



# Yoğun Bakım Ünitesinde Sedasyon Ağrı Kontrolü ve Paralitik İlaç Kullanımı

Mehmet AKÇABAY\*

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA

Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon ve analjezinin primer amacı; hasta konforunu sağlamak, hastanın anksiyetesini gidermektir, paralitik ajanların kullanılma amacı ise hastanın ventilatör uyumunu sağlayıp tedaviyi kolaylaştırmaktır. Bu uygulamalarda endikasyonların tam olarak konulması, hastanın hemodinamik, metabolik ve klinik açıdan iyi bir şekilde değerlendirilmesi, bununla beraber özellikle kritik yoğun bakım hastalarında kombine uygulama ve doz

ayarlaması yapılırken fayda ve olumsuz etki dengesinin iyi korunması gerekir.

## **Sedation Analgesia and Noromuscular Blocking Drugs in Intensive Care Units**

**Key Words:** Sedation, Analgesia, Noromuscular drugs in ICU.

**Anahtar Kelimeler:** Yoğun bakımda sedasyon, Analjezi, Paralitik ilaçlar.

Hastanelerde yoğun bakım klinikleri hasta ve hasta yakınları için oldukça ürkütücü ünitelerdir. Burada hastalarda cerrahi, invaziv tanı, izlem yöntemleri, mekanik ventilasyon, fizyoterapi, trakeal aspirasyon, günlük pansumanlar, pozisyon değişiklikleri, hasta transportu ve durumun ciddiyetinin farkında olmanın yarattığı sıkıntı ve stresin giderilerek hastanın rahat hissetmesini sağlamak oldukça önemlidir; ancak üniteye çalışan eğitimli personelin davran-

nışı, gece ve gündüz ritminin sağlanması da iyileşme sürecinin kısalmasında oldukça önemli rol oynayan faktörlerdir. Yoğun bakım ünitesinde sedatif olarak opiyatlar, benzodiazepinler, propofol ve haloperidol gibi majör trankilizanlar kullanılır. Bütün bu ajanlar doza bağlı olarak sedasyon yapar. Sedasyonun derecesini tahmin etmek için Ramsey, Cook, Addenbrook gibi skorlama sistemleri kullanılır (Tablo 1). Seçilen sedasyon düzeyi her hastanın ihtiyacı-

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Beşevler-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 01.06.2002

Makalenin Kabul Tarihi: 01.07.2002

**Tablo 1. Ramsey sedasyon skoru.**

• Uyanıklık düzeyleri
1 Ajite, sinirli
2 Koopere
3 Yalnızca sözlü uyarılara yanıt veriyor
• Uyku düzeyleri
4 Canlı yanıt-glabella üstüne parmak darbesi veya yüksek sesli uyarana yanıt
5 Ağır yanıt
6 Yanıt yok

na göre olmalıdır. Bazı hastalarda hastanın yanıt verebileceği ve ilişki kurabileceği düzeyde bir sedasyon uygun iken, bazı hastalarda derin düzeyde sedasyon tercih edilmelidir. Bu ihtiyaçlar devamlı olarak değişebilir (Tablo 2).

Sedasyon; hastanın amnestik, hipnotik ve anksiyolitik ihtiyaçlarını karşılayarak, analjezisini ön görmek olarak tanımlanabilir. Bunlar karşılanamazsa yoğun bakım hastasında olumsuz etkiler görülür. Tedavisi tam olmayan veya tedavi edilemeyen ağrı bazı fizyolojik yanıtlara sebep olur (hiperkoagülopati, immünsüpresyon, kalıcı katabolizma). Ağrı sempatik sistem aktivesini artırarak katekolamin salınımına sebep olur ki bunun sonucunda hastanın kardiyovasküler yanıtında artış olur (Tablo 3). Yaralanma sonrası hipermetabolik durum ağrı ile artar. Bu da immünfonksiyonların azalmasına, yara iyileşmesinin bozulmasına neden olur. Uzamış ağrı ciddi anksiyete ve hatta deliryuma neden olabilir. Bu yüzden hastalarda yeterli analjezi primer bir öneme sahiptir. Anksiyete hastanın yoğun bakım ünitesinde gerçek ve hayati tehlikeli deneyimlerine, duygusal ve fiziksel yanıtlarıdır. Anksiyoliz bu yanıtların azaltılması ve sakin, yatışmış bir durum oluşturulmasıdır. Hipnoz minimal motor aktivitenin bulunduğu uykuya benzer oluşandır.

**Tablo 2. Sedasyon endikasyonları.**

• Anksiyoliz
• Analjezi
• Uyku rahatsızlığı
• Sıkıntının azaltılması
• Yapay solunumun kolaylaştırılması
• Amnezi

**Tablo 3. Yetersiz ve fazla sedasyonun riskleri.**

Yetersiz sedasyon riskleri	Aşırı sedasyon riskleri
Hipertansiyon	Hipotansiyon
Taşikardi	Bradikardi
Rahatsızlık	Koma
Hipoksi ve hiperkapni (ventilatörün hastayla senkronize olmaması)	Solunum depresyonu İleus Renal yetmezlik Venöz staz İmmünsüpresyon

Amnezi, dikkatte ve uyarılmada veya ruh halindeki değişikliklere ait hafızada bozulmadır ve genellikle istenilir. Çünkü yoğun bakım ünitesinde hastalar korku ve rahatsızlık hissediler. Bütün sedatif ilaçlar anksiyoliz, hipnoz ve amnezi oluştursa da çoğu analjezik etkiden uzaktır. Bir sedatif ajanın benzer plazma konsantrasyonları farklı bireylerde farklı etkiler yapabilir. Ayrıca, bir hastada patofizyolojik değişiklikler oldukça, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri değişir. Bunun yanında hastalığın seyirindeki değişiklikler ve kullanılan diğer ilaçlar da bireyin sedasyon ihtiyacında değişikliklere sebep olur.

