

Use of sedative and analgesic drugs in the first week of ICU stay in high-level-of-care

G. IAPICHINO¹, G. BERTOLINI², A. PEZZI¹, C. ROSSI²,
R. MELOTTI³, F. VALDAMBRINI¹, M. ALBICINI¹, P. DI MAURO¹

for the GiViTI Group (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine)*

Aim. The aim of this study was to update the current practice of pharmacological sedation and analgesia in Italian intensive care units.

Methods. Design: observational, prospective, cohort study involving consecutive patients admitted during 5 months in 1999. Patients were evaluated for the first 7 days of high-level-of care. Setting: 45 adult general intensive care units. Patients: 388 fulfilling enrollment criteria: admission diagnosis out of non-traumatic cerebral hemorrhage, stroke, respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), acute lung injury/distress syndrome (ALI/ARDS), polytrauma, head trauma, cardiac failure and major abdominal surgery; unit stay longer than 47 hours and high-level-of care treatment.

Results. Sedation pattern was different among diagnosis-groups. No therapy was registered

¹Department of Anesthesiology and Resuscitation
University of Milan

San Paolo Hospital, Milan, Italy

²"Mario Negri" Pharmacology Research Institute

Center for Clinical Research on

Rare Diseases "Aldo e Cele Daccò"

Ranica (Bergamo), Italy

³Department of Surgical

and Anesthesiological Sciences

University of Bologna, Bologna, Italy

in 18.8% of overall days in polytrauma vs 67.6% of cardiac patients. Opioids supply ranged from 10.1% of overall days of acute on COPD patients vs 51.4% of polytrauma patients. Propofol was the more prescribed drug, followed by opioids and benzodiazepines. Propofol was at the top in cerebrovascular disease, ALI/ARDS and COPD; opioids in abdominal surgery and trauma, benzodiazepines in cardiac failure. The average number of prescribed drugs per day was 1.5 ranging from 1.2 on COPD to 1.7 in head trauma.

Conclusion. Diagnosis influences the pattern of sedation-analgesia during high-level-of-care period. Sedation prevalence is reasonably prescribed in trauma groups while it remains low in ALI/ARDS, post-operative, cerebrovascular, COPD and heart failure. Particularly opioid use remains limited in post-operative patients. This surveys shows a poorly standardised sedation approach to the different phases of the therapy: induction, short and long-term sedation phase.

Key words: Intensive care units - Conscious sedation - Analgesia - Cohort studies - Patient care.

*List of co-authors for the GiViTI Group: B. Barberis; G. Biancofiore; L. Carnervale; P. Cesaro; G. Ciceri; R. Ciceri; F. M. Cirillo; P. Del Sarto; A. Digito; G. Doldo; G. Franco; G. Fulgenzi; A. Garelli; S. Giannoni; A. Goriatti; A. Guadagnucci; A. Guarino; G. Lagomarsini; L. Lavacchi; S. Maitan; P. Malacarne; A. Mancinelli; G. Mantovani; S. Marafon; B. Marcora; P. Melis; S. Muttini; G. Negri; M. Neri; N. Paternes; L. Pecunia; S. Pennacchioni; A. Pergolo; C. Pessina; M. Postiglione; P. Quattrocchi; D. Radrizzani; G. Rossi; S. Rotelli; G. Salvi; V. Segala; S. Siviero; G. Solinas; E. Spadini; M. Tavola; P. Terragni; L. Todesco; P. Trivella; M. G. Visconti; G. Zanforlin; S. Zappa.

(GiViTI is a recipient of an unconditioned grant from Astra Zeneca Italy and Sevit Italy).

Received September 16, 2002.

Accepted for publication July 24, 2003.

Address reprint requests to: G. Iapichino, Istituto di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università di Milano, Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Via A. Di Rudini 8, 20142 Milano, Italy.
E-mail: g.iapichino@unimi.it

One of the most frequent therapeutic interventions pursued in intensive care unit (ICU) is long term sedation/analgesia. Nevertheless, daily practice presents a consistent number of open questions¹⁻³ recently revised.⁴

In the framework of a GiViTI data collection on costs we revised after 5 years the sedation/analgesia practice in a group of Italian ICUs. In this observational, prospective, cohort study all the information needed to apply a new classification index on the complexity of care were daily-collected.^{5,6}

We limited this analysis to the first 7 consecutive high-level-of care (HLC) patient-days since this was considered the phase of the critical condition in which it is particularly difficult but even very important to provide sedation/analgesia.

Materials and methods

GiViTI patient-cost project was carried out from May to September 1999 and focused both on patients with short and long ICU stay (LOS). The latter were enrolled only if included in a list of the prevalent Italian ICUs admission diagnosis.^{7,8}

We limited the analysis to patients with LOS longer than 47 hours (otherwise patients were either considered too ill or too healthy), if admitted for non-traumatic cerebral hemorrhage, stroke, respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), acute lung injury/distress syndrome (ALI/ ARDS), polytrauma, head trauma, cardiac failure and major abdominal surgery.

Age, gender, diagnosis, simplified acute physiological score⁹ (SAPS II) were collected on admission day. The Nine Equivalent Nursing Manpower Score¹⁰ (NEMS) was recorded daily at 8 a.m. NEMS allowed to apply a new index of daily complexity of care by means of which each day spent in ICU by the recruited patients was dichotomously classified into high or low level, according to a combination of monitoring, respiratory support, use of vasoactive drugs and haemodialysis.⁴

The number of consecutive days in which a patient received HLC was defined "critical" LOS.⁴ In patients with more than one critical LOS period, the longest one was considered. We excluded all patients who never received HLC.

