

Liệu pháp dịch truyền và H/C nguy ngập hô hấp ARDS

Jisoo Lee, MD*, Keith Corl, MD, ScM,
Mitchell M. Levy, MD, MCCM, FCCP*

Dịch bài: Bs. Diệp Thanh Bình

KEYWORDS

- Acute respiratory distress syndrome • Acute lung injury • Liberal fluid management
- Conservative fluid management • Deresuscitative fluid management
- Phenotypes of acute respiratory distress syndrome
- Hyperinflammatory and hypoinflammatory acute respiratory distress syndrome

Điểm chính.

- Việc quản lý dịch truyền tối ưu cho hội chứng nguy ngập hô hấp cấp (ARDS) vẫn chưa được biết rõ. Có những rủi ro và lợi ích đối với các chiến lược quản lý chất lỏng rộng rãi và thận trọng
- Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng truyền dịch rộng rãi có thể có hại hơn ở bệnh nhân ARDS do làm tăng phù phổi và kéo dài ngày thở máy và thời gian nằm viện ở khoa chăm sóc đặc biệt lâu hơn. Quản lý dịch truyền thận trọng có nguy cơ làm tăng tổn thương cơ quan đích ngoài phổi. Các nghiên cứu cho thấy việc ngăn ngừa quá tải chất lỏng có thể dẫn đến cải thiện kết quả, mặc dù chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng nào cho thấy lợi ích về tỷ lệ tử vong cho đến nay.
- Các kiểu hình khác nhau của ARDS có thể phản ứng khác nhau với việc quản lý dịch truyền. Nghiên cứu gần đây cho thấy rằng hai kiểu hình đáp ứng viêm thấp và đáp ứng viêm mạnh có thể khác nhau về khả năng đáp ứng dịch truyền của chúng và có thể hữu ích trong việc xác định tình trạng dịch tối ưu.
- Sự không đồng nhất của hiệu quả điều trị làm dấy lên lo ngại về việc áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp tại giường bệnh. Các nghiên cứu trong tương lai sẽ hoàn thiện thêm các kiểu hình ARDS và các phản ứng khác nhau của chúng đối với việc quản lý dịch truyền có thể giúp hướng dẫn các chiến lược quản lý dịch truyền tối ưu trong ARDS

GIỚI THIỆU

Hội chứng suy hô hấp cấp tiên triển (ARDS) là một căn bệnh nguy kịch thường gặp ở các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU).¹ ARDS là một hội chứng không đồng nhất đặc trưng bởi phản ứng viêm của phổi trong đáp ứng với quá trình sinh lý bệnh cấp tính.²

Division of Pulmonary, Critical Care & Sleep Medicine, Rhode Island Hospital, 593 Eddy Street, POB Suite 224,

Room 222.1, Providence, RI 02903, USA

* Corresponding author.

E-mail addresses: Jisoo_Lee@brown.edu (J.L.); mitchell_levy@brown.edu (M.M.L.)

Crit Care Clin 37 (2021) 867–875

<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.012>

0749-0704/21/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

criticalcare.theclinics.com

Đáp ứng viêm cấp tính làm tổn thương nội mô vi mạch và biểu mô phế nang của hàng rào phế nang-mao mạch, dẫn đến tăng khả năng thấm thành mạch và sau đó là phù nề. ARDS lần đầu tiên được mô tả vào năm 1967 như tình trạng giảm oxy máu trong bối cảnh các vết mờ ở hai bên phổi trên phim chụp X quang phổi không phải do suy tim. Năm 1994, Hội nghị Đồng thuận Mỹ-Âu (AECC) chính thức xác định ARDS và tổn thương phổi cấp tính (ALI). Vào năm 2012, Định nghĩa Berlin đã định nghĩa lại ARDS bằng cách sử dụng 3 loại (nhẹ, trung bình và nặng) để phân loại bệnh nhân dựa trên mức độ giảm oxy máu của họ. Tỷ lệ mắc ARDS là 5 đến 35 trường hợp trên 100.000 cá nhân hàng năm ở Hoa Kỳ, và tỷ lệ mắc tiếp tục tăng. Tỷ lệ tử vong dao động từ 30% đến 50%, mặc dù có sự thay đổi rộng rãi tùy thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của ARDS và căn nguyên của ARDS.

