



## Yoğun bakımda sedasyon ve analjezi ihtiyacı

### Sedation and analgesia requirement in intensive care unit

Binnur Sarıhasan, Yasemin Burcu Üstün\*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 02 / 03 / 2012

Kabul tarihi : 11 / 03 / 2012

##### \* Yazışma Adresi

Yasemin Burcu Üstün

Ondokuz Mayıs Üniversitesi,

Tıp Fakültesi,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim

Dalı, Samsun, Türkiye

e-posta: burcu.ustun@omu.edu.tr

#### ÖZET

Yoğun bakım hastalarında invaziv girişimler, entübasyon, trakeal aspirasyon, pansuman ve pozisyon değişimi gibi işlemler sırasında sedatif ve analjezik gereksinimi olabilir. Çok geniş yelpazede olan bu ilaçlar, yoğun bakım kalış sürelerinde uzama, immünsüpresyon gibi olumsuzluklara neden olabilir, bu yüzden ilaç ve doz seçimi konusunda hassas davranılmalıdır.

*J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S25-S31*

#### ABSTRACT

Intensive care patients may require sedation and analgesia during procedures like intubation, tracheal aspiration, dressing, position change and invasive approaches. These drugs have a wide range and they may cause prolongation of stay in intensive care unit and immunosuppression; so we must be careful in choosing the drug and dose.

*J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S25-S31*

#### Anahtar Kelimeler:

Analjezi

Sedasyon

Sedatif ilaç

Yoğun bakım

#### Keywords:

Analgesia

Sedation

Sedative drug

Intensive care

### 1. Giriş

#### Sedasyon

Yoğun bakımda sedasyon hastanın çevresel faktörlere farkındalığını ve dışarıdan gelecek uyarılara cevabını azaltır. Kullanılan ilacın amnezik, hipnotik ve anksiyolitik özelliği olmalı, yüzeysel ancak amaca uygun anestezi düzeyi sağlayacak dozda uygulanabilmelidir. Derin sedasyon ihtiyacı en fazla endotrakeal tüpün tolere edilmesi ve ventilatör senkronizasyonu için uygulanır. Son yıllarda ventilatörlerdeki gelişmeler ve trakeostomi açılması senkronizasyon sorununu hemen hemen çözmüştür. Sedasyondan optimal yararlanım için analjezik ile kombine edilmesi gerekir. İlaçların infüzyon şeklinde kullanımı yoğun bakım için sürekli kan düzeyi

sağlaması açısından daha uygundur. Sedasyonun hangi derinlikte ve ne kadar sürede yapılacağı önemlidir. Yoğun bakım oldukça pahalı bir hizmettir. Derin sedasyon yoğun bakımda, dolayısı ile hastanede kalış süresini uzatır. Sedasyon altında hiperkatabolizma gözlenir, immünsüpresyon olur, hiperkoagülopati görülebilir, sempatetik aktivite artar. Sedasyon düzeyini ayarlama hemodinamik yanıtlar yanında Ramsay, Addenbrookes, Bloomsbury gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bir skorlama sadece uyku ve uyanıklık hakkında değil, sedasyon derinliği hakkında da bilgi vermelidir. Sedasyonun enstrüman ile ölçümü de yapılabilir. Bunun için elektroensefalografi (EEG) ve bispektral indeks (BIS) kullanılır ve hasta kliniği ile korele edilir. EEG ekipman

ve deneyim istediği için yoğun bakımda kullanılması pratik değildir, BIS ise oldukça pratiktir. 0-99 arasında kantitatif ölçüm yapar. Sıfır değer EEG aktivitesinin sessiz olmasına karşılıktır. Yüz ise tam uyanıklığı gösterir. Pek çok çalışmada BIS ile Ramsay skala arasında tam korelasyon olduğunu göstermiştir (Consaes ve ark., 2006).

Sedasyon derecesini değerlendirmek için en sık olarak Glasgow skorlama sistemi kullanılır. Buna yöre yoğun bakım hastalarının;

- 1) Sinirli, ajite ve huzursuz hasta,
- 2) Koopere, oryante ve sakin hasta,
- 3) Sadece emirlere uyan hasta,
- 4) Uyuyan, glabellaya vurma veya yüksek sese hemen yanıt veren hasta,
- 5) Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta,
- 6) Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen hasta şeklinde sedasyon dereceleri değerlendirilir.

Yoğun bakımdaki pek çok işlem için 2-3 düzeyi sedasyon yeterlidir. Genellikle bilinçli sedasyon tercih edilir. Bu, hasta ile iletişim kurmaya izin verir. Ancak entübasyon ve mekanik ventilasyon için 5-6 düzeyi sedasyon gerekebilir. Obezite, uyku apnesi gibi durumlarda havayolu obstrüksiyonu ve apne gelişebilir. Sedasyona, yaygın anksiyete, konforsuzluk, klostro-fobi, uzamış prosedür, sedoanaljezi veya genç çocuklarda ihtiyaç duyulur.

Yoğun bakımda sedatif ilaç ve yöntem seçimini; hastanın mental durumu, anksiyete derecesi, dil problemi, çocuk olması, sedoanaljezinin genel anesteziye dönüşme gereği, şişmanlık, havayolu obstrüksiyonu, kas güçsüzlüğü, postür nedeniyle ventilasyon desteği ihtiyacı, ağır toraks deformitesi, pnömoperitonyumu tolere etmeme, hipoventilasyon gibi faktörler belirler. İstenilen sedasyon için gerekli dozu etkileyen en önemli faktör yaştır. Yaşlı hastalarda ilaç kinetiği değişir yan etkiler artar. Bunun nedeni total vücut suyu ve kitlesinin azalması, yağ oranının artması, plazma proteinleri, karaciğer kitlesi, enzim aktivitesi, kan akımı ve renal ekskresyonun azalmasıdır. Kafa travmalı hastalarda olduğu gibi bazı özel durumlarda ilaç ve doz seçimi konusunda özel davranmak gerekebilir (Roberts ve ark., 2011).

