

Revijalni članak

ANALGOSEDACIJA BOLESNIKA
TOKOM MEHANIČKE VENTILACIJE

Marina Stojanović¹, Dejan Marković^{1,2},
Vera Sabljak¹, Nataša Denčić¹,
Ksenija Stevanović¹, Nebojša Lađević^{1,2}

ANALGOSEDATION DURING
MECHANICAL VENTILATION

Marina Stojanović¹, Dejan Marković^{1,2},
Vera Sabljak¹, Nataša Denčić¹,
Ksenija Stevanović¹, Nebojša Lađević^{1,2}

¹ Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra
Srbije, Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

¹ Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center
of Serbia, Belgrade

² School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak. Kod svih kritično obolelih bolesnika, pre svega onih na mehaničkoj ventilaciji, neophodno je prvo lečiti bol. Tek nakon uspostavljanja adekvatne analgezije procenjuje se potreba za sedativima (voditi računa o sinergističkom efektu sedativa i analgetika). Nivo analgoosedacije bi trebalo da se procenjuje svakodnevno, više puta na dan, na osnovu prethodno odabrane skale za procenu nivoa bola i nivoa sedacije. Neophodno je obezbediti adekvatnu analgeziju i prilikom proceduralnog bola. Za terapiju ne-neuropatskog bola lek prvog izbora su opioidi. Kod bolesnika kod koji se primenjuju neuromišićni relaksanti, neophodan je monitoring moždane funkcije. Preporučuje se prekid sedacije u toku dana, najbolje u jutranjim časovima, kako bi se pratilo neurološko stanje bolesnika, sprečila pojava komplikacija i omogućilo postepeno smanjenje doze kao i odvajanje bolesnika od ventilatora. Za kontinuiranu sedaciju se predlažu nebenzodiazepinski sedativi (dexmedetomidin i propofol). Preporuka je da se rutinski vrši monitoring delirijuma. Što ranija mobilizacija bolesnika kako bi se redukovala incidence i trajanje delirijuma. Izbegavati benzodiazepine u terapiji delirijuma, osim ukoliko nije nastao kao posledica alkoholne ili benzodiazepinske apstinencije.

Ključne reči: mehanička ventilacija, analgezija, agitacija, sedacija, delirijum

Summary. In all critically ill patients, especially those on mechanical ventilation, it is first necessary to treat pain. Only after the establishment of adequate analgesia, the need for additional sedatives is estimated (take into account the synergistic effect of the analgesics and sedatives). Analgoosedation level should be evaluated on a daily basis, several times per day, based on the pre-selected scale for the assessment of the level of sedation and pain. It is also necessary to provide adequate analgesia during procedural pain. For the treatment of non-neuropathic pain the first choice drugs are opioids. In patients receiving neuromuscular relaxants, it is necessary to monitor brain function. Discontinuation of sedation during the day, preferably in the morning hours, is recommended in order to monitor the neurological condition of the patient, prevent the occurrence of complications and allow gradual reduction in doses as well as the separation from the ventilator. For continuous sedation non-benzodiazepine sedatives (dexmedetomidin and propofol) are recommended. It is recommended to routinely monitor delirium. Early mobilization of the patient in order to reduce the incidence and duration of delirium. Avoid benzodiazepines in the treatment of delirium, except in the cases of the benzodiazepine or alcohol withdrawal.

Key words: mechanical ventilation, analgesia, agitation, sedation, delirium

Uvod

Jedna trećina bolesnika u Jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) širom sveta zahteva mehaničku ventilaciju. Osnovni cilj analgo-sedacije kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji je pre svega da omogući sinhronizaciju bolesnika sa ventilatorom, uz adekvatnu analgeziju. Sekundarni ciljevi su:

- Adekvatan nivo amnezije
- Redukcija hormoskog i metaboličkog odgovora na stres
- Sprečavanje iznenadnih promena nivoa svesti
- Prevencija akcidentalne ekstubacije
- Prevencija porasta intrakranijalnog pritiska
- Redukcija primene neuromišićnih relaksanata.

Značaj bola kod kritično obolelih

Bol, po definiciji predstavlja neprijatno senzorno odnosno emocionalno iskustvo povezano sa akutnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva¹. Uprkos brojim istraživanjima i napredku u terapiji bola poslednjih 60 godina, kod čak više od 50% bolesnika u JINL bol je neadekvatno lečen². Studija Šilinga (Schelling) i saradnika³ je pokazala da preko 80% bolesnika 7 dana nakon kardiohirurške intervencije, navode bol kao najneprijatnije iskustvo. Nakon 6 meseci, skoro 40% bolesnika i dalje navodi bol kao najgore traumatsko iskustvo. Takođe je pokazano da bolesnici koji osećaju bol, u znatno većem procentu imaju hroničan bol, post-traumatski stresni poremećaj i lošiji kvalitet života⁴.

Svi kritično oboleli bolesnici zahtevaju adekvatnu analgeziju. Jak bol izaziva promene na skoro svim sistemima počevši od kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog itd. Bol stimuliše lučenje kateholamina, javlja se tahikardija, pojačana kontraktilnost miokarda, veća potrošnja kiseonika i usled periferne vazokonstrikcije smanjuje se tkivna perfuzija. Na respiratornom sistemu dolazi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog volumena i kolapsa malih disajnih puteva. Smanjuje se motilitet gastrointestinalnog trakta, povećava želudačna sekrecija. Usled povećanja koncentracije renina, angiotenzina, kortizola, aldosterona, smanjuje se perfuzija bubrega što vodi zadržavanju vode i natrijuma. Bol takođe indukuje katabolizam koji se manifestuje hiperglikemijom, lipolizom, hipoksemijom što vodi sporijem zarastanju rana i većoj

učetlosti infekcija. Smatra se da je akutni bol jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak hroničnog neuropatskog bola⁵.

Evaluacija bola

Preporuke nalažu periodičnu evaluaciju bola kod bolesnika u stanju mirovanja kao i tokom bolnih procedura⁶. Takođe se predlaže da se dobijena vrednost beleži na temperaturnim listama, poput ostalih vitalnih parametara. Bol je subjektivni osećaj i najpreciznije se može registrovati prilikom verbalne komunikacije sa bolesnikom. Međutim, kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, zbog prisustva endotrahealnog tubusa ili traheostomske kanile, sedacije ili neuromišićne blokade, nemoguća je komunikacija sa bolesnikom.