Sau khi bị tiếp xúc các tác nhân gây bệnh cấp tính như nhiễm trùng huyết, viêm phổi, hút dịch dạ dày hoặc chấn thương nặng, phản ứng viêm không được điều chỉnh dẫn đến tăng tính thấm của nội mô và biểu mô phổi. Quá trình sinh bệnh xảy ra theo 3 giai đoạn tuần tự với các đặc điểm trùng lặp: giai đoạn xuất tiết / viêm cấp tính, giai đoạn tăng sinh và giai đoạn xơ hóa. Trong giai đoạn cấp tính, có tổn thương nội mô và biểu mô của phế nang và mao mạch, đại thực bào phế nang tiết ra các cytokine như interleukin-1, 6, 8 và 10 (IL-1, 6, 8, và 10), và yếu tố hoại tử khối u a (TNF-a). Các protein điều hòa miễn dịch này kích hoạt bạch cầu trung tính để giải phóng các phân tử tiền viêm và kích thích sản xuất chất nền ngoại bào bởi nguyên bào sợi. Tính thấm của hàng rào mao mạch-phế nang tăng lên, dẫn đến sự tích tụ của dịch phù nề giàu protein trong phế nang và mô kẽ. Những tổn thương trong giai đoạn cấp tính này làm giảm độ đàn hồi của phổi và làm tăng bất thường hợp về thông khí / tưới máu (V / Q). Dịch phế nang giàu protein cũng phá vỡ áp lực keo của phổi, làm cho các phế nang dễ bị tổn thương hơn do tăng áp lực thủy tĩnh và phát sinh phù phổi không do tim. Trong giai đoạn tăng sinh, các tế bào phổi loại II tái sản xuất các phế nang; Phù phế nang được giải quyết bằng các kênh vận chuyển natri và clorua tích cực và các kênh nước, và protein được đào thải khỏi các đường khí nhỏ để khôi phục lại cấu trúc và chức năng của phế nang. Một nhóm nhỏ bệnh nhân ARDS sẽ tiến triển đến giai đoạn xơ hóa, được đặc trưng bởi sự tái cấu trúc và chuyển dần thành mô hạt trong phế nang và mô kẽ. Giai đoạn này xảy ra không nhất quán và làm chậm quá trình phục hồi chức năng, và sự hiện diện của xơ hóa có liên quan đến tỷ lệ tử vong tăng lên.

Bài báo này khám phá lịch sử của liệu pháp truyền dịch trong ARDS, tập trung vào các chiến lược quản lý dịch truyền rộng rãi và chiến lược thận trọng. Nó chỉ ra những thách thức và ứng dụng lâm sàng của các tài liệu ARDS phù hợp. Cuối cùng, nó khám phá các thiết kế nghiên cứu mới như phân tích lớp tiềm ẩn (LCA) và trí tuệ nhân tạo để xác định kiểu hình ARDS

Lịch sử của liệu pháp truyền dịch trong ARDS

Chiến lược quản lý dịch truyền tối ưu trong ARDS vẫn chưa được biết. Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng của Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ / Hiệp hội Y học HSTC Châu Âu / Hiệp hội Y học HSTC (ATS / ESICM / SCCM) không đưa ra khuyến nghị cụ thể về quản lý dịch truyền ở bệnh nhân ARDS, và thực hành lâm sàng rất khác nhau. Các chuyên gia đã tranh luận về việc liệu một chiến lược quản lý dịch rộng rãi hay thận trọng có cải thiện kết quả lâm sàng cho bệnh nhân ARDS trong hơn 4 thập kỷ hay không. Quản lý truyền dịch rộng rãi, trước đây là thực hành ls thông thường, không hạn chế việc truyền dịch trong giai đoạn hồi sức. Lập luận lý thuyết cho một chiến lược quản lý dịch truyền rộng rãi là nó có thể làm tăng thể tích nhất bóp và do đó cải thiện sự tưới máu cơ quan cuối và cung cấp oxy mô

