Sedacija i analgezija u intenzivnoj medicini

Matošin, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:055044

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Matošin

Sedacija i analgezija u intenzivnoj medicini

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, pod vodstvom prof.dr.sc. Dinka Tonkovića, dr.med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis i pojašnjenja kratica korištenih u radu

α_2-adrenergični receptori – alfa2-adrenergični receptori, receptori široko rasprostranjeni u perifernom i središnjem živčanom sustavom

AnaConDa® – uređaj za očuvanje anestezije (eng. *Anesthesia Conserving Device*)

ACEi – Inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*)

ASA – Američko društvo anesteziologa (eng. *American society of anesthesiologists*)

ATICE – skala za procjenu adaptacije na okoliš jedinice intenzivnog liječenja (eng. *Adaptation to Intensive Care Environment*)

BPS – bihevioralna skala za procjenu boli (eng. *Behavioural Pain Scale*)

CO_2 – ugljični dioksid, ugljični(II) oksid

COX1, COX2 – enzim ciklooksigenaza 1 i 2 (eng. *Cyclooxygenase enzymes*)

CRP – C-reaktivni protein, jedan od pokazatelja upalnog procesa (eng. *C-reactive protein*)

EEG – elektroencefalogram

FDA – Agencija za hranu i lijekove u SAD-u (eng. *Food and Drug Administration*)

GABA – gama aminobutirična kiselina (eng. *Gamma-aminobutyric acid*)

IASP – Internacionalno društvo za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain*)

ICU – jedinica intenzivnog liječenja (eng. *Intensive Care Unit*)

IL-6 – interleukin 6, jedan od moderatora upale kojeg izlučuju leukociti

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

MAAS – Skala za procjenu motoričke aktivnosti (eng. *Motor Activity Assessment Scale*)

MSAT – Skala za procjenu dubine sedacije (eng. *Minnesota Sedation Assessment Tool*)

NMDA receptor – N-metil-D-aspartatni receptor za glutamat (eng. *N-methyl-D-aspartate receptor*)

NSAR – Nesteroidni antireumatici (eng. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

ORL1 receptor – receptor nalik na opioidne receptore (eng. *Opioid Receptor Like 1*)

PTSP – postraumatski stresni poremećaj

QT interval – vrijeme između početka Q vala i kraja T vala u elektrokardiogramu

RASS – skala za procjenu dubine sedacije (eng*. Richmond Agitation-Sedation Scale*)

REM – brzo pokretanje očiju (eng. *Rapid Eye Movement*)

RSS – Ramsay skala za procjenu sedacije (eng. *Ramsay sedation scale*)

SAS – Skala za procjenu sedacije i agitacije (eng. *Sedation Agitation Scale*)

TCA – Triciklički antidepresivi (eng. *Tricyclic antidepressants*)

TNF – faktor tumorske nekroze (eng. *Tumor necrosis factor*)

VAS – vizualna analogna skala (eng. *Visual analog scale*)

Sadržaj

Sažetak i

Summary ii

1. Uvod 1
2. Sedacija 2
   2.1. Klasifikacija sedativa 3
      2.1.1. Benzodiazepini 3
      2.1.2. Intravenski anestetici 4
         2.1.2.1. Propofol 4
         2.1.2.2. Ketamin 5
         2.1.2.3. Tiopental 5
         2.1.2.4. Etomidat 6
      2.1.3. Agonisti α receptora 6
         2.1.3.1. Deksmedetomidin 7
         2.1.3.2. Klonidin 9
      2.1.4. Opioidi 9
      2.1.5. Antipsihotici 9
         2.1.5.1. Halperidol 10
         2.1.5.2. Klorpromazin 10
   2.2. Metode procjene sedacije u jedinici intenzivnog liječenja 10
      2.2.1. Objektivne metode procjene dubine sedacije 11
         2.2.1.1. Elektroencefalografija, elektromiografija 11
         2.2.1.2. Slušni evocirani potencijali 12
         2.2.1.3. Mjerenje koncentracije lijeka u plazmi 12
         2.2.1.4. *Actigraphy* 12
         2.2.1.5. Kontraktilitet donjeg dijela jednjaka 13
      2.2.2. Skale za procjenu dubine sedacije 13
   2.3. Upotreba AnaConDa® uređaja u jedinici intenzivnog liječenja 15
   2.4. Poremećaj spavanja u jedinici intenzivnog liječenja 16

3. Analgezija 18
3.1. Klasifikacija analgetika 19
3.1.1. Opioidi 19
3.1.2. Neopioidni analgetici 22
3.1.2.1. Nesteroidni antireumatici 22
3.1.2.2. Paracetamol 23
3.1.3. Adjuvantni lijekovi 23
3.1.3.1. Triciklički antidepresivi 23
3.1.3.2. Gabapentinoidi 24
3.2. Procjena boli u jedinici intenzivnog liječenja 24
3.2.1. Skale za procjenu boli kod pacijenata koji mogu komunicirati 25
3.2.1.1. Vizualna analogna skala 25
3.2.1.2. Brojčana skala za procjenu boli 25
3.2.1.3. Verbalna skala za procjenu boli 25
3.2.2. Skale za procjenu boli kod pacijenata koji ne mogu komunicirati 25
3.2.2.1. Bihevioralna skala za procjenu boli 25
3.2.2.2. Skala za procjenu boli u JIL-u..... 26
3.2.2.3. Neverbalna skala za procjenu boli 26
4. Zaključak 27
Zahvale 28
Literatura 29
Životopis 35

Sažetak

Sedacija i analgezija u intenzivnoj medicini

Lucija Matošin

Sedacija i analgezija su iznimno bitne u jedinici intenzivnog liječenja. Učinkovita analgezija i sedacija ne uključuje samo fizičko, već i psihološko stanje pacijenta. U sedaciji pacijenta, osim već tradicionalnih sedirajućih sredstava, zadnjih nekoliko godina u Europi novost je kratko sedirajući deksamedetomidin koji ima mnoge prednosti nad starijim sedirajućim sredstvima poput kooperativne sedacije, oponašanja sna, smanjenje respiratorne depresije i sindroma ustezanja. Pristup boli u jedinici intenzivnog liječenja može biti zahtjevan i izazovan, upravo zbog činjenice da mnogi pacijenti bilo zbog sedacije, smanjenja svjesnosti ili nekog drugog razloga ne mogu verbalno i potpuno pružiti informaciju o postojanju i vrsti boli. Bol je subjektivno iskustvo i kod pacijenta koji se žali na bol uvijek je najbitniji indikator za djelovanje i primjenu analgetika. Kod ventiliranih, sediranih ili pacijenata sa smanjenom razinom svijesti, nemogućnost komunikacije ne smije spriječiti propisivanje i davanje analgetika iako se možda čini da pacijent nije u bolnom stanju. Zbog toga su razvijene skale za procjenu boli poput vizualne analogne skale, bihevioralne skale, numeričke skala i mnoge druge. Ponašanje vezano uz bol i psihološki indikatori nisu specifični isključivo za bol, no njihova prisutnost treba biti rutinski dokumentirana, pogotovo u onih koji su u nemogućnosti komuniciranja.

Ključne riječi: sedacija, analgezija, jedinica intenzivnog liječenja, deksmedetomidin, skale za procjenu

Summary

Sedation and analgesia in Intensive care medicine

Lucija Matošin

Sedation and analgesia are recognized as important areas of critical care practice. Effective analgesia and sedation involve caring for both the physical and psychological comfort of critically ill patients. In sedation, except older traditional sedatives, last few years in Europe, there is a new short-term sedative called Dexmedetomidine which has many advantages like cooperative sedation, mimicry of sleep, decreasing of respiratory depression and withdrawal syndrome. The assessment of acute pain in the ICU can be challenging. Unfortunately, many ICU patients cannot provide full or even partial information regarding their pain. Pain is a subjective experience, and in the absence of a clear reason to doubt them, a patient's reporting of his or her pain is the single most reliable indicator of pain and must be considered the standard to guide analgesic therapy. However, the inability of ventilated, sedated ICU patients to report pain should not preclude its assessment and management. A number of scales and assessment tools for the evaluation of pain in ICU patients have been developed, such as the visual analog scale, the numeric rating scale, behavioral pain scale, and critical care pain observation scale. Whilst pain-related behaviors and physiological indicators of pain are neither sensitive nor specific to pain, their presence should be routinely documented, especially in those unable to communicate normally.