Postoje različiti metodi i skale za evaluaciju bola, koje se primenjuju u zavisnosti od toga da li je sa bolesnikom moguća verbalna komunikacija ili ne.

Kod svesnih bolesnika se koriste sledeće skale za procenu jačine bola:

- Vizuelno analogna skala (VAS): predstavlja zlatni standard u određivanju jačine bola. Od bolesnika se traži da na 10 cm dugačkoj lestvici, između dva ekstrema pri čemu je početak "bez bolova" a drugi kraj "najjači bol ikada", označi jačinu njegovog bola. Na drugoj strani lestvice se očitava vrednost VAS-broj.

- NRS-numerička skala: bol se ocenjuje brojevima od 0 (bez bolova), do 10 (najjači bol). Ova skala je pogodna za starije bolesnike.

- Verbalna skala: bol se ocenjuje od 1-10 (0 = bez bolova, 1-3 = blag bol, 2-4 = bol umerenog intenziteta, 5-7 = jak bol, 8-10 = veoma jak bol).

Kod bolesnika sa kojima ne može da se komunicira bol se procenjuje na sledeći način. Ne postoje jedinstveni visoko specifični klinički znaci za procenu prisustva i jačine bola. Najčešće se koristi praćenje fizioloških parametara poput porasta srčane frekvence, porasta krvnog pritiska i respiratorne frekvence. Zatim se procenjuje prisustvo uznemirenosti, agitacije, pojava lakrimacije, dilatacije papilla, persipracija (znojenje), kao i facijalna ekspresija. Međutim, najnovija saznanja nalažu da, kod bolesnika koji ne mogu da komuniciraju, bol ne može da se registruje samo na osnovu ovih vitalnih znakova, već oni treba da se kombinuju sa nekom od skala za procenu nivoa bola kod ovih bolesnika. Preporuka je da se u ovim

situacijama koriste Behavioral Pain Scale (BPS) i Critical-Care Pain observation Tool (CCPOT). BPS skala procenjuje facijlanu ekspresiju, pokrete gornjih ekstremiteta i usklađenost sa mehaničkim ventilatorom (svaki se boduje sa 1-4 boda, maksimalan broj bodova je 12). CCPOT skala analizira četiri parametra i svaki boduje sa po 0, 1, ili 2 boda, ukupan broj bodova je 8. Boduju se facijalna ekspresija, pokreti tela, mišićna tenzija odnosno pasivna fleksija i ekstenzija gornjih ekstremiteta, usklađenost sa ventilatorom kod intubiranih bolesnika odnosno vokalizacija kod ekstubiranih bolesnika.

Pored osnovnog bola, koji je povezan sa npr. hirurškom intervencijom ili osnovnom bolešću zbog koje je bolesnik na mehaničkoj ventilaciji, postoji i takozvani proceduralni bol. On nastaje prilikom mobilizacije bolesnika, zatim prilikom plasiranja centralnih venskih katetera, vađenja drenova iz hirurških rana, bronhoaspiracije itd. Važno je obezbediti adekvatan nivo analgezije i prilikom svih napred navedenih procedura.

Lečenje bola

Predlaže se da se adekvatnost analgezije, proverava u tačno predviđenim vremenskim intervalima, najbolje na svakih sat vremena, i da se vrednost procenjena na osnovu neke od prethodno pomenutih skala, beleži poput ostalih vitalnih parametara na temperaturnoj listi⁶.

Lekovi prvog izbora u terapiji bola kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji i ostalih bolesnika u JIL su IV opioidi. Svi IV opioidi, u adekvatnoj dozi su podjednako efikasni u terapiji bola. Za lečenje neuropatskog bola savetuje se primena gabapentina ili karbamazepina.

Najčešće korišćeni analgetici su pre svega opioidi. Oni se mogu primenjivati samostalno ili u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima (pre svega paracetamolom i nestereoidnim antiinflamatornim analgeticima), čime se postiže redukcija doze, a samim tim i učestalost neželjenih dejstva opioida. Najčešće korišćeni lekovi su tramadol i opioidi jakog dejstva kao što su morfin, fentanil i remifentanil.

Tramadol ostvaruje analgetski efekat na dva načina: inhibicijom nocicepcije preko MOP receptora i stimulacijom antinocicepcije preko stimulacije nishodnih inhibitornih puteva a putem blokade preuzimanja serotonina i noradrenalina.

Prednost nad ostalim opioidima je što ne dovodi do respiratorne depresije, ispoljava minimalan seadijski učinak i ne izaziva hemodinamsku nestabilnost. Vezuje se oko 20% za proteine plazme a izlučuje se putem urina. Transformacija se vrši u jetri u O-desmetil tramadol. Maximalna dnevna doza je 400 mg, primenjuje se u ili vidu kontinuirane intravenske infuzije ili u frakcionirano 1-1,5 mg/kg na 6h. Nedostatak je relativno velika učestalost mučnine i povraćanja.

Morfin se i dalje veoma često koristi kako u adultnoj tako i u pediatrijskoj populaciji. Primenjuje se u vidu bolusa ili kao kontinuirana intravenska infuzija. Izrazito je hidrosolubilna, ima metabolizam prvog prolaza kroz jetru pa mu je bioraspoloživost oko 25-30%. Početak dejstva nastupa nakon 10-ak minuta nakon intravenske primene. Metaboliše se u jetri glukuronidacijom, pri čemu nastaju 2 metabolita: M3-glukuronidi M6-glukuronid koji je metabolički aktivan. Dozu morfina je potrebno smanjiti na pola u slučaju insuficijencije jetre. Oba metabolita se izlučuju putem bubrega, te u slučaju bubrežne insuficijencije postoji opasnost od akumulacije leka. Poseban oprez je neohodan kada je klirens kreatinina <30 ml. Takođe je i histaminoliberator i za razliku od tramadola može dovesti do hipotenzije. Doza opterećenja iznosi 5-15 mg, doza održavanja 1-6 mg/h

Derivati fenilpiperidina: u ovu grupu lekova spadaju fentanil, alfentanil, remifentanil i sufentanil. Efekat opioida zavisi i od njihove sposobnosti da prođu kroz krvno moždanu barijeru a ta osobnost zavisi od njihove jonizacije, lipidne solubilnosti, vezivanja za proteine i veličine molekula. Nejonizovani molekuli su i do 10000 puta više solubilni od jonizovanih.

