

## 호흡기내과 의사를 위한 Respiratory Review of 2010

계명대학교 의과대학 내과학교실

박지혜, 채진녕, 최원일

### Critical Care Medicine

Jie Hae Park, M.D., Jin Nyeong Chae, M.D., Won-Il Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

The year of 2009~2010 brought a number of concepts and new ideas were evaluated with promising results. However, some studies that challenged many beliefs. In acute respiratory distress syndrome (ARDS), recent clinical studies took into consideration of pathophysiologic changes of respiratory system compliance. Meta-analysis of positive end-expiratory pressure trials showed survival benefit of high positive end-expiratory pressure in ARDS. Until now, prone positioning did not show survival benefit in patients with ARDS. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) based management improved survival in patients with severe ARDS. ECMO can be a management option in severe ARDS. Sedation is a standard practice in critically ill patients needing mechanical ventilation. However, Danish group reported less sedation of critically ill patients receiving mechanical ventilation was associated with an increase in days without ventilation. Although this single center study has some limitations, the overall results are promising. Use of maximal sterile barrier precautions (mask, sterile gown, sterile gloves, and large sterile drapes) with chlorhexidine-impregnated dressing reduced central venous catheter related infection. Selective oropharyngeal decontamination (application of topical antibiotics in the oropharynx) reduced the mortality rate of an intensive care unit (ICU) population. Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) trial reported intensive glucose control increased mortality among adults in the ICU. Some of the results of above papers are promising. However, some ideas may need for more frequent individual assessment and increase the workload of ICU staffs. Before implementation of new practice in ICU, we should take into consideration of individual hospital situation including human and material resources.

**Key Words:** Critical Care; Respiratory Distress Syndrome, Adult; Extracorporeal Membrane Oxygenation; Glucose; Infection

## 서 론

기계적 환기를 요하는 중환자의 경우 기계적 환기와 관련된 호흡부전 치료가 주된 요소이나, 호흡부전 이외에도 다양한 분야의 지식을 통합적으로 치료에 적용하는 것이 필수적이다. 지난 1년간 주요 저널에 발표된 논문 중에서

임상적으로 중요한 논문을 정리하였다. 급성 호흡부전 및 급성 폐손상에서 기계적 환기와 관련된 네 편의 논문과, 기계적 환기 시에 일반적으로 사용하는 진정제 사용에 대한 연구, 중심정맥 도관의 드레싱 방법에 대한 연구, 중환자실 감염을 예방하기 위한 예방적 항생제 사용에 대한 연구, 끝으로 중환자실 환자에게 어느 정도의 범위에서 혈당 조절을 하는 것이 좋은지에 대한 연구까지 소개하고자 한다.

Address for correspondence: **Won-Il Choi, M.D.**  
Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, 216, Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu  
700-712, Korea  
Phone: 82-53-250-7572, Fax: 82-53-250-7434  
E-mail: wicho@dsmc.or.kr

Received: May. 12, 2010

Accepted: May. 20, 2010

## 본 론

### 1. 기계적 환기

Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz

R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;359:2095-104.

**요약:** 급성 폐손상(acute lung injury, ALI) 또는 급성 호흡부전 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서 호기말 양압(positive end-expiratory pressure, PEEP)을 얼마만큼 적용시키느냐 하는 문제는 여전히 논란 중이다. 저자들은 기계적 환기 시 경폐압(transpulmonary pressure)을 적절히 유지하여 ARDS 환자에서 폐포의 허탈(alveolar collapse)과 과팽창(overdistension)을 최소화하는 것을 목표로 하였다. 복압(abdominal pressure)과 흉막강 압력(pleural pressure)의 변이가 심한 환자에서, 현재 표준 PEEP 적용 지침으로 사용하는 ARDSNet 지침으로는 적절한 PEEP 사용에 오류를 범할 수 있다. 이번 연구에서는 식도 풍선 도관(esophageal balloon catheter)을 이용하여, 흉막강 압력을 예측하였다. 높은 흉막강 압력을 가지는 환자의 경우 기계적 환기 시 폐포가 저팽창(underinflation) 될 수 있어서, 이 경우 PEEP을 높게 유지해야 저팽창을 피할 수 있으며, 반대로 낮은 흉막강 압력을 가지는 환자는 PEEP을 낮게 유지해야 한다는 가설을 세웠다. 식도압을 기준으로 PEEP을 적용하는 환자군과, ARDSNet에 의해 조절되는 기계적 환기를 하는 군으로 나누었고, American European Consensus Conference의 정의에 맞는 ARDS 또는 ALI 환자를 대상으로 연구를 시행했다. 총 61명의 환자를 대상으로 하였고, 식도압을 기준으로 PEEP을 결정한 군이 대조군에 비해 72시간 쯤  $PaO_2 : FiO_2$ 가 88 mm Hg 더 높았다(95% confidence interval [CI], 78.1~98.3;  $p=0.002$ ). 호흡기 유순도(respiratory system compliance)도 24, 48, 72시간 쯤 식도압을 기준으로 PEEP을 결정한 군이 대조군에 비해 확연히 높았다( $p=0.01$  by repeated-measures analysis of variance). 28일째 사망률은 식도압을 기준으로 PEEP을 결정한 군이 대조군에 비해 낮았지만 유의성은 없었다(relative risk [RR], 0.43; 95% CI, 0.17~1.07;  $p=0.06$ ). ARDS나 ALI 환자에서 측정된 transpulmonary pressure을 참고해서 PEEP을 결정하는 것은 oxygenation 향상으로 이어진다.