Up to 7 consecutive days of critical LOS per patient were evaluated and grouped according to their position within the critical LOS, irrespectively of the timing in which critical LOS occurred.

The study monitored 18 different sedative/analgesic drugs, furtherly grouped in 5 main classes (propofol, opioids, benzodiazepines, barbiturates, and neuroleptics). Phenobarbital was discharged from the analysis, being mostly used as prophylactic treatment for epilepsy.¹

Statistical analysis

Proportion and 95% confidence interval (95% CI) were used to describe categorical and ordinal variables, while mean, standard deviation (SD) and median were used to describe continuous variables. Measures of association between proportion were implemented by means of the Pearson's χ^2 test. Comparisons based on quantitative data were performed through the Welch's variance-weighted one-way ANOVA.

Results

Forty-five ICUs adhered to the GiViTI patient cost project and, according to the study protocol (available upon request) recruited 594 patients with a LOS shorter than 48 hours and 419 patients with a LOS longer than 48 hours. Of the latter 419 patients, 388 (92.6%), received at least 1 HLC day and were included in this analysis. Their characteristics are reported in Table I. We pooled the 8 stroke patients together with the cerebral hemorrhage ones in the "cerebrovascular disease" group.

The day of admission corresponded to the starting of the considered critical LOS in 52.8% of the patients. On the 3rd day of ICU stay 93% of the patients was receiving HLC.

TABLE I.—Demographic and clinical characteristics (N.=388).

Parameters	Value
Gender (male) (%)	70.1
Age in years, mean (SD)	57.8 (19.2)
Source of patient (%)	
Emergency room	45.6
Hospital ward	31.7
Operative theatre	13.4
Other ICU	0.3
Associated diagnosis (%)	
None	60.8
One	29.4
Two	8.0
Three	1.6
Four	0.3
Reason for admission (%)	
Monitoring	4.5
Weaning	1.1
Single organ failure	64.6
Multiple organ failure	29.8
Organ failure on admission (%)	
Respiratory	67.5
Cardiovascular	16.5
Neurological	38.9
SAPS II, median	36
High-level-of-care at admission (%)	52.8
Outcome (%)	
Transferred to ward	59.7
Dead	24.7
Transferred to ICU	15.1
Discharged	0.5
Length of stay in days, mean (median)	14.4 9
Critical length of stay in days, mean (median)	9.0 7
Diagnosis (patients number, %, ICUs number)	
Cerebral hemorrhage	73 18.8 12
COPD	71 18.3 15
ALI/ARDS	67 17.3 13
Polytrauma	60 15.5 9
Head trauma	59 15.2 9
Cardiac failure	31 8.0 6
Abdominal surgery	19 4.9 7
Stroke	8 2.1 5

While all the included 388 patients had at least 1 HCL day, 200 of them (51.5%) had at least 7 consecutive HLC days. The overall HLC days studied was 2 115. In 1 150 of them (54.4%) at least 1 sedative and/or analgesic drug was used (later called “sedation therapy”), downing this percentage from 67.3% on day 1 (261/388) to 49% on day 7 (98/200).

Globally, in the 7 days, “Sedation therapy”, as well as the simple opioids use, signif-

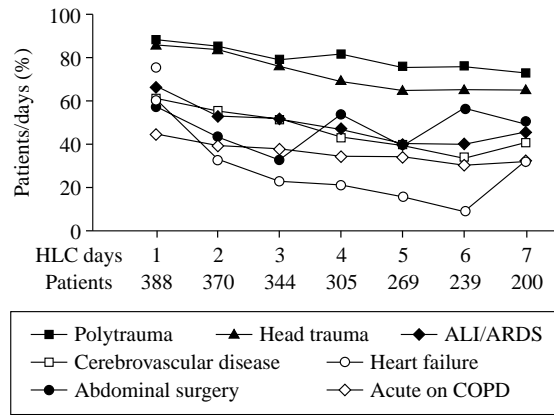


Figure 1.—Pattern of sedation analgesia as percentage of positive days in the first 7 days of high-level of care (HLC). The number of patient/days registered in each day of the period is also shown.

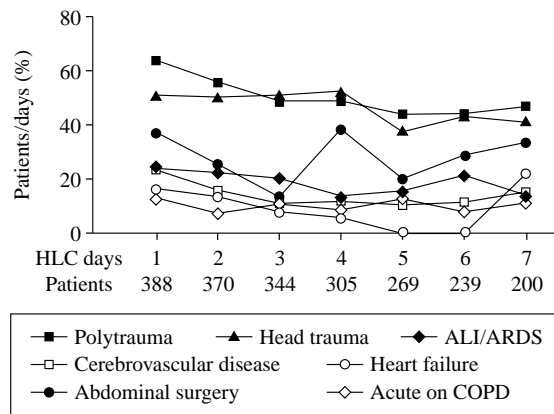


Figure 2.—Pattern of opioid analgesia as percentage of positive days in the first 7 days of high-level of care (HLC). The number of patient/days registered in each day of the period is also shown.

icantly differed among diagnostic groups ($p < 0.0001$):

- no therapy at all was registered in 18.8% (14.7-23.5) of the overall critical LOS days of polytrauma patients, in 25% (20.3-30.2) of head trauma, in 49.4% (44.4-54.4) of ALI/ARDS, in 51.6% (46.9-56.3) of cerebrovascular disease, in 52.3% (41.3-63.2) of abdominal surgery, in 62.9% (58.0-67.6) of acute on COPD and in 67.6% (59.2-75.3) of cardiac patients. The daily values are reported in Figure 1.

