng khuẩn [150]. Các phát hiện về tác động của chất hoạt động bề mặt đối với tỷ lệ tử vong trong ARDS đã mâu thuẫn trong nhiều năm và một phân tích tổng hợp gần đây đã kết luận không có sự cải thiện đáng kể nào về tỷ lệ tử vong và trao đổi khí [129]. Ngoài việc không có tác dụng, chất hoạt động bề mặt có thể gây thiếu oxy máu và hạ huyết áp [128]. Có hai thử nghiệm giai đoạn 2 đang diễn ra (thử nghiệm NCT00215553 và NCT00682500-CARDS, cả ở trẻ em và người lớn) so sánh tác dụng của thuốc bề tông so với giả dược đối với tỷ lệ tử vong trong 90 ngày và thời gian thở máy.

#### 4.12. Solnatide

Solnatide hoặc AP301, một peptide dạng hít, làm giảm nước phổi ngoại mạch và kích hoạt các kênh natri biểu mô, do đó cải thiện chức năng phổi. Hiệu quả đầy hứa hẹn đã được thể hiện trong các nghiên cứu tiền lâm sàng [130]. Hiện đang có một thử nghiệm giai đoạn 2 (NCT03567577) nghiên cứu tác dụng của solnatide dạng hít ở ba liều khác nhau so với giả dược đối với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

#### 4.13. Dilmapiomod

Dilmapiomod, một chất ức chế protein kinase được hoạt hóa bằng p38, ức chế sự giải phóng các cytokine gây viêm. Christie và cộng sự [131] đã chứng minh hoạt động chống viêm sau khi truyền liên tục; Yang và cộng sự [132] đã thử nghiệm các đặc tính dược động học và dược lực học của dilmapiomod để phòng ngừa ARDS ở những bệnh



nhân có nguy cơ mà không thấy cải thiện. Hiện không có thử nghiệm nào khác đang diễn ra.

#### 4.14. Yếu tố tăng trưởng tế bào sừng và yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt-đại thực bào

Yếu tố tăng trưởng tế bào sừng (KGF), một sản phẩm của nguyên bào sợi và tế bào T, ức chế quá trình apoptosis và có tác dụng giảm thiểu. Hai thử nghiệm đã đánh giá tác dụng của KGF nhưng không tìm thấy hiệu quả trong việc giảm thâm nhiễm hoặc viêm bạch cầu. Trong thử nghiệm KARE, KGF không cải thiện khả năng trao đổi khí và kết quả lâm sàng, đồng thời tỷ lệ tử vong thậm chí còn cao hơn dự kiến, cho thấy tác hại tiềm tàng [133, 134].

Yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF) cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong bối cảnh tiền lâm sàng, kích thích sự trưởng thành của tế bào biểu mô phế nang [157]. Tuy nhiên, không có lợi ích nào được xác nhận trong các thử nghiệm lâm sàng vào những ngày không sử dụng máy thở và tỷ lệ tử vong. Hiện tại có một thử nghiệm so sánh GM-CSF với giả dược đang nghiên cứu dịch rửa phế quản phế nang của bệnh nhân mắc ARDS [135].

#### 4.15. Heparin khí dung

Heparin khí dung cho thấy hiệu quả trong việc làm tan huyết khối và hạn chế sự lắng đọng fibrin phế nang, có thể là nguyên nhân gây thiếu oxy máu và thay đổi tính thấm mao mạch phế nang [158]. Một thử nghiệm giai đoạn 3 kiểm tra tác dụng của heparin khí dung không phân đoạn 25.000 IU mỗi 6 giờ đến ngày thứ 10 so với giả dược cho thấy không có sự cải thiện nào trong các hoạt động thể chất hàng ngày nhưng làm giảm tiến triển của tổn thương phổi. Một thử nghiệm (NCT03465085) hiện đang thử nghiệm tác dụng của heparin khí dung 10.000 IU mỗi 4 giờ so với streptokinase 250.000 IU mỗi 4 giờ và giả dược trên trao đổi khí. Không có thử nghiệm tiếp theo được lập trình.