Mô hình thực hành này phổ biến trước đây cho đến những năm 1990 người ta xác nhận rằng dịch truyền có thể làm trầm trọng thêm tình trạng giảm oxy máu trong ARDS. Các tập huấn hồi sức dịch rộng rãi do bác sĩ lâm sàng hướng dẫn trong thời kỳ đó gây khó khăn trong việc định lượng lượng dịch truyền tĩnh mạch thường quy. Dữ liệu từ nghiên cứu ARDS trước đây cung cấp một cửa sổ cho các kiểu mẫu thực hành trong quá khứ. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng năm 1987 (RCT) trên các bệnh nhân ARDS cho phép bác sĩ thực hành thay đổi trong thực hành hồi sức /sau hồi sức (deresuscitative) quan sát sự cân bằng dịch truyền trong 14 ngày dao động từ 5 L đến 20 L. Năm 2000 so sánh thông khí với thể tích lưu thông thấp so với thể tích lưu thông truyền thống đối với Tổn thương phổi cấp tính và Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARMA) và các thử nghiệm PEEP cao so với PEEP thấp hơn ở bệnh nhân ARDS năm 2004 (ALVEOLI) quan sát cân bằng dịch vừa phải 4 L và 6 L vào ngày thứ 4, tương ứng.

Ngay từ cuối những năm 1980, dữ liệu quan sát đã chứng minh mối liên quan giữa chiến lược truyền dịch rộng rãi và kết quả lâm sàng tồi tệ hơn trong ARDS. Trong 1 nghiên cứu, cân bằng dịch tích lũy thấp hơn và xu hướng cân bằng dịch âm trên trọng lượng cơ thể trong thời gian nhập viện có liên quan đến việc cải thiện khả năng sống sót. Một nghiên cứu quan sát tiếp theo cho thấy giảm 25% áp lực mao mạch phổi hít (PCWP) ở bệnh nhân ARDS trong thời gian họ nằm tại ICU có liên quan đến giảm tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, bản chất quan sát của các nghiên cứu này hạn chế khả năng đưa ra bất kỳ tuyên bố nào về nguyên nhân. PCWP cao hơn hoặc cân bằng dịch dương có thể là dấu hiệu của mức độ nghiêm trọng của bệnh và làm nhiễu dữ liệu ban đầu. Nghiên cứu RCT năm 1992 trên 101 bệnh nhân nặng được đặt cathete động mạch phổi đến nhóm nước ngoài mạch phổi (EVLW) và nhóm áp lực mao mạch phổi hít (WP) và xem xét tác động của việc hạn chế chất lỏng và lợi niệu đối với việc phân giải EVLW và số ngày thở máy và nằm khoa ICU. Mặc dù bị bỏ rơi đáng kể bởi bao gồm cả bệnh nhân suy tim sung huyết, việc hạn chế dịch và lợi niệu có liên quan đến cân bằng dịch dương thấp hơn và ít ngày thở máy và nằm ICU hơn. Những nghiên cứu này, mặc dù bị suy yếu bởi kiểu thiết kế quan sát của chúng và có thể bị nhầm lẫn bởi mức độ nghiêm trọng, cho thấy rằng cân bằng dịch dương cao hơn có liên quan đến kết quả lâm sàng tồi tệ hơn trong ARDS.

Quản lý dịch truyền thận trọng: một mô hình thay đổi

So với chiến lược quản lý chất lỏng rộng rãi, chiến lược thận trọng hạn chế truyền dịch trong giai đoạn hồi sức và áp dụng các phương pháp điều trị để giảm tổng cân bằng dịch cơ thể trong giai đoạn sau hồi sức (deresuscitative phase). Chiến lược này tìm cách làm giảm sự bất tương hợp thông khí / tưới máu ở phổi bằng cách hạn chế phù phổi nhưng có thể gây nguy cơ và tổn thương cơ quan đích do giảm tưới máu tim.

