

## 중환자치료의 진화하는 기술들(Evolving technologies in critical care)

한림대학교 의과대학 내과학교실

박 성 훈

### 중환자실에서 시도되는 new interventions

#### 1. 패혈증 환자에서의 polymyxin B hemoperfusion

Polymyxin B immobilized fiber cartridge (PMX-DHP)는 1990년대 초반에 일본에서 개발된 것으로 현재 일본과 일부 유럽 국가에서 인정을 받아 중환자 치료에 이용되고 있다(Fig. 1) [1]. 내독소(endotoxin or lipopolysaccharide [LPS])가 그람 음성균 패혈증의 중요 원인이 되는데 PMX-DHP는 이런 내독소를 제거해 주는 기전을 가지고 있고, 내독소의 활성화 정도를 측정하는 endotoxin activity assay (EAA)가 개발된 이후 PMX-DHP를 이용한 연구가 더 활발해 졌다. Polymyxin은 원래 내독소에 대해 친화력을 가지고 있지만 정맥 주사 시에 신독성 및 뇌신경독성의 합병증이 발생할 수 있다. 하지만 PMX-DHP는 표면적이 매우 넓고, 내독소와는 두 가지 방법으로 bond를 형성할 수 있어 많게는 내독소의 90%까지 제거할 수 있다고 한다[2]. 뿐만 아니라, 염증 세포 제거가 가능하여 여기서 나오는 TNF- $\alpha$ 와 IL-6의 농도도 감소시킬 수 있으며, 세포자멸과 관련된 여러 요소들도 감소시킬 수 있는 것으로 보고되었다. 특히 패혈증 초기 3일 동안에 내독소의 농도가 가장 높게 유지될 뿐만 아니라 fluctuation을 보이는데 이는 사망률과 관련성이 높다는 연구 결과들이 있다. 따라서 패혈증 초기에 이 PMX-DHP를 이용하면 내독소의 농도 증가와 fluctuation을 막을 수 있다는 이론적 근거도 있다[3].



1998년에 시행된 첫 다기관 연구에서는 대조군에 비해 치료군의 14일 사망률이 18% 감소하였고[4], 최근 보고된 Zhou 등[5]의 메타분석에서는 hemofiltration, PXM-DHP, plasma exchange를 종합하여 분석한 결과 사망률 감소가 있었는데(50.1% vs. 35.7%), 대부분이 PMX-DHP의 결과 때문인 것으로 보고하였다. Cruz 등[6]에 의한 메타분석에서는 978명의 환자 코호트를 분석한 결과 ① 혈액학적 지표, ② 산소화(P/F ratio), ③ 사망률의 의미 있는 호전이 있었다.

2009년 JAMA에 보고된 EUPHAS 연구 결과를 보면 눈가림 연구는 아니었으나 복부감염에 의한 패혈증 환자 64명이 포함되었고, 결과에서는 혈액학적 지표와 장기부전에서 큰 호전을 보였고, 사망률에서도 의미 있는 감소를 보였다(32% vs. 53%) [7]. 비록 최근에 프랑스에서 시행된 ABDO-MIX 연구에서는 생존율의 차이를 보이지 않았으나 open label 연구였고, cartridge에 대한 기술적인 문제들이 제기되었다는 단점이 있다[8]. 현재 prospective web-based registry 연구인 EUPHAS2 연구와[9] 미국과 캐나다의 50개 ICU가 참여한 무작위 대조군 연구인 EUPHRATES 연구가 진행 중에 있다. 이들 연구가 나오면 좀더 확실한 근거를 가질 수 있을 것으로 예상된다.

최근 IPF 급성악화를 보이는 호흡기 환자에게도 PMX-DHP를 적용한 연구들이 있다. 이러한 환자에서는 내독소의 농도는 정상 범위이지만, 여러 가지의 증가되어 있는 cytokines 농도를 감소시켰다[10]. 최근에 Abe 등[11]에 의한 연구에서는 PMX-DHP를 6시간씩 시행한 결과 산소화의 호전을 보였다는 결과를 보여주기도 했다. 따라서 연구자들은 내독소 제거 이외의 다른 기전에 의해 산소화의 호전을 가져올 수 있을 것으로 예상하고 있고, 기존의 2시간 보다는 더 긴 시간 동안 시행하는 것이 효과가 더 좋을 수 있다는 기대를 하고 있다.