Fentanil je izrazito liposolubilna analgetik, 50-100 puta potentniji od morfina. Posle intravenske primene promene na EEG-u se uočavaju posle 3 – 5 min, a kada se prestane sa intravenskom primenom do početka rezolucija promena na EEG-u potrebno je da protekne 10-20 min. Spontana ventilacija se vraća kad serumska koncentracija fentanila padne na 1,5 – 2 ng/ml. Doze koje uobičajeno koristimo 3-5 µg/kg ne utiču značajno na povećanje ICP (intrakranijalni pritisak) osim kod ventiliranih pacijenta sa povredom glave. Rigiditet muskulature grudnog koša se može videti pri primeni 7-8 µg/kg fentanila. Doze od 1,5-3 ng/ml smanjuju odgovor na CO₂ za 50%. Ovaj efekat se povećava u kombi-

naciji sa sedativima. Fentanil smanjuje refleks kašlja u dozama koje se uobičajeno koriste fentanil pokazuje kardiovaskularnu stabilnost. Doze od preko 7 µg/kg dovode do bradikardije i mogu dovesti do

pada arterijskog pritiska. U Tabeli 1 su prikazani rasponi plazma koncentracije za različite efekte opioida dok su u Tabeli 2 prikazane karakteristike farmakokinetike opioida.

Tabela 1. Rasponi plazma koncentracije za različite efekte opioida (ng/ml)

Parametar	Morfin	Meperidin	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil	Remifentanil
MEAC	10-15	200	0,6	0,03	15	-
Umerena do jaka analgezija	20-50	400-600	1,5 - 5	0,05 – 0,1	40-80	-
Redukcija MAC za 50%	NA	>500	0,5 - 2	0,145	200	1,3
Hirurška analgezija sa 70% NO	NA	NA	15 - 25	NA	300 - 500	4 – 7,5
² Prag za resp. depresiju	25	200	1	0,02 – 0,04	50 - 100	-

Legenda: MEAC – minimalna efektivna analgetska koncentracija

Tabela 2. Karakteristike farmakokinetike opioida

Parametar	Morfin	Meperidin	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil	Remifentanil
% nejonizovanog	23	7	8.5	20	89	58
Oktanol:voda koeficijent	1.4	39	816	1757	128	17,9
Vezivanje za proteine (%)	35	70	84	93	92	66-93
Klirens (ml/min)	1050	1020	1530	900	238	4000
Volumen distribucije	224	305	335	123	27	

Sufentanil je derivat fentanila koji je potentniji od morfina 2000 – 4000 puta i od fentanila 10 – 15 puta. Jako je selektivan MOP receptor agonista a pokazuje istu ili i bolju hemodinamsku stabilnost u odnosu na fentanil. Povećava intrakranijalni pritisak i smanjuje protok krvi kroz mozak posebno kod pacijenata sa tumorima mozga i povredama glave. Potreban je poseban oprez prilikom ventilacije pacijenata, odnosno neophodno je prevenirati hiperventilaciju zbog smanjenja protoka krvi kroz mozak. Isto kao i fentanil smanjuje endokrini odgovor na hirurški stres i izuzetno je lipofilan. Duplo manje se vezuje za eritrocite u odnosu na fentanil (22% vs 40%). Ima brz metabolizam preko jetre.

Remifentanil je 4-anilidopiperidin, opisan još 1990. a u kliničkoj praksi od 1996. godine. On je opioid ultra kratkog dejstva, a zbog estarskog bočnog lanca on se vrlo brzo metaboliše pomoću plazma i tkivnih esteraza do manje aktivnih metabolita. Zbog brze razgradnje ne akumulira se u telu, a selektivan je MOP receptor agonista. Nema prokonvulzivnu aktivnost, ali dovodi do hipotenzije i bradikardije (naročito pri brzom primeni). Početak dejstva je 1-1,5 minuta, vezuje se za proteine 70%, volumen distribucije je 5-8l, klirens je 30-40 ml/min/kg. Eliminacija mu je nezavisna od život-

nog doba, telesne težine, funkcije jetre i bubrega. Remifentanil ima najbolje "context sensitive" poluvreme, a to je vreme koje je neophodno da se koncentracija leka u plazmi smanji na 50% posle dugotrajne kontinuirane primene. (Grafikon 1)

Remifentanil se rastvara obično na sledeći način: 2 mg u 40 ml fiziološkog rastvora i dobija se rastvor od 50 µg/ml.

Farmakologija opijativnih analgetika prikazana je na Tabeli 3 i Tabeli 4.

Sedacija bolesnika na mehaničkoj ventilaciji

Sedacija se definiše kao opuštajuće stanje uz odsustvo anksioznosti. Može biti površna i duboka. Površna sedacija omogućava bolesniku da komunicira i izvršava naredbe. Duboka sedacija znači da bolesnik ne odgovara na poziv, ali postoji odgovor na bolnu draž.

Agitacija i anksioznost su veoma često prisutne kod kritično obolelih. Sedaativi su najčešće korišćeni lekovi u cilju lečenja ovih bolesnika. Veoma je važno brzo ustanoviti razlog agitacije: to može biti bol, delirijum, hipoksija, hipoglikemija, hipotenzija, alkoholna apstinencija itd i terapiju usmeriti ka osnovnom uzroku.