**Yoğun bakımda kullanılan sedatifler:** Antihistaminikler, anestezikler (propofol, tiyopental, etomidat, ketamin, volatil anestezikler), nöroleptikler (haloperidol, droperidol, klorpromazin), benzodiazepinler (midazolam, lorazepam, diazepam), opioidler (morfin, fentanil, alfentanil, remifentanil), alfa agonistler (klonidin, deksmedomidin) olarak sayılabilir.

**Antihistaminikler:** H1 reseptör antagonistlerinin sedatif etkileri vardır. Difenhidramin, hidrokizin, fenotiazinler sayılabilir. Yoğun bakımda respiratör direncini azaltmakta ve ağırlı girişimlerde yetersiz kalırlar. Analjezik etkinlikleri yoktur ve çocuklarda ajitasyona neden olabilirler.

#### Anestezikler

**1. Propofol:** Propofol, kimyasal olarak 2,6-diizopropil fenol olup hayvanlarda hipnotik özelliğe sahip alkilfenol grubuna dahildir. Sedatif ve hipnotiktir. Kısa etkilidir, dozu kolay titre edilir, etkisi hızlı başlar, kısa sürede karaciğerde konjugasyonla inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olur.

Metabolitleri suda çözünebilir ve propofolun % 1 değişmeden idrarla, % 2'si feçesle atılır. Yoğun bakımda sürekli infüzyon şeklinde istenilen sedasyon düzeyini sağlar. Koroner arter hastaları dışında güvenle kullanılabilir. Amnezik etkisi yoktur. Bolus veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Kan basıncını düşürür, uygulama sırasında yanmaya neden olur (Ellett, 2010). Yaşlı hastalarda ve infüzyon şeklinde kullanılırsa eliminasyon yarı ömrü uzar (Schnider ve ark., 1999).

Aktif metaboliti yoktur. Solunum sayısını değiştirir, karbondioksite duyarlılığı azaltır. Direk laringoskopi ve entübasyona karşı olan kardiyostimülasyon yanıtı azaltır. Koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda kalp hızını % 20 artırır, kan basıncını % 23, stroke volümü % 26 düşürür. Propofol Dozu: 1-3 mg/kg i.v bolus, 50-100 µg/kg/dk infüzyon şeklinde kullanılır. Yaşlılarda doz % 20-50 azaltılır.

**2. Barbitüratlar (tiyopental, metohexital):** Bu gruu bun en sık kullanılan ilacı tiyopentaldir. Sedatif ve hipnotik etkilidir. Hepatik yolla elimine olur. Normovolemik, kafa travmalı ve kardiyovasküler fonksiyonları normal hastalarda ideal ilaçtır. Yaşlı ve hipovolemik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tiyopentalin, kısa etkili olmasına rağmen, redistürbasyon özelliği nedeniyle eliminasyon yarı ömrü 9-12 saattir. Anestezi induksiyonunda ideal ilaçlar olan barbitüratların kardiyovasküler yan etkileri ve sınırlı sedasyon etkileri nedeniyle yoğun bakımda kullanımları sınırlıdır. Tiyopental gibi kısa etkili barbitüratlar yoğun bakım hastalarında artmış intrakranial basıncı akut olarak azaltmak için kullanılabilir. Barbitüratlar serebral kan akımını ve oksijen tüketimini azaltır, böylece serebral metabolizmadaki oksijen sunum/tüketim dengesi korunmuş olur. Albümine yüksek oranda bağlanır. Yoğun bakım hastalarının çoğunun hipotalbüminemisi olduğu için ilacın serbest kısmı artar ve kardiyovasküler depresyona neden olur. Metohexital tiyopentale göre 2 kez daha potenttir. Histamin salınımına neden olmaz. Etkisi daha kısadır. Eliminasyon yarı ömrü 3-5 saattir. Her ikisinin de analjezik etkisi yoktur. Ağrıya duyarlılığı artırır. Miyokard depresyonu, venöz dönüşte azalma, refleks taşikardi, koroner arter hastalarında iskemi riskinde artma, doza ve verilmiş hızına bağlı solunum depresyonu gibi yan etkileri vardır. Genellikle yoğun bakım hastalarının entübasyonu sırasında bolus olarak kullanılırlar. Tiyopental yağ dokusunda toplandığı için uzun süre infüzyon halinde kullanılırsa uyanma haftalarca sürebilir (Wheeler, 1993).

Tiyopental dozu: İndüksiyonda % 2,5'lük solüsyondan 3-6 mg/kg bolus olarak, infüzyon gerektiğinde % 0,4-1'lik solüsyondan 4-6mg/kg/saat kullanılabilir. Yaşlılarda doz % 50 azaltılmalıdır.

**3. Fensiklidin derivelere (Ketamin):** Sedatif, hipnotik, analjezik ve amnezik etkilidir. Hepatik yolla elimine olur, hipovolami veya bronkospazmı olan hastalarda öncelikle tercih edilecek ilaçtır. Oluşturduğu anesteziye, korteks ve limbik sistemi süprese ettiği için dissosiyatif anestezi denilmektedir. Oral, intramüsküler, intravenöz ve rektal olarak kullanılabilir (Haas ve Harper, 1992).

Aktif metaboliti norketamin nedeniyle etkisi uzun sürer. Solunumu deprese etmediği için entübasyona gerek kalmadan kullanılabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe etmez. Sekresyonları ve kan basıncını artırır, taşikardi yapar.

Pulmoner hipertansiyonlularda sağ ventrikül diyastol sonu basıncını artırdığı için ventriküler iskemiye neden olabilir (Raeder ve Stenseth, 2000). İntrakraniyal basıncı artırdığı söylenmesine rağmen hiperkapni olmadığı sürece ve kontrole solunum altında bu etkisi görülmez. Miyokardı katekolaminlere karşı duyarlı kılar. Platelet agregasyonunu inhibe eder. Daha çok yetişkinlerde kötü rüya görme, hallüsinasyon ve deliryum gibi yan etkileri vardır, Benzodiazepinler bu yan etkilerini önler. Koroner arter hastalarında kullanılmak istenirse diazepam veya sufentanil ile kombine edilmelidir. Ketamin Dozu: 1-2 mg/kg iv, 4-6 mg/kg im olarak verilir (Panzer ve ark., 2011).

