



Yoğun Bakımda Kullanılan Sedatif ve Analjezik Ajanlar

Dr. Tülay ÖZKAN SEYHAN

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Yoğun bakımda kalan hastalarda stres, korku ve ağrıya bağlı endişe, uyku bozukluğu, konfüzyon, ajitasyon ve deliryum sık ortaya çıkmaktadır. Bunu önlemek için uygulanan aşırı sedasyon ve analjezi, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini uzatmakta, yetersiz sedasyon ise stres yanıtı neden olarak komplikasyonları arttırmaktadır. Bu yazıda yoğun bakımda analjezi ve sedasyonda kullanılan ilaçlara değinilecek ve çalışmalardan elde edilen son bilgiler ışığında düzenlenmiş rehberlerin önerileri sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: yoğun bakım, analjezik, sedatif

SUMMARY

Anxiety, sleep disturbance, confusion, agitation and delirium, which can occur in intensive care patients very often due to distress and fear, makes an adequate strategy of sedation and analgesia essential. On the other hand, oversedation and analgesia lead to prolonged mechanical ventilation and ICU stay. Insufficient sedation causes increased complication rate because of stress response. This paper mentions analgesics and sedatives in ICU and gives recommendations of guidelines resulting current studies in this area.

Key words: ICU, analgesic, sedative

Yoğun bakımda kalan hastaların çoğunda uyku bozukluğu, ağrı, anksiyete, deliryum ortaya çıkmakta (1,2) ve bir nöroendokrin metabolik yanıtı neden olmaktadır (3). İyi bir sedasyon, yoğun bakım distressi ve buna bağlı sekonder komplikasyonları engellemekte, entübe hastalarda entübasyon tüpüne ve mekanik ventilasyona uyumu kolaylaştırmaktadır. Yoğun bakımda pek çok günlük uygulama ve bakım işleminin ağırlı oluşu, travma veya ameliyat sonrası yoğun bakımda yatan hastalarda, asıl probleme bağlı ağrının varlığı, ağrı tedavisi olmaksızın yapılan sedasyonun ajitasyonu arttırması nedeniyle bu hastalarda öncelikle iyi bir analjezi uygulaması gerekmektedir.

Yetersiz veya aşırı sedasyonun kendine ait problemlere yol açtığı unutulmamalıdır. Yetersiz sedasyon ventilatöre uyumsuzluk, oksijen tüketiminde artış, hastanın kateter ve sondalarını çıkartması ve posttravmatik stres bozukluğuna (1,4-7) neden olurken, derin sedasyon mekanik ventilasyon süresinde uzama, ventilatöre bağlı pnömoni ve akciğer hasarı ile nöromusküler problemlere (8-11) neden olabilir.

Aralıklı enjeksiyonlar yerine sürekli infüzyon ile uygulanan sedasyon, daha sabit bir sedasyon düzeyi sağladığından, pek çok ünite tercih edilmektedir. Ancak sürekli sedatif ilaç infüzyonunun, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini uzattığı gösterilmiştir (12). Sedasyonun günlük olarak kesilip, hastanın değerlendirildiği çalışmalar, bu metodun mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığını (13,14), buna bağlı komplikasyonları azalttığını (14), psikolojik zarara yol açmadığını, hatta posttravmatik stres bozukluğu semptomlarını azalttığını, bunların görülme sıklığını azaltabileceğini (15) ortaya koymuştur. Yoğun bakım hastalarının değerlendirilmesi (16) ve sedasyon/analjezi uygulaması için değişik protokoller önerilmiştir (17). Standart uygulama sağlamak amacıyla, "The American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine" tarafından 1995 yılında yayınlanmış rehber (18), 2002'de "Sedation and Analgesia Task Force" adlı komite tarafından güncel çalışmalar ışığında tekrar düzenlenmiştir (17,19). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre yoğun bakım sedasyon ve analjezisi ile ilgili öneriler sunulmuştur.