Keywords: sedation, analgesia, intensive care unit, dexmedetomidine, assessment scales

1. Uvod

Cilj u jedinici intenzivnog liječenja je pacijentova udobnost. Hospitalizacija na odjelu intenzivne njege izlaže pacijenta boli i seriji stresnih događaja, koji međusobno čine zatvoreni krug. Bol uzrokuje stres i nemir, stimulira odgovor simpatikusa povećavajući endogeno izlučivanje katekolamina što dovodi do arterijske vazokonstrikcije, pogoršavajući perfuziju tkiva i reducirajući tkivnu saturaciju kisikom te izazivaju hiperkataboličko stanje, lipolizu, hiperglikemiju. Sve navedeno povećava rizik od infekcija, smanjuje suradljivost pacijenta, produljuje boravak na odjelu intenzivne, smanjuje šansu punog oporavka te čak može ostaviti trajne posljedice na pacijenta poput psihoze ili posttraumatskog stres sindroma, stoga je nužna primjena sedativa i analgetika.

Glavne indikacije za primjenu sedativa i analgetika su uklanjanje anksioznosti i boli, smanjenje agitacije, promoviranje amnezije, sinkronizacija sa mehaničkim ventilatorom, izbjegavanje gubitka katetera i endotrahealnih cijevi i reduciranje staničnog metabolizma. Adekvatna sedacija i analgezija moraju postići toleranciju pacijenta na mnogobrojnu opremu i zahvate u jedinici intenzivnog liječenja bez prekomjerne i prolongirane sedacije jer zahvati kod nekih pacijenata mogu izazvati veliki stres s fatalnim ishodom. Pretjerana sedacija smanjuje aktivnost i ima negativne posljedice na muskuloskeletalni sustav, dugoročno uzrokujući atrofiju. Također, može doći do akumulacije lijeka, interakcije s drugim lijekovima te prolongiranog djelovanja.

Značajke lijekova iz skupine sedativa i analgetika međusobno koreliraju te se klasifikacija dijelom i poklapa, što znači da često s jednim lijekom može se pokriti više stanja i simptoma. No ponekad pokušaj liječenja boli sedativima može završiti dubokom sedacijom, te obrnuto – tretiranje agitacije analgeticima može zahtijevati ogromne doze da se postigne slab efekt sedacije. Upravo zbog navedenih razloga potrebno je dobro poznavanje lijekova i njihovih svojstva te prepoznati u pacijenta potrebu da se isti upotrebe (1,2,3,4).

2. Sedacija

Sedacija označava deprivaciju svjesnosti okoline i smanjenje odgovora na vanjske stimuluse te je dio svakodnevne i standardne terapije u jedinici intenzivnog liječenja. Sedaciju treba razlikovati od opće anestezije te se ta dva pojma često opisuju kao različiti dijelovi istog spektra učinka sedativa. Na početku spektra je anksioliza dok je na kraju spektra opća anestezija. Sedacijom se smatraju svi dijelovi spektra između ta dva pojma (5). Spektar sedacije, odnosno dubina sedacije po smjernicama Američkog društva anesteziologa je sljedeća (6):

a. Minimalna sedacija – ekvivalent je anksiolizi s minimalnim učinkom na osjete, dišni put, ventilaciju, kardiovaskularni sustav
b. Umjerena sedacija – depresija svijesti u kojoj pacijent može odgovoriti na vanjske taktilne ili verbalne stimulanse. Dišni refleksi, spontana ventilacija i kardiovaskularna funkcija su očuvani
c. Duboka sedacija – depresija svijesti u kojoj pacijent ne može biti pobuđen, ali odgovara na ponavljane i bolne podražaje. Kardiovaskularna funkcija je očuvana, dok je ventilacija nedovoljna i spontano disanje je često odsutno te je potrebna intervencija
d. Opća anestezija – stanje bez svijesti u kojem živčani sustav ne odgovara ni na jedan podražaj te se potpuno gube refleksi disanja i stoga je potrebna potpora disanju. Kardiovaskularna funkcija može biti nedovoljna

Dubina sedacije koju želimo postići kod pacijenta primarno ovisi o akutnom stanju te potrebnim terapijskim postupcima. Ciljana dubina sedacije bi trebala biti unaprijed dogovorena i na novo evaluirana svakodnevno jer zbog otežane i onemogućene komunikacije može doći do ekscesivne i odužene sedacije što generalno povećava mortalitet i morbiditet. Zbog širokog raspona djelovanja, sedativi se moraju titrirati da bi se izbjegla pretjerana sedacija koja rezultira produženim ostankom na odjelu te se titriranjem istovremeno izbjegavaju brojne nuspojave sedativa koje se kod različitih stanja drugačije prezentiraju te mogu imati neočekivani tijek. Zbog prekomjerne sedacije

pacijenti duže ostaju mehanički ventilirani i pod rizikom su da razviju bolničku pneumoniju te JIL stečenu slabost. Uz titraciju nužno je i učestalo provjeravanje ili dnevno prekidanje sedativa kako bi se spriječile komplikacije dugotrajne sedacije.

Uz sedaciju kao glavno obilježje, sedativi mogu imati neke druge pozitivne efekte poput amnezije i analgezije, no ne daje svaki sedativ sva tri učinka te ih je često potrebno kombinirati da bi dobili zadovoljavajuće rezultate (7,8,11).

2.1. Klasifikacija sedativa

Postoji širok raspon sedativa koji se međusobno razlikuju po farmakološkim svojstvima te zbog toga izbor i dozu sedativa treba prilagoditi individualno pacijentu te također treba imati na umu različitu interakciju sedativa s ostalim lijekovima koje pacijent prima. Idealni sedativ ima brzo djelovanje, minimalno nakupljanje u tkivu i ima mali rizik za razvoj delirija. U jedinici intenzivne njege trenutno su najkorišteniji sedativi benzodiazepini, propofol te najnoviji deksmedetomidin, no treba imati na umu i lijekove iz drugih skupina koji mogu imati sedativni učinak (1).

2.1.1. Benzodiazepini

Benzodiazepini spadaju u skupinu psihoaktivnih lijekova koji djeluju na $GABA_A$ receptore u mozgu. Aktivacijom $GABA_A$ receptora dolazi do selektivnog prolaska klora u stanicu te povećavanja potencijala mirovanja što otežava pobuđenje živčane stanice (15). Najpoznatiji predstavnici ove skupine su midazolam, diazepam i lorazepam čija se svojstva međusobno razlikuju po početku i duljini djelovanja te načinu primjene. Midazolam je najlipofilniji od navedenih stoga brže prolazi krvno-moždanu barijeru te se brzo vide učinci te ga to svojstvo čini najupotrebljavanijim u JIL-u, ali to svojstvo i dovodi do pojačanog nakupljanja u masnom tkivu što čini ekskreciju lijeka otežanom.

Poremećena funkcija jetre i bubrega odgađa izlučivanje benzodiazepina što produžava njihovo djelovanje koje može dovesti do respiratorne depresije. Respiratorna depresija se javlja kod benzodiazepina zbog pomicanja granica odgovora na CO_2 te zbog nakupljanja dolazi do hiperkapnije (13,14). U randomiziranoj studiji (22) uspoređivani su

sedativi iz benzodiazepinske skupine sa deksmedetomidinom kod pacijenata sa sepsom te je pokazano da pacijenti koji su primali benzodiazepine imaju veći rizik za razvoj delirija, više dana provedu na mehaničkoj ventilaciji te imaju povećani mortalitet. Druge studije su također pokazale da u usporedbi s propofolom i deksmedetomidinom, benzodiazepini povećavaju šansu za smrtonosni ishod, delirij, pretjeranu sedaciju, odgođenu ekstubaciju, i produljuju vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog liječenja te manje kompromitiraju kardiovaskularni sustav nego navedeni lijekovi.

Optimalna sedacija u JIL-u benzodiazepinima često zahtjeva dodatnu terapiju s drugim sedativima poput halperidola, deksmedetomidina i drugih kako bi se smanjile nuspojave benzodiazepina. Također, kombinacijom sedativa dolazi do redukcije troška. Flumazenil, specifični antagonist benzodiazepina, može se koristiti u terapijske i dijagnostičke svrhe prekidanja djelovanja benzodiazepina. Kao kod većine sedativa i kod benzodiazpina se preporučuje titracija doza za povećanje efikasnosti te smanjenja nuspojava (1).

2.1.2. Intravenski anestetici

Mehanizam djelovanja intravenskih anestetika je još uvijek nepoznat, ali većina intravenskih anestetika ostvaruje svoje djelovanje preko $GABA_A$ receptora povećavajući utok klora u neurone, rezultirajući inhibicijom aktivnosti neurona. Imaju široki spektar djelovanja, ne samo u središnjem živčanom sustavu, nego i u mnogim dugim sustavima (23).