**주석:** 본 연구는 환자 개개인의 상태에 따라서 PEEP을 맞추어서 사용해야 한다는 가설을 설정하였고, 식도압을 기준으로 흉막강 내압을 추정하여 PEEP을 결정하였다. 환자의 생리적인 변화를 고려해서 PEEP을 적용했을 경우 산소포화도가 증가하고 생존율도 증가하는 경향을

보였다. 단일 기관에서 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구로, 향후 대규모 연구를 통해 안정성과 효과를 다시 입증할 필요가 있겠다.

Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.

**요약:** ALI 또는 ARDS에서 높은 PEEP와 낮은 PEEP을 비교 분석한 연구들이 있었으나 호기말 양압 차이에 따른 생존율 차이는 관찰되지 않았다. 개개의 임상시험에서는 검증력 부족으로 효과가 있을 것으로 예상되는 특정 군(subgroup)에 대한 차이를 밝혀내지 못했을 것으로 추측하여, PEEP과 관련된 임상시험을 메타 분석이 가능한 연구를 추출하여 분석하였다. 1,136명의 환자가 higher PEEP으로 치료를 받은 군에 속했고, 1,163명의 환자가 lower PEEP군에 속했다. 모든 환자(2,299명)를 대상으로 했을 때 사망률은 higher PEEP군이 32.9%, lower PEEP군이 35.2%였다(adjusted RR, 0.94; 95% CI, 0.86~1.04;  $p=0.25$ ). ARDS 환자(1,892명)만을 대상으로 했을 때 사망률은 higher PEEP군이 34.1%, lower PEEP군이 39.1%였고 유의한 차이가 관찰되었다(adjusted RR, 0.90; 95% CI, 0.81~1.00;  $p=0.049$ ). 기흉의 발생 빈도나 혈압상승제 사용은 두 군이 유사했다.

**주석:** 이 메타분석을 통해서 ‘급성호흡부전 환자에게 얼마만큼의 PEEP을 사용해야 하는가?’라는 물음에 대답을 하자면, 심한 ARDS 환자일 경우, ARDSNet에서 제시한 lower PEEP 기준 보다는 높은 압력이 필요하겠다.

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.

**요약:** 중증의 호흡부전 환자의 경우, 기계적 환기 및 기타 치료들(스테로이드, prone positioning, inhaled nitric oxide)을 사용함에도 불구하고 높은 사망률을 보이고 있다. 이번 연구에서는 체외 막형 산소화(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 기계의 임상적인 효과 및 안정성 그리고 비용 대 효과(cost-effectiveness)를 기준

의 기계적 환기와 비교하고자 연구를 하였다. Murray 점수 3점 이상 또는 pH 7.2 이하의 중증 호흡부전이면서 회복 가능한 환자를 대상으로 하였다. 최고 흡기압(peak inspiratory pressure)이 30 cm H<sub>2</sub>O 이상이거나 FiO<sub>2</sub> 0.8 이상으로 7일 이상 사용한 경우, 뇌출혈 또는 다른 이유로 heparinization의 급기증이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 766명의 환자를 검색하였고 180명의 환자가 등록되었다. 이들 중 90명은 ECMO를 받았고 90명은 전통적인 기계적 환기를 받았다. 90명 중 68명(75%)이 실제로 ECMO 치료를 받았고 ECMO 치료를 받기로 한 90명의 환자 중 57명(63%)의 환자는 6개월째 장애 없이 생존해 있었으나 전통적인 기계적 환기를 받은 군은 87명 중 41명(47%)만이 장애 없이 생존하였다(RR, 0.69; 95% CI, 0.05~0.97; p=0.03). 영국에서는 중증 호흡부전 환자에서 ECMO를 이용하는 것이 비용에 비해 효과적인 것으로 관찰되었다.