- opioids supply was registered in 10.1%

(7.3-13.4) of the overall critical LOS days of acute on COPD, 10.1% (5.6-16.3) of cardiac patients, 14.4% (11.3-18.0) of cerebrovascular disease, 19.0% (15.3-23.2) of ALI/ARDS, 27.9% (18.8-38.6) of abdominal surgery, 47.4% (41.7-53.1) of head trauma, and 51.4% (45.8-57.0) of polytrauma patients. The daily values are reported in Figure 2.

Globally, the most prescribed drug was propofol (55.7%, 52.8-58.6 of "sedated" days), followed by opioids (46.2%, 43.3-49.1 - top class on day 6 and 7), benzodiazepines (34.3%, 31.5-37.1), thiopental (3.6%, 2.6-4.8), and neuroleptics (2.0%, 1.3-3.0).

Among opioids, fentanyl (63.6%, 59.4-67.7) and morphine (26.7%, 23.0-30.7) were the most used, followed by buprenorphine (6.0%, 4.2-8.4), remifentanyl (5.3%, 3.5-7.5), tramadol (4.7%, 3.1-6.9) and petidine (0.6%, 0.0-1.6).

Benzodiazepines were mostly represented by midazolam (64.7%, 59.8-69.4), lorazepam (20%, 16.2-24.3), and diazepam (18.3%, 14.6-22.4).

Two hundred and seventy-eight phenobarbital prescriptions were excluded, only 108 as the only sedative. Alo/droperidol accounted for 62.3% (43.7-80.9), of the few neuroleptics prescriptions.

Finally, propofol the most daily prescribed drug in cerebrovascular disease (69.2%, 62.7-75.2), ALI/ARDS (54.9, 47.8-61.9), and acute on COPD (51%, 42.7-59.2). Opioids were preferred in polytrauma (63.3%, 57.1-69.2), and head trauma (63.2%, 56.6-69.4) and abdominal postoperative (58.5%, 42.1-73.7). Benzodiazepines resulted the top class in heart failure (55.6%, 40-70.4).

The average number of different drugs per day was 1.5 ranging from 1.2 (exacerbation of COPD, cardiac patients) to 1.7 (head trauma): $p < 0.0001$. Accordingly, the highest proportion of days with only 1 drug was observed in patients with exacerbation of COPD (83.4%), while the lowest in patients with head trauma (40.3%). The other patients categories were in between: cardiac patients 82.2%, cerebrovascular disease 71.9%, ALI/ARDS 69.3%, polytrauma 51.7%, abdominal surgery 51.2%: $p < 0.0001$.

Table II reports on the use of the different classes of drugs, alone and in combination.

TABLE II.—*Use of the different classes of drugs.*

Drugs prescriptions	Patient-days	%
Propofol	641	
Propofol alone	375	58.5
Propofol and opioids	163	25.4
Propofol and benzodiazepines	39	6.1
Propofol and benzodiazepines and opioids	46	7.2
Opioids	531	
Opioids alone	151	28.4
Opioids and propofol	163	30.7
Opioids and benzodiazepines	141	26.6
Opioids and propofol and benzodiazepines	46	8.7
Benzodiazepines	394	
Benzodiazepines alone	151	38.3
Benzodiazepines and opioids	141	35.8
Benzodiazepines and propofol	39	9.9
Benzodiazepines and propofol and opioids	46	11.7
Propofol and benzodiazepines	85	
Propofol+midazolam	51	60
Propofol+lorazepam	18	21.2
Propofol+diazepam	16	18.8

Discussion

In 1994 we carried out a survey on "sedation therapy" limited to the 1st week of ICU stay of all the patients consecutively admitted to the study.¹ We found a large variation in drug utilisation and lack of standardisation in sedation practice.^{1, 2}

The several reasons for sedation and their variable combinations could in part explain the scenario. Moreover, an important role can also be played by the lack of homogeneity in the case-mix of ICUs, as well as by the complexity of treatment of critically ill patients. Different needs of sedation therapy are supposed to exist in patients receiving HLC and in those simply under observation.

In order to avoid bias, critically ill patients with LOS up to 2 days were excluded from the analysis because they were judged too ill (dead) or too healthy (discharged) to be treated.

Besides, unlike the previous survey which considered the 1st week of ICU stay of critically ill patients (undergoing both high and low-level-of-care), we focused only on up to a week of ICU stay positive for HLC,⁵ no matter their placing with respect to ICU admission. In most of the cases critical LOS coincided with the first days of ICU stay.

This choice excluded 7.4% of the available patients (only low-level-of-care), about 20% of days (low-level) of ICU stay of the included patients and the days of HLC following the first 7. This should have remarkably reduced the diluting bias of low-level days (observation/monitoring) in the analysis of the current practice of sedation/analgesia in critically ill.

Each ICU enrolled up to 10 consecutive patients belonging to 2 of the most frequent diagnostic category in the Italian ICU.^{7, 8} Therefore the selected case-mix represents only these diagnostic categories. The abdominal surgical patients were only 19 because the large majority of them had a LOS <2 days and low-level of care. For the same reason the cardiac failure patients were only 31. Other groups were much more consistent, ranging from 59 to 73 patients per group (Table I).

Prevalence of sedation therapy

Diagnosis influenced the planning for “sedation therapy” during the consecutive days of critical LOS as it is clearly shown by the significant differences in sedation/analgesia and opioid treatment days among diagnostic groups. We want to point out that the presence of a treatment doesn't mean that this is the appropriate clinical treatment for the requested level of sedation/analgesia.