2.1.2.1. Propofol

Propofol, poput benzodiazepina, modulira neurotransmiter GABA, no točan mehanizam djelovanja još nije poznat. Djelovanje propofola se očituje sedacijom, hipnozom i amnezijom. Nastupa i prekid djelovanja propofola je puno brže nego kod benzodiazepina. Osim bržeg djelovanja i prekida djelovanja, pacijenti nakon primanja propofola su kraće ovisni o mehaničkoj ventilaciji te je brži oporavak mentalnog stanja.

Propofol se daje u obliku lipidne emulzije za injekciju ili infuziju pa stoga treba pripaziti na kalorijsku vrijednost (1.1 kcal/mL) koju pacijent prima prilikom infuzije te na moguću hipertrigliceridemiju. Najčešća nuspojava propofola je hipotenzija zbog smanjenja tonusa glatkog mišićja u krvnim žilama pa stoga treba izbjegavati davanje propofola pacijentima s hipovolemijom i hipotenzijom. Druge nuspojave su hepatomegalija, zatajenje bubrega, hiperlipidemija, srčana aritmija i EKG tipa brugade. Prilikom produžene infuzije propofola moguća je pojava tkz. „sindroma infuzije propofola“ karakteriziranog bradikardijom, zatajenjem srca, rabdomiolizom, hiperkalemijom te metaboličkom acidozom zbog čega se preporučuje održavanje doza u rasponu od 4 do 15 mg/kg/sat (1,8,24).

2.1.2.2. Ketamin

Ketamin je derivat fenciklidina koji antagonizira neurotransmitor glutamat na NMDA receptorima. Izaziva stanje zvano disocijativna anestezija u kojem dolazi do disocijacije kore velikog mozga i limbičkog sustava stoga pacijent ne percipira okolinu. Kod pacijenata još izaziva amneziju i analgeziju. Unatoč navedenim karakteristikama, ketamin nije često u uporabi kao sedativ zbog stimulacije simpatičkog živčanog sustava koja može rezultirati tahidisritmijama te povećanom cerebralnom potrošnjom kisika. Ne suprimira respiraciju, osim ako nije dan prebrzo intravenski unutar jedne minute. Halucinacije, koje se u pacijenata mogu očitovati kao vividni snovi, delirij, mučnina i povraćanje zbog povećanog intrakranijskog tlaka često prate uporabu ketamina. U literaturi se navodi njegova moguća uloga u liječenju astmatskog statusa zbog bronhodilatirajućeg djelovanja (8,22,26).

2.1.2.3. Tiopental

Tiopental spada u skupinu barbiturata te se danas u JIL-u koristi jedino kao kontinuirana infuzija u liječenju refraktornog epileptičnog statusa. Inducira sedaciju, no ne djeluje na percepciju i osjet boli. Metabolizam tiopentala je skoro jednak nuli jer saturira enzime jetre. Akumulacija u organizmu može rezultirati miokardijalnom depresijom i imunosupresijom (8).

2.1.2.4. Etomidat

Iako ima najbolji hemodinamički profil od svih sedativnih lijekova, etomidat se ne daje na odjelu intenzivne njege jer inhibira enzim 11β-hidroksilazu koji se nalazi u adrenokortikalnoj žlijezdi te dolazi do supresije njene funkcije (8).

2.1.3. Agonisti α receptora

Agonisti α_2-adrenergičnih receptora se koriste već mnogo desetljeća u liječenju hipertenzije, poremećaja pažnje, bolnih stanja, paničnog poremećaja, nuspojave opioida i benzodiazepina te u liječenju ovisnosti o cigaretama i alkoholu. Unazad petnaestak godina počinju se upotrebljavati kao sedativna sredstva u jedinici intenzivnog liječenja. α_2-adrenergični receptori se nalaze u središnjem živčanom sustavu kao postsinaptički receptori u locusu coeruleusu koji su odgovorni za sedativni učinak, i u stražnjem rogu kralježničke moždine, koji su odgovorni za analgetički učinak lijekova iz ove skupine. α_2-adrenergični receptori nalaze se i izvan središnjeg živčanog sustava te je takav smještaj receptora odgovoran za nuspojave ove skupine lijekova. Stimulirajući presinaptičke α_2-adrenergične završetke, koji su dio perifernog živčanog sustava, vrši se inhibicijski mehanizam povratka noradrenalina te dobivamo kliničku sliku djelovanja parasimpatikusa (16,17). Najbitniji učinak na periferiji živčanog sustava je na glatkoj muskulaturi krvnih žila te je stimulacijom tih receptora vidljiv učinak kontrakcije krvnih žila (učinak je prisutan ako se stimulira lokalno, brzom intravenskom injekcijom ili oralno u velikim dozama). Često centralni učinak inhibicije simpatikusa nadjačava periferni učinak pa je rezultat vazodilatacija. U ovu skupinu spadaju klonidin te najnoviji sedativ deksmedetomidin, a razlikuju se prvenstveno u potentnosti prema α_2 receptorima (deksmedetomidin je 8x potentniji) i vremenu eliminacije iz tijela.

2.1.3.1. Deksmedetomidin

Deksmedetomidin je kratkodjelujući sedativ odobren 1999. godine od Američke agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*), no u Europi je dostupan tek od 2011. godine. Poznat je na američkom tržištu pod imenom Precedex, dok se u Hrvatskoj nalazi pod imenom Dexor te Deksmedetomidin Pliva. To je visokoselektivan agonist α_2-agonist adrenergičkih receptora pa aktivirajući te receptore inducira sedaciju sličnu snu te izaziva analgeziju i anksiolizu. Deksmedetomidin je podjednako učinkovit kao i standardni sedativi u postizanju i održavanju dubine sedacije (21).

Deksmedetomidin je lipofilan, što mu omogućava lako prolaženje krvno-moždane barijere. Lijek se može primijeniti i drugim putevima osim intravenskog puta, no onda i bioraspoloživost opada. Drugi načini primjene su preko bukalne sluznice s bioraspoloživošću od 82%, nazalno 65% te oralno samo 16% (26). Lijek se u plazmi, čak 94% ukupne koncentracije lijeka, nalazi vezan za proteine plazme, većinom albumine. Metabolizira se u jetri putem citokroma P-450 nakon konjugacije s glukuronskom kiselinom, a izlučuje se 95% urinom te 4% fecesom u formi metabolita, stoga je potreban oprez kod pacijenata s bolestima i oštećenjima jetre i bubrega. Poluvijek eliminacije je 2 sata što je bitno kraće od klonidina, sedativa iz iste skupine.

Bitno svojstvo deksmedetomidina, što ga razlikuje od ostalih lijekova iz skupine sedativa, je pojam kooperativne sedacije. Taj pojam označava udobnost pacijenta u smislu minimaliziranja boli, anksioznosti i agitacije uz mogućnost brzog buđenja bez prekomjerne sedacije. Deksmedetomidin se također preporuča za korištenje u trenucima odvikavanja od ventilacijske terapije jer ne izaziva respiratornu depresiju i djeluje kao analgetik. Ublažava odgovor na stres što pomaže prilikom operacije i anestezije te također izaziva amneziju. Nuspojave lijeka su uglavnom hemodinamske: hipotenzija (najčešća nuspojava, 56% slučajeva), bradikardija (42%) i hipertenzija (28%), što je izazvano distribucijom adrenergičnih alfa$_2$ receptora koji se, osim u središnjem živčanom sustavu, nalaze i na periferiji. Navedene nuspojave poput bradikardije i hipotenzije izravno ovise o dozi te ih je moguće predvidjeti i izbjeći pravilnim doziranjem. Ostale nuspojave su visoka temperatura, povraćanje, mučnina, agitacija, hipoglikemija, suha usta, bolovi u prsištu, ishemija miokarda i poremećaji ritma poput fibrilacije atrija ili sinus

tahikardije. U rijetkim slučajevima (0.1 do 1%) mogu se javiti atrioventrikularni blok tip I i smanjeni udarni volumen (18).

Preporučeno doziranje je 0,7 mikrograma/kg/h te se treba postupno prilagođavati pacijentu unutar raspona od 0,2 do 1,4 mikrograma/kg/h kako bi se postigla željena razina sedacije. Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 1,4 mikrograma/kg/h (19, 20). Treba smanjiti dozu kod pacijenata starijih od 65 godina te pacijenata s reduciranom funkcijom jetre. Za bolesnike kod kojih se ne postigne odgovarajuća razina sedacije maksimalnom dozom lijeka, treba primijeniti drugo sredstvo za sedaciju ili kombinirati s drugim sredstvom. Neki izvori (19) ne preporučuju upotrebu deksmedetomidina dulju od 7 do 14 dana jer njegovim djelovanjem na receptore dolazi do povećanja broja ciljanih receptora (u engleskoj literaturi „*supersenziting*“ i „*upregulation*“) što povećava zahtjeve za lijekom i drugim endogenim supstancama s istim učinkom te nakon prestanka uzimanja lijeka dolazi do apstinencijskog sindroma.