Có rất ít dữ liệu kiểm tra mối liên quan của chiến lược hồi sức truyền dịch tĩnh mạch rộng rãi hoặc thận trọng và sự tiến triển của ARDS. Một nghiên cứu thuần tập nhỏ trên 296 bệnh nhân nhiễm trùng, trong đó 25% phát triển ARDS trong vòng 72 giờ, cho thấy không có mối liên quan giữa lượng dịch truyền tĩnh mạch hồi sức được truyền trong 24 giờ đầu và sự tiến triển của ARDS. Những phát hiện này bị hạn chế bởi sự khác biệt nhỏ về thể tích dịch hồi sức giữa các nhóm nghiên cứu (5,5 so với 4,7 L) và cỡ mẫu hạn chế của nghiên cứu. Một nghiên cứu quan sát trên 879 bệnh nhân được cắt bỏ phổi chọn lọc cho thấy cân bằng dịch dương là một yếu tố nguy cơ độc lập phát triển ARDS. Một nghiên cứu trên 1366 bệnh nhân ICU thở máy, trong đó 152 bệnh nhân phát triển ARDS sau khi đặt nội khí quản, cho thấy cân bằng dịch dương tính là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự tiến triển của ARDS. Ngoài ra, một nghiên cứu bệnh chứng trên 414 bệnh nhân mắc ARDS mắc phải tại bệnh viện phù hợp với đối chứng không ARDS được đặt nội khí quản cho thấy cân bằng dịch tích lũy lớn hơn (7,3 so với 3,6 L) là một yếu tố trong điều trị có thể điều chỉnh được, làm tăng nguy cơ phát triển ARDS.

Hồi sức dịch tĩnh thể rộng rãi hoặc dùng co mạch sớm trong thử nghiệm nhằm trùng huyết (CLOVERS) được tài trợ bởi Viện Tim, Phổi và Máu Quốc gia hiện đang thu nhận các bệnh nhân sốc nhiễm trùng và phân ngẫu nhiên họ vào một chiến lược truyền dịch tĩnh mạch thận trọng sử dụng thuốc vận mạch để đạt được huyết áp mục tiêu so với chiến lược hồi sức truyền dịch bằng đường tĩnh mạch rộng rãi trong 24 giờ chăm sóc đầu tiên. Điểm kết thúc chính là tỷ lệ tử vong trong 28 ngày. Thử nghiệm CLOVERS tìm kiếm 2320 người tham gia và sẽ theo dõi sự phát triển của ARDS trong 7 ngày đầu tiên. Phân tích kết quả sơ cấp và dự đoán thứ cấp của những người tham gia CLOVERS phát triển ARDS và mối quan hệ của họ với dịch truyền tĩnh mạch có thể sẽ cung cấp dữ liệu nhân quả mạnh nhất có sẵn trong giai đoạn hồi sức.

Một số RCT đã so sánh chiến lược dịch bảo tồn hoặc khử dịch sau hồi sức với chiến lược truyền dịch rộng rãi trên bệnh nhân nhiễm trùng và / hoặc ARDS. Những thử nghiệm này, với 1 ngoại lệ, Thử nghiệm the Network Fluid and Catheters Treatment Trial (FACTT), nói chung là những thử nghiệm chứng minh bằng chứng về khái niệm nhỏ hơn. Họ đã sử dụng các biến thể của chiến lược hồi sức dịch thận trọng / khử dịch sau hồi sức mà vừa sử dụng và không sử dụng cathete phổi để hướng dẫn loại bỏ dịch và phát hiện ra những kết quả hỗn hợp. Trong một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp các dấu hiệu này, chiến lược truyền dịch thận trọng/ khử dịch sau hồi sức không cho thấy lợi ích về tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, chiến lược truyền dịch thận trọng / khử dịch sau hồi sức liên quan đến việc tăng số ngày không thở máy và thời gian nằm ICU ngắn hơn. Hiệu quả điều trị kết hợp của phương pháp hồi sức dịch thận trọng và khử dịch sau hồi sức bị ảnh hưởng nặng nề bởi việc đưa vào thử nghiệm FACTT, chiếm khoảng 50% số người tham gia. Các RCT chứng minh bằng chứng về khái niệm nhỏ khác so sánh việc sử dụng albumin và furosemide so với giả dược hoặc chỉ furosemide gợi ý rằng việc sử dụng albumin và furosemide cũng có thể làm tăng số ngày không thở máy.

