

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

PROTOCOLLO DI SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA

Clinica di Anestesia e Rianimazione

Azienda Ospedaliero Universitaria

Università degli Studi di Udine

Dir. Prof Giorgio Della Rocca

Referente Medico: Dr Maria Gabriella Costa

Referente Infermieristico: Michele Balzano

Aggiornamento: Dicembre 2007

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

La sedazione ed un'adeguata analgesia rappresenta un aspetto cruciale nella gestione del paziente critico di terapia intensiva (TI). Lo scopo della sedazione è quello di raggiungere un adeguato comfort, controllo del dolore, garantire un'adeguata ansiolisi ed amnesia con stabilità emodinamica, ridurre il consumo di ossigeno, facilitare le manovre di nursing ed adattare il paziente alla ventilazione meccanica.

Esistono molti fattori che rendono difficile definire un trattamento standard della sedazione in TI: la varietà delle patologie con diverso grado di compromissione delle funzioni d'organo, l'instabilità emodinamica, le alterazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica del paziente critico ed infine la difficoltà di monitoraggio e rilevazione del livello di sedazione (1-2). La Società di Critical Care Medicine ed l'American College of Critical Care Medicine hanno pubblicato le linee guida per la sedazione e l'analgesia in TI (3). La valutazione del dolore, della sedazione e della risposta alla terapia impostata deve essere effettuata regolarmente utilizzando appropriate scale di valutazione come la scala di Ramsay (4), il BIS (5-7) per la valutazione dello stato di coscienza ed il VAS (8) per la valutazione del dolore.

Il midazolam, il propofol e la morfina sono i farmaci più utilizzati da anni per la sedazione in TI; recentemente farmaci con rapido onset, metabolismo prevedibile e minor effetti collaterali sono stati introdotti nella pratica clinica (9).

Il remifentanil è un agonista dei recettori μ degli oppioidi 250 volte più potente della morfina antagonizzabile con il naloxone. Il suo metabolismo da parte di esterasi non specifiche comporta una rapida ed uniforme clearance del farmaco con alta predittibilità dell'onset e dell'offset del farmaco. Il remifentanil ha un rapido tempo di equilibrio sangue-cervello tra 1-1.5 minuti; l'emivita contesto sensibile è di 5 minuti ed è indipendente dalla durata dell'infusione. Anche in caso di insufficienza renale ed epatica non sono quindi necessari riduzioni per adeguamento del dosaggio (1, 10).

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Il sufentanil è un agonista altamente selettivo dei recettori μ_1 7-13 volte più potente del fentanil e 500-1000 volte più potente della morfina. Ha proprietà sedative più pronunciate del fentanil. Il suo volume di distribuzione è di 1.7-3.3 L/Kg, ha una alta liposolubilità (tempo di equilibrio di 5-6 minuti), la clearance totale è di 11-14 mL/Kg/min e l'emivita totale di circa 2.5-3.5 ore; ma l'emivita può diventare di 15 ore o più se viene effettuata una infusione di lunga durata. L'emivita contesto sensibile è tra 30 e 60 minuti, non viene modificata dalla durata dell'infusione per periodi brevi ma non correla con il tempo di recupero dalla sedazione perché è indipendente dal livello plasmatico raggiunto alla fine della infusione. Le sue caratteristiche di liposolubilità producono un progressivo aumento dell'emivita contesto sensibile legata alla durata dell'infusione (11-13).

TARGET DEL LIVELLO DI SEDAZIONE

Il target di sedazione da raggiungere è un livello di Ramsay score 2-3 nel paziente ventilato meccanicamente, insieme ad un completo controllo del dolore.

Protocollo di trattamento

Il sufentanil verrà somministrato, senza boli starter, partendo da una infusione continua di 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Per raggiungere il target prefissato di Ramsay 2-3 verranno effettuati incrementi progressive di 0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ fino al raggiungimento del target. In caso di sedazione eccessiva (Ramsay 4-6) la dose del farmaco verrà ridotta di 0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Il remifentanil verrà somministrato, senza boli starter, partendo da una infusione continua di 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Incrementi o decrementi di 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ verranno effettuati per raggiungere il livello di Ramsay prefissato.