Grafikon 1. Vreme koje je neophodno da se koncentracija leka u plazmi smanji na 50% posle dugotrajne kontinuirane primene različitih opioda

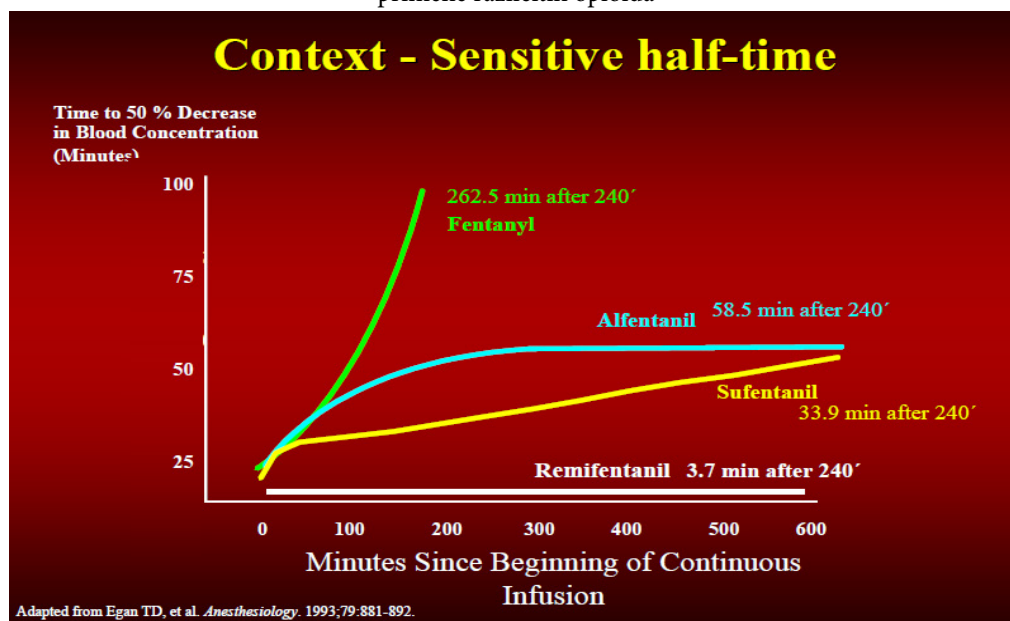


Tabela 3. Farmakologija opijatnih analgetika

Opioidi	Ekvianalgetska doza (mg)		Početak dejstva (min)	Poluvreme eliminacije	Kontekst-senzitivno polu vreme	Metaboliti
	IV	PO				
Fentanil	0.1	/	1-2	2-4h	200 min (6h inf) 300min(12h inf)	N-dealkilacija CY-P3A4/5 substr
Hidromorfin	1.5	7.5	5-15	2-3h	/	Glukuronidacija
Morfin	10	30	5-10	3-4h	/	Glukuronidacija
Metadon	/	/	1-3 dan	15-60h	/	N-demetilacija
Remifentanil	/	/	1-3 min	3-10 min	3-4 min	Hidroliza plazm. esterazama

Tabela 4. Farmakologija opijatnih analgetika-nastavak

Opioidi	Aktivni metaboliti	Intermitentno doziranje	IV infuzija	Neželjena dejstva
Fentanil	/	0.35-0.5µgr/kg IV	0.7-10µgr/kg/h	Hipotenzija, akumulacija u hepat. insuf.
Hidromorfin	/	0.2-0.6 mg/kg IV	0.5-3 mg/kg	Akumul. u hepat/renal insuf.
Morfin	6-;3-glukuronid	2-4 mg/kg IV	2-30 mg/kg	Akumul.u hepat/renal insuf. Hista-mino liber.
Metadon	/	10-40 mg(6-12h)	/	Oprez kod produženog QT inter-vala
Remifentanil	/	/	1.5µg/kg/h doza optereć., 0.5-15µg/kg/h doza odravanja	Bez akumul. u hepat/renal insuf., koristiti IBW ukoliko je BW > 130% IBW

Legenda: BW - telesna težina; IBW - idealna telesna težina

Poput kontrole bola, kontrola nivoa sedacije trebalo bi da prestavlja integralni deo monitoringa bolesnika u JIL, a naročito bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Ne postoji standardni nivo sedacije koje se može primeniti kod svakog bolesnika. Internacionalni eksperti se slažu da je optimalni nivo sedacije različit za svakog pojedinačnog bolesnika, i da zavisi od specifičnih kliničkih karakteristika. Akcenat je na individualnom konceptu analgo-sedacije. Adekvatnom sedacijom se smatra sedacija kod koje je procentualno trajanje zadovoljavajuće sedacije u odnosu na ukupno trajanje sedacije veće od 85%. Sedacija može biti površna ili duboka (kada bolesnik ne reaguje na bolne stimuluse).

Praćenjem nivoa sedacije, izbegavaju se neželjeni efekti, kako u smislu nedovoljne sedacije, tako i u smislu preterane sedacije. (Tabela 5)

Procena nivoa sedacije može se vršiti subjektivnim i objektivnim metodama. Subjektivne metode pordazumevaju primenu različitih skala za procenu nivoa sedacije. Najčešće korišćene su:

- Ramsayeva skala (Tabela 6)
- Ričmondova skala agitacije i sedacije (Tabela 7)
- Sedacijsko-agitacijska skala (Tabela 8)
- Skala procene motorne aktivnosti
- Vankuverska skala kooperativnosti i sedacije
- Modifikovana GCS

Objektivne metode su:

- određivanje koncentracije leka u plazmi
- elektromiografija frontalnih mišića
- kontrakcija donjeg ezofagealnog sfinktera
- kontinuirani EEG
- bispektralni index (BIS)
- akustični evocirani potencijali
- entropija.

Tabela 5. Neadekvatna sedacija

Nedovoljna sedacija	Preterana sedacija
Povećan stres	Farmakološka koma
Agitacija	Produžena mehanička ventilacija
Hipertenzija, tahikardija	Imobilizacija - tromboze dubokih vena
Loša sinhronizacija sa ventilatorom	Neprepoznavanje moždanih oštećenja
Akcidenatna ekstubacija	Zavisnost od lekova
Veća cena lečenja	

Tabela 6. Ramsayeva skala sedacije

Nivo sedacije	Opis
1	Anksiozan, agitiran ili uznemiren ili oboje
2	Kooperativan, orjentisan i miran
3	Miran, odgovara samo na naredbu
4	Brz odgovor na zvučni nadražaj ili lagano kuckanje po čelu
5	Spori odgovor na zvučni nadražaj ili lagano kuckanje po čelu
6	Bez odgovora na draži