A considerable prevalence of both sedation and analgesia results in polytrauma and head injury patients.

Rather surprising, in a phase of complex and invasive treatment with numerous noxious stimuli attributable to diagnostic, therapeutic and nursing interventions, the daily prevalence of “sedation therapy” is around 50% in ALI/ARDS, postoperative patients, cerebrovascular and it is very low in COPD and heart failure. This scenario doesn't differ from the low prevalence registered in the 1994 case-mix, even though the low-level days of treatment were included in it.

Still, the use of opioids was limited if we consider: a) the presence of pain (*e.g.* abdominal surgery); b) their useful control effect on respiratory drive (ALI/ARDS and COPD); c) their possible utility in brain protection (cerebrovascular group).

Moreover, the unpredictable trend showed by post-operative patients (Figure 1), even if quite few, strengthens the previous impression^{1, 2} of a conservative approach to sedation/analgesia particularly in these patients.

All diagnosis-groups confirmed the progressive but moderate switch-off of “sedation therapy” in time¹ in spite of high-complex treatment (Figure 1). As the studied critical LOS period only covers the short days-run in which invasive and painful interventions/treatments are concentrated (only 51.5% of patients registered the 7th consecutive high-level day), greater attention to the problem should be paid even because this interruption of “sedation therapy” during critical LOS adds to the not irrelevant number of patient/days never treated (11.7% at the 1st day in polytrauma, the top-treated group).

Heart failure patients showed a faster weaning from treatment (1 day), probably to avoid cardiovascular side effects. However sedation therapy can be useful in these patients during the critical phase to control the adrenergic tone.

Drug choice

The use of drug combination is also confirmed even if in a different way according to diagnostic groups: less frequent in heart failure, COPD, cerebrovascular and ALI/ARDS, more frequent (more than 1.5 drug per patient) in abdominal surgery, polytrauma and in head trauma.

Propofol is again the most prescribed drug (55.7% of sedated patient/days), especially in cerebrovascular disease and acute respiratory failure (ALI/ARDS and COPD). It is widely preferred during critical phase (48-72 hours) to the equally recommended midazolam⁴ and later to lorazepam, the 1st sedative choice for long term treatment.⁴ Propofol is used alone in 58.5% of cases, or in association mainly with opioids and (less) with benzodiazepines, mostly midazolam (Table II). The wide use of propofol in HLC scenario assumes a negligible rate of cardiovascular side effects in critical patients during this acute period even though the frequent combination with opioids and/or midazolam could have allowed an

important reduction of dosages^{11, 12} and as a consequence a better hemodynamic stability, calorie and $\omega 3$ fatty-acid load reduction.

Opioids are the 2nd class of used drugs (46.2% of "sedated" patient/days) and represent almost all the few "sedated" patient/days in postoperative patients and almost all the many "sedated" patient/days in polytrauma with head trauma or not. Fentanyl is still the widest used drug rather than morphine while we registered a reduced use of analgesics with agonist-antagonist action (which is improper in critical patients)⁴ and opioids with very-short half-life. Opioids are administered mainly with propofol (30.7% of cases) and then alone (28.4%) and with benzodiazepines (26.6%).

Benzodiazepines are absolutely the 3rd class of drugs (34.3% of "sedated" patient/days), are the widest used drug to sedate cardiac patient anxiety and the 2nd drug in acute respiratory failure (ALI/ARDS and COPD), head trauma and abdominal surgery. The most prescribed benzodiazepine is midazolam (64.7% of prescriptions) not only in the first 48-72 hours as suggested,⁴ probably because lorazepam (20.0% of prescriptions) was available from short time in Italy. Even in this class, most of prescriptions concern midazolam alone (42.7%), while combination therapy is mostly with opioids.

Of note, it doesn't seem to be any common criteria to chose between propofol and benzodiazepines or between midazolam and lorazepam or on the use of sedative combination (propofol/midazolam) in the different phases of clinical course. Clearly prevails the use of a single sedative eventually in combination with an opioid. Even opioids are mainly used alone.

Barbiturates were again used to control intracranial pressure or convulsions; the rate of patients receiving phenobarbital for cerebral problems seems to be decreased¹ while, the brief use of droperidol could suggest a very low rate of delirium in critical phase.

Conclusions

The present study analysed sedation practice in subgroups of patients with different

diagnosis as preconized in our previous study.¹ We found a reasonable prevalence of sedation and analgesia in trauma groups, while, notwithstanding the high-complexity/level of the provided intensive treatment, "sedation therapy" was not so used in abdominal surgery, ALI/ARDS and cardiac patients.

Furthermore, it remains a poorly standardised approach⁴ to the different phases of the therapy: induction, short and long-term sedation phase.

