



What's new?

급성호흡곤란증후군의 최신 진료 지침

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 호흡기알레르기내과

김태완 · 김원영

Updated Guidelines for Acute Respiratory Distress Syndrome

Tae Wan Kim and Won-Young Kim

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) accounts for 10% of patients admitted to the intensive care unit and 23% of patients using mechanical ventilation, with a mortality rate of 45% in severe cases. The perception that patients with ARDS are vulnerable to ventilator-induced lung injury has led to lung-protective ventilation strategies. Accordingly, the American Thoracic Society, the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), and the Society of Critical Care Medicine announced ARDS mechanical ventilation guidelines in 2017. Since then, based on the results of newly reported research and data accumulated throughout the coronavirus disease 2019 pandemic, the ESICM announced an amendment to the previous guidelines in 2023. The revised ARDS guidelines discuss extending the ARDS definition and its phenotypes that were not mentioned in the previous guidelines. The new guidelines encompass ventilation strategies, including positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers in patients receiving mechanical ventilation. In addition, various oxygenation devices, such as high-flow nasal cannulated oxygen and continuous positive airway pressure in nonmechanically ventilated patients, are introduced. This review discusses new changes in the diagnosis and treatment of ARDS based on the new ESICM guidelines, providing a supportive background and rationale. (Korean J Med 2023;98:212-222)

Keywords: Respiratory distress syndrome; Respiratory insufficiency; Guideline

서 론

급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)

은 다양한 원인에 의해 폐포-모세혈관막의 투과성 증가로 염증성 부종이 발생하고, 비공기질 폐조직이 증가하여 폐 탄성도가 높아지며, 정맥 혼합물 및 사강이 증가하여 저산소혈증 및

Received: 2023. 8. 25

Revised: 2023. 9. 6

Accepted: 2023. 9. 14

Correspondence to Won-Young Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

Tel: +82-2-6299-1439, Fax: +82-2-6299-2017, E-mail: wykim81@cau.ac.kr

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고탄산혈증을 유발하는 상태를 말한다[1]. ARDS는 중환자실 입실 원인의 10%, 기계환기 환자의 23%를 차지하며, 중증인 경우에는 사망률이 최대 45%에 이른다[2]. ARDS 환자가 환기기 유발 폐손상(ventilator-induced lung injury, VILI) [3]에 취약하다는 인식은 공기화되는 폐조직에서의 폐경유압(transpulmonary pressure)으로 표현되는 총 스트레스와 변형(일회 호흡량과 기능잔기용량의 비율, strain)을 줄이기 위해 고안된 보호적 환기 전략으로 이어졌다[4]. 이러한 실정에 맞추어 2017년 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS), 유럽중환자학회(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) 및 미국 중환자학회(Society of Critical Care Medicine)에서 ARDS에서의 기계환기 진료 지침을 발표하였고 이를 통해 ARDS 환자에게 개선된 결과를 제공하고자 하였다[5]. 이후 새롭게 보고된 연구 결과와 코로나19 팬데믹을 거치며 쌓인 자료를 토대로 2023년 ESICM에서 ARDS 진료 지침 개정안을 발표하였다. 본 논문에서는 2023년 발표된 ESICM 진료 지침을 토대로 ARDS의 진단과 치료에 있어서 새롭게 바뀐 점에 대해 알아보고, 그 배경과 근거를 소개하고자 한다.

본 론

ARDS의 정의

이번 지침에서는 ARDS 정의 범위의 확장에 대해 논의하였다. 그러나 2017년 지침에서는 정의에 대해 다루고 있지 않아 비교할 수는 없었다. 현재 ARDS의 정의는 2012년에 발표된 베를린 정의(Table 1) [6]를 따르고 있는데, 진단 기준

각각의 내용에 대해 논의된 내용들을 살펴보면 다음과 같다.

산소화

고유량 비강 캐눌러 산소 요법(high-flow nasal cannula oxygen, HFNO)의 사용은 지난 10년 동안, 특히 코로나19 팬데믹 기간 동안 증가했고 이에 따라 베를린 정의에 관한 다양한 주장이 제기되었다. 호기말 양압(positive end-expiratory pressure, PEEP) ≥ 5 cmH₂O로 환기하지 않는 HFNO 환자도 ARDS로 진단할 수 있도록 진단 기준을 변경하자는 연구자들도 있었고[7] HFNO를 사용할 수 없는 지역에서도 ARDS로 진단할 수 있도록 아예 PEEP에 대한 내용을 삭제해야 한다는 주장도 있었다. 그러나 이러한 변경이 그룹 간 비교에 영향을 미치기 때문에 ARDS로 진단된 환자의 질병 중증도를 떨어뜨릴 수 있다는 반대 의견도 있었다[8]. 산소화에 대한 또 다른 주장은 최근 10년 동안 저산소증의 정도를 측정하기 위해 PaO₂/FiO₂ (P/F) 비율이 아닌 SpO₂/FiO₂ (S/F) 비율의 사용이 증가했고, P/F 비율에 비해 S/F 비율이 덜 침습적이고 더 쉽게 이용할 수 있으며 현재 무작위 대조 연구에서도 사용한다는 것을 강조 하였다[9,10]. 그러나 피부색이 어둡거나 쇼크로 인해 원위부 관류가 나쁜 환자에서 SpO₂ 측정이 부정확하기 때문에 S/F 비율의 실용성이 떨어진다는 의견도 있었다[11].