Tabela 7. Ričmondova skala agitacije i sedacije

SKALA	OPIS
+ 4	Borben, nasilan, opasan za osoblje
+ 3	Agresivan, kida katetere, tubuse
+ 2	Besciljno pomeranje, bori se sa respiratorom
+ 1	Nervozan, razuman, nije agresivan
0	Spontano prati dešavanja oko sebe, razuman
- 1	Na poziv otvara oči i zadržava kontakt očima duže od 10 sekundi
- 2	Kratko se budi na poziv, održava kontakt očima kraće od 10 sekundi
- 3	Pokret ili otvaranje očiju na poziv, bez kontakta očima
- 4	Ne reaguje na glas, pokreće se i otvara oči na fizičku stimulaciju
- 5	Bez odgovora na glas i fizičku stimulaciju

Tabela 8. Sedacijsko-agitacijska skala

Stepen	Stanje bolesnika	Ponašanje bolesnika
1.	Bez kontakta	minimalan odgovor na mehaničku draž
2.	Izrazito sediran	buni se na bolnu draž, ne izvršava naredbe
3.	Sediran	teško srađuje, budi se na poziv ili mehaničku draž
4.	Miran	lako se budi, srađuje
5.	Nemiran	smiruje sa na upozorenja
6.	Izrazito nemiran	mora biti vezan, grize tubus
7.	Nemiran, opasan za okolinu	čupa kateter, tubus, udara osoblje, predmete

Veoma je teško reći koji je optimalan nivo sedacije, pre svega zato što u velikoj meri zavisi od kliničkog stanja svakog pojedinačnog bolesnika. Takođe, postoje veoma velike razlike u odnosu na definiciju optimalne sedacije u zavisnosti od korišćene skale. Pa tako, neki autori predlažu da optimalna sedacija predstavlja nivo 2 i 3 po Ramzi-jevoj (Ramsey) skali⁷, po drugima je RASS -3 za intubirane bolesnike⁸, odnosno 0 do -2⁹. Studija Džeksone (Jackson)¹⁰ i saradnika, koja je ispitivala učestalost i kvalitet sedacije meta analizom, pokazala je da je čak 40-60% bolesnika suboptimalno sedirano i to pre svega u smislu preterane sedacije, dok je učestalost nedovoljne sedacije manja i iznosi oko 6%, što ukazuje da čestu grešku lekara da je duboka sedacije optimalna sedacija. Naime studija Kvimeta (Quimet) i saradnika je pokazala znatno veću učestalost delirijuma i veću stopu mortaliteta čak i kod bolesnika koji su tokom kartkog perioda bili dovedeni u stanju lekovima indukovane kome, odnosno duboke sedacije.¹¹

Sedativi

Benzodiazepini su najčešće korišćeni lekovi za sedaciju bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Dele se na kratkododelujuće i dugododelujuće, liposolubilni su i deluju anksiolitički, ali ne poseduju analgetička svojstva. Izazivaju amneziju i u većim dozama ispoljavaju antikonvulzivna svojstva. Efekat ostvaruju preko GABA receptora. Negativna osobina ove grupe lekova je moguća pojava akutne i hronične tolerancije. Metabolišu se u jetri i izlučuju putem bubrega. Po preporukama iz 2002. godine, midazolam se koristio u slučajevima kratkotrajne sedacije, lorazepam u slučajevima kada je bila planirana produžena sedacija bolesnika, a propofol kod bolesnika kod kojih je planirano brzo buđenje. Dexometomidin je danas najčešće korišćen lek u cilju sedacije kritično obolelih bolesnika.

Lorazepam je potentniji od midazolama, dok je midazolam potentniji od diazepama. Midazolam i diazepam su liposolubilniji, imaju brži početak dejstva i veći volumen distribucije u odnosu na lorazepam. Stariji bolesnici su posebno osteljivi na sedativno dejstvo benzodiazepina¹². Mogu izazvati respiratornu depresiju i hipotenziju, naročito ukoliko se istovremeno promenjuju drugi kardiovaskularni depresori, poput opioida. Svi benzodiazepini se metabolišu u jetri. Insuficijencija jetre dovodi do redukovane klirensa benzodiazepina, kao i upotreba drugih lekova koji inhibiraju citohrom P 450 i/ili glukoronidnu konjugaciju. Nakon produžene administracije midazolama i diazepama, može doći do akumulacije njihovih aktivnih metabolita, pre svega kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Lorazepam za IV primenu sadrži propilen glikol kao rastvarač, koji može dovesti do metaboličke alkaloze, pre svega kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Iako se ranije smatralo da do ove pojave može doći samo ukoliko se primene velike doze lorazepama (15-25 mg/h), danas je poznato da čak i male ukupne dnevne doze lorazepama od 1 mg/kg mogu biti toksične. U praćenju neželjenih posledica ove terapije od značajne koristi su gasne analize, odnosno određivanje anjionskog gap-a. Vrednosti preko 10-12 mOsm/L mogu ukazati na akumulaciju propilen glikola.

Propofol je IV sedativ koji se vezuje za različite receptore u CNS kao što su GABA, glicinski, nikotinski i M1 muskarinski receptor. Poseduje sedativno, hipnotičko, amnestičko, anksiolitičko, antiemetičko i antikonvulzivno dejstvo i blago analgetsko dejstvo. Zbog izrazite liposolubilnosti, brzo prolazi hematocefalnu barijeru i u kratkom periodu izaziva sedaciju. Takođe se brzo distribuira i u periferna tkiva. Prestanak dejstva propofola nakon kratkotrajne IV administracije je brz zahvaljujući brzom redistribuciji i velikom hepatičkom i ekstrahepatičkom klirensu. Zbog kratkotrajnog sedativ-

nog efekta, pogodan je za sedaciju bolesnika kod kojih je neophodno često prekidanje sedacije radi evaluacije neurološkog statusa, kao i kod bolesnika kod kojih se sedacija prekida tokom dana (daily sedation interruption). Nije pogodan za produženu administraciju usled akumulacije u perifernim tkivima. Neželjena dejstva se ogledaju u pojavi dozno-zavisne respiratorne depresije i hipotenzije usled periferne vazodilatacije, koja je naročito potencirana ukoliko se primenjuje istovremeno sa opioidima. Takođe dovodi do hipertrigliceridemije, pankreatitisa, mioklonusa. Moguće su i alergijske reakcije (lecitin iz jaja, sojino ulje). Iako veoma retko, produžena administracija propofola može izazvati i tzv. sindrom infuzije propofola. Ovaj sindrom karakteriše pogoršanje metaboličke acidoze, hipertrigliceridemija, hipotenzija, aritmije. Može nastati i akutna bubrežna insuficijencija, rabdomioliza, hiperkalijemija i insuficijencija jetre. Pretpostavljeni mehanizam nastanka ovog sindroma uključuje disfunkciju mitohondrija i poremećenu oksidaciju masnih kiselina.