#### 4.16. Tế bào gốc trung mô và tế bào tiền thân đa năng

Tế bào gốc trung mô (MSC) cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong bối cảnh tiền lâm sàng nhờ khả năng điều chỉnh đáp ứng miễn dịch và giảm tổn thương phổi [136]. Một thử nghiệm giai đoạn 1 đã được tiến hành để chứng minh tính an toàn của MSC [137]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày không khác nhau giữa các nhóm (30% ở nhóm MSC so với 15% ở nhóm giả dược; tỷ lệ chênh lệch, 2,4; CI 95%, 0,5–15,1). Sau khi điều chỉnh điểm APACHE III, tỷ lệ nguy cơ tử vong là 1,43 (CI 95%, 0,40–5,12,  $p = 0,58$ ). Một liệu MSC tiêm tĩnh mạch là an toàn ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng. Cần có những thử nghiệm lớn hơn để đánh giá hiệu quả và khả năng tồn tại của MSC phải được cải thiện, nhưng cho đến nay vẫn chưa có lợi ích rõ ràng nào của MSC được xác nhận. Một thử nghiệm khác về tính an toàn của MSC và cải thiện lâm sàng đã chấm dứt (NCT02804945).

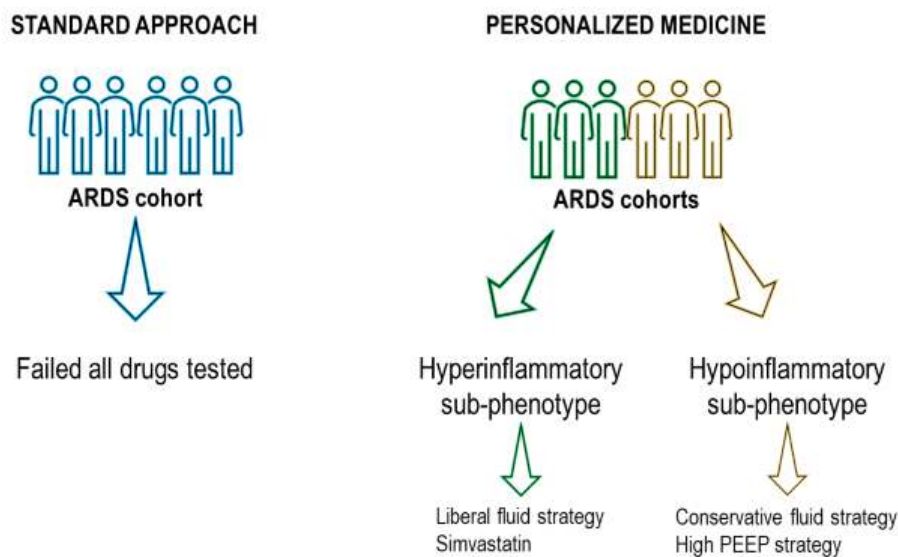
Một thử nghiệm giai đoạn 1/2 gần đây của Bellingan và cộng sự (MUST-ARDS) [138] đã đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của tế bào tiền thân trưởng thành đa năng được tiêm tĩnh mạch ở những bệnh nhân mắc ARDS từ trung bình đến nặng. Trong thử nghiệm giai đoạn 2, việc sử dụng 900 triệu tế bào được so sánh với giả dược trong vòng 96 giờ sau khi chẩn đoán ARDS; Tỷ lệ tử vong trong 28 ngày là 25% ở nhóm dùng tế bào so với 45% ở nhóm dùng giả dược. Ngoài ra, 28 ngày rời khỏi ICU và những ngày không thở máy ở nhóm tế bào tốt hơn so với nhóm giả dược.

### 5. Tại sao liệu pháp dùng thuốc thất bại trong ARDS? Tầm quan trọng của y học cá nhân hóa

Các phương pháp điều trị hỗ trợ đã cho thấy một số kết quả tích cực trong điều trị ARDS trong những năm qua. Tuy nhiên, liệu pháp dùng thuốc không mang lại lợi ích tương tự [150], điều này có thể là do tính không đồng nhất của bệnh. Kiến thức hiện tại về thiết kế các thử nghiệm lâm sàng cho ARDS cho thấy rằng việc nhận biết bệnh là không chính xác và không kịp thời trong các thử nghiệm cũ: bệnh nhân được nghiên cứu có nguy cơ mắc ARDS