## 2. Massive pulmonary embolism 환자에서의 ECMO 치료

미국심장학회와 유럽심장학회에서는 massive PE를 ‘15분 이상 지속되거나 vasopressor 치료가 필요한 저혈압(SBP < 90 mmHg or a systolic pressure drop > 14 mmHg)이 동반된 폐색전증’으로 정의하고 있고[12,13], 저혈압이나 심정지가 발생한 경우 90일 사망률이 52% 정도 된다[14]. 이러한 massive PE의 치료에는 수술적 색전제제거술(surgical embolectomy), 혈전용해제(thrombolysis), 카테터를 이용한 치료(catheter-directed therapy)의 세 가지가 있다. 1961년에 massive PE 환자에게 처음으로 ECMO가 이용되었으나, 최근 20년 동안 ECMO는 혈액학적 안정을 가져오면서 확정적 치료(definitive treatment)를 시행할 수 있게 하는 매우 중요한 치료법으로 자리잡고 있는 듯하다.

아직 massive PE 환자에서 ECMO의 유용성을 분석한 무작위 대조군 연구는 없는 상황이지만, 최근에 발표된 78명의 환자에 대한 systemic review 논문을 보면, 평균 ECMO 기간은 4.5일, ICU 기간은 19일이었고, 확정적 치료로는 혈전용해제가 46.9%, 수술적 요법이 26.0%, 카테터를 이용한 색전제제거술이 28.8% 에서 시행되었다[15]. 이 들 세 가지 치료법 모두 사망률과는 관련성이 없었다. ECMO cannulation 방법에서는 88%에서 veno-arterial ECMO (VA ECMO)가 시행되었다. 흥미로운 결과는 출혈의 합병증을 보인 환자 중 75%가 혈전용해제 치료를 받았던 환자였고, 확정적인 치료 없이 ECMO 단독으로 유지한 환자 16명은 모두 생존하였다는 점이다. 전체 생존율은 70.1%였고, 특히, 심장마사지(CPR) 시행하면서 ECMO를 넣은 경우가 55.1%였는데 이중 51.2%가 생존하였다. 하지만 ECMO를 시행하지 않은 이전의 연구에서 사망률이 최대 75%였다는 점을 고려한다면[16], massive PE 환자에서 ECMO를 이용한 CPR 도 생존율을 높일 수 있는 하나의 방법임을 알 수 있다.

Massive PE 환자 치료에서 ECMO는 동시에 사용하는 항응고제에 의해 clot 형성이 억제되면서 저절로 녹을 수 있고, oxygenator에 clot이 trapping될 수 있다는 장점이 있다. 또한 factor V Leiden, anti-phospholipid syndrome, malignancy와 같은 기저 질환이 없다면, 초기 5일 정도에 혈전의 autolysis가 발생하여 우심실 기능이 회복될 수 있다고 알려져 있다. 이러한 점을 고려한다면 massive PE 환자에서 ECMO 치료는 초기에 혈액학적 안정을 유지할 수 있는 매우 유용한 방법

이 될 수 있음을 알 수 있다[17]. 특히 ECMO 치료가 CPR 상황에서 사망률이 높지만 다른 원인에 의한 심정지 보다는 생존율이 높을 것으로 예상되고, 신경학적 예후도 좋을 것으로 예상하고 있다[15].