Sedasyon ve Analjezi Uygulama Prensipleri

Bu alanda standart uygulamayı hedefleyen çeşitli rehberler yayınlanmasına rağmen, her yoğun bakım ünitesi kendi yapısı, ihtiyaçları ve hasta popülasyonuna göre farklılıklar göstermektedir. Uzun süreli (yedi günü geçen) infüzyon veya yüksek doz opioid, benzodiazepin ve propofol uygulamalarında eksiklik semptomlarının ortaya çıkabileceği hesaba katılarak dozun azaltılarak kesilmesi



gereklidir (öneri kategorisi B) (19). En önemli nokta sedasyon ve analjezinin esnek ve yönlendirilebilir olması, sonlandırıldığında hastanın kullanılan ilaçların etkisinden kısa sürede çıkabilmesi, gerektiğinde gene kısa sürede istenen sedasyon ve analjezi düzeyine ulaşılabilmesidir. Ayrıca kullanılan ilaçların yan etkileri, diğer ilaçlarla etkileşimi, aktif metaboliti, birikici etkisi olmamalı, ucuz ve kolay hazırlanabilir olmalıdır (19,20). Bu ideal özelliklere sahip ilaç olmamakla birlikte, amaca göre yoğun bakımda kullanılacak ilaç grupları şöyle sıralanabilir:

Sedatifler:

- Benzodiazepinler (diazepam, lorazepam, midazolam)
- Propofol
- Santral alfa-agonistleri (klonidin, deksmedetomidin)

Deliryum tedavisi:

- Nöroleptikler (klorpromazin, haloperidol)

Analjezikler:

- Opioidler (morfin, kodein, hidromorfon, fentanil, alfentanil, remifentanil)
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve parasetamol

Benzodiazepinler

Anksiyolitik, amnestik ve antikonvülsan etkileri vardır. Sedasyonda en çok tercih edilen ilaçlardır. Karaciğerde metabolize edilip böbreklerle atılırlar. Yüksek dozlarda solunumu deprese edebilirler. Yaşlı, obez, düşük albumin düzeyi olan hastalarda etkileri uzar. Benzodiazepinlere karşı saatler-günler içinde tolerans gelişebilir. Yüzeysel sedasyon uygulanan vakalarda muhtemelen ilaca bağlı amnezi veya dezoryantasyona bağlı paradoksik ajitasyon görülebilir. Kesildikten sonra yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir.

• Diazepam: Suda çözünmez. Diazepam i.v. verildiğinde etki başlama süresi 2-5 dakika, yarılanma ömrü 20-120 saattir. Karaciğerde, yarılanma ömrü 48-96 saat olan aktif metaboliti desmetildiazepamı metabolize edilir. Uzayan sedatif etkisinden bu metaboliti sorumludur. Flebit yapabilir; sürekli infüzyonu önerilmemektedir. 0.03-0.1 mg/kg 30 dakika-6 saat arayla intermittan bolus şeklinde uygulanabilir (19).

• Lorazepam: Yüksek lipofilik özelliktedir. Etki başlama süresi 5-20 dakika, yarılanma ömrü 8-15 saattir. Aktif metaboliti yoktur. Böbrek yetersizliğinde etki süresi uzar. Karaciğer yetersizliğinde seçilecek benzodiazepin lorazepamdır. Özellikle uzun süreli (>48 saat) sedasyonda tercih edilmelidir (18). Propilen glikol içeren bir çözücü ile sulandırıldığından, çözücüye bağlı toksikasyon ve asidoz ortaya çıkabilir. İstenen sedasyon düzeyine erişene

dek i.v. 1-4 mg (0.02-0.06 mg/kg) verildikten sonra 2-6 saat ara ile tekrarlanabilir. İnfüzyon halinde 0.01-0.1 mg/kg/saat uygulanabilir (19).

Çoğu hastanın sedasyonunda i.v. bolus veya infüzyon olarak lorazepam önerilmektedir (öneri kategorisi B) (19).