so với bệnh nhân mắc ARDS đã không tính đến nguyên nhân trong việc lựa chọn thuốc để xét nghiệm, không tập trung về sự biến đổi của bệnh nhân (các biểu hiện khác nhau, kiểu hình và kiểu gen khác nhau) hoặc tính không đồng nhất trong phương pháp điều trị (tiêu chuẩn chăm sóc có thể khác nhau giữa các quốc gia) và không áp dụng các thiết kế thử nghiệm mới (ví dụ: phân tích Bayes, thử nghiệm nền tảng, thử nghiệm thích ứng) [150]. Khi tính đến tính không đồng nhất của ARDS, một số kết quả tích cực khi thử nghiệm các loại thuốc trước đây không chứng minh được hiệu quả đã đạt được. Một nhóm các nhà nghiên cứu đã phân tích lại năm thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân người lớn, một thử nghiệm ở trẻ em và hai nghiên cứu quan sát trong đó kết quả ban đầu là âm tính; sử dụng cách tiếp cận mới dựa trên mô hình học máy, hiệu quả của các liệu pháp thất bại đã được tìm thấy bằng ARDS kiểu hình phụ [159]. Nhờ cách tiếp cận này, các nhà nghiên cứu đã tìm ra hai kiểu hình phụ: giảm viêm và giảm viêm. Một phân tích thứ cấp của Liu và cộng sự [160] của thử nghiệm ALVEOLI cho thấy những bệnh nhân có kiểu hình I (ít giá trị xét nghiệm bất thường hơn và ít suy nội tạng hơn) có ít ngày không thở máy và ít ngày không ICU hơn với chiến lược PEEP cao. Tuy

nhiên, trong nghiên cứu LIVE, Constantin và cộng sự [37] không xác nhận rằng chiến lược thở máy được cá nhân hóa phù hợp với hình thái phổi, như được xác định bằng chụp cắt lớp vi tính, có liên quan đến tỷ lệ sống sót tốt hơn. Trong một phân tích lại về simvastatin thử nghiệm HARP-2, Calfee và cộng sự [114] nhận thấy khả năng sống sót cao hơn khi sử dụng simvastatin ở kiểu hình tăng viêm. Trong phân tích lại thử nghiệm FACTT [100], chiến lược bảo tồn hoặc tự do với dịch tạo ra kết quả tương phản tùy theo kiểu hình. Tuy nhiên, khi thử nghiệm rosuvastatin theo kiểu hình thì không tìm thấy sự khác biệt. Khi phân tích đoàn hệ FACTT, chiến lược tiết kiệm dịch có liên quan đến cải thiện tỷ lệ tử vong ở kiểu hình II (số lượng bạch cầu cao hơn, nhịp tim, tần số rủi ro, huyết áp tâm thu thấp hơn và tuổi trẻ hơn) nhưng lại có tác dụng ngược lại ở kiểu hình III (cũ hơn, tuổi, tăng creatinine huyết thanh, nồng độ nitơ urê trong máu và nồng độ bicarbonate huyết thanh thấp hơn) [160]. Tuy nhiên, khi phân tích lại nghiên cứu SAILS bằng cách tiếp cận phân tích lớp tiềm ẩn [161], không có tác dụng có lợi nào được tìm thấy trong các kiểu hình phụ. Điều này đặt ra câu hỏi liệu có nên cải thiện phương pháp phân loại ARDS kiểu hình phụ hay không (Hình 2).



**Hình 2.** Phương pháp tiếp cận y học cá nhân hóa so với phương pháp tiêu chuẩn. ARDS, hội chứng suy hô hấp cấp tính; PEEP, áp lực dương cuối thì thở ra. Áp dụng y học cá nhân hóa bằng cách sử dụng phân tích lớp tiềm ẩn, hai kiểu hình phụ đã được xác định, đáp ứng tích cực với một số liệu pháp dùng thuốc và phương pháp điều trị hỗ trợ mà trước đây không chứng minh được lợi ích trong đoàn hệ ARDS rộng hơn và không đồng nhất.