추가로 ECMO와 pulmonary embolism에 관한 연구들을 조사해 보면 임신부에서 발생한 PE에서의 ECMO 관련 자료를 자주 접할 수 있다. 최근에 보고된 67명에 대한 systemic review를 보면 49명에서 VV ECMO가 시행되었고, 나머지에서 VA ECMO가 시행되었다(생존율이 각각 80%와 70%) [18]. ACCP guidelines에 의하면 혈액학적으로 불안정한 PE인 경우 혈전용해제를 사용하도록 권장하고 있지만, 임신부에서의 자료는 매우 부족하다[19]. 특히 임신부에서는 혈전용해제 사용과 관련하여 비임신부에 비해 출혈의 위험성이 더 증가하고, teratogenic effect로부터 안전하다는 보장이 없다. 최근 Bataillard 등은 임신부 2명에서 ECMO와 heparin 치료만으로 성공한 massive PE의 예를 보고하였다[20].

결과적으로, 아직은 근거가 부족하지만, massive PE로 인해 혈액학적 불안정이나 심정지가 발생한 경우, 처음부터 혈전용해제나 수술적 치료로 접근하기 보다는 우선 ECMO를 이용하여 혈액학적 안정을 유지한 후 방사선 검사로 추적관찰하거나 추가적인 확정적 치료를 결정하는 것도 좋은 방법이 될 것으로 판단된다.

## New updates in mechanical ventilator

### 1. Trials to decrease VILI

2013년 IMPROVE 연구 그룹에서는 복부 수술을 받는 환자에서 수술 도중에도 인공호흡기의 high-tidal volume에 의해 VILI가 발생할 수 있음을 보고하였다[21]. 하지만 2014년 Lancet에 발표된 PROVHILO (Protective Ventilation Using High versus Low PEEP) 연구에서는 수술 중 high PEEP (12 cmH<sub>2</sub>O) 과 low PEEP (= or < 2 cmH<sub>2</sub>O) 사용이 수술 후 폐합병증 발생에는 의미 있는 영향이 없었다고 발표하였고[22], 이는 기존의 higher versus lower PEEP 비교 연구 결과와 비슷한 결과라 할 수 있다. 결국 환자마다 PEEP에 반응하는 정도가 상당히 다르기 때문이라고 할 수 있는데, 기존의 LOVS 연구와 ExPress 연구를 합쳐서 같이 분석한 Goligher 등의 연구에서는 PEEP 증량에 따라 산소농도가 증가하는 환자에서 사

망물이 낮았다는 결과를 보여주었다[23].

산소화의 호전 자체가 사망률의 차이를 설명하기는 어렵지만 PEEP에 의해 산소 농도가 호전된다는 것은 lung recruitment가 잘 되고, 폐포에 걸리는 stress가 좀 더 좋은 방향으로 변한다는 것을 뜻한다고 할 수 있다. 어떤 환자에게는 PEEP이 허탈된 폐포를 동원하고 폐 환기에서 동질성(homogeneity)을 좀 더 유지시킬 수 있는데, 폐환기의 부분적인 inhomogeneity는 폐포의 stress를 증가시키고, VILI를 악화시킬 수 있으며, 이런 heterogeneity는 ARDS의 중증도 및 예후에 연관이 될 수 있다[24,25].

## 2. Mode of mechanical ventilation

인공호흡기의 구동 방식에서 어떤 mode가 더 좋은가에 대해서는 증명된 바가 없지만 최근 ALI/ARDS 환자를 대상으로 PCV와 VCV를 비교한 메타 분석에서는 PCV가 낮은 ICU 사망률과 관련이 있다고 보고를 하였다. 하지만 포함된 연구마다 효과가 크게 달라 이 메타분석의 질(grade)은 높지 않다[26].

2013년도에 캐나다 중환자 그룹과 OSCAR 연구 그룹에서 발표한 high frequency oscillatory ventilation (HFOV)에 관한 연구 결과를 보면 두 연구 모두에서 HFOV는 ARDS 환자에서는 큰 효과가 없음을 보여주었다[27,28].