Dexmedetomidin je selektivni agonista α_2 receptora koji poseduje sedativno, analgetsko i simpatikolitičko dejstvo, ali ne i antikonvulzivno dejstvo. Dovodi do sedacije koja se značajno razlikuje u odnosu na sedaciju izazvanu ostalim lekovima. Karakteristike ove sedacije su pre svega minimalna respiratorna depresija pa je bolesnik interaktivan. Početak dejstva obično nastaje nakon 15 minuta, a maksimalni efekat ispoljava se nakon 60 minuta od početka infuzije. Početak dejstva se može ubrzati bolus dozom, ali ona u znatnom velikom procentu dovodi do hipotenzije i bradikardije. Dexmedetomidin se brzo redistribuira u periferna tkiva, metaboliše su u jetri i kod bolesnika sa očuvanom funkcijom jetre poluvreme eliminacije je oko 3h. U Americi je odobren za kratkotrajnu sedaciju (<24h) u dozi od 0.7 $\mu\text{g/kg/h}$, međutim studije su pokazale da je bezbedan i kod produžene sedacije (i do

28 dana) u znato većoj dozi (1.5 $\mu\text{g/kg/h}$)¹³⁻¹⁵. Najznačajniji neželjeni efekti su, kao što je već pomenuto, hipotenzija i bradikardija. Obzirom da ne dovodi do respiratorne depresije, može se koristiti i za sedaciju neintubiranih bolesnika, kao i bolesnika nakon ekstubacije. Ipak, kako je pokazano da može dovesti do gubitka tonusa orofaringealnih mišića i posledične hipoventilacije i hipoksemije, obavezan je kontinuirani respiratorni monitoring. Usled opioid-delujuće analgezije, potrebe za opioidima su smanjene primenom ovog leka. Tačan mehanizam analgetskog dejstva nije još uvek poznat. Pored dejstva na α_2 receptor u kičmenoj moždini i supraspinalnim regionima, moguć je i nonspinalni analgetski efekat. Incidencija delirijuma kod bolesnika sediranih dexmedetomidinom je značajno manja u poređenju sa bolesnicima sediranih midazolamom¹³.

Inhalacioni anestetici se mogu koristiti kao zamena za intravenske anestetike u cilju sedacije bolesnika u jedinicama intenzivne nege. Zbog moguće pojave tolerancije, zavisnosti, neželjenih dejstva usled produžene primene IV anestetika, korišćenje inhalacionih anestetika može doprineti da se ove nus pojave izbegnu. Zbog niskog koeficijenta rastvorljivosti krv/gas, promena inhalacione koncentracije veoma brzo dovodi do promene dubine sedacije/analgezije. Primenom Anesthetic Conserving Device "AnCoDa" omogućeno je korišćenje inhalacionih anestetika u JIL: najčešće se koriste izofluran i sevofluran u kombinaciji sa opioidima. Zbog rizika od pojave nefrotoksičnih metabolita, maksimalna dozvoljena inspiratorna koncentracija je 1%. Ovakav način sedacije je naročito pogodan za bolesnike kod kojih je neophodna mehanička ventilaciju u dužem vremenskom periodu (duže od 2 nedelje), a pokazao je i da su troškovi lečenja manji.

Farmakološke karakteristike sedativa prikazane su na Tabeli 9.

Tabela 9. Farmakološke karakteristike sedativa

Lek	Početak dejstva	Poluvreme eliminacije	Aktivni metaboliti	Doza opterećenja IV	Doza održavanja IV	Neželjena dejstva
Midazolam	2–5 min	3–11 h	Da	0.01–0.05 mg/kg tokom nekoliko min	0.02–0.1 mg/kg/h	Resp. depresija, hipotenzija
Lorazepam	15–20 min	8–15 h	Ne	0.02–0.04 mg/kg (≤ 2 mg)	0.02–0.06 mg/kg tokom 2–6 h ili 0.01–0.1 mg/kg/h (≤ 10 mg/h)	Resp depresija, hipotenzija; propylene glycol acidoza, nefrotoksičnost
Diazepam	2–5 min	20–120 h	Da	5–10 mg	0.03–0.1 mg/kg	Resp. depresija, hipotenzija, flebitis
Propofol	1–2 min	Kratkotrajna upotreba = 3–12 hr dugoročna primena = 50 ± 18.6 h	Ne	5 μ g/kg/min tokom 5 min	5–50 μ g/kg/min	Resp. depresija, hipertrigliceridemija, pankreatitis, flebitis, hipertenzija
Dexmedetomidin	5–10 min	1.8–3.1 h	Ne	1 μ g/kg tokom 10 min	0.2–0.7 μ g/kg/h	Bradikardia, hipotenzija.

Prekid ili smanjenje nivoa sedacije tokom dana

Prekid sedacije u toku dana se predlaže kod svih bolesnika ukoliko ne postoje kontraindikacije kao što su: povišen intrakranijalni pritisak, neuromišićna blokada, neophodan visok nivo ventilatorne podrške kao što je visok PEEP i FiO_2 , neposredno nakon aortokoronarnog bajpasa. Cilj prekida sedacije tokom dana je, pre svega, da se identifikuje minimalna neohodna doza sedativa i opioida, da se proceni moždana funkcija i eventualno nastalo moždano oštećenje, kao i da se omogućiti izvođenje testova spontanog disanja u cilju što ranijeg ukidanja mehaničke ventilacije. Preporučuje se svakodnevno smanjenje doze sedativa ili prekid infuzije. Ukoliko je izvodljivo predlaže se takođe i smanjenje doze narkotika za 25–50%. Ukoliko je bolesnik budan i miran (na osnovu RASS 0 do -1, ili SAS 3–4), pokušati test spontanog disanja. Ukoliko bolesnik ne toleriše prekid sedacije, nastaviti sa kontinuiranom sedacijom uz redukciju prethodne doze za 50%.