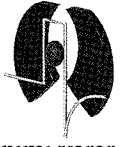
• **Midazolam:** Suda çözünür, irritasyon yapmadan i.v. kullanılabilir. Etki başlama süresi 2-5 dakika, yarılanma ömrü 3-11 saattir. Karaciğerde daha az potent olan 1-hidroksi-midazolama dönüşür. Karaciğer ve böbrek yetersizliğinde birikir. Geniş distribüsyonu nedeniyle uzamış sedasyona neden olabilir; uyanma süresi infüzyon süresi ile orantılıdır. Bu nedenle infüzyon süresinin 48 saati geçmesi önerilmemektedir. İstenen sedasyon düzeyine erişene dek i.v. 2-5 mg (0.02-0.08 mg/kg) 30 dakika-2 saat arayla tekrarlanabilir (19). 1-4 ml/saat (0.04-0.2 mg/kg/saat) infüzyon olarak uygulanabilir (16,19).

Ajite hastanın akut hızlı sedasyonunda midazolam veya diazepam kullanılmalıdır (öneri kategorisi C) (19). 48-72 saati geçen infüzyondan sonra uyanma süresi öngörülemediğinden midazolam kısa süreli sedasyonda önerilmektedir (öneri kategorisi A) (19).

Benzodiazepin antagonizmi: Flumazenil kompetitif agonisttir. 0.2 mg i.v. verilip, en çok 1 mg'a dek uygulanabilir ve 20 dakika ara ile en çok 3 mg/saat dozuna dek çıkılabilir. Antagonizm süresi kısadır. Uzun etkili benzodiazepinlerde yeniden sedasyon ortaya çıkabilir. Uzun süre benzodiazepin kullanmış hastalarda eksiklik belirtilerine bağlı kasılmalar ortaya çıkabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Propofol

Propofol'ün (2,6-di-isopropilfenol) benzodiazepinlere oranla amnestik etkisi daha hafiftir. Periferik uygulaması ağrılıdır. Hipotansif etkisi doza ve uygulama hızına bağlı olarak ortaya çıkar. Lipid emulsiyonlarda çözüldüğü için, özellikle uzun süreli (>72 saat) infüzyonlarında, pankreatiti önlemek için trigliserid seviyeleri kontrol edilmelidir. Bu risk %2 yerine %1'lik konsantrasyonla kullanıldığında azalabilir (21). Kontaminasyon riski nedeniyle infüzyonu 12 saat ara ile değiştirilmelidir. İdrarı yeşil renklendirir. Kısmen karaciğerde oksidasyonla inaktif metabolitlere metabolize edilip böbreklerden atılır. Ancak karaciğer veya böbreğin disfonksiyonunda klirensi belirgin olarak etkilenmez. Periferik dokularda birikimi sedatif etkisini uzatır. İlaça toleransın 7 günden daha uzun sürede geliştiği bildirilmiştir, ancak daha erken de gelişebilir. Midazolama kıyasla uyanma ve mekanik ventilasyondan ayrılma süresinin daha kısa



olduğunu gösteren çalışmalar kadar, iki ilaç arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (22). Etki başlama süresi 1-2 dakika, yarılanma ömrü 26-32 saattir. Ajite hastada 20-40 mg i.v. tek doz uygulanabilir. 5 µ/kg/dak dozunda infüzyon ile başlanarak, istenen sedasyon düzeyine ulaşına dek 5 dakika ara ile doz artırılıp 80 µ/kg/dak'a dek yükseltilebilir (16).

Nörolojik muayene veya ekstübasyon planlanan hızlı uyanmanın önemli olduğu hastaların sedasyonunda propofol seçilmelidir (öneri kategorisi B) (19). İki günden uzun propofol infüzyonu uygulandığında trigliserid düzeyine bakılması ve lipidin sağladığı kalorinin günlük kalori alımında hesaba katılması gerekmektedir (öneri kategorisi B) (19).