Sedatif ilaçlar genellikle parenteral, tercihen de infüzyon şeklinde verilir. Sedasyon yapılacak hastanın nörolojik muayenesinin yapılması önemlidir. Çünkü artmış intrakranial basınç (ICP) da ajitasyon ve konfüzyona sebep olabilir. Yoğun bakımda sedasyon amaçlı birçok farmakolojik ajan kullanılmışsa da bunlar içerisinde en çok kullanılan benzodiazepinler ve opiyoid analjeziklerdir. Opiyoidlerin belirgin bir sedatif etkisi vardır. Tek başına veya benzodiazepinlerle kombine edilebilirler. Benzodiazepinlerin analjezik etkisi yoktur. Ağrısı olan anksiyeteli hastada tek başına kullanılmazlar (Tablo 4).

Benzodiazepinler amnestik özelliklerinden dolayı (anterograd amnezi) yoğun bakım kullanımını için oldukça uygun ajanlardır. Yoğun bakımda en fazla kullanılan benzodiazepinler; diazepam, lorazepam, midazolamdır. Bu üç benzodiazepinin ortak özellikleri lipid solubl oluşları, hepsinin karaciğerde metabolize olmaları ve idrarla atılmalarıdır (Tablo 5).

**Tablo 4. Yaygın kullanılan sedatif ajanların özellikleri.**

Sınıf	Analjezi	Anksiyoliz	Dispne	Amnezi
Opiroid	++++	++	++++	0
Benzodiazepin	0	++++	0	++
Propofol	+	+++	?	++
Haloperidol	+	++++	0	0
Paralitikler	0	0	0	0

**Tablo 5. Sedasyonda IV kullanılan benzodiazepinlerin bazı özellikleri.**

	Diazepam	Lorazepam	Midazolam
Rölatif lipid çözünürlüğü	X	0.48 X	1.54 X
IV doz	0.1-0.2 mg/kg	0.04 mg/kg	0.025-0.35 mg/kg
Doz aralığı	3-4 saat	6-12 saat	1-4 saat
Etki başlangıcı	1-3 dakika	5-15 dakika	13 dakika

Benzodiazepinlerin sedatif etkisi yaşlılarda, genel durumu bozuk olanlarda, kalp hastalarında, karaciğer yetmezliği olanlarda daha önemlidir. Sağlıklı bireylerde solunum depresyonuna neden olmazken, yaşlılarda ve kronik karbondioksit retansiyonu olanlarda solunum depresyonu yaparlar.

Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda çoğunlukla ajitasyon; entübe hastalarda distress sonucu oluşur, arzu edilmeyen hipertansiyon ve taşikardi, azalmış oksijen kullanımına neden olur. Hipertansiyon ve taşikardi sıklıkla yoğun bakım hastalarında ağrı ve anksiyeteye bağlı stres yanıt olarak ortaya çıkar. Bu fizyolojik ve psikolojik stres durumu organizmada kortizol, katekolamin, antidiüretik hormon (ADH) seviyelerinde artmaya ve diğer nörolojik, endokrin ve otokrin cevaplara neden olur. Ayrıca, stres yanıt olarak hiperkoagülopati de oluşabilir. Ağrının kontrol edilmesi hastanın stres yanıtını önemli derecede azaltacaktır. Hastada hipertansiyon ve taşikardi ortaya çıktığında, terapötik olarak kullanılan analjezik ve anksiyolitik ajanlar vazoaaktif ajanlar kadar etkili olacaktır. Stresli iskemik kalp hastalarında sedatif kullanımı, vazoaaktif drog kullanımı kadar etkili olup hastaların düzelmesinde yardımcı olur.

Yoğun bakım hastalarında distress sonucunda ağrı, dispne, dezoryantasyon, deliryum, ensefalopati, psikozis ve kusma ortaya çıkabilir.

Mekanik ventilasyon ve burada kullanılan endotrakeal tüp, nazogastrik sonda yoğun bakım hastalarında oldukça rahatsız edici olup anksiyeteye sebep olur. Yoğun bakım hastalarında ağrı ve rahatsızlık çoğunlukla yeterince değerlendirilemeyip, bunun sonucunda yüksek dozlarda benzodiazepin, az miktarda opiyat yerine verilir. Yine aynı şekilde hastalar çoğunlukla entübe olduklarından, dispne açısından yeterli değerlendirilemezler. Dezoryantasyona ise genelde yaşlı ve düşükün hastalarda daha çok rastlanır (Tablo 6).

#### **Diazepam (Valium® , Diazem®)**

Yoğun bakım hastalarında sedasyon amaçlı kullanımda tekrarlanan dozları oversedasyona sebep olduğundan halen en az tercih edilen benzodiazepindir. IV verilisinden sonra sedasyon 1-2 dakika sonra başlar ve 6-12 saat sürer. Tekrarlanan dozları aktif metabolitlerinin (oksazepam) birikmesi sonucu sedasyonda uzama ve derinleşmeye sebep olabilir. Diazepam suda çözünür olmadığından, IV verilirken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta enjeksiyonunda yanma hissi ve ağrı oluşturması olup, presipitasyon yapabileceğinden, katetere yakın bir yerden enjeksiyon yapılması gerektiğidir. Enjeksiyonun hızı dakikada 5 mg'ı geçmemelidir. Spastik adalelerde gevşemeleri sağlar, hızlı enjeksiyonu apneye sebep olabilir. Kullanım ile ilgili dozaj Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 6. Devamlı infüzyon terapisiyle sedasyon.**

	<b>Midazolam</b>	<b>Propofol</b>
Yükleme dozu	0.025-0.1 mg/kg	0.25-1 mg/kg
İdame infüzyon		
Yüzeysel sedasyon	0.03-0.04 mg/kg/saat	1-3 mg/kg/saat
Derin sedasyon	0.06-0.15 mg/kg/saat	3-6 mg/kg/saat
Etki başlangıcı	1-2 dakika	< 1 dakika
Uyanma zamanı	İnfüzyon zamanıyla değişir	< 10 dakika