U usporedbi sa standardnim sedativima, deksmedetomidin je pacijentima skratio vrijeme koje provode na mehanički potpomognutoj ventilaciji za 20%, a boravak u jedinici intenzivne njege za 14.3% (12). Kontraindiciran je u trudnoći (FDA kategorija rizika C), no spominje se moguća upotreba u kasnoj trudnoći te prilikom poroda. U jedinici intenzivnog liječenja deksmedetomidin je upravo zbog kooperativne sedacije, odsutnosti respiratorne depresije i delirija u kratkom vremenskom razdoblju postao popularan, no i zbog mnogih drugih prednosti poput simpatolize, kardioprotekcije te redukcije tremora mišića, što pomaže smanjenju drhtavice. Još jedna prednost deksmedetomidina je mimikrija sna, odnosno oponašanje non-REM faze sna, svojstvo koje drugi sedativi nemaju. Osim u JIL-u i preoperativnoj medikaciji, gdje je među rijetkim i trenutno odobrena uporaba, spominje se i moguća uporaba deksmedetomidina u određenim stanjima kao u pulmonalnoj hipertenziji i liječenju tetanusa, no i u drugim područjima medicine poput kardiologije, neurologije, opstetricije, pedijatrije, otorinolaringologije, ali to trenutno još nije dovoljno istraženo.

2.1.3.2. Klonidin

Klonidin je agonist α_2 adrenergičkih receptora koji se sve više upotrebljava kao sedativ kod pacijenata sa spontanim disanjem i mehaničkom ventilacijom te ima posebnu primjenu kod pacijenata koji pokazuju simptome ustezanja nakon uporabe opioida ili benzodiazepina. Može se primijeniti kao bolus doza ili kontinuirana infuzija. Klonidin stimulira α_2-adrenergične receptore u lateralnoj retikularnoj jezgri produljene moždine smanjujući utjecaj simpatikusa, rezultirajući dubokom sedacijom s analgezijom bez respiratorne depresije. Osim djelovanja u središnjem živčanom sustavu, poput deksmedetomidina, ima utjecaj na periferne receptore uzrokujući znatne hemodinamske promjene. To uključuje inicijalni porast arterijskog tlaka s kasnijim značajnim padom tlaka. Bradikardija se javlja zbog redukcije tonusa simpatičkog sustava te porastom parasimpatičkog tonusa. Nakon naglog prekida terapije, javlja se hipertenzivna kriza zbog prejakog djelovanja simpatikusa. Poluvrijeme eliminacije klonidina je 8 i pol sati gdje je 50% eliminacije ovisno o jetri, a ostatak se izlučuje urinom, stoga kod pacijenta sa zatajenjem jetre i/ili bubrega treba biti naročito oprezan.

2.1.4. Opioidi

Opioidi omogućuju pacijentu analgeziju, anesteziju te anksiolizu. Zbog analgezije, koja je glavno obilježje ove skupine, o opioidima je više rečeno u dijelu rada pod nazivom „Analgezija“.

2.1.5. Antipsihotici

Iako se prvenstveno koriste za liječenje psihoze, shizofrenije i bipolarnog poremećaja, antipsihotici imaju širok spektar djelovanja, tako se između ostalog koriste u liječenju delirija, postoperativne psihoze i sedacije. Najčešće korišteni antipsihotik je haloperidol, no kad je u pitanju sedacija, i on, zbog mnogobrojnih nuspojava, gubi prednost nad drugim sedativima (25).

2.1.5.1. Haloperidol

Haloperidol je lijek koji spada u skupinu tipičnih antipsihotika. Haloperidol blokira D2 dopaminergičke receptore što dovodi do stanja neurolepsije. Stanje neurolepsije je karakterizirano smanjenjem motoričke aktivnosti, anksiolizom te ravnodušnošću prema vanjskim podražajima s izazivanjem gotovo nikakve respiratorne depresije. Haloperidol je koristan u tretiranju postoperativne psihoze, pogotovo delirija, što je njegova glavna upotreba u JIL-u. Neželjeni učinci uključuju ekstrapiramidalne simptome i hipotenziju zbog blokade perifernih α1-receptora. Također se mogu javiti ozbiljne nuspojave poput tahikardne diskinezije, poremećaj muskuloskeletnog sustava te neuroleptični maligni sindrom koji se očituje visokom vrućicom, konfuzijom, varijabilnim krvnim tlakom, rigidnošću, a može završiti smrću zbog zatajenja bubrega i aritmije. Kod terapije haloperidolom se preporuča monitoriranje kardiovaskularne funkcije jer može uzrokovati Q-T prolongaciju, povećavajući incidenciju aritmija. Aplicira se intramuskularno ili intravenski, a eliminira se preko jetrenih enzima (33).

2.1.5.2. Klorpromazin

Klorpromazin i halperidol imaju slične učinke i mehanizam djelovanja, no klorpromazin antagonizira i efekte na muskarinskim, noradrenergičkim (α_1 i α_2), histaminskim (H_1) i serotoninskim (5-HT) receptorima te inhibira povratni unos noradrenalina kod simpatičkih živaca. Zbog navedenog, klorpromazin ima puno šire djelovanje te veću paletu mogućih nuspojava. Učinak sedacije je manji nego kod halperidola te je incidencija respiratorne depresije povećana zbog čega se ne upotrebljava u JIL-u.

2.2. Metode procjene sedacije u jedinici intenzivnog liječenja

Više od 70% pacijenata u JIL-u iskuse anksioznost i agitaciju, nažalost, brojka je i veća kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji te upravo zbog ovih činjenica trebaju primati neki oblik sedacije. Pretjerana sedacija povećava morbiditet i mortalitet, dok nedovoljna

sedacija produljuje patnju bolesnika pa pacijenti proživljavaju stres koji se očituje povećanom aktivnošću simpatikusa (tahikardija, hipertenzija, itd.). Većina kliničara se slaže da je postizanje adekvatne sedacije drugačije kod svakog pojedinog pacijenta i smatraju da je svakom pacijentu potreban individualni pristup (32).

2.2.1. Objektivne metode za procjenu dubine sedacije

Postizanje i održavanje odgovarajuće ravnoteže sedacije i analgezije nije jednostavno te je predloženo nekoliko objektivnih metoda monitoriranja dubine sedacije. Nažalost, ni jedna od navedenih metoda nema zadovoljavajuće rezultate ili se još nalaze u fazama istraživanja. Elektroencefalografija, elektromiografija te evocirani slušni potencijali su metode koje imaju ulogu kod pacijenata kojima je potrebna duboka sedacija ili neuromuskularni blokatori, s obzirom na to da se subjektivne skale za procjenu dubine sedacije u tim slučajevima ne mogu koristiti (5).

2.2.1.1. Elektroencefalografija, elektromiografija

Kontinuitet od stanja budnosti do spavanja uključuje progresivno opadanje α te povećavanje β, θ te δ valova. Interpretacija elektroencefalograma zahtjeva prepoznavanje uzoraka te je podložno promjenama pod utjecajem raznih lijekova. Monitor bispektralnog indeksa je četverokanalni EEG monitor, koji generira jedan broj koji korelira s dubinom svijesti. Prvenstveno je razvijen za procjenu dubine tijekom opće anestezije. Korelacija između BIS-a i validirane JIL skale za procjenu dubine sedacije je slaba zbog velike BIS varijabilnosti te interferencije elektromiografije. Temeljeno na analizi nepravilnosti EEG signala, monitor entropije uključuje i EMG signal, koji može pružiti korisne informacije za procjenu reakcije pacijenta na vanjski, bolni podražaj. Vrijednosti vjerojatnosti predviđanja ovog monitora su usporedive s BIS monitorom u razlikovanju svijesti i besvijesti, bez uzimanja u obzir informacije o procijeni sedacije.

2.2.1.2. Slušni evocirani potencijali

Slušni evocirani potencijali su elektrofiziološki odgovori živčanog sustava na senzornu stimulaciju evociranu pomoću slušalica. Snima se EEG te se iščitava uzorak nakon svakog podražaja.

2.2.1.3. Mjerenje koncentracije lijeka u plazmi

Monitoriranje vrijednosti lijeka u krvi je korisno kada je korelacija između plazmatske koncentracije i farmakološkog efekta dobro utvrđena. Međutim, pacijenti u kritičnom stanju mogu biti pogođeni renalnim i hepatičnim zatajenjem što može pogoršati njihovu sposobnost izlučivanja lijekova. Hipoksija, medijatori upale i abnormalna prehrana doprinose enzimskoj disfunkciji i nemogućnosti izlučivanja lijekova. JIL pacijenti mogu se prezentirati multiorganskim zatajenjem što utječe na odgovor na lijek te njegov daljnji metabolizam stoga ova metoda nije preporučljiva u monitoriranju dubine sedacije.