**주 석:** 전통적인 기계적 환기 방법이 ARDSNet 방법과 조금 차이가 있어서, 대조군의 사망률이 높았을 수 있으며, ECMO로 배정된 환자들이 모두 단일 병원으로 전원되어 치료를 받았던 점은 병원 간의 치료 차이에 의해서 유의한 결과가 나왔을 수도 있다. 그리고 이번 연구 결과 ECMO군에서 ECMO와 연관된 부작용이 3.5%로 다른 보고에 비해 낮은 점을 고려한다면 심한 급성호흡부전 환자에서 ECMO 이용을 일반화하기 위해서는 추가적인 연구 결과가 필요하겠다.

Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginielli F, Miletto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1977-84.

**요 약:** 급성 호흡곤란 증후군에서 기계적 환기를 할 때 양와위(supine position)에서보다는 복와위(prone position)에서 시행할 경우 병태 생리학적으로 여러 가지 장점이 있어서, 복와위에서 기계적 호흡을 하려는 연구가 있어 왔다. 급성 호흡 부전(acute respiratory failure) 환자에게 복와위에서 기계적 환기를 하루 6시간 동안 시행한 연구에서는 복와위 체위 변경군이 대조군에 비해 생존율을 상승 시키지는 못했지만, 추가 분석에서 심한 ARDS에서는 복와위군에서 생존율 증가가 관찰되었다<sup>1</sup>. 이 연구와 달리, 이번 연구에서는 중등도 또는 심한 ARDS 환자를 대상으로 했으며, 기계적 환기 방식에서 일회 환기량을 ARDSNet에서 제시한 대로 낮추었고, 복와위에서 기계적

호흡을 하루 20시간 정도로 늘여서 시행하였다. 복와위와 양와위로 배정된 환자들의 28일째 사망률은 31% vs. 32.8%; RR, 0.97; 95% CI, 0.84~1.13; p=0.72이었으나 진정제의 사용량, 구토, 저혈압 등의 합병증은 복와위에서 유의하게 높았다. 중증 ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><100)의 경우 28일째 복와위와 양와위군의 사망률은 각각 37.8% vs. 46.1%; RR, 0.87; 95% CI, 0.66~1.14; p=0.31로 관찰되었다.

**주 석:** 다른 연구와 유사하게 이번 연구에서도 복와위군에서 대조군에 비해 동맥혈의 산소 포화도는 증가했으나 사망률의 감소는 관찰되지 않았다. 이러한 점에서 볼 때 ARDS 환자에서 복와위를 보편적으로 사용하기는 어려울 것으로 보인다. 높은 호기말 양압과 고농도의 흡입 산소에도 불구하고 심한 저산소혈증(hypoxemia)이 교정되지 않아서 이로 인한 사망이 예견되는 경우에는 복와위를 적용할 수 있겠다.

## 2. 진정제 사용

Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.

**요 약:** 진정제(sedative)는 기계적 환기 중인 환자의 불안감을 줄이고 기계적 환기와 부조화(asynchrony)를 줄이기 위해서 대부분의 경우에 기본으로 사용한다. 진정제를 계속 사용할 경우 환자의 의식상태를 확인할 수 없는 단점이 있으며, 진정제 사용 중에 하루 한 번을 깨워서 의식을 평가할 경우는 계속해서 사용하는 경우에 비해 중환자실 재원 기간과 기계적 환기 기간을 단축할 수 있다는 연구가 있었다<sup>2</sup>. 이번 연구에서 진정제를 사용하지 않을 경우, 진정제를 사용하면서 하루에 한 번 깨운 군에 비해 중환자실 재원 기간과 기계적 환기 기간이 단축됨을 알 수 있었다.

**주 석:** 결과 자체는 신뢰할 만하지만, 적은 수의 환자를 대상으로 했으므로 향후 대규모 연구를 통해서 다시 한번 검증해야 할 것으로 생각한다.

## 3. 중환자 감염

Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;

301:1231-41.