흉부 영상

흉부 영상에 대한 진단 기준은 정보의 낮은 신뢰성과 특정 상황에서의 제한적인 가용성 때문에 논의가 제기되었다. 최근 연구에서 표준화된 ARDS 흉부 영상의 해석에 대한 훈련이 어떠한 성과도 보여주지 못한다는 것이 밝혀졌다[12].

Table 1. Berlin definition of acute respiratory distress syndrome

Characteristic	Acute respiratory distress syndrome
Timing	Onset within 7 days after a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging	Bilateral opacities, not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (e.g., echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation	
Mild	200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ 300 mmHg with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
Moderate	100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
Severe	PaO ₂ /FiO ₂ < 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure; CPAP, continuous positive airway pressure.

ARDS의 흉부 영상에 대한 또 다른 논의 내용으로는 아예 진단 기준에서 삭제하거나 소아 중환자의 경우처럼 일측성 병변 허용[13], 전체 기준을 만족시키기 위한 컴퓨터단층촬영(computed tomography)의 필수화, 그리고 흔히 사용할 수 있지만 교육이 더 필요한 폐초음파 허용에 관한 것들이었다.

발병 기간

지침위원회는 ARDS 발병 기간에 대한 논의에서 ARDS가 일시적인 현상이 아니라 해결하는데 수일 또는 수주가 걸리는 증후군이라는 것에 동의했다. 6개의 ARDS 네트워크 연구에서 빠르게 개선되는 ARDS (P/F > 300 또는 진단 후 첫 24시간 이내에 발관)의 유병률은 10% 이상이었고 시간이 지남에 따라 증가했다[14]. 이번 지침에서도 ARDS를 진단하기 전에 최소 기간의 안정성이 필요하다는 것에 동의하였지만 정확한 기간에 대해서는 결론지을 수 없었다.

표현형(phenotype)

이번 진료 지침에서는 현재까지 나온 연구 결과를 토대로 ARDS 표현형(phenotype)과 관련 개념들을 정의하였다. 먼저 표현형(phenotype)은 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용으로 발생한 임상적으로 관찰 가능한 특성들의 집합(예: ARDS)이다. 하위 그룹(subgroup)은 phenotype 내에서 특정 변수들에 의해 정의된 하위 집합으로, 이 기준은 임의적일 수 있고, 어떤 환자들은 그 기준점 양쪽에 걸쳐져 있기도 한다(예: ARDS의 PaO₂/FiO₂에 따른 중증도 분류). 하위 표현형(sub-phenotype)은 관찰 또는 측정 가능한 특성의 집합 또는 패턴에 기반하여 다른 하위 그룹과 확실히 구별할 수 있는 ARDS만의 독특한 하위 그룹이다. Sub-phenotype은 다른 집단에서도 재현 가능해야 한다(예: 혈장 염증성 바이오마커의 농도, 승압제 사용 빈도 및 패혈증의 발생률이 높으며 혈청 중탄산염 농도가 낮은 과염증성 하위 표현형[hyperinflammatory subphenotype]과 그렇지 않은 저염증성 하위 표현형[hypoinflammatory subphenotype]). 마지막으로 내형(endotype)은 기능적 또는 병태생리학적 메커니즘에 의해 구별되는 하위 표현형으로, 표적 치료에 다르게 반응하는 특징이 있다.

올바른 하위 표현형 분류의 중요성은 환자를 폐 보호 환기 전략 또는 영상의학적 하위 표현형(흉부 방사선에서 국소 또는 미만성 병변)을 기반으로 한 맞춤형 치료 전략으로 무작위 배정하여 비교한 LIVE 연구[15] 결과를 보면 알 수 있

다. 맞춤형 치료 전략은 이득이 없는 것으로 나타났지만, 하위 표현형의 잘못된 분류로 인해 환자에게 맞지 않는 치료 전략이 흔히 나타났으며, 이러한 경우를 제외하면 긍정적인 결과를 보여주었다.