### **Lorazepam (Ativan®)**

Etkinin başlangıcı oldukça yavaş olup, etki süresi oldukça uzundur. IV verilisinden sonra sedasyon etkisinin başlaması 5-15 dakikayı bulur ve bu etki 10-20 saat sürer. Etkisinin uzun oluşu nedeniyle uzun dönem sedasyon gerektiren hastalarda kullanımı daha uygundur (kronik ventilatör bağımlısı hastalar). IV enjeksiyonu diazepamdan daha az irritandır. Farmakokinetiği yaşlılarda ve kritik hastalarda değişmez. Eğer periferik venden verilirse trombofilebit yapma ihtimali vardır. Yüksek dozda verilirse içindeki propilen glikolden dolayı metabolik asidoza sebep olma olasılığı vardır. Aktif metabolitleri yoktur. %86-93 oranında proteinlere bağlanır. Diğer benzodiazepinlere nazaran daha düşük lipid solubilitesine sahiptir. Metabolizması yaş ve karaciğer disfonksiyonundan çok az etkilenir. IV verilisi sonrası hemodinamik değişikliklere neden olmaz. Aralıklı enjeksiyon veya devamlı infüzyon şeklinde erişkin ve çocuk yoğun bakımında kullanılabilir. Uzun süreli yüksek dozda kullanımı sonucu (43 gün) oluşan akut tübüler nekrozisin ihtiva ettiği propilen glikolden dolayı olduğu bildirilmiştir.

### **Midazolam (Dormicum®)**

Suda çözünebilen tek benzodiazepin olma özelliği, midazolamın sürekli infüzyonla verilebilmesine olanak tanımış ve dolayısıyla uygulamada kolaylık sağlamıştır. Sedatif bir hipnotik olan midazolam, güçlü anksiyolitik ve amnestik etkilerinden dolayı yoğun bakım üniteleri için kullanıma özellikle uygundur. Eliminasyon süresi de oldukça kısadır (1-2 saat). Suda çözünür olan midazolam fizyolojik pH'ta yağda yüksek çözünürlüğe erişir. Bu da hızlı etki başlangıcının nedenidir. Diğer benzodiazepinler gibi doza bağımlı hipnotik, anksiyolitik,

amnestik ve antikonvülzan etkileri vardır. Ayrıca, doza bağımlı olarak respiratuar depresyon, vazodilatasyon ve hipotansiyona sebep olur. Bu etki devamlı infüzyonla verilmesi durumunda minimaldir. Çünkü pik plazma konsantrasyonu genelde bolus olarak verilen dozdan daha düşük seyredir. Midazolamın anksiyolitik ve antikonvülzan etkisi santral sinir sisteminde GABA reseptörüne bağlanarak oluşur. Bu bağlanma sonucu klorid iletimi yükselir ve bunun sonucunda nöronal hiperpolarizasyon oluşur. Bu da anksiyolizis ve nöbet eşiğini yükseltir. Sedatif ve hipnotik etkinin "Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)" reseptöründeki bu etkileşimle olup olmadığı pek açık değildir. Bütün bu etkiler benzodiazepin antagonisti flumazenil ile antagonize edilebilir. Diğer benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında etkinliği orta derecede olan midazolam (3-4 x), diazepam (1 x), lorazepam (5-6 x)'dir.

Midazolamın klerensi, lorazepamdan 5-6, diazepamdan 30 kez fazladır. Bütün benzodiazepinler karaciğerde metabolize olurlar ve diazepam ile midazolamın aktif metabolitleri vardır. Diazepam metaboliti desmetildiazepam, uzun yarılanma zamanına sahip olup uzayan sedatif etkiye sebep olur. Midazolamın aktif metaboliti alfahidroksimidazolam, farmakolojik olarak aktif olup 1/5 oranında kısa süreli sedatif etkiye sahiptir. Birbirini takiben verilen eritromisinle etkileşerek beklenmedik santral sinir sistemi depresyonu yapar. Çünkü antibiyotik midazolamın metabolizmasını inhibe eder. Benzodiazepinlerle teofilin arasındaki etkileşimin bilinmesinde fayda vardır. Teofilin benzodiazepinlerle oluşan sedasyonu antagonize eder (110 mg 5 dakikada). Yüksek dozda benzodiazepinlerle yapılan sedasyon mekanik ventilasyon sonunda yapılan "weaning"i geciktirir. Doza bağımlı kardiyak ve respiratu-

ar depresyon olmaksızın şuurda depresyon yapar. Bu da benzodiazepinlerin neden yüksek dozda çok nadiren fatal etkisi olduğunun izahıdır. Benzodiazepinlerle oluşan depresyonda diğer faktörler yaş, kombine edilen opioid analjezikler, uzamış ilaç tedavisidir. Benzodiazepinler lipofilik ajan oluşlarından dolayı yağdan zengin dokularda ve santral sinir sisteminde birikirler. Bu da bilhassa obez hastalarda problem oluşturur. Benzodiazepinlerin uzun süre yüksek dozda verilmesi overdoza sebep olur. Midazolamın eliminasyon ve yarılanma zamanının kısa olmasının, vücuttan hızlı eliminasyonu anlamına gelmediğini unutmamak lazımdır. Uzamış midazolam infüzyonu santral sinir sisteminde birikime sebep olur. Bu birikime oversedasyon ve mekanik ventilasyondan sonra “weaning”te gecikme ile kendini gösterir. Benzodiazepinlerin kesilmesi sonrası “withdrawal” sendromu ortaya çıkabilir; ileri derecede ajitasyon, dezoryantasyon, paranoid delüsyon ve halüsinasyon olarak kendini gösterir. Bu etkilerden sakınmak için uzun süreli benzodiazepinlerle yapılan tedavinin tedrici olarak kesilmesi tavsiye edilir. Benzodiazepinlerle oluşan etkinin kaldırılması için flumazenil IV bolus tarzında kullanılır. Başlangıç dozu 0.2 mg olup gerekirse 1 dakika arayla tekrarlanabilir. Bir-iki dakika cevap alınır ve etki aşağı yukarı 1 saat sürer. Flumazenil benzodiazepinlerden daha kısa etkili olduğundan 30-60 dakika sonra resedasyon oluşabilir. Bu nedenle başlangıç dozundan sonra sıklıkla devamlı infüzyonla devam edilir (0.3-0.4 mg/saat).

### Diğer Sedatifler

#### Propofol (Diprivan®)

Hızlı sedatif etkiye sahip anestezi indüksiyon ajanı olarak çıkmış ve yoğun bakımda kısa süreli sedasyon amacı ile kullanılan bir ilaçtır.