Thử nghiệm xác định kiểm tra tác dụng của chiến lược truyền dịch thận trọng trong ARDS là Thử nghiệm 2006 ARDS Network Fluid and Catheters Treatment Trial. FACTT đã thu nhận 1000 người tham gia ARDS trong hơn 40 giờ sau khi nhập viện ICU và loại trừ những bệnh nhân đang bị sốc. Thử nghiệm đã chọn ngẫu nhiên những người tham gia vào chiến lược truyền dịch thận trọng so với truyền dịch rộng bằng cách sử dụng một quy trình nghiêm ngặt gồm bài niệu tĩnh trọng, thuốc vận mạch và / hoặc thuốc trợ tim dựa trên các biên độ khác nhau của áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) và áp lực động mạch phổi bất (PAOP). Bài niệu được tạm hoãn trong 12 giờ nếu bệnh nhân có bằng chứng sốc và được dùng thuốc vận mạch và / hoặc truyền dịch. Vào ngày thứ 7, thử nghiệm tạo ra sự khác biệt lớn về cân bằng dịch tích lũy giữa nhóm hồi sức dịch thận trọng và hồi sức dịch rộng (-136 ± 491 mL so với 6992 ± 502 mL; $P < 0,001$). Cân bằng dịch tích lũy hàng ngày ở nhóm truyền dịch rộng tương tự với các thử nghiệm ARDS đương thời trước đó (4 L và 6 L vào ngày 4 tương ứng thử nghiệm ARMA và ALVEOLI) và phù hợp với chăm sóc thông thường vào thời điểm đó. Không có sự khác biệt về kết quả chính ở tỷ lệ tử vong trong 60 ngày ở các nhóm này (25% trong chiến lược thận trọng so với 28% trong chiến lược truyền dịch rộng, $P5,30$). Tuy nhiên, nhóm chiến lược dịch thận trọng 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 nằm ICU cao hơn so với nhóm chiến lược dịch rộng. Mặc dù chiến lược dịch thận trọng /khử dịch tích cực sau hồi sức, nhắm mục tiêu CVP dưới 4 mm Hg và PAOP dưới 8 mm Hg, không có sự gia tăng suy tạng giữa nhóm truyền dịch thận trọng và truyền dịch rộng của nghiên cứu. Hơn nữa, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ bệnh nhân phải điều trị thay thế thận (10% ở nhóm thận trọng so với 14% ở nhóm dịch rộng, $P5,06$) hoặc số ngày trung bình có hỗ trợ thận. Những phát hiện này cho thấy rằng thái độ tích cực sau hồi sức (active deresuscitation) có thể giảm thiểu tổn thương phổi liên quan đến dịch truyền dư thừa mà không ảnh hưởng đến tưới máu tạng.

Trong protocol của nghiên cứu FACTT, việc loại bỏ dịch tích cực được hoãn khi bệnh nhân đăng ký bị sốc vì bất kỳ lý do gì. Khi các kết quả được phân tích sâu hơn để so sánh tác động của các chiến lược truyền dịch rộng và truyền dịch thận trọng ở bệnh nhân sốc ban đầu so với bệnh nhân không sốc, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện trong 60 ngày ở nhóm thận trọng

thấp hơn so với nhóm dịch rộng ở bệnh nhân không bị sốc (19% so với 24%), nhưng cao hơn ở nhánh truyền dịch thận trọng so với nhánh truyền dịch rộng ở bệnh nhân sốc (39% so với 37%). Tuy nhiên, một cuộc kiểm tra về sự tương tác của sốc ban đầu và hiệu quả điều trị của liệu pháp truyền dịch không có ý nghĩa đối với những kết cục này.