**4. İmidazol türevleri (etomidat):** Barbitüratlara alterratif olarak geliştirilmiş sedatif ve hipnotiktir. Karaciğer ve plazma esterazları tarafından elimine olur. Emniyetli bir ilaçtır. Uyuma ve uyanma hızlıdır. Kardiyovasküler yan etkileri yoktur. Minimal solunum depresyonu yapar. Histamin salınımına neden olmaz. Bu nedenle, reaktif solunum yolu hastalığı veya kardiyopulmoner hastalığı olan yüksek riskli hastalar için anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyonda ideal bir ajandır. Ancak plazma kortizol seviyesi düşük hastalarda uzun süre kullanılırsa mortaliteyi artırabilir. Verildikten sonra 6-8 saat süreyle adrenokortikal süpresyon yapar (Hildreth ve ark., 2008).

Addisonlu hastalarda glukokortikoid verilmeden kullanılmaz. Miyoklonik kasılmalara neden olabilir. Bu kasılmaların EEG değişikliği ile korelasyonu tespit edilmemiştir. Hipovolemik travmalı hastalarda tek doz veya infüzyon şeklinde kullanılabilir. Yoğun bakımda uzun süreli kullanımı, kortikosteroid ve mineralokortikoid sentezini inhibe etmesi nedeniyle sakıncalı olduğu belirtilmekle beraber yüksek riskli immunsupresif veya kritik hastaların kısa prosedürlerinde (havayolu açılması, fleksibl bronkoskopi gibi) kullanılmasıyla ilgili raporlar vardır. Tiyopentalden farklı olarak diğer anesteziiklerle presipite olmaz. 0,3 mg/kg verildiğinde distriübüsyon yarılanma zamanı 2,7 dak, redistriübüsyon yarılanma zamanı 29 dak'dır. Eliminasyon zamanı, 2,9-5,3 saat arasında değişir. Bulantı-kusma, enjeksiyon yerinde ağrı, myoklonik hareketler ve hıçkırık yan etkileridir. Etomidat, postoperatif dönemde tiyopentalden daha sık bulantı kusma yapar (Giese ve Stanley, 1983).

Etomidat dozu: İndüksiyonda 0,2-0,4 mg/kg bolus kullanılır. Etomidatın infüzyon dozu için değişik öneriler vardır. Başlangıçta 10 dak süreyle 100 mg/kg/dak, sonra 10 mg/kg/dak ile devam edilmesi veya 3 dak 100 mg/kg/dak, 27 dak 20 mg/kg/dak, sonra 10 mg/kg/dak ile devam edilmesi önerilir (Kay, 1976).

**5. Volatil anesteziikler:** Halotan, enfluran ve izofluran yoğun bakım hastalarında bazı durumlarda uygulanabilir. Santral sinir sistemi aktivitesini derin ve reversibl olarak deprese ettikleri için status epileptikus tedavisinde etkilidirler. En sık olarak izofluran düşük dozda sedatif olarak kullanılır. Kardiyovasküler etkileri minimaldir, hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi yoktur. İzofluran ile derlenme oldukça iyidir (Spencer ve Willatts, 1992). Volatil anesteziiklerin yoğun bakımda kullanımları pratik değildir. Vaporizatör, atık gazların ortamdaki temizlenmesi ihtiyacı vardır. Bu olumsuzluklar nedeniyle volatil anesteziiklerin yoğun bakımda kullanımları çok yaygın değildir.

**Nöroleptikler (haloperidol, droperidol, klorpromazin):** Nöroleptikler beyin sapı retiküler formasyon ve talamus üzerinden motor aktivite ve anksiyeteyi azaltırlar. Çevreye karşı ilgi azalır, sakinleştirir, hareketsizlik sağlar. Hasta uyur gibi görünür ancak emirlere uyar. Haloperidol santral dopaminerjik D2 blokaj yaparak nörolepsi oluşturan antipsikotik bir ilaçtır. Klinikte motor hareketler azalır, anksiyoliz oluşur ve dışarıdan gelen uyarılara yanıt azalır. Postoperatif gelişebilecek psikoz ve deliryumu azaltır, sedasyon ve minimal solunum depresyonu yapar. Genellikle i.v. 1-2,5 mg uygulanır. Ekstrapiramidal yan etkileri ve hipotansiyon görülebilir. Q-T intervalini uzatır, aritmi görülme riski artar. Karaciğerde metabolize olur, ancak % 1'i idrarla atılır. Ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle tercih edilmez. Onun yerine yan etkileri oldukça azaltılmış olan droperidol daha uygundur. Antiemetik ve anti aritmik etkileri belirgindir, analjeziklerin ve kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Klinik dozlarda yan etkisi yoktur. Fentanil ile kombine edilerek nörolept anestezi oluşturur. 0,2-0,3 mg/kg droperidol 0,5 mg fentanil ile kombine kullanılır. Birlikte hazırlanmış solüsyonları (Innovar) olduğu gibi ayrı ampullerden çekilerek bir arada kullanılabilir (Bechtoldt ve Murray, 1968).

**Klorpromazine:** Etki mekanizması haloperidol ile benzerdir. Muskarinik, noradrenerjik, histaminerjik ve serotinerjik reseptörlere antagonist etkisi vardır, sempatik sinirlere norepinefrin alımını inhibe eder. Sedatif etkisi haloperidole göre fazladır, solunum depresyonu daha güçlüdür (Caraceni ve ark., 2012).