En büyük avantajı kullanım sonu hızlı uyanma sağlanması, en büyük dezavantajı ise ilacın fiyatıdır. Lipid solubl bir ajan olup etki başlangıcı hızlı ve süresi kısadır. IV veriliminden sonra etki 1 dakika içinde başlar, 2 dakika içinde pik değere ulaşır ve bu etki 4-8 dakika sürer. Derlenme süresi 10 dakikadır. Karaciğerde inaktif metabolitlere dönüşür. Bolus enjeksiyon sonucu respiratuar depresyona ve vazodilatasyon sonucunda hipotansiyona neden olur. Propofol kısa süreli sedasyonda tavsiye edilir. Bazı çalışmalarda mekanik ventilasyon sonrası yapılan “weaning”te sürenin midazolama göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili değişik yayınlar vardır. Propofol suda çözünmez, %1’lik solüsyonları (10 mg/mL) %10’luk intralipid solüsyonları içinde olacak şekilde hazırlanmıştır. Yükleme dozu 0.25-1 mg/kg’dır. Etkisinin çok kısa olmasından dolayı devamlı infüzyon şeklinde verilir. Lipofilik özelliği nedeniyle obez hastalarda birikime sebep olacağı unutulmamalıdır. Dozaj midazolamda olduğu gibi hastanın gerçek vücut ağırlığına göre değil, ideal vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. En önemli yan etkisi hipotansiyondur. Respiratuar depresyon etkisi mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pek önemli değildir. Hipotansif risk bolus enjeksiyon sonrası daha fazladır. Bu nedenle yükleme dozu yapılmayabilir. Propofol hemodinamik yönden stabil olmayan hastalarda kullanılmamalıdır. Benzodiazepinler gibi GABA reseptörlerini etkileyerek santral sinir sistemi depresyonu yapar. Klerensi midazolamdan 3-5 misli daha hızlıdır. Eliminasyonu renal ve hepatik hastalığı olanlarda değişmez, ancak yaşlılarda ve kritik yoğun bakım hastalarında azalmıştır (Tablo 7).

#### Haloperidol

Yoğun bakımda sedasyonda kullanılan ajanlar içerisinde düşük kardiyorespiratuar

**Tablo 7. Yoğun bakımda kullanılan sedatif ajanların karşılaştırılması.**

Özellik	Lorazepam	Midazolam	Propofol
Hızlı başlangıç		√	√
Kısa süre		√	√
Minimal kardiyovasküler/respiratuar depresyon	√	√	
İnaktif metabolit	√		√
Hepatit fonksiyona bağlı minimal eliminasyon			√
Renal fonksiyona bağlı minimal eliminasyon			√
Olumsuz yan etkilerin azlığı	√	√	?

depresyon yapmasıyla bilinir. Özellikle deliryum tedavisinde değerlidir. Bu ilacın en büyük dezavantajı etkisinin çok yavaş başlamasıdır. IV haloperidolün dağılım zamanı uzun, etki başlangıcı yavaştır. IV hızlı şekilde verilebilir ve sedatif etkisi verildikten 20 dakika sonra ortaya çıkar. Hasta eğer hipotansif değilse,  $\beta$ -reseptör antogonisti almıyorsa respiratuar depresyon ve hipotansiyon oluşturmaz. IV veriliminde ekstrapiramidal reaksiyonların görülmesi sık değildir. Ortaya çıkabilecek ekstrapiramidal yan etkiler akinetonla tedavi edilir. Etkisinin yavaş başlamasından ötürü anksiyetenin hızlı kontrolünde endike değildir. Eğer 1 mg lorazepam ile birlikte uygulanırsa çok hızlı sedasyon sağlanabilir. Sıklıkla deliryumdaki hastalarda kullanılır. Respiratuar depresyon yapmamasından ötürü kronik ventilatöre bağlı hastaların sedasyonunda kullanılır. İlacın kullanımı ile ilgili dozajlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 8).

Bu ilaçla ilgili iki tane ciddi, ancak nadir görülen reaksiyon sözkonusudur. Bunlardan nöroleptik malign sendrom oldukça fataldir. Hipertermi, kas rijiditesi, otonomik disfonksiyon ve mental konfüzyonla karakterizedir. Kas rijiditesi yaygın ve çoğu zaman kas yıkımı ve myoglobinürik renal yetmezlikle beraberdir. Bu durum malign hiperterminin varyasyonu olup haloperidole idiyosenkronik cevap olarak ortaya çıkan, dozaja bağlı olmayan bir reaksiyondur. Erken dönemde dantrolene cevap verir. Erken tanı oldukça önemlidir. Haloperidolün bir diğer yan etkisi EKG’de QT intervalinde uzamadır. Bu da “torsade de point” (polimorfik ventriküler taşikardi)’i predispoze eder. IV haloperidol alanlarda bu çok nadir bir kompli-

**Tablo 8. İntravenöz haloperidol.**

Anksiyetinin şiddeti	Doz
Hafif	0.5-2 mg
Orta	5-10 mg
Şiddetli	10-20 mg
1. IV puşe olarak	
2. Yirmi dakika cevap için beklenir	
a. Cevap yoksa dozu 2 katına çıkarılır	
b. Eğer az bir cevap varsa 1 mg lorazepam eklenir	
3. Eğer iki doza da cevap yoksa başka bir ajanla değiştirilir	

kasyondur (%0.4). Uzamış QT intervali olan hastalarda ve “torsade de point” hikayesi olanlarda kullanımından kaçınmak en doğrusudur.

### Yoğun Bakımda Analjezi

Yoğun bakımda yatan hastaların çoğu rutin olarak parenteral analjezik almalarına rağmen, kaldıkları süre içerisindeki ağrı ile ilgili anılarını en kötü anılar olarak hatırlarlar. Ağrının şiddetini ölçmek amacıyla değişik skalalar kullanılmıştır. Bunlar içerisinde “Adjective Rating Scale”, “Numerical Ranking Scale”, “Visual Analog Scale” en popüler olanlardır. Bunlar içerisinde en sık kullanılan “Visual Analog Scale” olup bunların birinin diğerlerine üstünlüğü sözkonusu değildir. Ağrının şiddetini belirleme amaçlı bu skalalar her hastanın analjezik gereksinimini tespit etmek amacıyla yöneliktir. “Numerical Rating Scale”da skorun 3 veya daha az olması efektif analjeziyi gösterir. Bunun yanında hastaya sadece direkt olarak ağrısının olup olmadığının sorulması, bununla ilgili medikasyonu isteyip istemediğinin sorulması, şuuru açık hastalarda çok daha efektif bir yöntemdir.