Santral alfa-agonistler

Sedatif ve anksiyolitik etkilidirler. Anestetik ve analjezik gereksinimini azaltırlar. Opioidlere bağlı kas rijiditesini hafifletirler. Bradikardi, hipotansiyon ve ağız kuruluğu en önemli yan etkileridir. Yoğun bakımda sedatif ve analjeziklerin etkilerini arttırmak ve ilaç yoksunluk sendromlarını tedavi etmek için kullanılmışlardır (23,24).

• **Klonidin:** Antihipertansif ve negatif kronotropdur. Yoğun bakımda daha çok yoksunluk sendromu olan hastalarda uygulanmıştır. 75-300 µ i.v. bolusu takiben, 0.07-3.5 µ/kg/saat kullanılabilir (24).

• **Deksmedetomidin:** Alfa-agonist etkisi daha selektiftir. Hafif analjezik ve benzodiazepinlere benzer düzeyde anksiyolitikdir (17). Uygulanan hastalarda solunum depresyonu yapmadan, kolayca uyandırılabilen bir uyku sağlar. Özellikle sempatik tonusu yüksek veya hipovolemik vakalarda bolus dozları ciddi hipotansiyon ve bradikardi yapar (25, 26). Etkisi 5-10 dakikada başlar. Yarılanma ömrü 2 saattir. Yükleme dozu 10 dakika içinde 0.5-1 mg/kg olarak verildikten sonra, infüzyon dozu istenen sedasyon düzeyine göre 0.2-0.7 µg/kg/saat olacak şekilde uygulanır. Henüz kanuni kullanım süresi 24 saat ile sınırlıdır.

Nöroleptikler:

Solunum depresyonu yapmadıkları için spontan solunumdaki hastada kullanılabilirler. Kullanımları sırasında otonomik etkiler (ağız kuruluğu, postüral hipotansiyon, idrar retansiyonu, görmede bulanıklık, sedasyon), ekstrapiramidal reaksiyonlar (parkinsonizm) nöroleptik ilaçların yan etkileri (akut distonik reaksiyon, tardif disknezi, malign nöroleptik sendrom) ortaya çıkabilir. Ayrıca Q-T intervalinde uzama olabilir.

• **Haloperidol:** Oral alımında biyoyararlanımı %60'tır,

etkisi geç başladığından acil durumlarda kullanımı yarar sağlamaz. Etki başlama süresi i.v. uygulandığında, 3-20 dakika, yarılanma ömrü 18-54 saattir. Karaciğerde oksidasyonla metabolize edilir, idrar ve dışkı ile atılır. Ekstrapiramidal etkileri olan aktif metaboliti vardır. 2-10 mg (0.03-0.15 mg/kg) i.v. verilir 30 dakika-6 saat ara ile tekrarlanabilir. İstenen etki sağlandığında yükleme dozunun %25'i 6 saat ara ile uygulanır (19). 0.04-0.15 mg/kg/saat dozunda infüzyon yapılabilir (19).

Opioidler

Santral ve spinal opioid reseptörleri üzerinden sistemik analjezi sağlarlar. Anksiyolitik ve sedatif etkileri hafiftir. Amnestik etkileri yoktur. Yoksunluk sendromuna yol açabildiklerinden kesilirken dikkatli olunmalıdır.

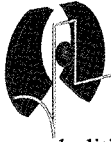
Hemodinamik olarak stabil olmayan, hipovolemik veya sempatik tonusu artmış hastalarda hipotansiyona yol açabilirler (27). Belirgin solunum depresyonu yaparlar. CO₂'e duyarlılığı azalttıklarından mekanik ventilasyondan ayrılma döneminde dikkatli kullanılmalıdırlar. Öksürük refleksini baskılamaları, mekanik ventilasyondaki hastalar için avantaj sağlar. Travmatik beyin hasarında intrakranyal basıncı arttırabilirler; ancak bu konudaki veriler tartışmalıdır ve klinik değeri belirsizdir (28-30). Gastrointestinal motiliteyi azaltmaları yoğun bakım hastalarında sorun oluşturabilir (19). Kaşıntı, bulantı, kusma ve idrar retansiyonu görülebilir.