**Benzodiazepinler (midazolam, diazepam, lorazepam, vb.):** Sedatif ve hipnotiktirler. Hepatik yolla elimine olurlar (Fassoulaki ve ark., 2010). Sedasyon amacıyla tek başlarına, ağırlı durumlarda opioidlerle kombine olarak kullanılırlar. Diazepam santral aktivatör cevabı süprese, retiküler aktive edici sistemi deprese eder. Benzodiazepinler gamma-aminobutyric acid'in (GABA) reseptörlerine olan afinitesini artırır. Midazolam ve lorazepam diazepamdan üç kez daha potenttir (Swart ve ark., 2004).

Sedatif ve amnezik etkileri vardır. Midazolam anterograd amnezi oluşturur. İntravenöz enjeksiyonu daha az ağırlıdır. Eliminasyon yarı ömrü 2-4 saattir. Obez ve yaşlılarda bu süre uzar (Olkola ve Ahonen, 2008). Diazepamın sedatif etkileri günlerce sürebilir ve nedeni aktif metabolitleridir (Herman ve Wilkinson, 1996). Benzodiazepinler hiperalejiye neden olmaz ve adrenal steroidleri süprese etmezler, barbitüratlara benzer şekilde serebral kan akımını azaltırlar, ketaminin oluşturduğu taşikardi ve hipertansiyonu önlerler, psikotik reaksiyonları tedavi ederler. Belirgin solunum depresyonu yaparlar, küçük dozlarda kalp hızını ve sistemik vasküler direnci artırır. Benzodiazepinler içinde bilinen en eski ilaç diazepam olmasına rağmen, kısa etkili olması, etkinin hızlı başlaması, dozunun titre edilebilmesi gibi nedenlerle midazolam yoğun bakım için daha uygun bir ilaçtır. Midazolam yarı ömrü kısa olması nedeniyle yoğun bakımda en çok tercih edilen ilaçtır. Kas gevşetici ihtiyacını azaltır, antagonisti olan flumazenil ile etkilerinin pek çoğu geri döndürülebilir. Sepsis ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda uyanma gecikebilir. Midazolamın çocuk yaş grubu yoğun bakım hastalarında kullanımı da uygundur (Gupta ve ark., 2011).

Oluşturduğu sedasyon propofol ve izoflurana benzerdir. Lorazepamın aktif metaboliti olmadığı için infüzyon şeklinde kullanımı uygundur (Young ve Prielipp, 2001). Diazepamın ise uzun yarı ömürlü aktif metabolitleri kullanımını komplike hale getirir. Oral medikasyonda daha uygun bir seçenektir. Benzodiazepinler kesildikten sonra hastalarda çekilme sendromu oluşabilir. Bu nedenle doz azaltılarak kesilmeli ve hastalara psikoterapi uygulanmalıdır.

**Diazepam dozu:** Analjezik gerektirmeyen kardiyoversiiyon gibi girişimlerde 10-15 mg iv, sedasyon için 0,15 mg/kg iv, anestezi indüksiyonu için 0,3-0,6 mg/kg iv olarak kullanılabilir. Midazolam dozu, hastanın cevabına göre titre edilmelidir. Başlangıçta 0,05 mg/kg i.v verilir, istenilen sedasyon düzeyine erişene kadar 1-2,5 mg dozlarla devam edilir veya 1-2,5 mg'lık yükleme dozundan sonra (sedatize veya anestezi altındaki hastalarda gerek yoktur) 0,03-0,2 mg/kg/saat infüzyona geçilir. Yaşlı, hipovolemik, vazokonstriktif veya hipotermik hastalarda doz düşük tutulur. Tüm hastalarda düşük doz ile başlanmalı ve verilmiş hızı giderek artırılmalıdır. Nedeni tolerans gelişme riskidir (Shafer, 1998). Opioidlerle kombinasyonu söz konusu ise 0,01-0,1 mg/kg/saat hızla infüze edilmelidir (Aitkenhead ve ark., 1989).

**Opioidler (morfin, alfentanil, fentanil, remifentanil, vb):** Analjezik etkileri belirgin olduğundan hipnotiklerle kombine edilerek kullanılırlar. Tek başlarına anestetik olarak kullanılabilmeleri için yüksek doz gerekir. Bu dozlarda da bulantı, kusma, solunum depresyonu, kaşıntı, rijidite gibi yan etkileri belirgin olarak görülür. Fentanil infüzyonu ile konvülsiyon görüldüğüne dair olgu sunumları vardır (Rao ve ark., 1982). Hepatik ve renal yolla elimine olurlar. Doğal olanları morfin, kodein ve papaverindir. Yarı ömrü en kısa olan, sentetik opioidlerden, alfentanildir (Lötsch., 2005).

Opioidler, bolus ve sürekli infüzyon şeklinde kullanılırken dozu kolay titre edilebilir. Kısa etkili sedatiflerle kombine edilebilirler. Opioidler ağrı duyusunu seçici olarak inhibe ederler, dokunma gibi diğer duyarları önlemezler. Sürekli ağrının önlenmesinde aralıklı gelen ağrıya göre daha etkilidirler. En olumlu özellikleri bilinci etkilememeleridir. Yeterli dozlarda opioidler laringoskopi, entübasyon ve cerrahi insizyon gibi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı deprese ederler (Min ve ark., 2010). Fentanil ve sufentanil hızlı etkili olmaları, kolay titre edilebilme ve histamin salınımına neden olmamaları nedeniyle morfine göre yoğun bakım hastalarında daha uygundur. Yüksek dozlarda histamin salınımına neden olurlar (Blunk ve ark., 2004). Kan-beyin bariyerini geçer, analjezik dozlarda apne yaparlar. Gençlerde solunum 20 dk da düzelmesine rağmen, yaşlılarda 2 saatten fazla sürebilir. Bu yan etkisi naloksan tarafından kaldırılabilir. Morfinde daha çok olmak üzere bulantı, kusma, kabızlık, hipotansiyon, bradikardi ve santral solunum depresyonu görülebilir. Etki hızı ve komplikasyonlar açısından diğer opioidlere göre yoğun bakım hastalarında en uygunu alfentanildir (Reschreiter ve ark., 2008).