Test spontanog disanja zahteva da je bolesnik budan i miran, hemodinamski stabilan, da je PEEP

<8 , $\text{FiO}_2 < 0.6$, $\text{PH} > 7.34$, $\text{SpO}_2 > 90\%$. Ukoliko nije ispunjen makar jedan od ovih kriterijuma, bolesnik nije spreman za test spontanog disanja. U slučaju da su ispunjeni svi napred navedeni kriterijumi, može se pristupiti testu spontanog disanja. Bolesnik tokom 1 minuta diše spontano na režimu CPAP, uz PEEP 3–5, Pressure support 5–10, FiO_2 nepromenjen. Nakon jednog minuta izračunati index brzog plitkog disanja (Rapid Shallow Breathing Index (RSBI)), koji predstavlja količnik respiratorne frekvence i disajnog volumena u litrima. Ukoliko je >105 , u 95% slučajeva će test biti neuspešan. Kriterijumi za prekidanje testa su sledeći: respiratorna frekvencija veća od 35/min tokom 5 minuta; $\text{SpO}_2 < 90\%$ duže od 2 minuta, promena srčane frekvence i krvnog pritiska za više od 20% u odnosu na bazalnu vrednost, upotreba pomoćne respiratorne muskulature, pojava anksioznosti. Bolesnika vratiti na prethodni režim ventilacije i ponovo pokušati sa testom spontanog disanja u sledećih 24h.

Ukoliko je RSBI <105 , kod 80% bolesnika će test biti uspešan. U tom slučaju nastaviti sa spontanom disanjem tokom naredna 2 sata, kontinuirano pratiti bolesnika i ukoliko su gasne analize nakon 2 sata zadovoljavajuće, eksutubirati bolesnika.

Delirijum kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji

Delirijum se definiše kao sindrom akutno nastale cerebralne disfunkcije sa promenom ili fluktuacijom bazalnog mentalnog statusa, odustvom pažnje, kao i pojavom neorganizovanog mišljenja ili poremećaja stanja svesti. Najvažnije karakteristike delirijuma su: 1) poremećen nivo svesti sa redukovanom sposobnošću fokusiranja, održavanja i prebacivanja pažnje, kao i 2) promena spoznaje okoline (odsustvo memorije, dezorijentacija, poremećaj govora) i nastanak poremećaja percepcije (halucinacije, zablude).¹⁶ Drugi simptomi povezani sa delirijumom uključuju poremećaj spavanja, poremećenu psihomotornu aktivnost, emocionalne poremećaje (strah, anksioznost, bes, depresija, apatija, euforija). Razlikuju se tri oblika delirijuma, hiperaktivni delirijum (agitiran bolesnik), hipoaktivni delirijum (miran, letargičan bolesnik) i mešani oblik (kombinacija dva prethodna oblika). Pokazano je da je kod kritično obolelih bolesnika znatno veća učestalost hipoaktivnog delirijuma (to su mirni sedirani bolesnici) i ovaj oblik delirijuma obično ostaje neprepoznat i shodno tome neadekvatno lečen, jer je veća pažnja usmerena ka agitantim bolesnicima.

Smatra se da je delirijum prisutan kod preko 80% bolesnika na mehaničkoj ventilaciji.¹⁷ Značaj delirijuma se ogleda u tome što, s obzirom da predstavlja akutnu moždanu disfunkciju, predstavlja nezavistan prediktor povećanog mortaliteta, ukupne dužine lečenja bolesnika, kao i ukupne cene lečenja ovih bolesnika¹⁸. Predisponirajući faktori za nastanak delirijuma su pre svega osnovna bolest (sepsa-multiorganska disfunkcija), zatim jatrogeni činioci kao što su produžena ekspozicija sedativima i opioidima, kao i faktori sredine (kao npr. produžena imobilizacija, veštačko osvetljenje, nedostatak dnevnog svetla). Kao najvažniji faktori rizika navode se starije životno doba (preko 65 godina), prethodna demencija, hipertenzija i/ili alkoholizam u anamnezi, kao i teška trauma. Prevencija pojave delirijuma treba biti bazirana na primeni nefarmakoloških mera (rana mobilizacija), farmakološkim merama i njihovoj kombinaciji.

Delirijum se efikasno može detektovati kako kod intubiranih, tako i kod neintubiranih bolesnika korišćenjem odgovarajućih skala. Pokazano je da su najefikasnije sledeće dve skale: The Confusion As-

essment Method for the ICU (CAM-ICU)- metoda za procenu konfuznosti i Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Pre izvođenja CAM-ICU, neophodno je prvo proceniti nivo svesti bolesnika (preporuka je da se koristi RASS skala). Ukoliko je RASS potvrđen nivo svest od ≥ -3 , može se izvesti CAM-ICU. Prilikom izvođenja ovog testa procenjuje se: 1) akutna promena mentalnog statusa; 2) nepažnja; 3) neorganizovano razmišljanje; 4) izmenjeno stanje svesti. Test je pozitivan ukoliko su prisutni 1 i 2 uz 3 ili 4. Preporuka je da se, poput kontrole nivoa bola i sedacije, svakodnevno vrši i monitoring delirijuma kod kritično obolelih. Sada se postavlja pitanje da li je to i izvodljivo, s obzirom da izvođenje CAM-ICU testa zahteva jedan određen nivo obučenosti i istreniranosti osoblja koje izvodi test.

U terapiji delirijuma najčešće se koristi haloperidol, i to pre svega hiperaktivnog tipa delirijuma. Međutim, ne postoje studije koje su potvrdile da primena haloperidola redukuje trajanje delirijuma kod kritično obolelih, za razliku od primene atipičnih antipsihotika. Studija¹⁹ je pokazala da primena kvetiapina u kombinaciji sa haloperidolom značajno redukuje trajanje delirijuma. Takođe se ne preporučuje ni primena inhibitora acetilholinesteraze, kao što je rivastigmin, obzirom da je pokazano da njegova administracija dovodi do značajno većeg mortaliteta²⁰. Posoban oprez je neophodan u terapiji delirijuma kod bolesnika sa produženim QT intervalom, zbog poznatog efekta ove grupe lekova (antipsihotika) na produženje QT intervala i moguće pojave torsade de pointes aritmija. Kada je reč o terapiji hipoaktivnog tipa delirijuma, ne postoje preporuke koji antipsihotik primeniti u ovom slučaju.

Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji kod kojih je potvrđen delirijum, a koji zahtevaju kontinuiranu IV sedaciju, prednost treba dati dexmedetomidinu u poređenju sa benzodiazepinima, zbog dokazanog kraćeg trajanja delirijuma i niže stope mortaliteta.

Načini primene lekova za analgosedaciju

Najčešći način primene lekova je sistemska primena u vidu bolusa ili u vidu kontinuirane IV infuzije. Obe metode imaju svoje prednosti i nedostatke. Primenom bolusa obezbeđuje se brz početak dejstva i ukupna doza leka je manja, dok kontinuirana

IV infuzija sprečava velike varijacije u koncentraciji leka u plazmi i obezbeđuje kontinuirani nivo analgo-sedacije, ali je ukupna doza primenjenih lekova veća, dužina lečenja i cena lečenja su takođe značajno veće. Obično se započinje dozom opterećenja (-loading dozom) ili bržom infuzijom, te se nakon uspostavljanja zadovoljavajuće koncentracije leka u plazmi, brzina infuzije se smanjuje i titrira za svakog bolesnika individualno.

U cilju analgezije može se primeniti i regionalna epiduralna analgezija (lokalnim anestetima, opioidnim analgeticima), kao i analgezija kontrolisana od strane bolesnika (patient control analgesia).

Istraživanja sprovedena u SAD-u su pokazala da oko 10% ukupnih troškova lečenja u JIL otpada na lekove. Od toga 15% na lekove koji se koriste u cilju analgo-sedacije.

Idealni lek koji se koristi u cilju analgo-sedacije bi trebalo da ima sledeće osobine: brz početak dejstva, predvidivu dužinu trajanja dejstva, bez aktivnih metabolita, laku titraciju doze, metabolizam koji ne podleže velikim varijacijama, brz oporavak nakon prestanka administracije leka, malo farmakoloških interakcija, veliki terapijski indeks i da nije skup. Naravno, ovakav idealan lek ne postoji.

Zaključak

Kod svih bolesnika u JIL, pre svega kod onih koji zahtevaju mehaničku ventilaciju, neophodno prvo lečiti bol. Tek nakon uspostavljanja adekvatne analgezije procenjuje se potreba za sedativima (vodeći računa o sinergističkom efektu sedativa i analgetika). Nivo analgo-sedacije bi trebalo da se procenjuje svakodnevno, više puta na dan, na osnovu prethodno odabrane skale za procenu nivoa bola i nivoa sedacije. Nivo analgo-sedacije potrebno je prilagoditi ventilatornom režimu. Vitalni znaci ne treba da se koriste samostalno u proceni intenziteta bola već u kombinaciji sa nekom od skala za procenu nivoa bola. Neophodno je obezbediti adekvatnu analgeziju i prilikom proceduralnog bola. Za terapiju ne-neuropatskog bola prvi izbor lekova su IV opioidi.

Preporuka je održavanje površne sedacije, uz korišćenje RASS i SAS skale za procenu nivoa sedacije. Kod bolesnika koji dobijaju neuromišićne relaksante, neophodan je monitoring moždane funkcije. Preporučuje se prekid sedacije u toku dana, najbolje u jutranjim časovima, kako bi se

pratilo neurološko stanje bolesnika, sprečila pojava komplikacija i omogućilo postepeno smanjenje doze kao i odvajanje bolesnika od ventilatora. Prvo je potrebno uspostaviti adekvatnu analgeziju, a zatim proceniti potrebu za sedacijom. Za kontinuiranu sedaciju se predlažu ne-benzodiazepinski sedativi (dexmedetomidin i propofol), izbegavati benzodiazepine.

Preporuka je da se rutinski vrši monitoring delirijuma i što ranija mobilizacija bolesnika kako bi se redukovala incidenca i trajanje delirijuma. Izbegavati benzodiazepine u terapiji delirijuma, osim ukoliko nije nastao kao posledica alkoholne ili benzodiazepinske apstinencije.²¹

Literatura

1. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979;6:249.
2. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al: A prospective study of pain at rest: Incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007;107:858–860.
3. Schelling G, Richter M, Roozendaal B, et al: Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003;31:1971–1980.
4. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651–659.
5. Puntillo KA, Miaskowski C, Summer G: Pain. In: *Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness*. Third Edition. Carrieri-Kohlman V, Lindsey AM, West CM (Eds). St. Louis, MO, Saunders, 2003, pp 235–255.
6. C. Mattia, G. Saviola, F. Paoletti et al. SIAARTI Recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anestesiologica* 2006;72:769-805.
7. Knappe JT, Adriaansen H, van Aken H, Blunnie WP, Carlsson C, Dupont M, Pasch T, Board of Anaesthesiology of the European Union of Medical Specialists: Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anaesthesiology doctors. *Eur J Anaesthesiol* 2007, 24:563-567.
8. University of Pennsylvania Medical Center: Clinical practice guideline manual: analgesia and sedation in the ICU. 2003.
9. Shapiro BA, Warren J, Ego AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR: 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* 1995, 23:1596-1600.

10. Daniel L Jackson¹. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review.
11. Ouimet S, Kavanagh M, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2006; [Epub ahead of print]. Multivariate analysis identified several risk factors for the development of delirium in nearly 32% of 764 medical and surgical ICU patients. Sedatives and analgesics increased the risk for delirium only when they were used to induce coma.
12. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, et al: A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001; 95:286–298.
13. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499.
14. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al: Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: Sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004; 30:2188–2196.
15. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653.
16. American Psychiatric Association: American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2006. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2006, pp 72–74.
17. Changing intensive care to improve life afterward—WSJ.com. Available at: <http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704081604576144321242020948.html>. Accessed November 2011.
18. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010; 38:2311–2318.
19. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419–427.
20. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al: Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1829–1837.
21. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306.