References

1. Bertolini G, Melotti R, Romano P, Cattaneo A, Mura G, Ruggiata R *et al.* Use of sedative and analgesic drugs in the first week of ICU stay. *Minerva Anestesiol* 2001;67:97-106.
2. Bertolini G, Minelli C, Latronico N, Cattaneo A, Mura G, Melotti RM *et al.* The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italian ICUs. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:73-7.
3. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in intensive care unit. A systematic review. *JAMA* 2000;283:1451-9.
4. Nasraway SA, Jacobi J, Murray MJ, Lumb PD. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade of the critically ill adult: revised clinical practice guidelines for 2002. *Crit Care Med* 2002;30:117-41.
5. Iapichino G, Radrizzani D, Bertolini G, Ferla L, Pasetti G, Pezzi A *et al.* Daily classification of the level of care. A method to describe clinical course of illness, use of resources and quality of intensive care assistance. *Intensive Care Med* 2001;27:131-6.
6. Iapichino G, Radrizzani D, Ferla L, Pezzi A, Porta F, Zanforlin G *et al.* Description of trends in the course of illness of critically ill patients. Markers of intensive care organization and performance. *Intensive Care Med* 2002;28:985-9.
7. Apolone G, Bertolini G, D'Amico R, Iapichino G, Cattaneo A, De Salvo G *et al.* The performance of SAPS II in a cohort of patients admitted to 99 Italian ICUs. *Intensive Care Med* 1996;22:1368-78.
8. Bertolini G, D'Amico R, Apolone G, Cattaneo A, Ravizza A, Iapichino G *et al.* Predicting outcome in the Intensive Care Unit using Scoring Systems. *Medical Care* 1998;36:1371-82.
9. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European-North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
10. Miranda DR, Moreno R, Iapichino G. Nine Equivalents of nursing Manpower Score (NEMS). *Intensive Care Med* 1997;23:760-5.
11. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaest* 1991;67:539-45.
12. Carrasco G, Cabre L, Sobrepere G, Costa J, Molina R, Cruspina A *et al.* Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary bypass grafting. *Crit Care Med* 1998;26:844-51.

Uso di farmaci sedativi e analgesici nella prima settimana di degenza ad alto livello di trattamento in terapia intensiva

Una delle procedure più frequenti in terapia intensiva (TI) è la sedazione/analgesia di lungo termine. Numerose sono le questioni aperte^{1,3} recentemente riviste⁴. Nello studio osservazionale, prospettico del GiViTI sui costi abbiamo rivisitato, a distanza di 5 anni dalla precedente survey, la pratica sedativa/analgesica in un gruppo di TI italiane. In questo studio sono state raccolte quotidianamente tutte le informazioni necessarie ad applicare un nuovo indice per la classificazione del livello di cura^{5,6}. Abbiamo limitato questa analisi ai primi 7 giorni consecutivi per pazienti classificati ad alto livello di trattamento (HLC) perché è considerata la fase in cui è particolarmente difficile, ma molto importante, mantenere un'adeguata sedazione/analgesia.

Materiali e metodi

Il progetto è stato attuato da maggio a settembre 1999 e ha riguardato i pazienti sia a breve sia a lunga degenza. Questi ultimi sono stati arruolati se rientrano in una delle diagnosi prevalenti nelle TI italiane^{7,8}: emorragia cerebrale non traumatica, ictus cerebri, insufficienza respiratoria acuta in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), acute lung injury/adult respiratory distress syndrome (ALI/ARDS), politrauma, trauma cranico, scompenso cardiocircolatorio e chirurgia addominale maggiore.

Età, sesso, diagnosi, Simplified Acute Physiological Score⁹ II (SAPS II) sono stati raccolti il giorno di ammissione. Il Nine Equivalents of Nursing Manpower Score¹⁰ (NEMS) è stato registrato quotidianamente alle ore 8:00. Il NEMS ha permesso di applicare un nuovo indice della complessità di trattamento giornaliera: ogni giorno di degenza in TI è stato classificato ad alto o basso livello di cura, a seconda della combinazione delle seguenti procedure: monitoraggio, assistenza ventilatoria, utilizzo di farmaci vasoattivi e necessità di procedura emodialitica⁴.

Il numero di giorni consecutivi in cui il paziente ha ricevuto un trattamento HLC è stato definito LOS "critico"⁴.

Nei pazienti con più di un periodo di LOS critico è stato considerato il più lungo. Tutti i pazienti che non hanno mai ricevuto HLC sono stati esclusi dall'analisi.

Per ciascun paziente sono stati valutati, raggruppandoli in accordo alla loro posizione all'interno del LOS critico, fino a 7 giorni consecutivi di trattamento HLC.

Lo studio ha monitorato 18 differenti farmaci sedativi/analgesici, raggruppati in 5 classi principali (pro-

pofol, oppioidi, benzodiazepine, barbiturici e neurolettici).

Il fenobarbital è stato escluso dall'analisi, essendo utilizzato principalmente nel trattamento profilattico delle crisi epilettiche¹.

Analisi statistiche

Proporzione e intervallo di confidenza al 95% sono stati utilizzati per descrivere variabili categoriche e ordinali, mentre media, mediana e deviazione standard sono stati usati per descrivere variabili continue.

Le misure di associazione tra proporzioni sono state implementate dal test χ^2 di Pearson.

Paragoni basati su dati quantitativi sono stati effettuati tramite ANOVA a una via con la correzione di Welch.

Risultati

Quarantacinque TI hanno aderito allo studio e hanno reclutato 594 pazienti con LOS <48 ore e 419 con LOS >48 ore. Di questi ultimi 419 pazienti, 388 (92,6%), hanno trascorso almeno 1 giorno ad HLC e sono stati inclusi in questa analisi. Le loro caratteristiche sono riportate nella Tabella I. Abbiamo raggruppato gli 8 pazienti con ictus ischemico e quelli con emorragia cerebrale in un solo gruppo denominato "patologie cerebrovascolari".

Il giorno di ammissione corrispondeva con l'inizio del periodo di LOS critico considerato nel 52,8% dei pazienti. Al 3° giorno di degenza in TI il 93% dei pazienti stava ricevendo HLC.