### Opiyoid Analjezi

Opiyoidler santral sinir sistemindeki opiyoid reseptörleri etkileyerek etkilerini gösterirler. En azından 3 tip opiyoid reseptör vardır.  $\mu$ ,  $\sigma$  ve  $\kappa$ .  $\mu$  reseptörünün stimülasyonu; analjezi, öfori, bradikardi, konstipasyon ve respiratuar depresyona sebep olur.  $\kappa$  reseptörü stimülasyonu sedasyon ve pupiller konstrüksiyona;  $\sigma$  reseptörü stimülasyonu disfori, deliryum ve halüsinasyona neden olur; yoğun bakımda ağrı ve sedasyon amaçlı en çok kullanılan ajanlar opiyoidlerdir. Opiyoidler çoğunlukla morfin ve fentanil olarak IV, intratekal veya epidural yolla verilir (Tablo 9).

Opiyoidle oluşacak analjeziye cevap ve dozajlar her hastada değişik olduğundan, efektif opiyoid dozajı hastanın cevabına göre belirlenmelidir. Tabloda görülen efektif dozaj her hasta için aynı olmayabilir. Yoğun bakım ünitelerinde morfin analjezi ve sedasyon amaçlı en çok kullanılan ajandır. Morfin ile fentanil arasındaki en önemli farklılık lipid solubilitesidir. Fentanil kabaca morfinden 40 defa daha fazla lipid solubldır. Fentanilin santral sinir sistemi tarafından alınması morfine nazaran daha fazladır. Bu da fentanili daha potent bir analjezik yapar. Genelde fentanil 1/100 doz morfine eşit

**Tablo 9. İntravenöz opioid analjezi.**

	<b>Morfin</b>	<b>Fentanil</b>
Yükleme dozu	5-15 mg	50-15 µg
İdame infüzyonu	1-6 mg/saat	300-100 µg/saat
Lipid solibilitesi	X	40 X
Etkinin başlaması	10-20 dakika	1-2 dakika
Terapötik indeks*	70	2727
Hasta kontrollü analjezi		
Doz	0.2-3 mg	20-100 µg

\* Terapötik indeks letal dozun efektif doza olan oranıdır.

analjezi sağlar, morfine göre etkisi çok daha hızlı başlar. Her iki opioid de devamlı infüzyon şeklinde verilebilir.

Opioidler primer olarak karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri idrarla atılır. Morfinin aktif metabolitleri böbrek yetmezliğinde birikebilir. Bu gibi durumlarda dozaj %50 oranında azaltılmalıdır. Böyle bir durumda fentanil ile ilgili dozaj ayarlaması tavsiyeleri çelişkilidir. Hemodinamik fonksiyonları stabil olmayan hastalarda fentanil morfine iki sebepten dolayı tercih edilir. Birincisi fentanilin çok hızlı titrasyona erişmesi, ikincisi ise morfinin histamin salınımına sebep olmasıdır ki bu da vazodilatasyon ve hipotansiyona sebep olur. Fentanilin histamin salınımını daha az stimüle edici etkisi vardır.

### **Hasta Kontrollü Analjezi**

Bu daha çok uyanık ve farkında olan hastalar tarafından kullanılan, PCA olarak bilinen ağrı kontrol sistemidir. Bu metodla IV opioid dozu hastanın isteği üzerine kendi aktive olan infüzyon pompası aracılığıyla hastaya verilir. Belirgin aralıklarla birbirini takip eden dozlar verilir. Zaman aralığı "lockout" interval olarak adlandırılır. Çünkü hasta bu zaman aralığında istese de ilacı veremez. "Lockout" intervali her ilaçta etkinin başlaması için gerekli zamana yakındır. Çoğunlukla "lockout" intervali fentanil için 5 dakika, morfin için ise 10 dakikadır. PCA ordırı verildiği zaman doz aralığı ve "lockout" intervali belirtilmelidir. Hasta memnuniyeti, alışılmış IV ilaç kullanımını tekniğine nazaran daha iyi olup özellikle postoperatif hastalarda daha popülerdir.

### **Epidural Opioidler**

Epidural opioid verilmesi özellikle erken postoperatif abdominal ve torasik cerrahi son-

rasında popülerdir. Ameliyathanede kateter servikal, torasik veya lomber bölgeye yerleştirilir ve analjezik bu yolla postoperatif verilerek efektif bir analjezi sağlanır. Opioidler bolus dozlarda aralıklı olarak kateterden verilebildiği gibi, devamlı infüzyon şeklinde bir lokal anesteziye kombine edilerek de verilebilir. Lokal anesteziye opioidle kombine edildiği zaman epidural analjezi çok daha etkili olur. Bununla beraber epidural opioid analjezi tek başına IV opioid analjezisine üstünlük sağlamaz. Bundan daha önemli olarak opioid epidural analjezi, postoperatif IV opioid analjeziyle kıyaslandığında morbiditede bir azalma yapmaz. Morfinle olan epidural analjezi uygulaması fentanilden daha fazladır. Epidural opioid uygulaması geçikmiş respiratuar depresyona sebep olabilir. Respiratuar depresyon oluşma olasılığı epidural morfinle %1, IV morfinle %0.9'dur. Epidural analjezinin en önemli yan etkisi pruritus, bulantı ve üriner retansiyondur. Opioidler, düşük dozda subarahnoid aralıktan verilerek de analjezi yapılabilir.

### **Opioidlerin Yan Etkileri**

**Respiratuar depresyon:** Analjezi yapan reseptörle respiratuar depresyon yapan reseptör aynıdır. Opioid analjezisinde belirgin derecede respiratuar depresyon da bundan dolayı beklenilebilir. Solunum hızında ve tidal volümden azalma sıktır. Fakat bu değişiklikler beyin sapındaki spesifik respiratuar nöronların inhibisyonunu değil de genel sedatif etkiyi gösterir. Şurası bir gerçektir ki opioidlerin kullanımı postoperatif hastalarda hipoksik epizodların sıklığını arttırmaz.