인공호흡기 방식에서 새로운 방식으로 흥미를 얻고 있는 방식이 neutrally adjusted ventilator assist (NAVA)와 proportional assist ventilation (PAV)이다. 이들은 close-loop ventilation 방식으로 환자로부터 오는 feedback을 이용해 환자의 work of breathing을 줄이는 방향으로 계속 조절을 해나간다[29]. 특히 NAVA는 trigger 양식이 횡경막의 electromyogram을 이용한 neural sensing 방법이다. PAV와 NAVA 두 방식 모두 환자와 인공호흡기 사이의 synchrony를 최대한 하게 하여 WOB을 줄일 수 있고, 환자 흡기 노력을 어느 정도 살려두기 때문에 그만큼 'disuse atrophy'의 위험성도 줄일 수 있다는 장점이 있다. 즉, 일반적인 인공호흡기 방식에서는 환자의 흡기 노력이 정상보다 크게 못 미치는 경우가 많지만, PAV와 NAVA에서는 환자 자신의 흡기 능력을 어느 정도 유지시킬 수 있고, 특히 NAVA는 PSV에 비하여 횡경막의 움직임과 힘을 좀 더 잘 유지시킬 수 있다는 논문도 발표되었다[30,31].

자발 호흡이 많을수록 산소화가 호전되고, 환기가 좀 더 동질적으로 이루어지며, 염증성 사이토카인의 농도가 준다

는 연구가 있다[32]. 하지만 Yoshida 등[33]의 연구에서처럼 상당히 진행된 ARDS에서는 자발 호흡이 오히려 폐손상을 더 광범위하게 만들 수 있다는 점을 고려한다면, 결국엔 자발호흡을 어느 정도 유지할 것인가는 환자의 폐 손상의 정도에 따라 다르게 결정을 해야 할 것으로 본다[34].

비침습적 인공호흡기 사용 시 환자와 인공호흡기 사이에 dyssynchrony가 문제될 수 있고, wasted inspiratory effort로 인해 치료 실패가 발생할 가능성이 있는데 최근 COPD 급성악화 환자를 대상으로 비침습적 인공호흡기에서 NAVA 방식을 사용한 결과 dyssynchrony를 줄이고 wasted inspiratory effort를 줄일 수 있었다는 흥미로운 결과가 발표되었다[35].

## 중환자 진료 시 필수적인 최신 Randomized controlled trials

### 1. 패혈증의 Early-goal directed therapy (EGDT)

2001년 Rivers의 EGDT에 대한 논문이 나온 이후로 패혈증 환자에서는 초기에 조직의 산소화(tissue oxygenation)을 호전시키도록 노력하는 게 중요하고, 이를 위해서 6시간 동안 mean arterial blood pressure (MAP), central venous pressure (CVP), central venous oxygenation (ScvO<sub>2</sub>), and urine output의 정상화를 목표로 적극적 치료하는 것이 권장되어 왔다[36]. 비록 각각의 요소가 단독으로 예후에 중요한 의미를 가지는지는 증명되지 않았으나 2004년 이후로 4년마다 update 되고 있는 surviving sepsis campaign (SSC)에서는 3-h bundle과 6-h bundle을 제시하였고[37], 이런 bundle 치료를 시행하는 것이 환자의 예후를 좋게 한다는 연구들이 발표되었다[38].

최근에 패혈증 환자의 EGDT에 대하여 미국의 ProCESS 연구[39]와 호주-뉴질랜드의 ARISE 연구[40]가 발표되었다. 이 두 연구에서는 기존의 Rivers 연구 결과와 달리 EGDT가 유의한 사망률의 감소를 가져오지 못하였다. 하지만 이 두 가지 연구의 특징은 이전의 연구보다 환자들의 중증도가 비교적 낮았고, 사망률 또한 낮았다(18-21%). 이외에도 환자들 이 패혈증 진단 후 연구에 등록되기 전에 이미 2 L 정도의 수액 치료가 이루어 졌으며, 초기 항생제의 치료 비율도 높았다. 따라서 SSC의 3-h bundle에서 보듯이 초기에 적극적인 치료가 중요하다는 점을 알 수 있다. 또한 2015년에도 영국의 ProMiSe 연구[41]가 발표되었는데 여기서도 EGDT와 usu-

al care 군 간에 사망률의 차이가 나지는 않았으며 오히려 EGDТ 시행 군에서 비용이 더 많이 들었다는 결과를 발표하였다. 결과적으로 패혈증을 조기에 진단하고, 적극적인 수액 치료가 적절히 이루어진다면 침습적인 방법 없이도 패혈증 환자의 생존율을 향상시킬 수 있으리라 본다.