2.2.1.4. *Actigraphy*

Aktigrafija omogućava kontinuirano mjerenje pokreta tijela te je inicijalno osmišljena da mjeri cikluse spavanja i budnosti. Ovaj mali elektronički uređaj sadržava brzinomjer koji kontinuirano mjeri i bilježi minimalne pokrete te sumira prikupljene podatke u brojčanom obliku. Stavljanjem uređaja na ručni zglob pacijenta pruža korisna, ali nespecifična zapažanja; iako ne diskriminira manjak analgetika i sedativa od drugih akutnih neuroloških zbivanja, preliminarna zapažanja sugeriraju da mjerenje pokreta može omogućiti vremensku indikaciju akutnih zbivanja u neurološkom statusu, motoričku agitaciju ili hipoaktivno ponašanje te bi moglo prevenirati insuficijentnu ili ekscesivnu uporabu sedativa. Ova metoda je relativno nova u kontekstu mjerenja dubine sedacije te se trenutno nalazi u fazama istraživanja.

2.2.1.5. Kontraktilitet donjeg dijela jednjaka

Smanjena kontraktilnost donjeg dijela ezofagusa vezana je uz stres te se povećava frekvencija kontrakcije smanjenjem doze anestetika. Produbljivanje anestezije rezultira progresivnom supresijom kontraktiliteta. Mnogi lijekovi djeluju na kontraktilitet donjeg dijela jednjaka, poput sedativa i neuromuskularnih blokatora.

2.2.2. Skale za procjenu dubine sedacije

Idealna skala za procjenu sadržava minimalni broj subjektivnih čimbenika koje ovise o promatraču, jednostavna je, pouzdana i osjetljiva. Postoje brojne ljestvice za procjenu sedacije poput (44):

I. *Ramsay sedation scale* (RSS, 1974)
II. *Sedation Agitation Scale* (SAS)
III. *Motor Activity Assessment Scale* (MAAS; 1999.g.)
IV. *Vancouver Interactive and Calmness Scale* (2000.g.)
V. *Adaptation to Intensive Care Environment* (ATICE; 2003.)
VI. *Minnesota Sedation Assessment Tool* (MSAT; 2004.)
VII. *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)

Najstarija od navedenih skala je *Ramsay sedation scale* te iako je mnogi još koriste, danas se smatra opsolentnom metodom procjene. Smatra se izrazito subjektivnom te da mjeri razinu svijesti, a ne dubinu sedacije pa ne uzima u obzir agitaciju. ATICE skala se sastoji od 5 kategorija – svjesnost i razumijevanje, smirenost, sinkronizacija s ventilatorom te relaksacija lica. MSAT evaluira dubinu svjesnosti pacijenta koji su na mehaničkoj ventilaciji. Mjeri podražljivost, spontanu muskularnu aktivnost i ukupnu kvalitetu sedacije. *Vancouver Interaction and Calmness Scale* kvantificira smirenost i interakcija s operatorom. Navedene metode procjene su podosta

kompleksne te se najčešće koriste u kliničkim ispitivanjima, dok se u svakodnevnom radu preferiraju manje zahtjevne metode procjene (7).

Od navedenih subjektivnih metoda procjene, trenutno najjednostavnija i najupotrebljavanija skala je *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) iz 2002.godine. RASS za razliku od ostalih metoda, razdvaja verbalni od fizičkog podražaja i koristi se kod pacijenata koji dišu samostalno te onih na mehaničkoj ventilaciji. Za RASS je potrebno manje od 20 sekundi i minimalna obuka te se pokazala visoko pouzdana metoda procjene među svim liječnicima. Ima deset mogućih razina, a boduje se ovisno o razini svijesti (42):

Tablica 1. RASS

Oznaka	**Opis**	**Bodovi**
Borben	Nasilan, opasnost za osoblje	+4
Izrazito agitiran	Izvlači tube, katetere; agresivan	+3
Agitiran	Česti nevoljni pokreti, opire se ventilatoru	+2
Odmoran	Anksiozan, u strahu, neagresivni pokreti	+1
Odmoran i smiren	Spontano obraća pažnju njegovatelju	0
Pospan	Odgođen odgovor na podražaj (> 10 sec)	-1
Lagano sediran	Kratko se budi na glas, kontakt očima (< 10 sec)	-2
Umjereno sediran	Pomiče očima na podražaj, bez kontakta	-3
Duboko sediran	Otvara oči tek na taktilni podražaj	-4
Nepodražljiv	Ne odgovara ni na glasovni ni na taktilni podražaj	-5

Stanja s bodovima od -1 do -3 odgovaraju na glasovne podražaje, dok stanja -4 i -5 odgovaraju na taktilne (bolne) podražaje. Ako pacijent ima RAS score +4 do +2, pacijent je nedovoljno sediran te je potrebna intervencija i procjena boli, moguće anksioznosti ili delirija. Etiologija agitacije treba biti istražena te je cilj postići RASS od -2 do 0. U slučaju RASS ≤ -3 potrebno je smanjiti dozu sedativa.

2.3. Upotreba AnaConDa® uređaja u jedinici intenzivnog liječenja

Sedacija je esencijalni element terapije u jedinici intenzivnog liječenja. Pacijenti primaju sedative satima, ako ne i danima, većinom zbog ovisnosti o mehaničkoj ventilaciji. Način primjene većine sedativa je intravenska, no to može imati mnoge nedostatke poput otežanog postizanja željene razine sedacije te održavanja plazmatske koncentracije i dubine sedacije. Dubina sedacije nije određena koncentracijom u plazmi te se mora promatrati klinički učinak sedativa. Kontinuirane infuzije su nužne u pojedinih pacijenata, no one mogu uzrokovati različite nuspojave od specifičnih sindroma poput sindroma infuzije propofolom do manje specifičnih kao što su respiratorna depresija, hemodinamske nestabilnosti poput hipotenzije ili hipertenzije, tahikardije, bradikardije itd.

Svi navedeni razlozi čine intravenske sedative problematičnim za korištenje, no od 2005. godine postoji alternativa izazivanja sedacije inhalacijskim anesteticima pomoću AnaConDa® uređaja što je skraćeno od *Anesthesia Conserving Device*. Prednosti inhalacijskih anestetika je mjerljivost koncentracije plina na kraju ekspiracije te se time kontrolira i doziranje odnosno dubina sedacije. Niska razina metabolizma, akumulacija u tkivima i nezavisnost od jetrene i renalne funkcije, osiguravaju veliku preciznost u kontroli sedacije, s bržom inicijacijom te buđenjem iz sedacije. Halogenirani agensi imaju snažan bronhodilatirajući učinak te pri visokim dozama osiguravaju hemodinamsku stabilnost. Centar sedativnog djelovanja inhalacijskih anestetika je u cerebralnom korteksu te čak pri malim dozama mogu uzrokovati potpunu depresiju svijesti dok autonomni živčani sustav ostavljaju netaknutim. Respiracija i motilitet crijeva su očuvani što pridonosi ranijem osposobljavanju, enteralnom hranjenju i odvikavanju od ventilatora.

Iskustva kliničara pokazala su da davanja inhalacijskih anestetika izoflurana i sevoflurana u JIL-u preko AnaConDa® uređaja su znatno olakšana. AnaConDa® je evaporator dizajniran za primjenu hlapljivih inhalacijskih anestetika, izoflurana i sevoflurana, zamišljen kao nadogradnja standardnog ventilatora koji se primjenjuje u JIL-u. Integriran je u respiracijski krug između ventilatora i pacijenta te se anestetik aplicira kontinuirano u tekućoj formi preko pumpe za ubrizgavanje gdje on evaporira te ga pacijent inhalira, dok prilikom izdaha, zrak s anestetikom dijelom zaostaje u filteru za izmjenu topline i vlage s ispreplitanim lipofilnim aktivnim ugljenom i antibakterijskim slojem koji

apsorbira, pohranjuje te nanovo otpušta anestetik prilikom sljedećeg udaha. Ovim načinom više od 90% anestetika recirkulira, dok ostatak se otpušta kroz filter. AnaConDa® reducira potrošnju anestetika na razini jednakoj proizvodnji uređaja za anesteziju s cirkulacijskim mehanizmom koji koristi svježi plin s protokom od 1,5 L/min. Boca s hlapljivim anestetikom je spojena s pumpom preko posebnog adaptera te se sprječava curenje i zagađenje okoliša. Temperatura plina mora biti na sobnoj temperaturi te preporuča se uporaba analizatora plina za mjerenje inhalirane koncentracije anestetika na kraju ekspiracijske faze. Koncentracija i protok plina su u linearnom odnosu, što znači da i koncentracija raste s povećanjem brzine protoka.