Mentre tutti i 388 pazienti inclusi avevano almeno 1 giorno HLC, 200 (51,5%) avevano almeno 7 giorni HLC consecutivi. Sono stati studiati complessivamente 2 115 giorni HLC. In 1 150 di questi (54,4%) è stato somministrato almeno un farmaco sedativo e/o analgesico (più avanti denominati "terapia sedativa"). Questa percentuale scende dal 67,3% il 1° giorno (261/388) al 49% il 7° giorno (98/200).

In totale, nei 7 giorni, la "terapia sedativa", così come il solo utilizzo di oppioidi, è stata significativamente diversa tra i gruppi diagnostici ($p < 0,0001$):

— nessun farmaco sedativo/analgesico è stato somministrato nel 18,8% (14,7-23,5) del totale dei giorni di LOS critico nei pazienti con politrauma, nel 25% (20,3-30,2) nei traumi cranici, nel 49,4% (44,4-54,4) negli ALI/ARDS, nel 51,6% (46,9-56,3) nelle patologie cerebrovascolari, nel 52,3% (41,3-63,2) nei postoperati di chirurgia addominale, nel 62,9% (58-67,6) nei COPD riacutizzati e nel 67,6% (59,2-75,3) dei

giorni di LOS critico nei pazienti cardiologici. I valori giornalieri sono riportati nella Figura 1;

— almeno una somministrazione di oppioidi è stata registrata nel 10,1% (7,3-13,4) del totale dei giorni di LOS critico nei COPD riacutizzati, nel 10,1% (5,6-16,3) nei pazienti cardiologici, nel 14,4% (11,3-18,0) nelle patologie cerebrovascolari, nel 19% (15,3-23,2) nelle ALI/ARDS, nel 27,9% (18,8-38,6) nei postoperati di chirurgia addominale, nel 47,4% (41,7-53,1) nei traumi cranici e nel 51,4% (45,8-57) nei pazienti con politrauma. I valori giornalieri sono riportati nella Figura 2.

In generale, il farmaco più prescritto è stato il propofol (55,7%, 52,8-58,6 dei giorni con sedazione), seguito dagli oppioidi (6,2%, 43,3-49,1 - top class nei giorni 6 e 7), dalle benzodiazepine (34,3%, 31,5-37,1), dal tiopental (3,6%, 2,6-4,8) e dai neurolettici (2%, 1,3-3,0).

Tra gli oppioidi, il fentanil (63,6%, 59,4-67,7) e la morfina (26,7%, 23,0-30,7) sono stati i più usati, seguiti da buprenorfina (6,0%, 4,2-8,4), remifentanil (5,3%, 3,5-7,5), tramadolo (4,7%, 3,1-6,9) e petidina (0,6%, 0,0-1,6).

Le benzodiazepine erano rappresentate soprattutto dal midazolam (64,7%, 59,8-69,4), dal lorazepam (20%, 16,2-24,3), e dal diazepam (18,3%, 14,6-22,4).

Duecentosettantotto prescrizioni di fenobarbital sono state escluse; di queste, solo in 108 casi era l'unico sedativo utilizzato. L'alo/droperidolo era presente nel 62,3% (43,7-80,9) delle poche prescrizioni di neurolettici.

Infine, il propofol è stato il farmaco più prescritto nelle patologie cerebrovascolari (69,2%, 62,7-75,2), nell'ALI/ARDS (54,9, 47,8-61,9), e nelle riacutizzazioni di COPD (51%, 42,7-59,2). Gli oppioidi sono stati preferiti nel politrauma (63,3%, 57,1-69,2), nel trauma cranico (63,2%, 56,6-69,4) e nei postoperati di chirurgia addominale (58,5%, 42,1-73,7). Le benzodiazepine sono risultate essere la classe più usata nei pazienti cardiologici (55,6%, 40-70,4).

Il numero medio di farmaci diversi per giorno era 1,5, andando da 1,2 (riacutizzazioni di COPD, pazienti cardiologici) a 1,7 (traumi cranici): $p < 0,0001$. In accordo a ciò, la più alta proporzione di giorni con solo un farmaco è stata osservata nei pazienti con riacutizzazione di COPD (83,4%), mentre la più bassa in pazienti con trauma cranico (40,3%). Le altre categorie di pazienti erano nel mezzo: pazienti cardiologici 82,2%, patologie cerebrovascolari 71,9%, ALI/ARDS 69,3%, politraumatizzati 51,7%, postoperati di chirurgia addominale 51,2%: $p < 0,0001$.

La Tabella II riporta l'utilizzo delle differenti classi farmacologiche, in monoterapia o in combinazione.

Discussione

Nel 1994 abbiamo svolto una survey sulla "terapia sedativa" limitata alla 1° settimana di degenza in TI di tutti i pazienti ammessi consecutivamente allo stu-

dio¹. Abbiamo riscontrato grande variabilità nell'utilizzo dei farmaci e mancanza di standardizzazione nella pratica sedativa^{1, 2}.

Le diverse ragioni per cui si inizia una terapia sedativa e le loro variabili combinazioni potrebbero in parte spiegare lo scenario. Inoltre, un ruolo importante potrebbe anche essere giocato dalla mancanza di omogeneità nel case-mix delle diverse TI, così come dalla complessità di trattamento del paziente critico. Infatti, differenti necessità di terapia sedativa sono supposte esistere in pazienti che ricevono HLC rispetto a quelli semplicemente in osservazione.

Con il proposito di evitare importanti bias, i pazienti critici con LOS fino a 2 giorni sono stati esclusi dalle analisi perchè giudicati troppo gravi (deceduti) o troppo poco gravi (dimessi) per essere trattati.