HFNO

2015년 FLORALI 임상시험[16] 결과 발표 이후, 급성저산소혈증호흡부전(acute hypoxemic respiratory failure, AHFR) 환자에서 HFNO 사용이 상당히 증가되었으며, 이는 코로나 19 팬데믹 동안 더욱 증가하였다. HFNO는 높은 유속(최대 60 L/min)으로 가습된 산소를 제공하여 환자의 순응도가 좋고, 고식적 산소 치료(conventional oxygen therapy, COT)보다 일관된 흡입산소분율(FiO₂)을 제공하며 해부학적 사강을 줄이고 유속과 호흡 양상에 따라 3-5 cmH₂O PEEP을 제공할 수 있다[17]. 이번 지침에서는 AHFR 환자에서 HFNO와 다른 산소 공급 장치들을 비교하였다.

HFNO vs. COT

무작위 연구들에 포함된 2,769명의 환자들의 28일 또는 30일 사망률은 20.5%로, HFNO와 COT 간 통계적으로 유의한 차이는 없었으나(상대 위험도[relative risk, RR], 0.95; 95% confidence interval [CI], 0.82-1.09) [16,18-21], 기관삽관 예방에 있어서는 HFNO의 유의한 효과가 확인되었다(RR, 0.89; 95% CI, 0.81-0.97). 그러나 지침위원회는 심인성 폐부종이나 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 급성 악화가 아니며 기계환기를 하지 않는 AHFR 환자에서 사망률 감소를 목적으로 한 HFNO 사용에 대해서는 권고사항을 제시하지 못하였다. 그러나 기계환기를 유지하기 위해서는 많은 자원이 필요하며, 섬망, 원내 감염 등의 합병증 위험성도 있으므로 기관삽관을 방지하는 것만으로 큰 이득이 있다. 따라서 면역 저하나 코로나19 감염과 상관없이 AHFR 환자에서 기관삽관의 위험성을 줄이기 위해 HFNO 사용을 권고하였다.

HFNO vs. 지속기도양압(continuous positive airway pressure, CPAP)/비침습적 환기(noninvasive ventilation, NIV)

NIV는 COPD 악화로 인한 급성 고탄산혈증호흡부전 환자나 심인성 폐부종 환자에게 임상적 예후를 개선시키므로 권장된다[22]. 코로나19 팬데믹 초기에는 NIV가 빈번하게 사용되

었으며[23], Surviving Sepsis Campaign의 초기 임상 지침에서는 코로나19 폐렴 치료를 위해 NIV보다 HFNO를 제안하는 수준이었으며, HFNO를 사용할 수 없거나 실패한 경우에 NIV 사용을 권고했다[24]. 지침위원회는 사망률에 대한 4개의 무작위 대조 연구를 분석하였으며[16,25-27], 그중 2개의 연구가 코로나19 환자를 대상으로 하였다. 메타분석 결과, 사망률(RR, 0.75; 95% CI, 0.51-1.11)과 기관삽관 여부(RR, 1.09; 95% CI, 0.71-1.68)에 있어서 HFNO와 NIV 간에 유의한 차이를 찾지 못했다. 면역 저하나 코로나19 환자의 하위 그룹에서도 HFNO와 NIV 간 사망률의 유의한 차이를 찾지 못했으나 Grieco 등[26]의 연구에서 코로나19 환자 중 HFNO가 NIV보다 28일 기관삽관 비율이 유의하게 증가함이 확인되었다(RR, 1.72; 95% CI, 1.06-2.79). 따라서 AHRF 환자에게 HFNO를 사용하는 것이 CPAP/NIV보다 사망률이나 기관삽관 감소 목적에서 더 우월하다고 권고할 수 없었다. 그러나 코로나19로 인한 AHRF 환자는 기관삽관의 위험을 줄이기 위해 HFNO 대신 CPAP/NIV를 고려할 수 있다고 제안하였다.

CPAP/NIV

AHRF 환자의 저산소혈증 및 환기 기능 이상은 CPAP/NIV를 사용하여 호전될 수 있으며, 이들은 호기말 폐포압력 및 흡기 노력에 다양한 영향을 미친다[28]. 그러나 이에 대해 우려되는 점으로 삼관 지연으로 인한 나쁜 예후와 NIV에 의한 높은 수준의 호흡 보조, 강한 흡기동인으로 인해 높은 폐경압이 관찰될 수 있으며 이로 인해 침습적 제어 환기 중에 발생하는 VILI와 유사한 환자자가유발 폐손상(patient-self-inflicted lung injury, P-SILI)이 발생할 수 있다는 것이다[29].

CPAP/NIV vs. COT

지침위원회는 코로나19 및 코로나19가 아닌 AHRF 환자, 정상 면역을 가진 환자와 면역 저하 환자를 대상으로 메타분석을 수행하였고[16,21,30-32], CPAP/NIV와 COT 간에 기관삽관(RR, 0.89; 95% CI, 0.77-1.03)과 입원 사망률(RR, 0.89; 95% CI, 0.75-1.05)에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 코로나19 환자에서는 한 연구만이 존재하였고[21], 이 연구에서는 CPAP가 COT에 비해 기관삽관율은 낮았지만 사망률은 차이가 없는 것을 보여주었다. 이러한 결과를 토대로 지침위원회는 심인성 폐부종, 급성 COPD 악화 등과 무관한 AHRF 치료를 위한 CPAP/NIV의 사용에 대해 권고사항을 제시하지

못하였다. 다만 코로나19로 인한 AHRF 환자에서는 기관삽관의 위험성을 줄이기 위해 CPAP 사용을 제안하였다.