Kể từ nghiên cứu mang tính bước ngoặt này, quản lý truyền dịch trong ARDS đã trải qua một sự thay đổi mô hình rõ ràng từ chiến lược truyền dịch rộng rãi sang truyền dịch thận trọng / khử dịch tích cực sau hồi sức giữa các bác sĩ lâm sàng trong quản lý bệnh nhân nặng ARDS. Tuy nhiên, nhiều lo ngại về việc sử dụng chiến lược truyền dịch thận trọng / khử dịch sau hồi sức vẫn còn. Điều quan trọng cần lưu ý là sự thay đổi mô hình này xảy ra phần lớn chỉ ở thử nghiệm duy nhất này. Mặc dù FACTT gợi ý rằng một chiến lược dịch thận trọng có thể giải phóng bệnh nhân khỏi máy thở sớm hơn mà không có bằng chứng về tác hại, nhưng ứng dụng lâm sàng của chiến lược dịch thận trọng / khử dịch sau hồi sức đối với bệnh nhân ARDS bị sốc vẫn chưa được biết đến. Ngoài ra, kết quả phụ của FACTT chưa được chứng thực tiền cứu trong RCT đánh giá chiến lược dịch thận trọng / khử dịch sau hồi sức với những ngày không thở máy là kết quả chính. Các thử nghiệm tiền cứu tiếp theo không cho thấy lợi ích từ vong của chiến lược thận trọng / khử dịch sau hồi sức, mặc dù hầu hết các thử nghiệm này bị giới hạn bởi kích thước mẫu nhỏ. Điều quan trọng, và có lẽ do thiếu cơ sở bằng chứng mạnh mẽ, hầu hết các hướng dẫn về quản lý ARDS (ATS / ESICM / SCCM) không khuyến nghị các chiến lược quản lý dịch cụ thể và Hiệp hội lồng ngực Anh (BTS) và Hiệp hội Chăm sóc Hô hấp Nhật Bản Y học và Hiệp hội Y học Chăm sóc Chuyên sâu Nhật Bản (JSRCM / JSICM) đưa ra các khuyến nghị yếu đối với chiến lược dịch thận trọng. Sự mâu thuẫn trong các hướng dẫn này nhấn mạnh sự cần thiết phải điều tra thêm, bao gồm cả sự cần thiết của việc xác định các nhóm phụ bệnh nhân ARDS có các phản ứng khác nhau với truyền dịch

Sự không đồng nhất trong hiệu quả điều trị và các kiểu hình của hội chứng nguy ngập hô hấp

Một trong những thách thức lớn nhất mà nghiên cứu ARDS phải đối mặt, cũng như nhiều chủ

đề khác trong hồi sức tích cực, là tính không đồng nhất và phức tạp của các bệnh được nghiên cứu. Ngay cả một RCT được tiến hành nghiêm ngặt cũng có thể tạo ra các kết cục không trả lời chính xác các câu hỏi lâm sàng vì sự không đồng nhất của các cá thể đăng ký tham gia nghiên cứu. Điều quan trọng là phải hiểu rằng kết cục chính của bất kỳ nghiên cứu nào là ước tính hiệu quả trung bình trên dân số nghiên cứu được đăng ký. Tác động có lợi hoặc có hại đối với các phân nhóm cụ thể từ can thiệp có thể được che giấu trong cùng một RCT. Việc xác định kiểu hình của bệnh nhân có thể cải thiện sự hiểu biết về các hội chứng bệnh lý và cho phép phát triển phương pháp tiếp cận dựa trên độ chính xác để thiết kế thử nghiệm lâm sàng. Một tập hợp bệnh nhân không đồng nhất bao gồm ARDS có thể được phân nhóm theo nhiều cách. Ví dụ về kiểu hình ARDS bao gồm độ nặng của tình trạng thiếu oxy, các yếu tố nguy cơ dẫn đến (ví dụ: nhiễm trùng huyết, chấn thương, viêm tụy hoặc truyền máu), tổn thương phổi trực tiếp hoặc gián tiếp, thời điểm khởi phát (ít hơn hoặc hơn 48 giờ kể từ khi nhập viện), hình ảnh chụp X quang, kiểu gen, dấu ấn sinh học, và tăng phản ứng viêm so với không hoặc giảm phản ứng viêm. Việc xác định các kiểu hình như vậy và đánh giá hiệu quả điều trị ở các kiểu hình cụ thể có khả năng dẫn đến các kết quả có ý nghĩa và có thể áp dụng trên lâm sàng. Điều này được chứng minh bằng thử nghiệm Tư thế nằm sấp trong thử nghiệm Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (PROSEVA), trong đó các nhà nghiên cứu đã chứng minh rằng việc nằm sấp làm giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân thiếu oxy nghiêm trọng có tỷ lệ PaO_2 / FiO_2 dưới 150 mm Hg.