Gerektikçe aralıklı bolus veya hasta kontrollü analjezi pompalarıyla kullanılabilirler, ancak yoğun bakımda mekanik ventilasyon ve sedasyon, hastanın analjezik gereksinimini ifade etmeyi güçleştireceğinden i.v. infüzyon veya programlanmış aralıklı boluslar halinde verilmesi daha uygun olacaktır (19). Hemodinamisi kötü hastalarda yetersiz perfüzyona bağlı emilimin gecikeceği düşünülmeli ve i.m. kullanımdan kaçınılmalıdır. Ayrıca postoperatif hastalarda epidural analjezik olarak verilebilirler.

• **Morfin:** Kısmen histamin salınımına bağlı hipotansif etkisi yavaş uygulamalarda daha az ortaya çıkar. Karaciğerde morfin-3 ve 6-glukronite metabolize olur. İlk metaboliti muhtemelen antianaljezik iken, ikinci metaboliti analjezik etkilidir. Böbrek yetersizliğinde etkisi uzar. İntravenöz uygulandığında etkisi hızlı başlar ve 3-4 saat sürer. Genellikle 0.1-0.15 mg/kg (5-10 mg) olarak kullanılır. İntramusküler kullanıldığında, etkisi daha yavaş başlar ve analjezisi daha hafiftir. Hemodinamik olarak stabil hastada 2-5 mg'luk i.v. boluslar, analjezi sağlanana dek 5-15 dakika arayla tekrarlanabilir (19).

• **Kodein:** Morfine metabolize olarak etki gösterir.

• **Hidromorfon:** Karaciğerde metabolize edilir. Aktif



metaboliti yoktur. Etkisi 20-30 dakikada başlar, yarılanma ömrü 2-3 saattir. 1.5 mg i.v. doz 2-3 saat arayla tekrarlanabilir (19). Hemodinamik açıdan instabil veya renal yetersizliği olan hastada tercih edilen opioiddir (öneri kategorisi C) (19).

• **Fentanil:** Kritik hastalarda sedatifler ile kombine olarak en sık kullanılan opioiddir. Fenil piperidin derivativesi bir mu-reseptör agonistidir. Morfine göre daha potent analjezik etkilidir. Karaciğerde metabolize olur. Böbrek yetersizliğinde birikir. Yüksek dozlarda kas rijiditesi yapabilir. Etkisi dakikalar içinde başlar, yarılanma ömrü 1.5-6 saattir. 200 µ i.v. bolus iyi bir analjezi sağlar. Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda seçilecek opioiddir (18) (öneri kategorisi C) (19). Akut distresli hastalarda hızlı etki başlangıcı nedeniyle tercih edilmektedir (öneri kategorisi C) (19). 0.35-1.5 µ/kg i.v. bolus, 30-60 dakika arayla tekrarlanabilir, 0.7-10 µ/kg/saat dozunda infüzyon olarak kullanılır (19).

• **Alfentanil:** Kısa etki süresi nedeniyle rutin kullanılmamakla birlikte, aktif metaboliti olmadığı için renal yetersizlikte tercih edilebilir. 8-100 µ/kg bolus dozu takiben 0.5-3 µ/kg/saat infüzyon uygulanabilir.

• **Remifentanil:** Kan ve doku esterazları ile metabolize olur. Yarılanma ömrü 3-10 dakikadır. Çok kısa etki süresi nedeniyle ancak infüzyon halinde (0.6-15 µ/kg/dakika) kullanılır. Bu özelliği nörolojik muayene nedeniyle aralıklı sedasyonu kesilmesi gereken hastalarda avantaj sağlar (31). Periferik metabolizması ve kısa etki süresi nedeniyle yoğun bakımlarda kullanımı yaygınlaşmaktadır.