헬멧(helmet interface)

헬멧은 NIV를 전달하기 위한 장치로 여러 연구에서 헬멧을 통한 NIV는 환자들이 잘 견딜 수 있었으며 피부 압력 손상을 감소시켰다고 보고되었다[33,34]. 그러나 헬멧 NIV 동안 환자-기계환기기 조화(patient-ventilator synchrony)를 관리하는 것은 어려우며, 기계적 설정을 최적화하기 위해 특정한 전문 지식이 필요하다는 제한점이 있다. NIV를 필요로 하는 AHRF 환자를 대상으로 얼굴 마스크와 헬멧을 비교한 연구는 단 하나의 소규모 단일 센터 무작위 대조 연구만이 확인되었다[35]. 따라서 지침위원회는 AHRF 환자의 기관삽관을 방지하거나 사망률을 감소시키기 위한 목적으로 얼굴 마스크와 비교하여 헬멧 사용에 대한 권고사항을 제시하지 못하였다.

NIV vs. CPAP

NIV는 호흡 동인과 호흡 노력이 높을 때 높은 폐경압을 생성할 수 있으며 흡기 중 추가 양압이 적용되면 폐경압과 폐에 가해지는 총 스트레스가 증가할 수 있다. 그래서 NIV와 비교하여 폐경압의 변동을 감소시킬 수 있는 CPAP가 AHRF 환자에게 더 도움이 될 수 있다는 주장이 있으나 이에 대한 무작위 연구가 현재 없는 실정이므로 이번 지침에서는 AHRF 환자에서 사망률 감소나 기관삽관 방지를 위한 NIV와 CPAP 비교에 대해 권고사항을 제시하지 못하였다.

저일회호흡량 환기(low tidal volume ventilation)

ARDS 및 코로나19 ARDS 환자에서 저일회호흡량 환기 전략의 사망률에 대한 세 개의 연구[36-38]를 분석하였고, 낮은 일회호흡량 그룹과 높은 일회호흡량 그룹 간 사망률 차이는 없었다(RR, 0.96; 95% CI, 0.72-1.28; $p = 0.768$). 비록 사망률은 통계적 유의성을 보여주지 못했지만, 동물 및 인간을 대상으로 한 연구에서의 명백한 생리학적 근거를 고려하여 코로나19가 아닌 ARDS 환자의 사망률을 줄이기 위해 저일회호흡량(4-8 mL/kg predicted body weight) 환기 전략을 사용할 것을 전문가 의견에 기반하여 강한 수준으로 권고하였다. 지침위원회는 무작위 대조군 연구에서 대조군에 사용된 일회호흡량은 더 이상 고식적인 것으로 간주될 수 없으며 이

진료 지침을 개발하면서 2006년 이후 이 영역에서 새로운 연구가 발표되지 않았고 향후 다른 연구가 수행될 가능성은 거의 없다는 것을 강조하였다. 마찬가지로 코로나19 ARDS 환자에서도 낮은 일회호흡량 환기에 대한 연구가 수행될 가능성은 낮으며 코로나19 환자는 이러한 권고사항에 근거되는 연구들에 포함되지 않았지만 기본 호흡 시스템 역학이 유사하기 때문에 낮은 일회호흡량 환기 전략에 대한 생물학적 근거가 있다고 간주하였다[39].

PEEP and recruitment maneuvers

ARDS 환자는 폐포 허탈 및 소규모 기도 폐쇄와 함께 국소 폐포동원을 감소시키는 경향이 있고[40], PEEP은 이러한 힘을 상쇄시켜 폐포동원을 촉진하고 기계적 이질성을 완화시킬 수 있다. 그러나 과도한 PEEP은 과팽창을 유발할 수 있으며 잠재적으로 과다팽창 폐손상과 혈액학적 손상을 초래할 수 있다[41,42]. ARDS에서 PEEP 조절은 임상 결과에 있어서 중요한 요소이지만 최적의 전략은 아직 정의되지 않았다.

High PEEP/FiO₂ vs. low PEEP/FiO₂

높은 PEEP/FiO₂ 전략과 낮은 PEEP/FiO₂ 전략을 비교한 ALVEOLI [43], LOVS [44], EXPRESS [45] 세 연구 모두에서 사망률의 유의한 차이가 나타나지 않았으며 메타분석에서도 유의한 차이가 없었다(RR, 0.93; 95% CI, 0.83-1.04). 따라서 이번 지침에서는 ARDS 환자의 사망률 감소를 위한 낮은 PEEP/FiO₂ 전략보다 높은 PEEP/FiO₂ 전략에 대한 권고사항을 제시하지 못하였다.