Phân tích lớp tiềm ẩn LCA là một dạng mô hình hóa hỗn hợp sử dụng dữ liệu có sẵn để xác định các nhóm con không được đo lường hoặc tiềm ẩn trong một tập hợp không đồng nhất. LCA cố gắng xác định số lượng nhóm con tối ưu phù hợp nhất với một tập hợp. Hai kiểu hình riêng biệt của ARDS đã được xác định bằng cách sử dụng phân tích lớp tiềm ẩn, đó là giảm đáp ứng viêm và tăng đáp ứng viêm. Các kiểu hình giảm viêm và tăng nhiệt được rút ra trong một phân tích thứ cấp từ 2 RCT lớn về ARDS (ARMA và ALVEOLI) và cho thấy các hiệu quả điều trị khác nhau trên tỷ lệ tử vong, số ngày không thở máy và số ngày không suy tạng khi áp dụng các chiến lược thông khí khác nhau. Nổi tiếng và các đồng nghiệp đã sử dụng FACTT và LCA để đánh giá kết cục tử vong của chiến lược truyền dịch thận trọng so với truyền dịch rộng rãi giữa các kiểu hình con

Phân tích thứ cấp đã được sửa đổi của họ trong nguyên cứu thuần tập FACTT cho thấy rằng nhóm tăng phản ứng viêm có tỷ lệ tử vong trong 60 và 90 ngày cao hơn và số ngày không thở máy ít hơn khi so sánh với nhóm phản ứng viêm thấp. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong trong 60 ngày giữa các chiến lược truyền dịch thận trọng và truyền dịch rộng trong mỗi nhóm. Dữ liệu của họ cho thấy hầu hết bệnh nhân ARDS được phân loại là kiểu hình phụ viêm thấp (73%) so với kiểu hình phụ tăng viêm (23%); tuy nhiên, mô hình hơn 30 yếu tố của họ bao gồm các dấu ấn sinh học mới làm cho việc nhận định các kiểu hình này trên lâm sàng hiện không khả thi. Công việc tiếp theo là khám phá một mô hình 3 biến số phức tạp hơn bao gồm IL-8, bicarbonate và protein C để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tích hợp lâm sàng trong việc xác định kiểu hình phụ. Với sự chiếm ưu thế của bệnh nhân ARDS thuộc kiểu hình phụ có viêm thấp và cho đến khi việc phân loại trở nên khả thi về mặt lâm sàng, các nhà lâm sàng sẽ tiếp tục quản lý bệnh nhân ARDS bằng bài niệu và cố gắng đạt được cân bằng dịch cân bằng hoặc âm tính.

Y học dựa trên độ chính xác là điều trị tương lai của ARDS

Các thử nghiệm lâm sàng thường đòi hỏi đầu tư đáng kể về thời gian và tiền bạc để hoàn thành. Điều quan trọng cho các thử nghiệm có nguồn đầu tư có sẵn và thời gian có hạn là tối đa hóa xác suất phát hiện các hiệu quả điều trị có ý nghĩa lâm sàng. Người ta có thể thực hiện điều này bằng cách xác định các kiểu phụ liên quan và sau đó nhắm mục tiêu điều trị cho các nhóm bệnh nhân cụ thể có nhiều khả năng được hưởng lợi nhất. Thiết kế nghiên cứu mạnh mẽ trong các lĩnh vực gen, protein và chuyển hóa được dành riêng để xác định các dấu ấn sinh học và xác định các kiểu hình sinh học. Ngoài ra, trí tuệ nhân tạo có tiềm năng xác định và nghiên cứu các kiểu hình khác nhau của ARDS thông qua các phương pháp thuật toán không giám sát có thể phát hiện ra các mối liên quan trong dữ liệu không trực tiếp nghiên cứu. Sự phát triển không ngừng của các kiểu hình ARDS và việc sử dụng trí tuệ nhân tạo và nền tảng thử nghiệm thích ứng hứa hẹn rất nhiều cho tương lai của thiết kế thử nghiệm lâm sàng nâng cao. Điều này sẽ cho phép đánh giá các liệu pháp nhằm trúng đích trong ARDS và hiểu thêm về cách tốt nhất khi sử dụng dịch truyền tĩnh mạch để điều trị bệnh nhân ARDS.

Các điểm chính trên điều trị lâm sàng:

- Quản lý dịch truyền là một thành phần quan trọng trong điều trị bệnh nhân nặng; tuy nhiên, việc quản lý dịch truyền tối ưu trong ARDS vẫn chưa được biết.
- Mặc dù không có triển vọng, các RCT đã cho thấy lợi ích về tỷ lệ tử vong, người ta gợi ý rằng quản lý dịch thận trọng có cải thiện kết cục liên quan đến thời gian nằm ICU và số ngày thở máy.
- Các nghiên cứu xa hơn hướng đến các đáp ứng khác nhau trong quản lý dịch truyền ở các kiểu hình ARDS sẽ giúp hướng dẫn quản lý dịch truyền để có kết quả tối ưu.