Korištenjem sustava prikupljanja okolne koncentracije izoflurana ili sevoflurana AnaConDa® uređajem su u dopustivim koncentracijama manjim od 1 ppm. Problemi vezani uz korištenje uređaja uključuju blago povećanje mrtvog prostora koje za rezultat ima blagu hiperkapniju, osobito tijekom odvikavanja od mehaničke ventilacije. U tih pacijenata preporuča se sustav zatvorene petlje trahealne sukcije kako bi se spriječio gubitak hlapljivih anestetika u okolinu. Također, tijekom zamjene filtera i šprice potencijalno može doći do kontaminacije.

Klinički značaj uređaja AnaConDa® u usporedbi s intravenskim anesteticima je ta da se pacijenti sedirani izofluranom oporavljaju brže, 10 naspram 90 minuta, te je brže odvikavanje od respiratora, u usporedbi s intravenskim primjenjenom midazolamom, čak 0.9 naspram 15 sati (34).

2.4. Poremećaj spavanja u jedinici intenzivnog liječenja

Poremećaj spavanja ima veliku učestalost u jedinici intenzivnog liječenja. Po nekim studijama čak 70% pacijenata ima problema sa spavanjem. Poremećaj spavanja definira se kao redukcija sposobnosti nokturalnog sna te uključuje bilo kakvu promjenu u arhitekturi sna, prekidanju sna i nemogućnosti spavanja. Normalan san uključuje cikličko ponavljanje faza sna, gdje jedan ciklus traje od 90 do 110 minuta, a sastoji se od pet faza koje su označene brojevima od 1 do 4 te se nazivaju i non-REM faza, i završne, REM faze. Prva faza je obilježena usnivanjem i laganim snom s mogućnošću laganog buđenja, sporim pokretima očiju i smanjenim tonusom mišića. U drugoj fazi tijelo se priprema za

duboki san, polako se usporavaju moždani valovi koji progrediraju u treću i četvrtu fazu, koje su poznate kao dubok san, nakon čega slijedi REM faza (35).

Kvaliteta sna u kritičnih pacijenata je niska, karakterizirana fragmentiranim spavanjem, ekscesivnom prvom fazom sna, prevalencijom druge faze sna i izostankom ili skraćenjem REM faze. Ukupna duljina spavanja kod pacijenata u JIL-u ne mora biti skraćena, no 50% spavanja se odvija tijekom dana i u prvoj fazi ciklusa sna, što ozbiljno narušava cirkadijalni ritam i samu arhitekturu sna.

Uzroci poremećaja sna mogu biti brojni. Okolina intenzivnog odjela izaziva stres, sama bolest, intrinzični faktori, neadekvatno osvjetljenje, buka, aktivnosti pacijenta te mnogobrojne intervencije samo su neki od brojnih mogućih razloga. Mnogi lijekovi ometaju uredan san, naročito REM fazu. U ovu skupinu spadaju i sedativi i analgetici, koji se učestalo propisuju u JIL-u. Benzodiazepini kratkoročno poboljšavaju efikasnost spavanja jer smanjuju odgodu prve faze i uklanjaju brojne smetnje koje su uzrok nesanice, no dugoročno mijenjaju arhitekturu sna, skraćujući REM fazu i reducirajući dubinu sna, dok prekidanje terapije benzodiazepinima uzrokuje insomniju. Propofol suprimira REM fazu, a taj efekt pokazuju i opioidi i NSAR. Iznimka je deksmedetomidin, sedativ koji poboljšava san povećavajući efikasnost druge faze sna i uzrokuje stanje koje oponaša prirodni san. Predlaže se uporaba infuzije deksmedetomidina tijekom noći s postignućem RASS od -1 do -2 jer značajno povećava efikasnost sna (37).

Iregularan san ima negativne utjecaje na sve sustave te tako djeluje na staničnu i humoralnu imunost, što povećava šansu za infekcijom i otežanim ozdravljenjem tako da smanjuje cirkulacijske razine markera upale poput IL-6, TNF te C-reaktivnog proteina. Kod pacijenta s poremećajem spavanja se primijetila povećana pojavnost respiratorne disfunkcije, većeg opiranja intubaciji i hiperkapnije što prolongira mehaničku ventilaciju. Posljedice iregularnosti sna nisu samo akutne, već mogu imati i dugoročne posljedice za pacijenta. 30% pacijenata, nakon otpusta s odjela intenzivnog liječenja imaju i dalje poremećaj spavanja, skloniji su psihozama i poremećajima ponašanja, pa čak mogu razviti i posttraumatski sindrom (36,38).

3. Analgezija

Bol je kompleksni fenomen sa zaštitnom funkcijom, odnosno funkcijom očuvanja integriteta tkiva. Internacionalno društvo za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain*) (39) definiralo je bol kao neugodan osjet i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Percepcija boli je vrlo individualna i ovisi o kontekstu u kojem nastaje. Osim senzorne komponente, bol ima afektivnu i kognitivnu komponentu.

Algoritmi empatiziraju adekvatnu analgeziju negoli sedaciju, budući da adekvatna analgezija smanjuje potrebu za sedacijom, trajanje mehaničke ventilacije bez povećanja šansi za ekstubaciju te šansu za posttraumatski stresni poremećaj. Pokušaj liječenja boli sedativima može završiti dubokom sedacijom, no i obrnuto – tretiranje agitacije analgeticima može zahtijevati ogromne doze da se postigne slabi efekt sedacije. Kad god je moguće, bol bi trebalo prevenirati prije svake potencijalno bolne procedure (40). Negativne psihološke posljedice koje bol ostavlja na pacijente u JIL-u su izuzetno bitne i dugotrajne. Pacijenti već godinama prijavljuju bol kao glavnu brigu tijekom boravka te je bol glavni razlog nesanice. 82% pacijenata se sjeća neugode i boli tijekom boravka u JIL-u. Tjedan nakon otpusta, više od 80% pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji srca prijavljuju bol kao najtraumatičniji događaj tijekom boravka na JIL-u. U usporedbi s kontrolnom skupinom, pacijenti liječeni u JIL-u imaju 38% veću šansu da razviju kroničnu bol, 27% PTSP sindrom, a šansa za nižom kvalitetom života je veća za 21%. Stres odgovor kao odgovor na bol povećava cirkulirajuće katekolamine koji uzrokuju vazokonstrikciju čime smanjuju perfuziju tkiva. Također potiče katabolički hipermetabolizam što rezultira hiperglikemijom, lipolizom i razgradnjom mišićnih proteina. Katabolička stimulacija i hipoksemija također pogoršavaju zarastanje rana. Stres stimulira proizvodnju endogenih kortikosteroida koji inhibiraju rad imunološkog sustava i time povećavaju rizik za infekciju. Netretirana bol u JIL-u ima kratkoročne i dugoročne posljedice te zbog toga zahtjeva posebnu pozornost prilikom identificiranja i liječenja (48).

3.1. Klasifikacija analgetika

S obzirom na jačinu djelovanja, analgetici se dijele u četiri osnovne grupe: analgetici slabog djelovanja, srednjeg djelovanja, jakog djelovanja i pomoćni ili dodatni analgetici. Druga podjela je na opioidne i neopioidne analgetike, odnosno s obzirom na mjesto djelovanja. Neopioidni analgetici djeluju na periferne, dok opioidni djeluju na centralne puteve boli. Ulogu analgetika mogu imati i drugi lijekovi, a neki od njih su navedeni u dijelu „Adjuvantni lijekovi“ (40, 42).

3.1.1. Opioidi

Učinci opioida, no i njihove nuspojave, poznate su već stoljećima. Iako već postoji veliki broj sintetičkih opioida deriviranih od morfija, oni i dalje imaju iste nuspojave kao i izvorni opioidi. Istraživanjem novih opioida dovelo je do sinteze opioidnih antagonista te opioida s agonističko-antagonističkim učincima, proširenja terapijskih mogućnosti i omogućeno je daljnje istraživanje opioidnog djelovanja na organizam (46, 51). Opioidi se smatraju prvom linijom terapije u JIL-u prilikom liječenja neneuropatske boli, dok se u tretiranju neuropatske boli preporuča dodatak gabapentina ili karbamazepina. Svi opioidi dostupni u intravenskom obliku, prilikom titriranja, imaju jednaku efektivnost. Optimalan izbor opioida i doziranje ovise o mnogo čimbenika, poput farmakokinetskih te farmakodinamskih svojstava samog lijeka, no i pacijentovom metabolizmu (28). Prednosti opioida su visoka efektivnost, jednostavnost doziranja te mnogobrojni načini primjene (49). Još jedna bitna prednost opioida je ta da u slučaju predoziranja postoje lijekovi s antagonističkim dijelovanjem.