호흡 역학 vs. 표준화된 PEEP/FiO₂ 표

호흡 역학 기반과 표준화된 PEEP/FiO₂ 표 기반 PEEP 조절을 비교한 4개의 연구를 분석하였다[46-49]. EPVent, EPVent-2, 그리고 Pintado 등[47]이 시행한 연구에서 두 그룹 간 사망률(20.6% vs. 38.9%; $p = 0.12$)과 압력 손상(17.6% vs. 16.7%; $p = 0.99$)은 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 메타분석에서도 유의하지 않았다. 그러나 ART 연구에서는 호흡 역학 그룹의 사망률(RR, 1.12; 95% CI, 1.00-1.26)과 압력 손상 발생률(RR, 3.56; 95% CI, 1.64-7.73)이 유의하게 더 높았다.

상기 PEEP에 대한 2가지 비교 내용들을 종합해 보면 PEEP 조절 프로토콜로 인한 이익과 손해 가능성을 모두 보여주었다. 어느 정도의 PEEP은 폐동원 저하의 진행을 방지하기 위해

필요하지만, 폐손상을 완화하고 과도한 팽창을 피하기 위한 이상적인 PEEP은 알려져 있지 않다. 심한 저산소혈증을 가진 환자에서는 이전의 메타분석 결과 높은 PEEP에서 생존 이익이 나타난 바 있으나[50,51], 과도한 PEEP은 압력 손상과 혈액학적 불안정성을 유발할 수 있으며, 추가적인 수액 공급이나 승압제 증가를 유발할 수도 있다. 그러나 과도한 PEEP이 무엇을 의미하는지도 현재로서는 명확하지 않다.

연장 고압동원술(prolonged high-pressure recruitment maneuver)

환기동원술(ventilator recruitment maneuvers)은 폐포동원을 촉진하는 것을 목표로 일시적으로 일회환기량보다 높게 기도 및 폐경유압을 증가시키는 것을 말한다[52]. 연장 고압동원술은 평균 1분 이상 기도 압력이 35 cmH₂O 이상이 되도록 유지하는 기법이다. 지침위원회는 병원 내 사망률에 미치는 영향을 평가하기 위해 동원술을 시행한 그룹과 하지 않은 그룹 간의 효과를 평가한 다섯 가지 연구를 분석하였다[46,53-56]. 메타분석에서 사망률에 어떠한 영향도 나타나지 않았으나 압력 손상 분석에서는 ART 연구가 다른 연구와는 분리된 메타분석에서 명백한 해로운 효과를 나타냈다(RR, 3.56; 95% CI, 1.64-7.73). 이 결과는 고압동원술 사용에 반대하는 주장을 강력하게 뒷받침한다. 따라서 지침위원회는 ARDS 환자의 사망률을 감소시키기 위해 최소 1분 이상 동안 기도압력이 35 cmH₂O 이상 유지되는 연장 고압동원술을 하지 않을 것을 권고하였다.

짧은 고압동원술(brief high-pressure recruitment maneuvers)

짧은 고압동원술은 폐포동원을 촉진하기 위해 1분 미만 동안 기도 압력을 35 cmH₂O 이상으로 유지하는 것을 말하며 지침위원회는 세 가지 연구를 분석하였다[44,57,58]. 모든 연구에서 그룹 간 사망률은 유의하게 차이가 나지 않았으며, 메타분석에서도 차이가 없었다(RR, 0.89; 95% CI, 0.77-1.04). 압력 손상은 세 시험 중 어느 시험에서도 치료 그룹 간에 유의한 차이가 없었으며, 메타분석에서도 차이가 없었다(RR, 1.14; 95% CI, 0.81-1.62). 혈액학적 불안정성을 고려할 때, Kacmarek 등[58]의 연구에서 저혈압, 부정맥 또는 심정지의 발생률에도 유의한 차이가 없었다. 지침위원회는 ARDS 환자에서 짧은 고압동원술의 사용에 대한 명확한 증거가 없으나, 잠재적인 안전 문제로 인해 일상적으로 사용하지 않을 것을 제안하였다.

복와위 환기(prone positioning)

2013년 PROSEVA 연구가 중등증-중증 ARDS 환자에게 복와위 환기의 보호 효과를 명백히 입증하였고[59], 2017년에는 ESICM과 ATS가 ARDS에서 복와위 환기의 사용을 권고했다[5]. 이번 진료 지침에서도 중등증-중증 ARDS (최적의 환기 설정에도 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$, $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 인 경우로 정의) 환자에서 사망률 감소 목적으로 복와위 환기의 사용을 권고하였으며 코로나19 ARDS 환자에서도 이 권고사항을 적용하였다.