Rescue dose di midazolam (1-2 mg, 0.03 mg/kg) o propofol (25-50 mg, 0.5 mg/kg) potranno essere somministrati come starter e per facilitare le manovre di nursing.

Se non viene raggiunto un adeguato livello di sedazione nonostante l'utilizzo di più di tre rescue dose in un arco di tempo noto (4-6 ore sufentanil; 30-45 min remifentanil) l'infusione continua verrà incrementata da 0.005 fino a 0.007-0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per il sufentanil e da 0.05 a 0.075-0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per il remifentanil.

Si raccomanda l'utilizzo del remifentanil in caso di pazienti con insufficienza d'organo (MOF) e/o con necessità di frequenti valutazioni neurologiche.

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Pazienti in minimal care e/o condizioni terminali riceveranno morfina ev in i.c.

Farmaci additivi

Qualora si renda necessaria una infusione continua con dosaggi elevati di sufentanil o remifentanil con mancato raggiungimento del target, si farà ricorso a farmaci adiuvanti come la clonidina.

clonidina 1-2 (fino a 4) fl die (40-180 mg/h; titolare su target in assenza di effetti collaterali emodinamica)

La clonidina è un α_2 -agonista centrale ed un antagonista α periferico, per questo motivo viene utilizzato negli stati ipertensivi e come sedativo-ansiolitico.

Ciclo sonno-veglia

Per garantire un mantenimento del fisiologico ciclo sonno veglia verranno somministrati la sera farmaci atti a favorire il sonno con le seguenti raccomandazioni:

Terapia propria	se in terapia domiciliare
Pazienti <60 anni	lorazepam 1-2.5 mg (SNG-os) h 22:00 o proseguire (BDZ) terapia domiciliare del paziente (se nota)
Pazienti >60 anni	serenase (neurolettico)1fl ev (da titolare) h 22:00
Oral sedation	hydroxyzine (50-100 mg SNG/os)
No-responder	propofol (1-5 mg/Kg/h h 22-6)

Tale raccomandazione è valida sia per i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica sia per quelli in respiro spontaneo (acuti).

Per i pazienti cronici in RS si suggerisce l'utilizzo di benzodiazepine versus neurolettico.

In caso di reazioni avverse alla somministrazione di benzodiazepine per os, potrà essere considerato l'utilizzo di molecole alternative come hydroxine (atarax 50-100 mg SNG-os)(19) su cui però non esistono studi per l'uso a lungo termine.

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Monitoraggio sedazione ed analgesia

Il livello di agitazione e di adeguamento alla ventilazione meccanica verrà valutato attraverso il Ramsay Sedation Score (RSS) ed il Respiratory Response Subscore of Comfort scale (CSRR) ed il Bispectral Index (BIS)

Per la valutazione del dolore verrà proposta al paziente una scala di valutazione analogica visiva (VAS) oppure numerica (NRS)

Valutazione giornaliera del livello di sedazione ed analgesia

In fase di adeguamento del dosaggio alla ricerca del target prefissato, il livello di Ramsay e VAS andrà monitorato ad intervalli di tempo ravvicinati (30 min – 1 ora).

Al raggiungimento del target le valutazioni saranno regolarmente distribuire (una per turno)

Verranno effettuate 3 rilevazioni nelle 24 ore dei seguenti parametri (h 8-16-22):

- Grado di sedazione (Ramsay score, CSRR, BIS)
- Livello del dolore VAS.
- CGS.

Finestra dalla sedazione.

L'analgo-sedazione dovrà essere interrotta ogni 24 ore per consentire una valutazione neurologica. Tale finestra dovrà essere effettuata la mattina, al termine del turno notturno

(stop ic remifentanil ore 7:30, stop ic sufentanil ore 6:30).