**Kardiyovasküler etkiler:** Opioid analjezinin en sık yan etkisi kan basıncında ve kalp atımında azalma olmasıdır. Bununla beraber

respiratuar depresyonda olduğu gibi bu değişiklikler sempatik sinir sistemi aktivitesindeki genel bir azalma sonucudur ve patolojik bir değişiklik değildir. Opiyoide bağlı hipotansiyon iyi tolere edilir ve genellikle müdahale gerektirmez. Aynı şey opiyoidle ortaya çıkan bradikardi için de geçerlidir, istirahat halinde asemptomatiktir.

**İntestinal motilite:** Yoğun bakım hastalarında opiyoidle bağlı gelişen gastrointestinal motilite depresyonu önemli bir problem olabilir. Bu opiyoid etkisi parenteral naloksan tarafından antagonize edilebilir, ancak bu durumda analjezik etkide kayıp görülür. Kronik opiyoid kullanımına bağlı gelişen konstipasyonun tedavisinde oral naloksan kullanımı, sistemik opiyoid antagonizmine neden olmadan başarılı olur. Başlangıç dozu her 6 saatte bir 1 mg olup maksimum her 6 saatte bir 4 mg'a kadar titre edilebilir.

**Kaşıntı:** Daha öncede belirtildiği gibi pruritus özellikle morfin ile yapılan epidural analjezide sık görülür. Antihistaminiklerle tedaviye dirençlidir, ancak naloksan ile elimine edilebilir. Naloksan 1-2 µg/kg/saat dozunda opiyoidlerin analjezik etkisini antagonize etmeden pruritusu bloke eder. Bilinmeyen bir mekanizma ile de düşük dozda propofol (10 mg) pruritusu belirgin olarak azaltmıştır.

### **Meperidin**

Meperidinin metabolitleri nörotoksiktir. Meperidin karaciğerde normeperidine metabolize olur ve bu metabolit yavaş bir şekilde idrarla atılır (eliminasyon yarı ömrü 17 saat). Normoperidin bir nörotoksindir ve biriktiği zaman deliryum, halüsinasyon, psikoz ve yaygın nöbetle karakterize bir sendroma neden olabilir. Normoperidin, meperidinin tekrarlanan dozlarında birikebilir ve bu birikim özellikle renal fonksiyon bozukluklarında belirgindir. Renal fonksiyonu bozacak başka koşullar bulunduğu için yoğun bakım hastalarında özellikle nörotoksikite riski yüksektir. Bu yüzden yoğun bakım ünitesinde analjezik olarak meperidin kullanımı akılcı değildir.

### **Nonopiyoid Analjezi**

Analjezi sağlamada opiyoidlere parenteral yolla uygulanan birkaç alternatif bulunmaktadır. Aslında tek bir alternatif vardır o da ketorolak.

### **Ketorolak**

Nonsteroid antiinflatuvar ajandır. Ketorolak opiyoidde bulunan kötü yan etkilerin hiçbirine sahip olmadığı için popüler olmuş, bu ajanın daha sonra popüleritesi sınırlı etkinlik ve yan etkilerinden dolayı azalmıştır. Daha çok analjezik bir ilaç olup aspirinden 350 kat daha potenttir. Diğer nonsteroid antiinflatuvarlar gibi platelet adezyonunu inhibe eder ve gastrik mukozada hasara sebep olabilir. Ketorolak oral, intramusküler (IM) ve IV uygulanabilir. Her ne kadar ilaç IM enjeksiyon yoluyla verilse de bu hematoma oluşumuna sebep olabilir. IV yol daha güvenlidir. Ketorolak devamlı IV infüzyon (5 mg/saat) ile aralıklı dozlara göre daha etkin analjezi sağlar.

### **Paralitik İlaç Kullanımı**

Yoğun bakım ünitesinde kısa ve uzun etkili paralitik ajanların kullanımında çeşitli endikasyonlar ortaya konulmuştur. Uygun endikasyonlarda paralitik ilaçların kullanımı gerekli ve faydalı olabilir.

### **Endikasyonlar**

- Mekanik ventilasyonun kolaylaştırılması,
- Endotrakeal entübasyonun kolaylaştırılması,
- Kafa içi basınç artışının kontrolü,
- Medikal tedavi amaçlı kas tonusunun azaltılması,
- Teşhise yönelik işlemlerin kolaylaştırılması.

### **Yoğun Bakım Ünitesinde Uzamış Kas Gevşemesine Bağlı Komplikasyonlar**

Yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kas gevşetici kullanımına bağlı ciddi komplikasyonların klinisyenlerce bilinmesi kas gevşetici ajanların kullanımını sınırlamıştır. Uzamış paraliziye bağlı potansiyel olumsuz etkiler şunlardır:

- Paralize edilmiş hastada yetersiz sedasyon ve analjezi,
- Ventilatör solunum devresinde kaçaklara bağlı yetersiz ventilasyon,
- Hastanın değerlendirilmesinde zorluk,
- Uzun süreli paralitik ajan kullanımına bağlı taşifilaksi,
- Öksürüğün baskılanmasına bağlı sekresyon birikimi ve atelektazi,



- Hareketsizliğe bağlı tromboembolik komplikasyonlar, dekübitis ülserleri, periferik sinir yaralanmaları,

- Uzamış kas zayıflığı,
- Hemodinamik değişiklikler.

Paralitik ajanların kullanılması; hareketsiz ancak uyanık, ağrı duyan ve anksiyetesi olan bir hasta oluşturur. Yoğun bakımda paralize edilen, ancak yeterli sedatize edilmeyen hastaların tanımlamalarına göre bu durum korkutucu ve hoş olmayan bir duygudur. Böyle bir durumda uyanık olmak psikolojik durumu bozar ve olumsuz hemodinamik değişiklikler yapabilir. Mekanik ventilasyon uygulanan 50 yoğun bakım hastasının retrospektif incelemesi sonucunda hastaların %60'ının trakeal aspirasyonu ve %52'sinin entübasyonu hatırladığı görülmüştür.