**Alfentanil dozu:** Spontan solunumu olan hastada başlangıçta 8-20 µg/kg, idamede 3-5 µg/kg aralıklı olarak veya 0,5-1 µg/kg/saat infüzyon şeklinde, asiste veya kontrole solunum gereken hastalarda başlangıçta 20-50 µg/kg, idamede 5-15 µg/kg aralıklı olarak veya başlangıçta 50-75 µg/kg idamede 0,5-3 µg/kg/saat infüzyon şeklinde kullanılabilir.

Remifentanil yeni, çok kısa etkili bir opioiddir. Potent ve pür µ agonistidir. Kan ve doku esterazlarınca parçalanır. Etki başlangıç ve bitiş zamanı çok hızlıdır. Yarılanma ömrü 3-10 dakikadır. Kısa etkisi yoğun bakım hastalarının respiratörden ayrılması sırasında avantaj olabilir. Infüzyon hızı 0,1-0,15 µg/kg/dk ile başlanır yeterli sedasyona ulaşana kadar 5 dakika aralıklarla 0,025 µg/kg/dk artırılır. Hemodinamik etkileri diğer opioidlere benzerdir. Kan basıncı ve kalp hızını minimal düşürebilir. Opioid sedasyonuna tolerans gelişebilir ve tedavi sonlanırken çekilme sendromu görülebilir (Delwaux ve ark., 2005).

**Alfa agonistler (klonidin ve dexmedomidin):** Klonidin mekanik ve spontan ventilasyon sırasında kullanıma uygun sedatif bir alfa agonisttir. Diğer ilaçların kesilmesinde ortaya çıkan ajitasyonu önlemede 5-150 µg bolus veya infüzyon kullanılabilir. Solunum depresyonu yapmaksızın analjezi ve sedasyon yapar (Rouge ve ark., 1989). Ekstübe hastada güvenli kullanılır. Santral sinir sistemi etkileri nedeniyle güçlü hemodinamik yan etkiler oluşabilir. Önce kan basıncı yükselmesi sonra hipotansiyon ve bradikardi görülebilir. Kesilmesinden sonra hipertansif kriz tarif edilmiştir. Eliminasyon yarı ömrü 8,5 saattir. % 50 si karaciğerde elimine olur ve idrarla atılır (Hall ve ark., 2001). Dexmedomidin klonidinden daha potenttir. Kısa eliminasyon yarı ömrü (2 saat) nedeniyle yoğun bakımdaki çocuk hastalarda daha çok tercih edilir. Etkileri klonidin ile benzerdir (Gertler ve ark., 2001).

#### Analjezi

Ağrı subjektif bir histir ve hastanın varlığını ifade etmesi bile tedavi gerektirir. Solunumu kısıtlıyıp kardiyovasküler problemleri artıracak için mutlaka tedavi edilmelidir. Yoğun bakımda ağrı genellikle geçirilen cerrahi girişim, travma veya yanıkdan kaynaklanabildiği gibi, uygulanan invaziv işlemlerden de kaynaklanabilir (Murray, 1990). Ağrıyı yoğun bakım atmosferi, ölüm korkusu, anksiyete gibi sorunlar da artırabilir (Shoemaker ve ark., 1989). Ağrının ölçümü ve değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bunun için objektif ve subjektif yöntemler kullanılabilir. Objektif yöntemler; plazma kortizol ve katekolamin düzeyi ölçümü, kardiyovasküler değişikliklerin tespiti, plazma beta endorfin düzeyi ve cilt ısısının ölçümü, sinir iletim hızı ve uyarılmış yanıtlar gibi ölçümlerdir. Subjektif yöntemler; ise kategori skalası, vizüel analog skala gibi yöntemlerdir. Tedaviye başlamadan önce ağrının kaynağı bulunmalıdır, ağrı eşliğini ve aktivitesini belirlemek önemlidir. Ancak bilinçsiz, ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarında ağrıyı değerlendirmek oldukça güçtür (Murray ve Plevak, 1994) ve bilinçsiz, paraplejik hastaların ağrı duymayacaklarını düşünmek yanlıştır.

Ağrı çoğunlukla doku hasarlanması sonucu ortaya çıkan nöromediatörlerin salınımı ile başlar ve sinir lifleri ile iletilir. Bu nedenle ağrı tedavisi prensip olarak, nöromediatör salınımını baskılayarak veya iletimini bloke ederek gerçekleştirilir. Ağrı tedavi yöntemleri; periferik düzeyde etkili nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), lokal infilasyon, periferik bloklar, sinir iletimini bloke eden epidural ve intratekal infüzyonlar, transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) yöntemleri ile sistemik opioidler ve hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulaması şeklinde uygulanır (Yeager ve ark., 1987; Shapiro ve ark., 1995).



**Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar:** Hiperalejiye neden olan prostoglandinleri etkilerler. Nosiseptörlerden gelen ağrı girişini sınırlarlar. Salisilatlar, pirazolon, anilin, antranilik asit ve indol deriverleri bu grubun üyeleri arasında sayılabilir. En yaygın kullanılanları salisilatlardır. Gastrointestinal sistem (GIS) irritasyonu ve hipotansiyon gibi yan etkileri vardır. Böbrek fonksiyonlarını etkileyebilirler (Schlondorff, 1993).

**Lokal infiltrasyon:** Lokal anestezipler doğrudan anestetize edilmesi istenilen yara veya lezyon bölgesine verilir. Bu yöntemle nosiseptif afferent impulslar önlenir, aljezik madde salınımı azalır, uzun etkili lokal anestezipler tercih edilmelidir. Adrenalin ilavesi etki süresini uzatır. Ancak parmak, penis gibi terminal arterlerin olduğu organlarda kullanılmamalıdır, enfekte sahada etkisi azalır. İnfiltrasyon sahasına uygulanabilir. Sık olarak % 0,5-1 lidokain veya % 0,125-0,25 bupivakain kullanılır (Achar ve Kundu, 2002).