Sedazione per procedure operative in TI

Per consentire l'effettuazione di indagini strumentali (TEE, FOB, EGDS) e di medicazioni chirurgiche si raccomanda l'utilizzo di farmaci a rapido onset e prevedibile offset quali:

propofol	1-5 mg/kg/h
alfentanil	boli 100-200 mcg
midazolam	in caso di paziente cardiopatico

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Il delirio

Il delirio è uno stato confusionale acuto dell'attenzione e della funzione cognitiva globale (20-21). Per la difficile comunicazione verbale con i pazienti in terapia intensiva, è un problema spesso misconosciuto. Sono descritti tre tipi di delirio: "iperattivo", "ipoattivo" e "misto". Il delirio correla con un aumentato rischio di infezioni ed un rallentamento del weaning dalla MV. Il farmaco di prima scelta nel trattamento del delirio è l'aloiperidolo, un'inibitore del recettore della dopamina (1-2 mg ev. ogni 2-4 h; fino a 16 mg/die ic)(22). L'onset è rapido; gli effetti collaterali sono disturbi extrapiramidali e prolungamento dell'intervallo QT.

Le benzodiazepine (lorazepam) possono essere associate per il loro effetto sinergico. Il trattamento delle cause include anche la correzione dei disturbi metabolici, dell'ipossia, la mobilitazione precoce, il mantenimento del ciclo sonno-veglia attraverso l'uso di calendari, orologi ed un corretto piano di sedazione ed analgesia. E' necessario fare una corretta diagnosi differenziale dalla demenza, dalla depressione e dalla Sindrome da astinenza (da oppioidi, benzodiazepine o propofol). Il CAM-ICU è un nuovo metodo per la diagnosi in ICU (23).

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Allegato 1

Table 1. Ramsay Sedation Score levels

- 1 Patient anxious and agitated or restless or both
 - 2 Patient cooperative, oriented, and tranquil
 - 3 Patient responds to commands only
 - 4 Patient asleep, shows brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
 - 5 Patient asleep, shows sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
 - 6 Patient asleep, shows no response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
-

Ramsay Sedation Score

Crit Care Med 1994; 22: 732-33.

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Allegato 2

Table 2. Sedation Agitation Scale

- 7 Dangerous agitation: pulling at endotracheal tube, trying to remove catheters, climbing over bed rail, striking at staff, thrashing side to side
 - 6 Very agitated: does not calm, despite frequent reminding of limits; requires physical restraints, biting endotracheal tube
 - 5 Agitated: anxious to mildly agitated, attempting to sit up, calms to verbal instructions
 - 4 Calm and cooperative: calm, awakens easily, follows commands
 - 3 Sedated: difficult to arouse, awakens to verbal stimuli or gentle shaking but drifts off again, follows simple commands
 - 2 Very sedated: arouses to physical stimuli but does not communicate or follow commands, may move spontaneously
 - 1 Unarousable: minimal or no response to noxious stimuli, does not communicate or follow commands
-

Published with permission [9•].

Sedation Agitation Scale

Crit Care Med 1999; 27:1325-29.

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Critically ill patients

1st SUFENTANIL

RAMSAY 2/3

001 γ /kg/min
0.005 γ /kg/min

ADD drugs

midazolam 1-2 mg
0.03 mg/kg

propofol 25-50 mg
0.5 mg/kg

RAMSAY 2/3

RAMSAY 2/3

007 γ /kg/min
Titrate 0.001
0.01 γ /kg/min

lorazepam 1-2.5 mg os/sng
h 22:00
serenase (>60 years)
h 22:00

Nursing

midazolam 1-2 mg

ADD CLONIDINE 1 – 4 fl /die (80-140 mg/h) if RAMSAY >3

Tabella 1

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Critically ill patients whit organ failure (liver/neuro-surgical)

1st remifentanil

RAMSAY 2/3	0.02 γ /kg/min 0.20 γ /kg/min	
ADD drugs	midazolam 1 mg 0.03 mg/kg propofol 25-50 mg 0.5 mg/kg	RAMSAY 2/3
RAMSAY 2/3	0.02 γ /kg/min Titrate 0.025 0.20 γ /kg/min	lorazepam 1-2.5 mg os/sng h 22:00 serenase (>60 years) h 22:00
Nursing	midazolam 1 mg	