Yoğun bakımda uyanıklığın ve sedasyonun seviyesini monitörize etmek zor olabilir. Hafif sedasyonun otonomik işaretleri olan yutkunma, gözyaşı, tansiyon yükselmesi ve taşikardi kritik yoğun bakım hastalarında sıklıkla görülmeyebilir. Bispektral indeks (BIS) yoğun bakım hastalarında sedasyonun seviyesini tahmin için uygun bir monitör olarak görülebilir. Sedasyon-ajitasyon skalası kullanılarak ölçülen sedasyon seviyesi ile, BIS ile ölçülen sedasyon seviyesi arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmektedir.

Uzun dönem paralitik ajan uygulanan hastaların klinik olarak değerlendirilmelerinde aksamalar olabilir. Paralitik ajan kullanımı sonrasında yoğun bakım hastalarında tam bir nörolojik muayene yapmak mümkün değildir. Bu bozukluk teşhiste gecikmeye ve yeni ortaya çıkabilecek nörolojik defisitlerin tedavisinin de gecikmesine yol açabilir. Ayrıca, paralize durumda abdominal rijidite gelişmeyeceği için akut abdominal infeksiyon veya perforasyonların teşhisi güç olabilir. Paralize hastada anjina veya hipoglisemiye ait semptomları duymak ve değerlendirmek daha güç olabilir. Özellikle devamlı infüzyon uygulanırsa paralitik ajanlara karşı direnç gelişimi ve taşifilaksi sıklıkla karşımıza çıkabilir. Yoğun bakım hastalarında paralitik ajanlara bağlı taşifilaksi oluşturabilecek birçok faktör vardır. Uygulanan bazı ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, teofilin, ranitidin, azotiopirin) nondepolarizan paralitik ajanlara direnç gelişimi ile ilişkilidir. Hipertermi,

alkalozis ve hiperkalsemi, paralizinin geri dönüşünü arttırabilir ve artan miktarda paralitik ajan kullanımını gerekli kılabilir. Paralitik ajanların dağılım volümü ve proteine bağlanma özelliklerindeki değişiklikler de taşifilaksi gelişiminde rol oynar. Nondepolarizan paralitik ajanların uzamış infüzyonu sırasında nikotinik asetilkolin reseptörlerde disregülasyon olabilir. Uzun süre paralitik ajan alan yoğun bakım hastalarında nikotinik asetilkolin reseptörlerinin arttığı ve bu durumun taşifilaksi ve rezistans gelişiminde primer rol oynadığı bilinmektedir.

Son 20 yılda yoğun bakım ünitelerinde paralitik ajan kullanımını takiben inatçı kas zayıflığını tanımlayan birçok yayın yapılmıştır. Bu komplikasyonun insidansı tam bilinmemekte, ancak tahmin edilen uzamış zayıflık riskinin eğer 24 saatten uzun paralitik ajan kullanılırsa %5-10 arasında olduğu belirtilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde kas zayıflığının birçok sebepleri vardır ve paralitik ajan kullanılmaksızın da ortaya çıkabilir. Bu sebepler farmakokinetik değişikliklere bağlı veya motor birimlerde fonksiyonel defektlere bağlı gelişebilir. Hareketsizlik, protein katabolizması, sepsis, steroidler ve paralitik ajanlar motor birim değişikliklerine yol açabilir. Bu nöromusküler komplikasyonlar ventilatuvar desteğin uzamasına ve hastalara uzun, pahalı bir rehabilitasyon uygulanması ihtiyacına yol açar. Hangi hastalara paralitik ajan uygulanacağını, bunların nasıl uygulanacağını, hangi ajanın seçileceğini formüle etmek yoğun bakım için oldukça zordur (Tablo 10).

Yoğun bakım ünitesinde paralitik ajan uygulanmadan önce şu sorular sorulmalıdır:

- “Hastada paralizi için açık endikasyonlar var mıdır?”
- “Hastada önceden varolan nörolojik problem var mıdır?”
- “Paralitik ajanı potansiyalize edecek başka ilaçlar alıyor mu?”
- “Hastanın metabolik ve elektrolit dengesi nasıl?”
- “Hasta normotermik midir?”
- “Hasta yüksek doz steroid alıyor mu?”
- “Sedasyon ve analjezi yeterli düzeyde sağlandı mı?”

**Tablo 10. Paralitık ajanların dozajı ve verilili.**

Ajan	Entübasyon dozu (mg/kg)	Entübasyon dozunun etki süresi (dakika)	İnfüzyon hızı	Eliminasyon
Pankuronium	0.10	60-120	0.025 mg/kg/saat	%70 renal %30 biliyer
Sisatrakurium	0.20	25-50	1-10 mg/kg/dakika	Hofmann
Rokuronium	0.6-1.2	50-80	10-20 mg/kg/dakika	Biliyer
Vekuronium	0.10	30-45	0.07 mg/kg/saat	%20 renal %40 biliyer
Atrakurium	0.5	30-45	0.25 mg/kg/saat	Hofmann
Süksinilkolin	1	2-7	NA	Psödokolinesteraz

### Paralitık Ajanın Seçimi

Yoğun bakım ünitesi için ideal kas gevşetici eliminasyon, renal ve hepatik fonksiyonlardan bağımsız olmalı, kardiyovasküler açıdan stabilite sağlamalı, metabolitleri aktif olmamalı, diğer ilaçlarla etkileşimi olmamalı, zaman içerisinde birikimi olmamalı, etki başlangıcı dengelenmesi hızlı olmalı ve ucuz olmalıdır. Maalesef mevcut ajanlar içerisinde bütün bu özellikleri birleştiren bir ajan yoktur. Atrakurium ve sisatrakurium bu karakterlerin çoğunu sergileyebilir. Bu ilaçların yüksek fiyatı yoğun bakım ünitesinde kullanımlarını sınırlayan bir durumdur. Atrakuriumun bir metaboliti ladanosin uzun süreli infüzyonlarda birikebilir. Yüksek serum ladanosin seviyeleri hayvanlarda nöbetlere yol açabilmektedir. Atrakurium ve sisatrakuriumun uzun süreli kullanımı sonrası da uzamış kas zayıflığı görülebilir.