D'altra parte, a differenza della precedente survey che considerava la 1° settimana di degenza in TI di pazienti critici sottoposti sia ad alto che a basso livello di trattamento, ci siamo concentrati solo sulla 1° settimana di degenza in TI positiva per HLC5, indipendentemente dalla sua collocazione rispetto all'ingresso in TI. Nella maggior parte dei casi il LOS critico ha coinciso con i primi giorni di degenza in TI.

Questa scelta ha escluso il 7,4% dei pazienti disponibili (solo basso livello di trattamento), circa il 20% dei giorni (basso livello) di degenza in TI dei pazienti inclusi e i giorni HLC seguenti ai primi 7. Questo dovrebbe avere marcatamente ridotto l'effetto di diluizione dei giorni a basso livello di trattamento (osservazione/monitoraggio) nell'analisi della pratica corrente della sedazione/analgesia nel paziente critico.

Ciascuna TI ha arruolato fino a 10 pazienti consecutivi appartenenti a 2 delle più frequenti categorie diagnostiche nelle TI italiane^{7, 8}. Di conseguenza, il case-mix selezionato è rappresentativo solamente di queste categorie diagnostiche. I pazienti sottoposti a chirurgia addominale sono stati solamente 19 in quanto la grande maggioranza di questi aveva LOS <2 giorni e basso livello di trattamento. Per le stesse ragioni i pazienti cardiologici erano solo 31. Gli altri gruppi erano più numerosi, (da 59 a 73 pazienti per gruppo), (Tabella I).

Prevalenza della terapia sedativa

La pianificazione della "terapia sedativa" durante i giorni consecutivi di LOS critico è stata influenzata dalla diagnosi, come è chiaramente mostrato dalle differenze significative nella sedazione/analgesia e nel trattamento con oppioidi tra i diversi gruppi diagnostici. È opportuno sottolineare che la presenza di un trattamento non significa che quello sia il trattamento clinico appropriato al livello richiesto di sedazione/analgesia.

Nei pazienti politraumatizzati e in quelli con trauma cranico c'è una considerevole prevalenza sia di sedazione che di analgesia.

È alquanto sorprendentemente che, in una fase di trattamento complesso e invasivo con numerosi sti-

moli dolorosi attribuibili alle procedure diagnostiche, terapeutiche e infermieristiche, la prevalenza giornaliera di "terapia sedativa" è attorno al 50% nei pazienti con ALI/ARDS, nei postoperati, nelle patologie cerebrovascolari ed è molto bassa nei pazienti con COPD e nei cardiologici. Questo scenario non è differente da quello a bassa prevalenza rilevato nel case-mix del 1994, nonostante allora fossero considerati anche i giorni a basso livello di trattamento.

Inoltre, l'uso degli oppioidi è stato limitato se consideriamo: a) la presenza di dolore (chirurgia addominale); b) la loro utilità nel controllo del drive respiratorio (ALI/ARDS e COPD); c) la loro possibile utilità nella protezione cerebrale (patologie cerebrovascolari).

Comunque, il trend casuale mostrato dai pazienti postoperati (Figura 1), anche se abbastanza pochi, rafforza la precedente impressione^{1, 2} di un approccio conservativo alla sedazione/analgesia in particolare in questi pazienti.

Tutti i gruppi diagnostici hanno confermato la progressiva ma moderata riduzione della "terapia sedativa" nel tempo¹ nonostante il trattamento ad alta complessità (Figura 1). Dal momento che il periodo di LOS critico studiato rappresenta solamente i pochi giorni in cui sono concentrate le procedure maggiormente invasive e dolorose (solo il 51,5% dei pazienti ha raggiunto il 7° giorno consecutivo ad alto livello di trattamento), un'attenzione maggiore dovrebbe essere prestata al problema, anche perchè questa riduzione della "terapia sedativa" durante il LOS critico si aggiunge al non irrilevante numero di giorni/paziente senza trattamento sedativo (11,7% il 1° giorno nei politraumi, che sono i pazienti più sedati).

I pazienti con scompenso cardiaco hanno mostrato un più rapido svezzamento dal trattamento (un solo giorno), probabilmente per evitare gli effetti collaterali sul sistema cardiovascolare, anche se la terapia sedativa può essere utile in questi pazienti durante la fase critica per controllare il tono adrenergico.

La scelta dei farmaci

L'uso di combinazioni farmacologiche è confermato, anche se in modo differente tra i vari gruppi diagnostici: meno frequente nello scompenso cardiaco, COPD, patologie cerebrovascolari e ALI/ARDS, più frequente (più di 1,5 farmaci per paziente) nella chirurgia addominale, nei politraumi e nei traumi cranici.

Il Propofol è ancora il farmaco più prescritto (55,7% dei giorni/paziente con sedazione), specialmente nelle patologie cerebrovascolari e nell'insufficienza respiratoria acuta (ALI/ARDS e COPD). È largamente preferito durante la fase critica (48-72 ore) all'egualmente indicato midazolam⁴ e più tardivamente al lorazepam, il sedativo di scelta per il trattamento a lungo termine⁴. Il Propofol è utilizzato da solo nel 58,5% dei casi, o in associazione principalmente con oppioidi e (meno) con benzodiazepine, soprattutto midazolam

(Tabella II). Il largo utilizzo di propofol in questi pazienti ad alto livello di trattamento fa presumere la presenza di un tasso trascurabile di effetti collaterali cardiovascolari durante questa fase iniziale, anche se la frequente combinazione con oppioidi e/o midazolam potrebbe aver permesso un'importante riduzione nei dosaggi^{11, 12} e quindi una migliore stabilità emodinamica, una riduzione dell'apporto calorico e del carico di acidi grassi¹³.