## 2. Transfusion

RBC 수혈은 적혈구의 APT가 결핍되면서 모형이 변하여 우리 체내에서 microvascular flow에 나쁜 영향을 줄 수 있다. 또한, 수혈된 적혈구에서 나오는 non-transferrin binding iron 이 분비되어 여러 가지 inflammation을 일으킬 가능성이 있다. 1999년에 Hebert는 다기관 연구를 통해 Hb 목표를 > 10 g/dl인 자유롭게 수혈한 군(liberal group)에 비해 Hb < 7인 경우만 수혈하는 restrictive group 군에서 결과가 더 좋다는 결과를 보고하였다[42]. 적혈구 저장 기간에 대해서는 논란의 여지가 있다. 2008년도에 발표된 연구에서는 심장수술을 받은 환자에서 2주 이상 저장된 적혈구를 수혈한 경우 합병증 발생 및 사망률과 유의한 관련성이 있었지만[43], 최근 발표된 연구에서는 8일 이내의 적혈구와 일반 적혈구(22일 정도 보관) 군 사이에 큰 차이를 보이지 않았다[44].

패혈증성 속 환자를 대상으로 한 최근 연구에서는 수혈의 기준을 7 g/dl과 9g/dl로 한 두 군을 비교한 결과 허혈성 합병증과 사망률에 있어서 의미 있는 차이가 나지 않았다. 따라서 출혈성 속이나 심근경색 등의 상황을 제외하고는 패혈증 환자에서는 수혈의 기준을 7 g/dL로 정하는 것이 바람직할 것으로 보인다[45].

## 3. Fluid resuscitation

SAFE 연구 그룹에서 알부민이 organ failure를 일으키지 않으면서 패혈증 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있음을 보여주었다[46,47]. 이후로 Caironi 등은 중증패혈증 및 패혈증 속 환자에서 crystalloid 치료와 albumin + crystalloid 치료를 비교하였는데 28일 사망률과 90일 사망률에서 모두 큰 차이가 없다고 결론을 내렸다[48]. 따라서 패혈증 환자에서는 초기 수액 치료로는 crystalloid가 우선시 되어야 한다.

Semisynthetic colloid와 관련된 연구에서는 기존의 두 가지 대규모 연구를 통해 이들이 생존율에 이득이 없으면서 오히려 renal dysfunction의 위험성을 증가시킨다고 결과가 나왔었다[49,50]. 하지만 최근 hypovolemic shock 환자를 대상으

로 한 CRISTAL 연구에서는 colloid (HES or dextrans) 사용 군에서 crystalloid (NS or Ringer lactate) 군에 비하여 90일 사망률이 낮았다는 결과를 제시하였다[51]. 따라서 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 4. Nutrition

중환자의 영양섭취에 대해서는 경장관투여(enteral nutrition, EN)와 정맥투여(parenteral nutrition, PN) 사이에 아직도 적지 않은 논란이 있는 듯하다. 2011년 Casear 등에 의한 대규모 연구(EPaNIC trial)에서는 EN으로는 영양이 부족한 환자에 대해 추가로 PN을 시행하는 경우 8일 이후에 시행하는 경우와 감염이나 cholestasis의 발생이 적었고, 인공호흡기와 신대체 요법의 기간을 줄일 수 있었다고 하였다[52]. 하지만 2013년 ANZICS 연구 그룹에서 발표한 연구에서는 초기 EN이 불가능한 환자에서 24 h 이내에 PN을 시행한 경우 인공호흡기 일수를 줄이고, 근육감소를 줄일 수 있었다는 보고를 하였다[53]. 최근에 발표된 PermiT 그룹의 연구에서는 EN 시에 단백질 용량이 비슷하다면 비단백질 성분은 조금 적게 주어도 (Permissive underfeeding of 40-60% vs. standard EN of 70-100%) 환자 예후에 큰 차이가 없었다[54]. 하지만 CALORIES 연구 그룹에 의해서는 36시간 이내에 시행한 EN과 PN 군을 비교한 결과 위장관 증상과 저혈당이 EN 군에서 더 흔하였고, 감염이나 다른 합병증 및 사망률은 비슷하였다는 결과를 보고하였다[55]. 재미있는 점은 calori target에 도달하는 경우가 두 군에서 모두 30%에도 미치지 못하였다는 점이다. 앞으로는 결국에 EN 혹은 PN의 투여 경로가 중요하기 보다는 투여 양(dose) 등 다른 요소가 중요하게 관련될 가능성이 있다고 본다.