DISCLOSURE

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Eworuke E, Major JM, Gilbert McClain LI. National incidence rates for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006-2014). *J Crit Care* 2018;47:192-7.
2. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):18.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2(7511):319-23.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):818-24.
5. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-33.
6. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016;22(1):1-6.
7. Máca J, Jor O, Holub M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir Care* 2017;62(1):113-22.
8. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40(1):31-9.
9. Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. *Expert Rev Respir Med* 2018;12(12):1021-9.
10. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1334-49.
11. Frank JA, Wray CM, McAuley DF, et al. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291(6):L1191-8.
12. Martin C, Papazian L, Payan MJ, et al. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest* 1995;107(1):196-200.
13. Hyers TM. ARDS: the therapeutic dilemma. *Chest* 1990;97(5):1025.
14. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991;100(4): 1068-75.
15. Hudson LD. Fluid management strategy in acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(5):988-9 [published correction appears in *Am Rev Respir Dis* 1992 Aug;146(2):540] [published correction appears in *Am Rev Respir Dis* 1992 Sep;146(3):808].
16. Schuster DP. The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1993;1(4):478-88.
17. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(4):924-9.
18. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
19. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(4):327-36.

20. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, et al. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990;97(5):1176–80.
21. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(5):990–8.
22. Chang DW, Huynh R, Sandoval E, et al. Volume of fluids administered during resuscitation for severe sepsis and septic shock and the development of the acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2014;29(6):1011–5.
23. Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003;97(6):1558–65.
24. Jia X, Malhotra A, Saeed M, et al. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for > 48 h. *Chest* 2008;133(4):853–61.
25. Ahmed AH, Litell JM, Malinchoc M, et al. The role of potentially preventable hospital exposures in the development of acute respiratory distress syndrome: a population-based study. *Crit Care Med* 2014;42(1):31–9.
26. Self WH, Semler MW, Bellomo R, et al. Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: rationale for a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2018;72(4):457–66.
27. Hu W, Lin CW, Liu BW, et al. Extravascular lung water and pulmonary arterial wedge pressure for fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Multidiscip Respir Med* 2014;9(1):3.
28. Wang L, Long X, Lv M. Effect of different liquid management strategies on the prognosis of acute respiratory distress syndrome. *J Dalian Med Univ* 2014;36: 140–3.
29. Zhang Z, Ni H, Qian Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015;41(3):444–51.
30. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017;43(2):155–70.
31. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002;30(10):2175–82.
32. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(8):1681–7.
33. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(24):2564–75.
34. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, et al. Official executive summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(1):115–9.
35. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res* 2019;6(1):e000420.
36. Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017;5:50.

37. Iwashyna TJ, Burke JF, Sussman JB, et al. Implications of heterogeneity of treatment effect for reporting and analysis of randomized trials in critical care. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(9):1045–51.
38. Reilly JP, Calfee CS, Christie JD. Acute respiratory distress syndrome phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40(1):19–30.
39. Guérin C, Reigner J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159–68.
40. Kongsted A, Nielsen AM. Latent class analysis in health research. *J Physiother* 2017;63(1):55–8.
41. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2(8):611–20.
42. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(3):331–8 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec 15;198(12):1590] [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep 1;200(5):649].
43. Bos LD, Schouten LR, van Vught LA, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax* 2017;72(10):876–83.
44. Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, et al. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med* 2018;44(11):1859–69.
45. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(9):691–8.
46. Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020; 8(3):247–57.
47. Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med* 2017;5(6):524–34.
48. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med* 2014;20(4):195–203.
49. Ahmed MU, Saaem I, Wu PC, et al. Personalized diagnostics and biosensors: a review of the biology and technology needed for personalized medicine. *Crit Rev Biotechnol* 2014;34(2):180–96.
50. Hendrickson CM, Matthay MA. Endothelial biomarkers in human sepsis: pathogenesis and prognosis for ARDS. *Pulm Circ* 2018;8(2). 2045894018769876.
51. Sinha P, Churpek MM, Calfee CS. Machine learning classifier models can identify acute respiratory distress syndrome phenotypes using readily available clinical data. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(7):996–1004.