각성 복와위 자세(awake prone positioning, APP)

최근 코로나19 팬데믹 동안 병동과 중환자실에서 비침습적 호흡 보조 전략의 확산으로 기계환기를 시행하지 않는 환자에서 APP가 종종 수행되었으며, 이는 여러 임상 연구의 대상이 되었다[60]. 코로나19 환자에서 APP와 양와위 자세를 비교하는 3개의 연구를 메타분석하였다[61-63]. APP는 주요 분석 및 모든 연구를 포함한 보조 분석에서 기관삽관 위험을 현저하게 감소시켰다(RR, 0.84; 95% CI, 0.94-0.87 vs. RR, 0.84; 95% CI, 0.73-0.96). 따라서 이번 진료 지침에서 코로나19 감염으로 기계환기를 시행하지 않는 AHRF 환자에서 기관삽관을 감소시키기 위해 APP를 제안하였다. 그러나 사망률을 감소시키기 위한 목적으로는 권고사항을 제시하지 못하였다.

신경근차단제(neuromuscular blocking agent, NMBA)

ACURASYS 연구에서 중증 ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$, $\text{PEEP} \geq 5$) 환자에게 초기 48시간 동안 지속적인 NMBA를 투여한 환자군이 NMBA 사용 없이 깊은 진정을 한 환자군에 비해 사망률이 낮다고 보고되었다[64]. 그러나 현재 중환자실 진료는 얇은 진정과 조기에 자발 호흡으로 돌아가는 것에 중점을 두고 있다. 최근 ROSE 임상시험에서 중증 ARDS 환자를 48시간 동안 NMBA를 지속 투여하면서 깊은 진정을 한 그룹과 NMBA 없이 얇은 진정을 한 그룹을 비교했을 때, 90일 사망률에서 유의한 차이가 없었다[65]. 코로나19 ARDS 환자의 경우 기계환기를 받는 동안 NMBA 투여가 증가했으며, 주로 심한 자발적 흡기 노력을 억제하고 P-SILI를 악화시킬 수 있는 높은 폐경유압 생성을 감소시키기 위해 사용되었다[66]. 지침위원회는 28일 또는 중환자실 사망률에 대해 다

섯 개의 연구를 분석하였다[64,65,67-69]. 메타분석 결과, NMBA 사용 그룹과 NMBA 미사용 그룹 간의 사망률 감소는 유의하지 않았으며, RR은 0.80 (95% CI, 0.57-1.04), p -value는 0.086이었다. 이를 토대로 이번 지침에서 코로나19가 아닌 중등증-중증 ARDS 환자의 사망률을 감소시키기 위해 지속적인 NMBA 주입을 일상적으로 사용하지 않을 것을 권고하였다. 그러나 코로나19 ARDS 환자에 대한 무작위 대조 연구는 없고 간접적인 증거만이 있기 때문에 중등증-중증 코로나19 ARDS 환자에서 사망률을 감소시키기 위해 지속적인 NMBA 주입의 일상적 사용에 대해서는 권고사항을 제시하지 못하였다.

체의 생명유지술(extracorporeal life support)

정맥-정맥 간 체외막 산소 공급(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO)

CESAR, EOLIA 연구는 원인에 관계없이 중증 ARDS 환자만을 포함하였으며(평균 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 값은 약 75 mmHg) 코로나19 팬데믹 이전에 수행되었다[70,71]. 메타분석 결과, VV-ECMO를 받는 환자의 60일 사망률이 일반적인 기계환기와 비교하여 유의하게 감소되었다(RR, 0.72; 95% CI, 0.57-0.91). 이 효과는 90일 사망률 결과와 60일 사망률 및 치료 실패의 복합 결과에서도 일관되었다. 따라서 이번 지침에서는 코로나19가 아닌 중증 ARDS 환자는 EOLIA 연구에서 사용된 치료 전략을 준수하면서 ECMO 센터에서 치료를 받도록 권고했다. 또한 지침위원회는 코로나19 환자를 대상으로 한 무작위 대조 연구가 없지만 생물학적으로 임상 결과가 유사할 가능성이 있기 때문에 중증 코로나19 ARDS 환자에게도 이 권고사항을 적용하였다.

Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R)

ECCO₂R은 체외 회로를 통해 이산화탄소를 제거하는 것을 목표로 하며 산소 공급을 충분히 하기 위해 낮은 유량(일반적으로 200-1,500 mL/min)을 사용한다. ARDS에서 ECCO₂R의 주요 목표는 폐손상을 유발하는 기계환기를 줄이는 것이다. 이번 지침의 기반을 이루는 Xtravent, REST [72,73] 두 연구를 메타분석한 결과, ECCO₂R은 사망률을 감소시키지 않았다(RR, 1.03; 95% CI, 0.82-1.30; 높은 신뢰도). 따라서 사망률을 줄이기 위해 코로나19가 아닌 ARDS 치료를 위한 ECCO₂R 사용을 권장하지 않는다.