## REFERENCES

1. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. Crit Care 2014; 18:309.
2. Vesentini S, Soncini M, Zaupa A, et al. Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part I: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins. Int J Artif Organs 2006;29:239-250.
3. Klein DJ, Derzko A, Foster D, et al. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients. Shock 2007; 28:524-529.
4. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, et al. Therapeutic apheresis for sep-

- tic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif Organs* 1998; 22:1038-1044.
5. Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41:2209-2220.
6. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007;11:R47.
7. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445-2452.
8. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:975-984.
9. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:218.
10. Cruz DN. New trends in polymyxin B hemoperfusion: from 2006 to 2013. *Blood Purif* 2014;37 Suppl 1:9-13.
11. Abe S, Azuma A, Mukae H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern Med* 2012;51:1487-1491.
12. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-1830.
13. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3069, 3069a-3069k.
14. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-582.
15. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015.
16. Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1240-1244.
17. Maggio P, Hemmilla M, Haft J, et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. *J Trauma* 2007;62:570-576.
18. Sharma NS, Wille KM, Bellot SC, et al. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. *ASAIO J* 2015;61:110-114.
19. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
20. Bataillard A, Hebrard A, Gaide-Chevronnay L, et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism during pregnancy. *Perfusion* 2015.
21. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013;369:428-437.
22. Anaesthesiology PNifCTNotESo, Hemmes SN, Gama de Abreu M, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384: 495-503.
23. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190: 70-76.
24. Loring SH, Talmor D. Inhomogeneous computed tomographic densities in lungs in acute respiratory distress syndrome: stress multipliers leading to ventilator-induced injury? *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:123-124.
25. Cressoni M, Cadringer P, Chirazzi C, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:149-158.
26. Chacko B, Peter JV, Tharyan P, et al. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008807.
27. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:795-805.
28. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368: 806-813.
29. Singh PM, Borle A, Trikha A. Newer nonconventional modes of mechanical ventilation. *J Emerg Trauma Shock* 2014; 7:222-227.
30. Cecchini J, Schmidt M, Demoule A, et al. Increased diaphragmatic contribution to inspiratory effort during neurally adjusted ventilatory assistance versus pressure support: an electromyographic study. *Anesthesiology* 2014;121:1028-1036.
31. Carteaux G, Mancebo J, Mercat A, et al. Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. *Crit Care Med* 2013;41:2125-2132.
32. Guldner A, Braune A, Carvalho N, et al. Higher levels of spontaneous breathing induce lung recruitment and reduce global stress/strain in experimental lung injury. *Anesthesiology* 2014; 120:673-682.
33. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1420-1427.
34. Guldner A, Pelosi P, Gama de Abreu M. Spontaneous breathing in

- mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:69-76.
35. Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, et al. Automated patient-ventilator interaction analysis during neurally adjusted non-invasive ventilation and pressure support ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care* 2014;18:550.
36. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
37. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
38. Miller RR, 3rd, Dong L, Nelson NC, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:77-82.
39. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-1693.
40. Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-1506.
41. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-1311.
42. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
43. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:1229-1239.
44. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015;372:1410-1418.
45. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-1391.
46. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
47. Investigators SS, Finfer S, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37:86-96.
48. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-1421.
49. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.
50. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.
51. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809-1817.
52. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-517.
53. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130-2138.
54. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2015;372:2398-2408.
55. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014;371:1673-1684.