Vekuronium orta etkili, minimal kardiyovasküler etkili bir ajandır. Taşikardinin problem olduğu hastalarda tavsiye edilir. Uzun kullanımı sonrası uzamış kas zayıflığı gözlenebilir. Metabolitler paralitık özelliklere sahiptir.

Pankuronium uzun etkili bir ajandır. Bolus dozlarında vagolitık etki ile taşikardi ve hipertansiyon yapar. Pankuronium idrarla atılır, esas metaboliti de paralitık özelliklere sahiptir ve yüksek dozlarda birikebilir. Böbrek ve karaciğer hastalığı olan hastalarda pankuroniumun etkisi uzar.

Mivakurium etki süresi kısa bir ajandır. Plazmakolinesterazlarıyla yıkılır ve aktif metabolitleri yoktur. Bolus enjeksiyonunda histamin salınımı olur, taşikardi ve hipertansiyona

yol açabilir. Son dönem karaciğer hastalarında, böbrek yetmezliği ve plazmakolinesteraz eksikliği olan hastalarda derlenme gecikebilir. Farmakokinetik özelliklerine göre diğer ajanlara bir üstünlüğü yoktur.

Rokuronium orta etki süreli bir ajandır. Minimal kardiyovasküler etkiye sahiptir. Etki başlangıcı hızlı olup primer olarak karaciğerden elimine edilir. Uzun dönem paralizide vekuroniuma üstünlüğü yoktur, ancak hızlı entübasyon gerektiren durumlarda süksinilkoline bir alternatif olabilir. Süksinilkolin kullanımında birtakım komplikasyonlar olmaktadır.

Uzamış immobilizasyon ve paralitık ajan kullanımı nikotinic asetilkolin reseptörlerinde artmaya yol açabilmektedir. Uzun süreyle immobilize olan ve paralitık ajan kullanan hastalar süksinilkoline maruz kalınca aşırı miktarda potasyum dolaşıma salınabilir. Bu fenomen yoğun bakım ünitesinde entübasyon amaçlı süksinilkolin uygulaması sonrası oluşan ani kardiyak arrest raporlarını açıklayabilir.

Piperikurium ve doksakurium uzun etkili nondepolarizan ajanlardır ve kardiyovasküler etkileri minimaldir. Her iki ilaç da primer olarak böbrekten atılır ve böbrek yetmezliğinde atılımları uzayabilir, ancak bu yeni ajanların kullanım maliyetleri şimdilik yüksektir.

### Paralitık Ajanlarda Doz

Yoğun bakım hastası için paralizinin optimal derinliğinin ne kadar olması gerektiği tam bilinmemektedir. Bu birçok hasta için tam bilinmemektedir. Bu birçok hasta için tam bilinmemiyor. Derin paralizisi endikasyonları nadirdir (artmış kafa içi basıncı durumları). Birçok

hasta nöromusküler bağlantı noktasının kısmi blokajıyla mekanik ventilasyonu tolere edebilir. Hastanın mekanik ventilasyonu tolere edeceği en düşük dozu uygulamak hedefimiz olmalıdır.

Paralitik ajanlar yoğun bakım hastalarında devamlı infüzyon şeklinde veya ara ara bolus şeklinde uygulanabilir. Her iki metod da klinik tecrübeye göre seçilebilir. Ancak belli dönemlerde paralitik ajan uygulamasına ara vermek faydalı olabilir, bu yaklaşım paralitik ajan kullanımının devam edip etmeme kararının verilmesine, gelişebilecek miyopati veya nöropatilerin tanınmasına, sedasyon ve analjezinin değerlendirilmesine olanak verir.

### Monitörizasyon

Uzun dönem paralitik ajan kullanılan hastalarda, hastaların monitörizasyonu yapılmalıdır. Klinik değerlendirme ve periferik sinir stimülatörü ile hastalar izlenmelidir. Periferik sinir stimülatörünün paralitik ajan dozlanmasında kullanımı hakkında kesin bir fikirbirliği vardır. Nöropati ve miyopati gelişen hastaların çoğunda nöromusküler fonksiyonların monitörize edilmediği görülmektedir. Ancak rutin monitörizasyonun uzamış paralizisi riskini azaltıp azaltmadığı kesin değildir. Klinik monitörizasyonda "Train-of-Four (TOF)" stimülasyonu en yaygın kullanılan moddur.

### KAYNAKLAR

- Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lancken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991;266:2870-5.
- Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989;2:704-9.
- Barrientos-Vega R, Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, et al. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on weaning and carts. *Crit Care Med* 1997;25:33-40.
- Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, Mangin P, Otteni JC. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: Recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 1988;61:583-8.
- Bian JF, Ledingham IMCA. Sedation in intensive care. *Int Care Med* 1987;13:215-6.
- Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996;24:932-9.
- Donald S, Stevens M, Edwards T. Management of pain in the intensive care medicine. In: Rippe JM, Irwin SR (eds). *Alpert SJ, Fink MP, Little Brown Boston*, 1991:1394-408.
- Hadbaug AM, Hoyt JW. Sedatives and analgesics in critical care. In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *WB Saunders*, 2000:961-71.
- Lowson SM, Sawh S. Adjuncts to analgesia. Sedation and neuromuscular blockade. *Crit Care Clin* 1999;15:119-41.
- Marino PL. Analgesia and sedation. 2<sup>nd</sup> ed. *Williams and Wilkins*, 1998:121-42.
- Murphy GS, Vender JS. Neuromuscular-blocking drugs; use and misuse in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:925-42.
- O'Connor M. Pain control, sedation, and use of muscle relaxants. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds). *Critical Care Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. *New York: Mc Graw-Hill*, 1998.
- O'Sullivan G, Park GR. The assessment of sedation in critically ill patients. *Clin Int Care* 1991;2:116-22.
- Ronan KP, Gallagher TJ, George B, Hamby B. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23:286-93.
- Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998;26:947-58.
- Stevens DS, Edwards WT. Management of pain in intensive care settings. *Sur Clin North Am* 1999;79:371-86.
- Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:854-66.