Table 2. Updated recommendations and changes from the 2017 recommendations

Guideline	2023 Recommendation strength and level of evidence	2017 Recommendation strength and level of evidence
Definition: oxygenation, timing, chest imaging		New
Phenotype		New
HFNO in AHRF patients ^a		
HFNO compared to COT reduce the risk of intubation	Strong recommendation, moderate level	New
HFNO compared to COT reduce the mortality	No recommendation, high level	New
HFNO compared to CPAP/NIV reduce the mortality or intubation	No recommendation, moderate level for mortality and high level for intubation	New
CPAP/NIV in AHRF patients ^a		
CPAP/NIV compared to COT reduce the mortality or intubation	No recommendation, high level for mortality and moderate level for intubation	New
Helmet interface compared to face mask reduce the mortality or intubation	No recommendation, Very low level	New
CPAP compared to NIV reduce the mortality or intubation	No recommendation, No evidence	New
Low tidal volume in ARDS patients		
Low tidal volume ventilation compared to traditional approach reduce the mortality	Strong recommendation, high level	No change
PEEP and RM in ARDS patients		
Higher PEEP/FiO ₂ compared to lower PEEP/FiO ₂ reduce the mortality	No recommendation, high level	Suggest higher rather than lower levels of PEEP (conditional recommendation)
Respiratory mechanics compared to standardized PEEP/FiO ₂ table reduce the mortality	No recommendation, high level	New
Prolonged high-pressure RM compared to not using RM reduce the mortality	Strong against, moderate level	Suggest that ARDS patients receive RM (conditional recommendation)
Brief high-pressure RM compared to not using RM reduce the mortality	Weak against, high level	Suggest that ARDS patients receive RM (conditional recommendation)
Prone positioning		
Prone position in intubated patients with ARDS compared to supine position reduce the mortality	Strong recommendation, high level	No change
Awake prone positioning in non-intubated patients with AHRF compared to supine positioning reduce the mortality	Weak recommendation, low level	New
NMBA in moderate-severe ARDS patients		
Continuous infusion of NMBA compared to not using NMBA reduce the mortality	Strong against, moderate level	New
In COVID-19 patients, NMBA compared to not using NMBA reduce the mortality	No recommendation, No evidence	New
Extracorporeal life support ^b		
Veno-venous ECMO compared to conventional ventilation improve outcomes	Strong recommendation, moderate level	Additional evidence is necessary to make a recommendation
ECCO ₂ R compared to conventional ventilation improve outcomes	Strong against, high level	New

AHRF, acute hypoxemic respiratory failure; ARDS, acute respiratory distress syndrome; COT, conventional oxygen therapy; CPAP, continuous positive airway pressure; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ECCO₂R extracorporeal carbon dioxide removal; FiO₂, fraction of inspired oxygen; HFNO, high-flow nasal cannula oxygen; NIV, non-invasive ventilation; NMBA, neuromuscular blocking agents; PEEP, positive end-expiratory pressure; RM, recruitment maneuver.

^aNot due to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

^bSevere ARDS patients not due to COVID-19.

결 론

개정된 ARDS 진료 지침에서는 이전 지침에서 언급하지 않았던 진단 기준의 확장에 대한 세부 내용과 ARDS 표현형에 관한 논의들이 이루어졌다. 또한 코로나19 팬데믹을 거치며 HFNO 사용이 급증하면서 많은 연구가 이루어졌고, AHRF 환자에서 COT와 비교하여 기관삽관 방지 목적으로 권고하였다. 코로나19로 인한 AHRF 환자에서는 기관삽관의 위험성을 줄이기 위해 HFNO와 비교하여 CPAP 사용을 제안하였다. 이번 지침에서는 이전 지침에서 제안하였던 중등증-중증 ARDS 환자에서 높은 PEEP 적용에 대해서는 근거 수준이 높은 데이터가 없어 권고사항을 제시하지 않았으며 폐포동원술은 사망률과 위험성 때문에 하지 않도록 권고하였다. NMBA 사용에 대한 내용도 추가되어 코로나19가 아닌 중등증-중증 ARDS 환자에서 일상적으로 사용하지 않을 것을 권고하였고 코로나19 환자에서는 근거 부족으로 권고사항을 제시하지 못하였다. 이전 지침에서는 추가 연구가 필요했던 ECMO도 중증 ARDS에서 사용할 것을 권고하였으며 ECCO₂R은 사용하지 않도록 권고하였다. 표 2에 2017년 ARDS 지침과 비교하여 이번 지침의 변화 내용을 제시하였다. 개정된 지침을 통해 ARDS 환자에서 좀 더 근거 중심의 적절한 치료를 할 수 있을 것으로 생각되며 진단과 표현형에 관한 추후 연구와 논의가 기대된다.