**요 약:** 중심정맥 도관과 관련된 감염은 중환자실에서 흔히 볼 수 있으며, 중환자실 재원 기간 및 사망률을 증가시키기도 한다. 중심정맥 도관을 포비돈 요오드(povidone-iodine)액으로 드레싱을 하는 대조군과 포비돈 요오드액을 사용한 후 chlorhexidine gluconate가 함유된 스펀지를 추가로 적용한 군에서 중심정맥 도관과 관련된 감염을 비교하였다. 1,636명의 환자를 평가하였으며 중심정맥 도관 삽입 일의 중앙 값은 6일(interquartile rage [IQR], 4~10)이었다. Chlorhexidine gluconate를 추가로 사용한 군은 대조군과 비교해서 도관과 관련된 주요 감염을 줄였다(10/1,953 [0.5%], 0.6 per 1,000 catheter-days vs. 19/1,825 [1.1%], 1.4 per 1,000 catheter-days; hazard ratio [HR], 0.39 [95% CI, 0.17~0.93]; p=0.03). Chlorhexidine gluconate가 함유된 스펀지를 3일 또는 7일마다 교체해도 도관과 관련된 균의 집락 형성은 차이가 없었다(7.8% in the 3-day group vs. 8.6% in the 7-day group; HR, 0.99; 95% CI, 0.77~1.28).

**주 석:** 도관과 관련된 주요 감염이 대조군에서 1.4% per 1,000 catheter-days로 낮은 점은 최대한 무균 상태에서 삽관할 수 있도록 지침을 준수한 점 때문이라고 생각한다. 예를 들면, 시술 전에 손을 충분히 세척하고, 피부를 소독할 때 chlorhexidine을 사용하며, 도관 삽관 시에는 마스크를 착용하고, 소독된 가운을 입고, 살균된 큰 도포를 사용하는 점을 들 수 있다. 또 가능하면 넓다리 정맥의 사용을 피하고 불필요한 도관을 빨리 제거하는 것 만으로도 도관과 관련된 주요 감염이 이 연구만큼이나 감소될 수 있을 것으로 생각한다. Chlorhexidine gluconate가 함유된 스펀지를 이용할 경우 추가로 감염을 감소시킬 수 있어서, 임상적으로 이용이 기대된다.

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.

**요 약:** 중환자에서 감염으로 인한 사망을 줄이기 위한 여러 가지 노력 중에, 선택적 소화기 오염제거(selective decontamination of the digestive tract, SDD)와 선택적 구인두 오염제거(selective oropharyngeal decontamination, SOD)가 있다. SDD는 그람 음성 세균과 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*), 효모균(yeast) 등의 집락 형성을 억제하기 위한 것이고, SOD는 구인두에 국소 항생

제를 사용하여 기계호흡 연관 폐렴의 예방을 위해 고안되었다. 이 연구에서는 총 5,939명을 대상으로 하였고 표준치료에 1,990명, SOD에 1,904명, 그리고 SDD에 2,045명이 배정되었다. 28일째 일반 사망률(crude mortality)은 각각 27.5%, 26.6%, 26.9%로 관찰되었다. 28일째 사망에 대한 OR은 표준치료에 비해 SOD와 SDD군에서 각각 0.86 (95% CI, 0.74~0.99)와 0.83 (95% CI, 0.72~0.97)이었다. 결론적으로 중환자에서 표준치료의 사망률은 28일째 27.5%였고, SOD와 SDD 모두 표준 치료 대조군에 비해 사망률이 2.9%, 3.5%씩 감소되었다.

**주 석:** 구인두에 국소 항생제를 사용하여 인공호흡기 연관 폐렴을 감소시켜 사망률 감소에 기여하는 대단위 전향적 연구로, 이 연구로 SOD의 사용이 보편화 될 수 있을 것으로 보인다. 그러나, 항생제 내성 균주의 발현 빈도가 상대적으로 낮은 네덜란드의 중환자실을 대상으로 한 연구이므로, 내성 균주가 빈번하거나 집락 균에 현저한 차이가 있는 중환자실에 이 방법을 적용할 때에는 주의가 필요하다.

#### 4. 중환자의 혈당 조절

Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-97.