• **Meperidin:** Monoamin oksidaz ve selektif serotonin-reuptake inhibitörleri ile kullanılmasından kaçınılmalıdır. Karaciğerde metabolize olur. Aktif metaboliti olan normeperidin nöroeksituar etkilere (tremor, deliryum, konvülsiyonlar) neden olabileceğinden özellikle böbrek yetersizliğinde kullanılmamalıdır. Hafif parasempatolitik etkisi kalp hızını arttırabilir. 75-100 mg (0.5-1 mg/kg) i.v. 3-4 saat arayla tekrarlanabilir (19).

Opioid antagonizmi: Nalokson opioidlerin kompetitif antagonistidir. Etkisi i.v. uygulamadan 2-3 dakikada sonra başlar. Etki süresi doza bağlıdır. Uzun etkili opioidlerde, naloksonun daha kısa olan etki süresi nedeniyle tekrarlanması gerekebilir. 0.4 mg i.v. doz, etki sağlanana dek, toplam 2 mg olacak şekilde kullanılabilir.

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİD) sislooksijenaz (cyclooxygenase; COX) enziminin non-selektif, kompetitif inhibisyonu ile analjezi sağlayan ilaçlardır. Gastrointestinal kanama, trombositlerin inhibisyonuna bağlı kanama, böbrek yetersizliği gibi yan

etkilere yol açabilirler. Hipovolemi, hipoperfüzyon veya önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlılar NSAİD'a bağlı böbrek hasarı oluşumuna daha yatkındır. Beş günü geçen uzamış ketorolak kullanımında renal yetersizlik riskinin iki kat yükseldiği, gastrointestinal ve operasyon bölgesi kanamalarının arttığı bildirilmiştir (32,33). Astım ve aspirin duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. NSAİD'lar opioid gereksinimini düşürebilirler, ancak yoğun bakımda kullanımları sistematik olarak incelenmemiştir. Aynı şekilde, daha az gastrointestinal irritasyona neden olan selektif COX-2 inhibitörleri ile ilgili yeterli veri yoktur.

Yoğun bakımda NSAİD'lar enteral yoldan uygun hastalarda kullanılabilirler (öneri kategorisi B) (19).

• **Parasetamol:** Yarılanma ömrü 2 saattir. Karaciğerde konjugasyonla metabolize olur. Aktif metaboliti yoktur. Enteral olarak 4-6 saat arayla 325-650 mg verilebilir (19). Opioidle birlikte kullanılan parasetamolün analjezik etkisi, daha yüksek dozdaki saf opioidin etkisinden fazladır (34). Yoğun bakımda kullanımı, antipiretik ve uzun süreli yatmaya bağlı hafif şiddetteki ağrılarda analjezik amaçlı kullanımıyla sınırlıdır. Hepatotoksik dozlarından kaçınılmalıdır. Alkol kullanımı olan veya yetersiz beslenen hastalarda günlük dozu 2 gr'ın altında tutulmalıdır, diğer hastalarda günlük sınır 4 gr'a dek çıkarılabilir. Yoğun bakımda NSAİD'lar veya parasetamol seçilmiş hastalarda opioidlerle kombine kullanılabilirler (öneri kategorisi B) (19).

• **Ketorolak:** Yarılanma ömrü 2.4-8.6 saattir. Böbrekten atılır. Aktif metaboliti yoktur. Yan etkileri gastrointestinal kanama ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadır. 6 saat arayla i.v. 15-30 mg verilebilir. 65 yaşın üzerinde veya 50 kg'ın altındaki hastalarda doz azaltılmalıdır. Renal yetersizlikte kullanılmamalıdır. Ketorolak tedavisi renal yetersizlik veya gastrointestinal kanama açısından hastanın yakından izlenmesi koşuluyla beş günle sınırlandırılmalıdır.

• **Ibuprofen:** Yarılanma ömrü 1.8-2.5 saattir. Oksidasyon ile metabolize olur. Aktif metaboliti yoktur. Kanama, gastrointestinal ve renal yan etkileri vardır. 4-6 saat arayla enteral yoldan 400 mg kullanılabilir.