ADD CLONIDINE 1 – 4 fl /die (80-140 mg/h) if RAMSAY >3

Tabella 2

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Sufentanil- practical use in the ICU

No dose da carico

Analgesia 250 μ /24 h (70 kg)

Sedation 500 μ /24 h (70 kg) in MV patients

- Partire da
— 0.001 fino a 0.01 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$
- Come titrate l'infusione
— 0.001 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ incrementi
- Quali farmaci additivi (per il nursing)
propofol 0.5 $\text{mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$
midazolam 0.03 $\text{mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ (1-2 mg boli)

Tabella 3

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

Remifentanil- practical use in the ICU

- No dose da carico
- Partire da
— 0.02 fino a 0.20 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$
- Come titrate l'infusione
— 0.025 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (1.5 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{h}^{-1}$) dosi incrementanti
- Quali farmaci additivi (per il nursing)
propofol 0.5 $\text{mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$
midazolam 0.03 $\text{mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ (1-2 mg bolus)

Tabella 4

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9

Fax 0432.559512/545526

E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

- sufentanil "high dose" BZD-clonidine

- organ failure/neuro remifentanil c.i. i.v.

- minimal care pts morphine iv

ICU MANAGEMENT.

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9
Fax 0432.559512/545526
E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

REFERENCES

1. Cohen J, Royston D. Remifentanil. *Curr Op in Crit Care* 2001; 7: 227-31
2. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30(1): 119-41
3. Gehlbach BK, Kress JP. Sedation in intensive care unit. *Curr Op in Crit Care* 2002; 8: 290-8
4. Wagner BKJ, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 33(6): 426-53
5. Soltész S, Biedler A, Silomon M et al. Recovery after remifentail and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86(6): 763-8
6. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974 jun 22; 2(920): 656-9
7. Riker RR, Pikard JT, Fraser GL. Prospective, evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27(7): 1325-9
8. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North Am* 1998; 2: 89-107
9. Simmons LE, Riker RR, Prato BS et al. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27(8): 1499-504
10. Cavaliere F, Antonelli M, Arcangeli et al. A low-dose remifentanil infusion is well tolerated for sedation in mechanically ventilated, critically-ill patients. *Can J Anesth* 2002; 49 (10): 1088-94
11. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral Index Monitoring during sedation with sevofluorane, midazolam and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95(5): 1151-9
12. Terai T, Yukioka H, Asada A. Pain evaluation in the intensive care unit: observer reported faces scale compared with self reported visual analog scale. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23(2): 147-51

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE

Clinica di Anestesia e Rianimazione
Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione
(Dir. Prof. G. Della Rocca)

Tel. 0432559501-2-8-9

Fax 0432.559512/545526

E-mail: anestesia.universitaria@aoud.sanita.fvg.it

13. Ethuin F, Boudaoud S, Leblanc I et al. Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients. *Int Care Med* 2003; 29: 1916-20
14. Hernández-Gancedo C et al. Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales. *European Journal of Anesthesiology* 2006; 23:649-653.
15. Des Breen et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. *Critical Care* 2005, 9:200-210.
16. Margaret A. Pisani et al. A research algorithm to improve detection of delirium in the intensive care unit. *Critical Care* 2006; 10:121.
17. Mattia et al. SIAARTI Recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anestesiologica* 2006;72:790-805.
18. R. Larsen et al. *La respirazione artificiale. Basi e pratica.* 2007 Springer
19. Cigada M, Pezzi A, Di Mauro P et al Sedation in the critically ill ventilated patient: possibile role of enteral drugs. *Int Care Med* 2005;31: 482-486
20. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med* 2007; 33:929-940
21. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 941-50
22. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L et al Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2005; 33(1):226-229.
23. Micek ST, Anand NJ, Laible BR et al Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 1260-5.