중심 단어: 급성호흡곤란증후군; 급성저산소혈증호흡부전; 진료 지침

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TWK drafted the manuscript. WYK helped revise the manuscript for important intellectual content. All authors have read

and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-1582.
2. Bellani G, Pham T, Laffey J; LUNG-SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Incidence of acute respiratory distress syndrome--reply. *JAMA* 2016;316:347.
3. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med* 2017;5:286.
4. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:42-47.
5. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253-1263.
6. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
7. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med* 2021;9:933-936.
8. Ranieri VM, Tonetti T, Navalesi P, et al. High-flow nasal oxygen for severe hypoxemia: oxygenation response and outcome in patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:431-439.
9. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007;132:410-417.
10. Brown SM, Grissom CK, Moss M, et al. Nonlinear imputation of PaO₂/FiO₂ from SpO₂/FiO₂ among patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2016;150:307-313.
11. Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2022;10:1086-1098.
12. Goddard SL, Rubenfeld GD, Manoharan V, et al. The randomized educational acute respiratory distress syndrome diagnosis study: a trial to improve the radiographic diagnosis of

- acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2018;46:743-748.
13. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16 Suppl 1:S23-S40.
 14. Schenck EJ, Oromendia C, Torres LK, Berlin DA, Choi AMK, Siempos II. Rapidly improving ARDS in therapeutic randomized controlled trials. *Chest* 2019;155:474-482.
 15. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:870-880.
 16. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-2196.
 17. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009;103:886-890.
 18. Mendil NA, Temel Ş, Yüksel RC, et al. The use of high-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in hematological malignancy patients with acute respiratory failure in hematology wards. *Turk J Med Sci* 2021;51:1756-1763.
 19. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:2161-2171.
 20. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2099-2107.
 21. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: the RECOVERY-RS randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:546-558.
 22. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50:1602426.
 23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
 24. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-887.
 25. Coudroy R, Frat JP, Ehrmann S, et al. High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:641-649.
 26. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet non-invasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1731-1743.
 27. Nair PR, Haritha D, Behera S, et al. Comparison of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure due to severe COVID-19 pneumonia. *Respir Care* 2021;66:1824-1830.
 28. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive respiratory support for adults with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2022;387:1688-1698.
 29. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:438-442.
 30. He H, Sun B, Liang L, et al. A multicenter RCT of non-invasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2019;23:300.
 31. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of non-invasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1711-1719.
 32. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* 2014;40:942-949.
 33. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 2004;100:16-24.
 34. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet--a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 2002;30:602-608.
 35. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2435-2441.
 36. 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;342:1301-1308.
 37. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ven-

- tilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355-361.
38. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on tidal volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-1888.
 39. Reddy MP, Subramaniam A, Chua C, et al. Respiratory system mechanics, gas exchange, and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:1178-1188.
 40. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:18.
 41. Mertens M, Tabuchi A, Meissner S, et al. Alveolar dynamics in acute lung injury: heterogeneous distension rather than cyclic opening and collapse. *Crit Care Med* 2009;37:2604-2611.
 42. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:149-158.
 43. 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;351:327-336.
 44. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-645.
 45. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-655.
 46. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators; Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1335-1345.
 47. Pintado MC, de Pablo R, Trascasa M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respir Care* 2013;58:1416-1423.
 48. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:846-857.
 49. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;359:2095-2104.
 50. Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, et al. Association of positive end-expiratory pressure and lung recruitment selection strategies with mortality in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1300-1310.
 51. Briel M, Meade M, Mercat A, 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;303:865-873.
 52. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2003;31:2592-2597.
 53. Chung FT, Lee CS, Lin SM, et al. Alveolar recruitment maneuver attenuates extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7627.
 54. Kung SC, Hung YL, Chen WL, Wang CM, Chang HC, Liu WL. Effects of stepwise lung recruitment maneuvers in patients with early acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Med* 2019;8:231.
 55. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1363-1372.
 56. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2011;15:R133.
 57. Xi XM, Jiang L, Zhu B; RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:3100-3105.
 58. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2016;44:32-42.
 59. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-2168.
 60. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhailib Z, et al. Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxic respiratory failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2022;379:e071966.

61. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, et al. Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:2104-2113.
62. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care* 2021;25:209.
63. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:1387-1395.
64. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-1116.
65. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network; Moss M, Huang DT, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1997-2008.
66. Tsolaki V, Zakyntinos GE, Papadonta ME, et al. Neuromuscular blockade in the pre- and COVID-19 ARDS patients. *J Pers Med* 2022;12:1538.
67. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017;43:408-418.
68. Gannier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;32:113-119.
69. Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:2749-2757.
70. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-1975.
71. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, 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;374:1351-1363.
72. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, et al. Effect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ventilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: the REST randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:1013-1023.
73. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013;39:847-856.