**Sinir blokları:** En sık kullanılanlar interkostal, paravertebral, intraplevral bloklardır. Bunların dışında brakiyal pleksus bloğu, femoral blok, çölyak pleksus bloğu da kullanılmaktadır (Malchow ve Black, 2008).

Interkostal blok; toraks yaralanmaları ve cerrahisinden sonra, interkostal nevralkji ve plörezide sık olarak uygulanır. Bu teknikle sempatik blok olmaz. Kas spazmı ve ağrıyı azaltır, sedasyon veya solunum depresyonu görülmez. Ancak tekrarlama zorunluluğu, pnömotoraks ve lokal anesteziğe bağlı sistemik toksik reaksiyon riski vardır. Antikoagülan alanlarda hematoma riski nedeniyle uygulanmamalıdır. Yaralanan kot mesafesinin bir alt ve üstüne de blok uygulanmalıdır. Bir kez blok yapılacaksa sistemik analjeziklerle birlikte başlanmalıdır. Son yıllarda interkostal mesafeye plastik kanül yerleştirilerek sürekli teknik uygulanmaya başlamıştır. % 0,5-2'lik lidokain ve % 0,25-0,5'lik bupivakain her interkostal mesafeye 5'er ml verilmelidir (Atanassoff ve ark., 1991; Watson ve ark., 1999).

Intraplevral blok; renal cerrahi ve meme cerrahisi, kolesistektomi, özefajektomi, pankreatit, pankreas kanseri, karaciğer metastazı, toraks yaralanmaları ve torakotomi sonrası analjezi amacıyla uygulanır. Enjeksiyon visseral ve paryetal plevra yaprakları arasına yapıldığı için interplevral blok da denilmektedir, kateter yerleştirilerek sürekli de uygulanabilir, interkostal sinirler yüzeysel olarak bloke olur. Toraks tüpü olan hastalarda tüp içersinden verilebilir, pnömotoraks, plevral fibrozis, interplevral mesafede kan ve sıvı birikmesi, enfeksiyon ve lokal anestezi toksisitesi riski vardır, % 0,25-0,5'lik bupivakain den 10-30 ml yeterli olur (Ramajoli ve De Amici, 1998).

Paravertebral blok; tek enjeksiyon veya sürekli olarak birkaç seviyeden uygulanabilir, Torakal veya lumbal bölgede ağrının dermatomal yayılımına göre medulla spinalisdeki seviyesi tespit edilerek paravertebral bölgeye uygulanır (Batra ve ark., 2011). Toraks ve batın ameliyatları, nevralkji, kozalji, toraks yaralanmalarında etkilidir. Pnömotoraks, epidural blok ve toksik reaksiyon riski vardır. %'2 lik 10 ml lidokain veya % 0,375'lik 15 ml bupivakain kullanılır.

**Epidural ve intratekal blok:** Bu blok şekillerinde afferent nosiseptif bilgi santral seviyede engellenir. Genellikle lokal anestezipler kullanılmasına rağmen dorsal kökteki opiyat reseptörlerinin varlığının keşfedilmesinden sonra

opiooidlerin epidural ve intratekal kullanımı da gündeme gelmiştir (Cousins ve Mather, 1984). Kombine olarak da kullanılabilirler. Tek enjeksiyon veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir (Mandabach, 1999). Epidural teknik postoperatif analjezi, kanser ağrılarının tedavisi, mesane spazmı, dekübitis ağrısı gibi ağrı tedavilerinde (Bauer ve ark., 2012), intratekal uygulama daha çok cerrahi amaçla tercih edilir. Kronik ağrı tedavisinde en uygun yöntem epidural kateter yerleştirilmesidir.

Hastaneye bağımlılığı azaltmak için cilt altına port ve pompa gibi hastanın kendisinin de kullanabileceği yöntemler geliştirilmiştir. Bu blok şekillerinde lokal anestezipler kullanılırsa hipotansiyon, bradikardi, idrar retansiyonu, baş ağrısı, bel ağrısı, bulantı, kusma, nörolojik sekeller, menenjit gibi komplikasyonlar görülürken, opiooidler kullanıldığında solunum depresyonu, kaşıntı, idrar retansiyonu, bulantı-kusma, sedasyon, tolerans gibi sorunlarla karşılaşılabilir. İntratekal uygulamada genellikle akut ağrıya ve tek uygulama şeklinde tavsiye edilir. Bu yolla morfin 1-2 mg, fentanil 0,01-0,02 µg/kg, alfentanil 0,02 mg/kg verilir. İnfüzyon yapılmak istenirse fentanil başlangıçta 100 µg bolus verilip sonra 0,02 µg/kg/dk infüzyona geçilir. Gerektiğinde % 1 lidokain veya % 0,25-0,5 bupivakain ile kombine edilebilir (Hayek ve ark., 2011). Epidural uygulama kronik ağrı ve uzun süreli tedavilerde tercih edilir. Morfin 2-6 mg fentanil 1,5µg/kg, dolantin 25-50 mg 10-15 ml serum fizyolojik içinde bolus olarak veya fentanil 0,5 µg/kg/saat şeklinde verilebilir (Kröll ve List, 1997).

**Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS):** Ağrılı bölgenin iki tarafına, dermatomal yayılım bölgesinde veya periferik bir sinirin trasesi boyunca ağrılı bölgenin proksimalinde cilde yüzeysel olarak elektrod yerleştirilip 50-100 Hz elektrik akımının geçirilmesine dayanan analjezi yöntemidir. Afferent nosiseptif uyarıların spinal korda ve beyne iletilmesi bu yolla engellenir (Kara ve ark., 2011). Akut ağrı tedavisinde diğer yöntemlerden biriyle kombine edilmelidir. Apendektomi, kolesistektomi, laminektomi, torakotomi sonrası, kırık, yanık ve anjina ağrılarında etkilidir. Kronik ağrıya 4-6 hafta boyunca günde 3 saat süreyle stimülasyon yapılmalıdır (Tyler ve ark., 1982).