Gli oppioidi sono la 2° classe farmacologica utilizzata (46,2% dei giorni/paziente con sedazione) e rappresentano quasi tutti i pochi giorni/paziente con sedazione nei postoperati e i molti giorni/paziente con sedazione nei politraumatizzati, con o senza trauma cranico. Il fentanil è ancora l'oppioido più largamente utilizzato mentre abbiamo registrato una riduzione nell'uso (peraltro improprio nei pazienti critici)⁴ di analgesici con azione agonista-antagonista e di oppioidi a emivita molto breve. Gli oppioidi sono somministrati principalmente con propofol (30,7% dei casi) oppure in monoterapia (28,4%) o con benzodiazepine (26,6%).

Le benzodiazepine sono in assoluto la 3° classe farmacologica utilizzata (34,3% dei giorni/paziente con sedazione), sono i farmaci di gran lunga più utilizzati per sedare l'ansietà nei pazienti cardiologici e la 2° classe utilizzata nell'insufficienza respiratoria acuta (ALI/ARDS e COPD), trauma cranico e chirurgia addominale. La benzodiazepina più prescritta è il midazolam (64,7% delle prescrizioni), non solo nelle prime 48-72 ore come indicato⁴, probabilmente poiché il lorazepam (20% delle prescrizioni) era da poco disponibile in Italia. Anche in questa classe la maggior parte delle prescrizioni riguarda il midazolam come singolo farmaco (42,7%), mentre nella multiterapia le benzodiazepine sono usate soprattutto con gli oppioidi.

È interessante notare come non sembra esserci alcun criterio comune nella scelta tra propofol e benzodiazepine o tra midazolam e lorazepam oppure riguardo all'uso delle combinazioni di sedativi (propofol/midazolam) nelle differenti fasi del decorso clinico. Prevale chiaramente l'utilizzo di un solo sedativo, eventualmente in combinazione con un oppioido. Anche gli oppioidi sono più spesso utilizzati in monoterapia.

I barbiturici sono stati ancora utilizzati nel controllo della pressione intracranica o delle convulsioni; il tasso di pazienti che hanno ricevuto fenobarbital per problematiche cerebrali sembra essere lievemente diminuito¹, lo scarso utilizzo di droperidolo sembrerebbe suggerire un'incidenza molto bassa di delirium nella fase critica.

Questo studio ha analizzato la pratica sedativa in sottogruppi di pazienti con differenti diagnosi così come già fatto nel nostro studio precedente¹. Abbiamo riscontrato una ragionevole prevalenza di sedazione e analgesia nei pazienti con trauma, mentre, nonostante l'alto livello di complessità del trattamento intensivo erogato, la "terapia sedativa" non è

stata così tanto utilizzata in pazienti sottoposti a chirurgia addominale, ALI/ARDS e nei pazienti cardiologici. Permane inoltre un approccio poco standardizzato ⁴ alle differenti fasi della terapia: induzione, fase sedativa a breve e a lungo termine.

Riassunto

Obiettivo. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di fare il punto sulla pratica corrente dell'applicazione della sedazione e analgesia nelle Terapie Intensive Italiane.

Metodi. Disegno: studio di coorte, osservazionale e prospettico sui pazienti ammessi consecutivamente in 5 mesi nel 1999. Si sono valutati i primi 7 giorni consecutivi di alta complessità/livello di cura. Ambienti: 45 terapie intensive generali per adulti. Pazienti: 388 arruolati con a) diagnosi di ammissione di emorragia cerebrale non-traumatica, ictus, insufficienza respiratoria in broncopneumatico cronico (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), acute lung injury/distress syndrome (ALI/ARDS), politrauma, trauma cranico puro, scompenso cardiaco e chirurgia addominale maggiore; b) degenza maggiore di 47 ore; c) alta complessità/livello di cura.

Risultati. Il tipo di sedazione è risultato diverso a seconda della diagnosi. L'assenza di trattamento oscilla tra il 18,8% dei giorni osservati nei politraumatizzati vs il 67,6% dei pazienti con scompenso cardiaco. Il trattamento con oppioidi è andato dal 10,1% delle giornate di trattamento dei cardiopatici al 51,4% dei politraumatizzati. Propofol è stato il farmaco più prescritto seguito dagli oppioidi e dalle benzodiazepine. Propofol è stato il top nelle cerebropatie vascolari, ALI/ARDS e COPD; gli oppioidi nella chirurgia addominale e in entrambi i traumi; le benzodiazepine nei cardiopatici. Il numero medio di prescrizioni farmacologiche giornaliere è risultato 1,5 oscillanti tra 1,2 dei COPD e 1,7 nei cranici.

Conclusioni. La diagnosi influenza il pattern di sedazione-analgesia attuato durante la fase di alta complessità/livello di cura. Il trattamento sedativo è ben presente nei traumi mentre non lo è altrettanto nell'ALI/ARDS, nei postoperati, nei cerebrovascolari, COPD e cardiaci. L'utilizzo di oppioidi è preminente nei postoperati. Questo studio suggerisce un approccio ancora non standardizzato all'approccio alla sedazione-analgesia nelle differenti fasi del trattamento: induzione, trattamento di breve e lungo termine.

Parole chiave: Sedazione - Analgesia - Studio di coorte - Livello di cura - Terapia intensiva.