Ciljani receptori opioida su μ (mi), κ (kappa) , δ (delta) te ORL1 (opioid receptor like-1) receptori koji preko G proteina uzrokuju analgeziju, euforiju, respiratornu depresiju, itd. Opioidi koji djeluju na μ receptore se smatraju najsnažnijim opioidima, no također djeluju na dopaminergičke puteve uzrokujući euforiju. Najgušća područja lokalizacije opioidnih receptora su stražnji rogovi kralježničke moždine te kora velikog mozga, no široko su rasprostranjeni i na periferiji (48).

Postoji nekoliko podjela opioida poput podjele po kemijskoj strukturi, potenciji (agonisti, parcijalni agonisti i antagonisti), sintezi te na egzogene i endogene opioide (45).

Tablica 2. Podjela opioida po afinitetu (potetntnosti) za receptore

Agonisti	Morfij, kodein, fentanil, meperidin, metadon, remifentanil, tramadol
Parcijalni agonisti	Pentazocin, nalbufin, butorfanol, buprenorfin
Antagonisti	Nalorfin, nalokson, naltrekson, naltrindol, nalmefen

Klinički najznačajnija podjela određena je snagom učinka s obzirom na koncentraciju u plazmi te se dijeli na slabe, srednje jake i jake opioide (47).

Tablica 3. Podjela opioida po jačini učinka

Jaki opioidi	Fentanil, remifentanil, sufentanil
Umjereno jaki opioidi	Morfij, metadon, oksikodon, buprenorfin
Slabi opioidi	Tramadol, kodein

Najčešći način primjene opioida u JIL-u je intravenski zbog svoje predvidljivosti i jednostavnog doziranja, iako su mogući i drugi načini primjene poput intramuskularne primjene, epiduralne, nazalne, oralne, transdermalne i transrektalne primjene. Zbog osobitosti pacijenata odjela intenzivne njege, primjena opioida je ograničena na parenteralne puteve. Oralnom primjenom, zbog učinka prvog prolaska kroz jetru, koji je različit od pacijenta do pacijenta, bi trebala biti znatno viša doza nego li parenteralna kako bi se postigao terapijski učinak. Neki opioidi poput kodeina i oksikodona imaju manje

izražen metabolizam prvog prolaska. Svi opioidi se metaboliziraju u jetri pretvaranjem u polarne metabolite koji se zatim izlučuju bubregom pa stoga treba obratiti pažnju prilikom davanja pacijentima s oštećenjem bubrega i jetre (43).

Centralna stimulacija opioidnih receptora očituje se mnogim željenim učincima poput analgezije, sedacije, supresije kašlja, no i mnogim neželjenim učinci poput depresije disanja, tjelesnom ovisnošću, miozom, povećanjem tonusa mišića trupa, mučninom, temperaturom i euforijom. Periferni učinci opioida su bradikardija, konstipacija, bronhospazam, pruritus, smanjenje bubrežne funkcije te bilijarne kolike.

Tolerancija je bitan problem u dugotrajnom liječenju opioidima, definira se kao potreba za povećanjem doze za održavanje efekta analgezije. Tolerancija započinje prvom dozom, no ne postaje klinički primjetna sve do razdoblja od 2 do 3 tjedna učestalog izlaganja terapijskim dozama. Najlakše se razvija primjenom velikih doza lijekova u kratkim intervalima, dok primjena manjih doza s dužim intervalima smanjuje šansu tolerancije. Tolerancija na sedacijske i respiracijske učinke opioida će nestati tijekom nekoliko dana nakon prestanka primjene lijekova, no povećenjem doze egzacerbirat će ostale nuspojave lijeka. Manja tolerancija se razvija u opioida s mješovitom receptorskom aktivnošću nego li u punih agonista. Ukrižena tolerancija je važno svojstvo opioida, bolesnici tolerantni na djelovanje morfija često pokazuju smanjeni odgovor i na druge opioidne agoniste, stoga se preporuča opioidna rotacija u slučaju smanjene učinkovitosti ili kombinacija s neopioidnim analgetskim lijekovima (43,48).

Opioidi su kontraindicirani u trudnoći. Ne preporuča se kod bolesnika s ozljedama glave zbog respiratorne depresije što posljedično povećava koncentraciju CO2 te uzrokujući vazodilataciju. Također su kontraindicirani kod bolesnika s endokrinim bolestima, oslabljenom jetrenom, bubrežnom te plućnom funkcijom.

Parcijalni agonisti opioidnih receptora se koriste u poništavanju učinka opioida. Imaju veći afinitet za opioidne receptore od agonista te vežući se, ne aktiviraju receptore, rezultirajući blokiranjem receptora i preveniraju daljnje odgovore na endogogene ili egzogene agoniste. Preferira se korištenje naloksona zato što naltrekson može dovesti do pogoršanja respiratorne depresije u pacijenata koji su predozirani neopioidnim analgeticima, alkoholom i barbituratima (49).

Poneke opioide je potrebno izbjegavati u JIL-u. Meperidin ima toksične metabolite s dugim poluvijekom života već pri terapijskim dozama, visok rizik za razvoj ovisnosti te ima antikolinergičke nuspojave. Analgetički učinak kodeina se smatra limitirajući, a tek u kombinaciji s paracetamolom osigurava odgovarajuću analgeziju. Iako metadon nije lijek koji se treba izbjegavati u JIL-u, treba ga primjenjivati s oprezom. Metadon je racemična smjesa R i S izomera, čiji učinci su oprečni, zbog toga ima varijabilnu farmakodinamiku, nepredvidljiv je i kompleksan. Također, poput ketamina, ima antagonističko djelovanje na NMDA receptore. Nema aktivne metabolite, ali je liposolubilan pa se stoga povećano nakuplja u masnom tkivu. Doziranje je teško predvidjeti tijekom vremena te se zbog nakupljanja povećava rizik za respiratornu depresiju. Pri visokim koncentracija može izazvati *torsade de pointes* u pacijenata s kardiovaskularnim bolestima (40).

3.1.2. Neopioidni analgetici

Jednostavni analgetici poput nesteroidnih antireumatika te paracetamola jednako su efektivni u liječenju srednje nociceptivne boli.

3.1.2.1. Nesteroidni antireumatici

NSAR djeluju inhibirajući enzime ciklooksigenazu 1 i 2. Varijabilnim omjerom inhibicije COX1 i COX2 enzima reguliraju produkciju prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline. Djeluju analgetički, antipiretički i antiinflamatorno. Beneficije nad rizicima NSAR u JIL-u nisu još proučene. NSAR se trebaju izbjegavati u pacijenata s rizikom renalne disfunkcije, gastrointestinalnog krvarenja te s abnormalnostima trombocita, koagulopatijama, konkomitantne ACEi terapije, kongestivnom zatajenju srca i cirozi jetre. Upotreba NSAR u JIL-u se smatra ograničena te se generalno izbjegava (42).

3.1.2.2. Paracetamol

U uporabi s opioidima poboljšava kvalitetu opioidne analgezije i smanjuje potrebnu dozu opioida. Njegova prednost je da ima minimalne nuspojave te se smatra prvom linijom liječenja blage do srednje jake boli. Paracetamol se može dati oralno, no postoji i parenteralna opcija prikladnija za JIL. Doza se treba održavati na 4x1g/dan, osim kod pacijenata u kritičnom stanju, starijih, kahektičnih i pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom, kod kojih treba dozirati po pedijatrijskim smjernicama (15 mg/kg). Potrebno je pratiti jetrene probe te u slučaju abnormalnosti isključiti lijek iz primjene jer već pri terapijskim dozama može uzrokovati oštećenje jetre (40, 42).

3.1.3. Adjuvantni lijekovi

Mnogi lijekovi imaju nuspojavu u obliku smanjivanja boli te se koriste u JIL-u kao dodatna terapija primarno za smanjivanje potrebne doze opioida. U ovu skupinu spadaju mnogi lijekovi poput karbamazepina, gabapentina, pregabalina, ketamian, paracetamola, deksmedetomidina, magnezija i mnogih drugih. Opioidi ne djeluju na neuropatsku bol, no s lijekovima poput gabapentina ili karbamazepina djeluju sinergistički što rezultira analgetskim učinkom. Također smanjuju bol kod pacijenata koji su razvili toleranciju na opioide, olakšavaju rotaciju opioida te su korisni u sindromu ustezanja. Drugi pristupi uklanja boli poput transkutane električne stimulacije živaca, akupunkture i aromaterapije su slabo poduprijeti dokazima, no zbog pristupnosti i cijene se mogu razmotriti kao dodatna terapija (42).