**요 약:** 중환자실 환자에게서 혈당이 정상치 보다 증가하는 경우를 흔히 볼 수 있다<sup>3</sup>. 증가된 혈당을 엄격하게 정상치로 유지하는 것이 생존율을 증가시키는지에 대해서는 연구에 따라서 결과가 일치하지 않았다<sup>3,6</sup>. 이에 중환자에서 혈당의 적절한 범위를 찾기 위해 대규모 임상 연구를 진행하였다. 중환자실에 입원한 지 24시간 이내에 3일 이상 중환자실에 머물 것으로 예상되는 환자들을 대상으로 연구하였다. 집중 혈당 조절군은 혈당을 81~108 mg/dL 사이로 유지하였고, 전통적인 혈당 조절군은 혈당을 180 mg/dL 이하로 유지하였다. 모두 6,104명의 환자를 대상으로 3,054명은 집중 조절(intensive control)군에 배정되었고, 3,050명은 전통적인 조절(conventional control)군에 배정되었다. 집중 조절군에서 829명의 환자가 사망하였고(27.5%), 전통적인 조절군에서는 751명(24.9%)이 사망하였다(OR for intensive control, 1.14; 95% CI, 1.02~1.28; p=0.02). 심한 저혈당(< 40 mg/dL)은 집중 조절군에서 6.8% (206명)가 발생하였고 전통적인 조절군에서는 0.5% (15명)가 발생하였다(p<0.001). 결론적으로 혈당

집중 조절군(혈당 81~108 mg/dL)에서 전통적인 조절군(혈당 180 mg/dL 이하)에 비해 사망률이 증가하였다<sup>7</sup>.

**주 석:** 2001년 외과 중환자실 환자를 대상으로 집중 인슐린 치료로 혈당을 정상 범위로(80~110 mg/dL) 엄격하게 조절한 군에서 기존의 조절 범위를 유지한 대조군에 비해 사망률을 42%나 줄였다는 고무적인 보고가 있었다<sup>4</sup>. 그러나 이 연구 결과는 다른 연구에서는 재현되지 않았다<sup>5,6,8</sup>. 이번 Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) 연구에서는 집중 조절군에서 사망률이 오히려 유의하게 증가되었다. 왜 사망률이 증가 했는지에 대한 추가 분석 및 해석이 필요한 시점이다. 그렇다면, 현재 시점에서 중환자실에서 혈당 조절은 어떻게 어떤 방법으로 하는 것이 좋은가? 라는 질문에 답을 한다면, 혈당을 180 mg/dL 이하로 유지하는 것을 목표로 하면서 환자의 혈당 수치에 따라 인슐린을 지속적으로 정주하거나, 과거와 같이 basal 인슐린에 sliding scale을 허용해야 할 것으로 생각한다.

## 결 론

종합하면, 중증의 ARDS 환자의 생존율을 높이기 위한 다양한 시도가 진행되고 있다. 예를 들면, 식도압을 측정하여 이를 기준으로 PEEP를 결정하여 사용하고<sup>9</sup>, 높은 PEEP의 적용<sup>10</sup> 또는 복외위를 유지하고<sup>11</sup>, 또 폐를 안정시키기 위해서 ECMO 기계를 사용하는 등의 방법이 시도되었고<sup>12</sup> 일부 방법은 생존율 향상에 도움을 주었다. 기계적 환기를 하는 환자에서 기본적으로 사용하는 진정제가 불필요 할 수 있다는 보고도 있었다<sup>13</sup>. 중환자실에서 중심정맥 도관 감염의 방지를 위한 드레싱 방법의 변화로 환자들의 감염 발생 빈도를 줄였고<sup>14</sup>, 기계적 호흡과 연관된 폐렴의 예방을 위한 구강 내 항생제 및 항진균제를 국소적으로 사용하는 방법으로 중환자실 환자의 사망률을 감소시켰다<sup>7</sup>. 끝으로 지난 10년간 많은 논란을 가져온 중환자실 환자의 혈당 조절 범위에 대해서는, 대단위 연구를 통해 엄격하게 정상 혈당치를 유지하는 것이 오히려 대조군에 비해 사망률이 증가하는 것을 확인하였다<sup>15</sup>. 그러나 이러한 연구 결과들을 각각의 병원들에 적용할 때에는, 병원의 인적 그리고 물적 자원을 고려해서 신중히 결정하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Masccheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
- Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903-11.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;359:2095-104.
- Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.
- Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginielli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1977-84.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised

- controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
13. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
  14. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1231-41.
  15. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
-