**Sistemik opiooidler:** Sistemik olarak kullanımı en uygun ilaçlar NSAİİ ve opiooidlerdir. Opiooidler opiyat reseptörlerine bağlanarak endojen, ağrı baskılayıcı sistemi harekete geçirirler. Opiooidler sınırlı süreli akut ağrılarda veya maligniteye bağlı ağrısı olan ve yaşam süresi kısa olan hastalarda kullanılmalıdır (Namukwaya ve ark., 2011). Aksi halde alışkanlık ve tolerans gelişimi söz konusudur. Bulantı-kusma, kabızlık, baş dönmesi gibi yan etkileri vardır. Oral, intramüsküler, intravenöz, intratekal, epidural, yanında sürekli intravenöz intratekal (Sato ve ark., 2010), epiduralsubkutan uygulanmaları da söz konusudur, ayrıca sublingual tabletleri ve opiooid emdirilmiş flasterleri de gündemdedir. İdeal olarak yoğun bakım hastaları opiooidleri minimum etkin dozda almalıdır (Thangathurai ve ark., 1993). Ağrı kontrolü için morfin 1-3 mg i.v, 5-10 mg i.m, 20-100 mg oral, dolantin 1 mg/kg i.m, 0,5 mg/kg i.v, fentanil 2-4 µg/kg i.v bolus veya 0,2-0,6 µg/kg/dk infüzyon, alfentanil 5-10 µg/kg i.v bolus veya 0,5-1,5 µg/kg/dk kullanılabilir (Portenoy, 1987).

**Hasta kontrollü analjezi (HKA):** Hastanın gereksinimi kadar opioidi i.v. olarak kendisinin vermesidir. Bu infüzyon pompası gibi çalışan bir sistemle sağlanır (Carstensen ve Moller, 2010). Prensip olarak 10 yaşın üzerindeki yaş grubu tercih edilmelidir.

Yoğun bakım hastalarının sedasyon ve analjezi ihtiyacı kişisel özellikler, hastanın patolojisi, anksiyetesi, ağrı deneyimi, yapılacak işlem, ekipman, maliyet göz önüne alınarak belirlenmeli ve uygulama deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır (Chlan ve ark., 2010).

## KAYNAKLAR

- Achar, S., Kundu, S., 2002. Principles of office anesthesia: Part I. Infiltrative anesthesia. *Am. Fam. Physician.* 1, 91-94.
- Aitkenhead, A.R., Pepperman, M.L., Willatts, S.M., Coates, P.D., Park, G.R., Bodenham, A.R., Collins, C.H., Smith, M.B., Ledingham, I.M., Wallace, P.G., 1989. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet.* 23, 704-709.
- Atanassoff, P.G., Alon, E., Pasch, T., Ziegler, W.H., Gautschi, K., 1991. Intercostal nerve block for minor breast surgery. *Reg Anesth.* 16, 23-27.
- Batra, R.K., Krishnan, K., Agarwal, A., 2011. Paravertebral block. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 27, 5-11.
- Bauer, M., George, J.E. 3rd., Seif, J., Farag, E., 2012. Recent advances in epidural analgesia. *Anesthesiol. Res. Pract.* 309219.
- Bechtoldt, A.A., Murray, W.J., 1968. Innovar-induced respiratory depression. *Anesth Analg.* 47, 395-398.
- Blunk, J.A., Schmelz, M., Zeck, S., Skov, P., Likar, R., Koppert, W., 2004. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptors: An in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth. Analg.* 98, 364-370.
- Caraceni, A., Zecca, E., Martini, C., Gorni, G., Campa, T., Brunelli, C., De Conno, F., 2012. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Support Care Cancer.* 20, 1299-1307.
- Carstensen, M., Moller, A.M., 2010. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: A qualitative review of randomized trials. *Brit. J. Anaesth.* 104, 401-406.
- Chlan, L.L., Weinert, C.R., Skaar, D.J., Tracy, M.F., 2010. Patient-controlled sedation: A novel approach to sedation management for mechanically ventilated patients. *Chest.* 138, 11045-11053.
- Consales, G., Chelazzi, C., Rinaldi, S., De Gaudio, A.R., 2006. Bispectral index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anestesiol.* 72, 329-336.
- Cousins, M.J., Mather, L.E., 1984. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology.* 61, 276.
- Delwaux, B., Ryckwaert, Y., Van, Boven, M., De Kock, M., Capdevila, X., 2005. Remifentanyl in the intensive care unit: Tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. *Anesthesiology.* 102, 1281-1282.
- Ellett, M.L., 2010. Review of propofol and auxiliary medications used for sedation. *Gastroenterol Nurs.* 33, 284-295.
- Fassoulaki, A., Theodoraki, K., Melemenis, A., 2010. Pharmacology of sedation agents and reversal agents. *Digestion.* 82, 808-803.
- Gertler, R., Brown, H.C., Mitchell, D.H., Silvius, E.N., 2001. Dexmedetomidine: A novel sedative-analgesic agent. *Proc. (Bayl Univ Med Cent).* 14, 13-21.
- Giese, J.L., Stanley, T.H., 1983. Etomidate: A new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy.* 3, 251-258.
- Gupta, K., Gupta, V.K., Jayashree, M., Singhi, S., 2012. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 13, 131-135.
- Haas, D.A., Harper, D.G., 1992. Ketamine: A review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth. Prog.* 39, 61-68.
- Hall, J.E., Uhrich, T.D., Ebert, T.J., 2001. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br. J. Anaesth.* 86, 5-11.
- Hayek, S.M., Deer, T.R., Pope, J.E., Panchal, S.J., Patel, V.B., 2011. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain Physician.* 14, 219-248.
- Herman, R.J., Wilkinson, G.R., 1996. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42, 147-155.
- Hildreth, A.N., Mejia, V.A., Maxwell, R.A., Smith, P.W., Dart, B.W., Barker, D.E., 2008. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: A prospective randomized study. *J. Trauma.* 65, 573-579.
- Kara, B., Baskurt, F., Acar, S., Karadibak, D., Ciftci, L., Erbayraktar, S., Gokmen, A.N., 2011. The effect of TENS on pain, function, depression, and analgesic consumption in the early postoperative period with spinal surgery patients. *Turk. Neurosurg.* 21, 618-624.
- Kay, B., 1976. A dose-response relationship for etomidate with some observations on cumulation. *Br J Anaesth.* 48, 213-216.
- Kröll, W., List, W.F., 1997. Pain treatment in the ICU: Intravenous, regional or both? *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* 15, 49-52.
- Lötsch, J., 2005. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *J. Pain. Symptom Manage.* 29, 90-103.
- Malchow, R.J., Black, I.H., 2008. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: Emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med.* 36, 346-357. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817e2fc9.
- Mandabach, M.G., 1999. Intrathecal and epidural analgesia. *Crit. Care Clin.* 15, 105-118.
- Min, J.H., Chai, H.S., Kim, Y.H., Chae, Y.K., Choi, S.S., Lee, A., Choi, Y.S., 2010. Attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation during rapid sequence induction: Remifentanyl vs. lidocaine with esmolol. *Minerva Anestesiol.* 76, 188-192.
- Murray, M.J., 1990. Pain problems in the ICU. *Crit. Care Clin.* 6, 729-736.
- Murray, M.J., Plevak, D.J., 1994. Analgesia in Critically ill patient. *New Horiz.* 2, 56-63.
- Namukwaya, E., Leng, M., Downing, J., Katabira, E., 2011. Cancer pain management in resource-limited settings: A practice review. *Pain Res. Treat.* 2011, 393-404.
- Olkkola, K.T., Ahonen, J., 2008. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb. Exp. Pharmacol.* 182, 335-360.
- Panzer, O., Moitra, V., Sladen, R.N., 2011. Pharmacology of sedative-analgesic agents: Dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. *Anesthesiol. Clin.* 29, 587-605.
- Portenoy, R.K., 1987. Continuous intravenous infusion of opioid drugs. *Med. Clin. North. Am.* 71, 233-241.
- Raeder, J.C., Stenseth, L.B., 2000. Ketamine: A new look at an old drug. *Curr Opin. Anaesthesiol.* 13, 463-468.
- Ramajoli, F., De Amici, D., 1998. Is there a bilateral block of the thoracic sympathetic chain after unilateral intrapleural analgesia? *Anesth. Analg.* 87, 360-367.
- Rao, T.L.X., Mummanene, N., El-Etr, A.A., 1982. Convulsions: An unusual response to intravenous fentanyl administration. *Anesth. Analg.* 61, 1020-1021.
- Reschreiter, H., Maiden, M., Kapila, A., 2008. Sedation practice in the intensive care unit: A UK national survey. *Crit Care.* 12, 152. doi: 10.1186/