Bằng cách kiểm tra cẩn thận các đối tượng để đưa vào thử nghiệm lâm sàng và xem xét các yếu tố nguy cơ, kiểu hình và con đường sinh học ARDS như một phần của thiết kế nghiên cứu, có thể tăng hiệu quả của các liệu pháp đang được nghiên cứu đồng thời hy vọng tránh được việc loại bỏ sớm các phương pháp có khả năng hữu ích. phương pháp điều trị. Do đó, việc phân loại bệnh nhân mắc ARDS nguy kịch theo phân nhóm, kiểu nội tiết, kiểu hình và dấu ấn sinh học có thể rất có lợi. Đối với những bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn, phương pháp này đã có hiệu quả [162]. Tuy nhiên, khả năng tồn tại dễ dàng của chiến lược này có thể bị hạn chế bởi thực tế là những bệnh nhân bị bệnh nặng nằm trong nhóm dân số khó phân loại nhất do các quá trình và rối loạn cơ bản cùng tồn tại. Các phương pháp thiết kế thử nghiệm lâm sàng ARDS cần được xem xét lại. Việc triển khai thử nghiệm lâm sàng trong ARDS có thể được hưởng lợi từ các chiến lược sau: (1) xác định nhóm bệnh nhân thích hợp; (2) các chiến lược làm phong phú thêm các thử nghiệm lâm sàng (ví dụ: “làm phong phú thêm thực tế” chẳng hạn như chọn những bệnh nhân chắc chắn sẽ tuân thủ điều trị, không dùng bất kỳ loại thuốc nào khác tương tự như những loại thuốc đang được đề cập và không có khả năng tử vong vì các bệnh khác; “làm phong phú thêm tiên lượng” ” chẳng hạn như xác định bệnh nhân có nguy cơ cao và “làm phong phú khả năng dự đoán” chẳng hạn như chọn bệnh nhân có khả năng đáp ứng với điều trị); (3) xác định dấu ấn sinh học, yếu tố nguy cơ, kiểu hình và nội mẫu để sử dụng trong việc lựa chọn bệnh nhân; (4) đưa dấu ấn sinh học vào mục tiêu của nghiên cứu lâm sàng; (5) sử dụng chiến lược ngẫu nhiên thích ứng; (6) phát triển các mô hình học máy với phân tích thống kê mới hấp dẫn; (7) sử dụng các mô hình tiên lâm sàng tái tạo ARDS chính xác hơn; và (8) chọn đúng bệnh nhân [101, 150].

## 6. Định hướng tương lai

Một số câu hỏi vẫn chưa được giải quyết liên quan đến các liệu pháp hỗ trợ, bao gồm sử dụng nhịp thở

tự nhiên, hạn chế  $V_T$  ở bệnh nhân thở tự nhiên, đặt  $V_T$  theo thể tích phổi, đặt PEEP theo tưới máu, giảm thiểu sự không đồng bộ để cải thiện kết quả, liên quan đến sức mạnh cơ học với kết quả, PEEP cao hơn không thua kém tư thế nằm sấp, APRV được sử dụng thay vì thở máy thông thường, ECCO<sub>2</sub>R được sử dụng để hỗ trợ thông khí phổi siêu bảo vệ hoặc hỗ trợ thở tự nhiên, hoặc mở rộng việc sử dụng VV-ECMO ngoài các trường hợp rất nặng ARDS, v.v. [163]. Tất cả những điểm này chắc chắn sẽ được điều tra trong tương lai tiếp theo.

Về liệu pháp bằng thuốc, phân tích lớp tiềm ẩn và xác định các kiểu hình sinh học có vẻ hứa hẹn cho tương lai của ARDS để tìm ra liệu pháp hiệu quả. Một biên giới mới khác là cách tiếp cận omics. Tuy nhiên, vẫn khó áp dụng tại giường bệnh và cần điều tra thêm [164].

Y học cá nhân hóa rất khó thực hiện trong môi trường thực tế. Một số chiến lược cần được xem xét khi thiết kế các thử nghiệm lâm sàng để kiểm tra tính hiệu quả của phương pháp cá nhân hóa. Một số câu hỏi vẫn còn: (1) làm thế nào để lựa chọn bệnh nhân tốt nhất; (2) các thông số đọc có thể được đo nhanh chóng và dễ dàng như thế nào; (3) cách phân bổ bệnh nhân nhận một liệu pháp này thay vì một liệu pháp khác; (4) cách tiếp cận bộ công cụ đánh dấu sinh học nhanh chóng và khả thi; và (4) cách thức thực hiện chăm sóc hành chính.

## 7. Kết luận

Mặc dù đã hơn 50 năm trôi qua kể từ định nghĩa đầu tiên về ARDS và một số thử nghiệm đã được thực hiện nhưng chúng ta vẫn chưa có liệu pháp điều trị bằng thuốc hiệu quả. Tương lai của ARDS trong kỹ nguyên y học chính xác hướng tới việc xác định các đặc điểm có thể điều trị được, từ đó tìm kiếm nguyên nhân, sinh lý học và kiểu hình phụ của ARDS. Các dấu hiệu sinh học và phương pháp tiếp cận đa omics là những chiến lược có khả năng mang lại lợi nhuận cần được nghiên cứu thêm.