İnterdisipliner bir yaklaşımla, multimodal tedavi ve bakımın gerektiği kritik hastada sedasyon ve analjezi, yoğun bakım uygulamalarının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Komplikasyonların azalması ve yoğun bakımda kalım süresinin kısaldığının gösterilmesi bu yaklaşımı desteklemektedir. Ancak yeni ilaçların ve farklı kombinasyonların uygulanacağı yeni çalışmalara gerek duyulduğu da açıktır. Farklı patolojilere uygun, spesifik hedefli rehberlerin oluşturulması bu konuda çalışanların gelecekteki hedefidir.



KAYNAKLAR

1. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML (2000) Frequency, severity, and treatment of agitation in the young versus the elderly. *Pharmacotherapy* 20: 75-82.
2. (2004) Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 30: 1066-1072.
3. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ (1994) Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 51: 1539-1554.
4. Atkins PM, Mion LC, Mendelson W, Palmer RM, Slomka J, Franko T (1997) Characteristics and outcome of patients who self-extubate from ventilatory support: a case-control study. *Chest* 112: 1317-1323.
5. Fraser GL, Riker RR, Prato BS, Wilkins ML (2001) The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. *Pharmacotherapy* 21: 1-6.
6. Conti J, Smith D (1998). Haemodynamic responses to extubation after cardiac surgery with and without continued sedation. *Br J Anaesth* 80: 834-836.
7. Fraser GL, Riker RR (2001) Monitoring sedation, agitation, analgesia and delirium in critically ill adult patients. *Crit Care Clin* 17: 967-987.
8. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114: 541-548.
9. (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129: 433-440.
10. Meade MO, Cook DJ, Kernerman P, Bernard G (1997) How to use articles about harm: the relationship between high tidal volumes, ventilating pressures, and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 25: 1915-1922.
11. DeJonghe B, Cook D, Sharshar T, Lefaucheur JP, Carlet J, Ountin H (1998) Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a Systematic review. *Intensive Care Med* 24: 1242-1250.
12. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114: 541-548.
13. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342: 1471-1477.
14. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB (2004) Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 32: 1272-1276.
15. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB (2003) The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1457-1461.
16.) Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss Med Wkly* 134: 333-346.
17. (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Am J Health Syst Pharm* 59: 150-178.
18. (1995) Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 23: 1596-1600.
19. (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30: 119-141
20. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit Care Med* (2002) 30(1 Suppl Management):S97-123; quiz S124-25.
21. McLeod G, Dick J, Wallis C, Patterson A, Cox C, Colvin J (1997) Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med* 25: 1976-1981.
22. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 92: 975-983.
23. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Muller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W (1996) Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: Results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 24: 414-422.
24. C. D. Spies, N. Dubisz, W. Funk, S. Blum, C. Muller, H. Rommelspacher, G. Brummer, M. Specht, L. Hannemann, H. W. Striebel and W. Schaffartzik (1995) Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *Br J Anaesth* 75: 734-739.
25. (2000) Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 90: 699-705.
26. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M (1992) Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 77: 1125-1133.
27. McArdle P (1999) Intravenous analgesia. *Crit Care Clin* 15: 89-104.
28. Albanese J, Viviani X, Potie F, Rey M, Alliez B, Martin C (1999) Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: A study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med* 27: 407-411.
29. Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, Peterson JC, Petersen PB, Pace NL (1992) Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 77: 416-420.
30. de Nadal M, Munar F, Poca MA, Sahuquillo J, Garnacho A, Rossello J (2000) Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury. *Anesthesiology* 92: 11-19.
31. Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH (2000) Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 46: 596-601.
32. Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA, Hennessy S, Kimmel SE, Farrar J, Carson JL, Strom BL (1997) Parenteral ketorolac: The risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 126: 193-199.
33. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, Kimmel S, Carson JL (1996) Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. *JAMA* 275: 376-382.
34. Peduta VA, Ballabio M, Stefanini S (1998) Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:293-298.