cc7141.

- Roberts, D.J., Hall, R.I., Kramer, A.H., Robertson, H.L., Gallagher, C.N., Zygun, D.A., 2011. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: A systematic review of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* 39, 2743-2751.
- Rougé, P., Dureuil, B., Loiseau, A., Desmots, J. M., 1989. Effects of clonidine on the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *Anesthesiology.* 71, A1090.
- Sato, C., Okabe, T., Nakanishi, K., Sakamoto, A., 2010. A case of cancer pain management by long-term intrathecal PCA. *J. Nihon Med. Sch.* 77, 333-337.
- Schlondorff, D., 1993. Renal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 44, 643-653.
- Schnider, T.W., Minto, C.F., Shafer, S.L., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B, Youngs, E.J., 1999. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 90, 1502-1516.
- Shapiro, B.A., Warren, J., Egol, A.B., Greenbaum, D.M., Jacobi, J., Nasraway, S.A., Schein, R.M., Spevetz, A., Stone, J.R., 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.
- Shafer, A., 1998. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit. Care Med.* 26, 947-956.
- Shoemaker, W.C., Ayres, S., Grenvik, A., Holbrook, P.R., Thompson, W.L., 1989. *Textbook of Critical Care.* 2nd Ed. WB Saunders Company. Philadelphia, pp. 1155-1169.
- Spencer, E.M., Willatts, S.M., 1992. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intens. Care Med.* 18, 415-421.
- Swart, E.L., Zuideveld, K.P., De Jongh, J., Danhof, M., Thijs, L.G., Strack van Schijndel, R, M., 2004. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57, 135-145.
- Thangathurai, D., Charbonnet, C., Wo, C.C., Shoemaker, W.C., Mikhail, M.S., Roffey, P., Roessler, P., Kuchta, K., Zelman, V., DeMeester, T.R., Katz, R., 1993. Postoperative analgesia for ICU patients: Comparison of ketamine-fentanyl, fentanyl, and morphine by continuous intravenous infusion. *Abstr. Crit. Care Med.* 21, 162.
- Tyler, E., Caldwell, C., Ghia, J.N., 1982. Transcutaneous electrical nerve stimulation: An alternative approach to the management of postoperative pain. *Anesth Analg.* 61, 449-56.
- Watson, D.S., Panian, S., Kendall, V., Maher, D.P., Peters, G., 1999. Pain control after thoracotomy: Bupivacaine versus lidocaine in continuous extrapleural intercostal nerve blockade. *Ann Thorac Surg.* 67, 825-828.
- Wheeler, P.A., 1993. Sedation, Analgesia, and Paralysis in the intensive care unit. *Chest* 104, 566-577.
- Yeager, M.P., Glass, D.D., Neff, R.K., Brinck-Johnsen, T., 1987. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology.* 66, 729-736.
- Young, C.C., Prielipp, R.C., 2001. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 17, 843-862.