3.1.3.1. Triciklički antidepresivi

Amitriptilin se može koristiti u liječenju kronične i neuropatske boli. Posebne okolnosti u JIL-u kod kojih se triciklički antidepresivi trebaju uzeti u obzir su neuropatska bol uzrokovana malignitetom, diabetes, HIV, porfirije, multipla skleroza, Guillian-Barre sindrom i ozljede leđne moždine. Nuspojave TCA uključuju suha usta, sedaciju,

zamagljen vid, aritmije i posturalnu hipotenziju. Kontraindicirani su kod pacijenata s produljenim QT- intervalom (42).

3.1.3.2. Gabapentinoidi

Gabapentin i pregabalin su antikonvulzivni analozi GABA-e, djeluju vežući se na kalcijske kanale ovisne o naponu. Smanjuju šansu za razvoj hiperalgezije i centralne senzitizacije te se koriste kao dodatna terapija kod neuropatske boli. Tretiranje boli kod pacijenata sa Guillian-Barre sindromom, multiplom sklerozom ili ozljedom leđne moždine može biti komplicirana i refraktorna te rezultirati kroničnom boli. U usporedbi s karbamazepinom ili placebom, reducira intenzitet boli, a pritom ne pojačava neželjene nuspojave. Gabapentin i pregabalin imaju umjerene do jake efekte u smanjenju boli nakon ozljede leđne moždine. Gabapentinoidi su jedino dostupni kao enteralna formulacija. Nuspojave su somnolencija, vrtoglavica, konfuzija, konvulzije i ataksija.

3.2. Procjena boli u jedinici intenzivnog liječenja

IASP naglašava da ako postoji verbalna barijera ne znači da se isključuje mogućnost da osoba doživljava bol te je potrebna prikladna procjena boli i terapija analgeticima. Zlatnim standardom se smatra samoprijavljivanje boli, no kad to nije moguće na raspolaganju su nam brojne skale za procjenu boli kod pacijenata koji mogu komunicirati, ali i kod pacijenata s komunikacijskom barijerom (39). Osnovni principi koji se trebaju imati na umu prilikom procjene – pronaći po mogućnosti izvor boli te je liječiti, učestalo procjenjivati dubinu sedacije, prisutnost delirija, boli te uzeti u obzir vitalne znakove koji mogu poslužiti kao trag za daljnju procjenu boli. U smjernicama iz 2013. godine za kontrolu, agitacije i delirija u JIL-u se ističe da su *Behavioral Pain Scale* te *Critical Care Pain Observation Tool* najpouzdanije metode od navedenih u procjeni i monitoriranju boli kod svih pacijenata u JIL-u, osim kod pacijenata s ozljedama mozga. Rutinska provjera boli u odraslih pacijenata u JIL-u je izravno povezano s boljim kliničkim ishodom, redukcijom primjene analgetika, kraćim boravkom u JIL-u te trajanjem mehaničke ventilacije (48).

3.2.1. Skale za procjenu boli kod pacijenata koji mogu komunicirati (42)

3.2.1.1. Vizualna analogna skala (eng. *Visual Analogue Scale*)

Pacijenti označe jačinu boli na liniji dugoj 100mm koja je označena brojevima od 0 do 10 s razlikom od 10mm između pojedinog broja (0 označava stanje bez boli, a 10 nepodnošljivu bol). Postoje varijacije ove skale gdje su umjesto brojeva lica s različitim ekspresijama koja se češće koristi kod djece.

3.2.1.2. Brojčana skala za procjenu boli (eng. *Numerical Rating Scale*)

Pacijenti ocijene svoju bol od 0 do 10. Nula označava stanje bez boli, dok deset označava nepodnošljivu bol.

3.2.1.3. Verbalna skala za procjenu boli (eng. *Verbal Rating Scale*)

Slično navedenim skalama s razlikom da se sastoji od 4 razine boli od koji pacijent odabere jednu – 1 - bez boli; 2 - blaga bol; 3 - umjerena; 4 - nepodnošljiva.

3.2.2. Skale za procjenu boli kod pacijenata koji ne mogu komunicirati

3.2.2.1. Bihevioralna skala za procjenu boli (eng. *Behavioral Pain Scale*)

Koristi klinička zapažanja facijalnih ekspresija, pokrete gornjih udova te sinkronizaciju s mehaničkom ventilacijom. Bodovi variraju od 3 do 12, a > 6 zahtjeva primjenu analgetika.

3.2.2.2. Skala za procjenu boli u JIL-u (eng. *Critical Care Pain Observation Tool*)

Za razliku od BPS, koristi četiri komponente za procjenu – izraz lica, pokreti tijela, tenzija mišića i compliance prema mehaničkoj ventilaciji te vokalizacija za ekstubirane. Svaka komponenta donosi bodove od 0 do 2 pa je ukupni zbroj maksimalno 8. Zbroj bodova >2 imaju visoku specifičnost i osjetljivost za predviđanje bolne procedure.

3.2.2.3. Neverbalna skala za procjenu boli (eng. *Non-Verbal Pain Scale*)

Ova skala uzima u obzir 5 karakteristika i svaka može dobiti od 0 do +2 boda: facijalna ekspresija (bez ekspresije 0, povremeni izrazi boli 1, učestale grimase 2 boda), pokreti (bez pomaka i normalan položaj 0, rijetki pomaci 1, bez mirovanja, konstantno u pokretu 2 boda), rigidnost tijela i položaj (ruke uz tijelo i mirno ležanje 0, napeti dijelovi tijela 1, rigidnost cijelog tijela 2 boda), vitalni znakovi (nepromijenjeni 0, promjena sistoličkog tlaka >20 mmHg ili frekvencije srca >20/min 1, promjena tlaka >25 i pulsa >25 donosi 2 boda) te respiracija (nepromijenjena osnovna frekvencija i saturacija kisikom te sinkroniziranost s ventilatorom donosi 0, frekvencija >10 udisaja/min viša od osnovne, pad saturacije kisikom za 5%, asinkronizacija daju 1, a >20 udisaja/min, pad 10% te ozbiljna asinkronizacija 2 boda). Bodovi ≤ 2 pokazuju da nema boli, od 3 do 6 ukazuju na umjerenu bol, dok ≥ 6 govore u prilog izrazite boli (50).

4. Zaključak

Aktivna titracija sedativa koja odgovara dinamici i individualnim potrebama pojedinca te učestala uporaba standardiziranih skala za procjenu dubine sedacije dio su suvremene strategije propisivanja sedativa. Dnevni prekidi terapije sedativima dio su te strategije, što omogućava brže buđenje i osposobljavanje pacijenta, procjenu neurološkog statusa i skraćuje broj dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji. Današnje metode ubrzanja oporavka u jedinici intenzivnog liječenja daju prednost tretiranju i liječenju boli nego li sedaciji, a to se naziva „A1“ ili „prvo analgezija“, što bi značilo da se sedativi daju nakon što smo pacijentu smanjili bol, ako uopće više postoji potreba za sedacijom.

Zahvale

Zahvaljujem prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću na povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima i sestrama, što su bili uz mene svih ovih godina i pružali mi neizmjernu podršku te me tjerali da praznim mašinu.

I na kraju hvala svim prijateljima i Patriku, što su bili uz mene kad mi je najviše trebalo.

Literatura

1. Webb A, Angus DC, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. Oxford textbook of Critical care,2nd edition. U: Patel BK, Kress JP. Management of sedation in critically ill. London: Oxford University Press;2016. Str.1716-1718
2. Motta, Emiliana, Luglio, Michele, Delgado, Artur Figueiredo, & Carvalho, Werther Brunow de. (2016). Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. Revista da Associação Médica Brasileira, 62(6), 602-609. https://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.602
3. Tobias, J. D., & Leder, M. (2011). Procedural sedation: A review of sedative agents, monitoring, and management of complications. Saudi Journal of Anaesthesia, 5(4), 395–410. http://doi.org/10.4103/1658-354X.87270
4. Sakata, Rioko Kimiko. (2010). Analgesia and sedation in intensive care unit. Revista Brasileira de Anestesiologia, 60(6), 653-658. https://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942010000600012
5. Webb A, Angus DC, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. Oxford textbook of Critical care,2nd edition. U: Mistraletti G, Iapichino G. Sedation assessment in the critically ill. London: Oxford University Press;2016. Str.1712-1715
6. American society of anesthesiologists. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional RadiologyAnesthesiology 3 2018, Vol.128, 437-479. doi:10.1097/ALN.0000000000002043
7. icudelirium.org [Internet]. 2013 Vanderbilt University Medical Center [pristupljeno 27.05.2018.]. Dostupno na: http://www.icudelirium.org/sedation.html

8. Rowe K, Fletcher S. Sedation in the intensive care unit. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, volume 8, Issue 2, April 2008, Pages 50–55
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav. U: Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada;2011. Str.357
10. Nickson C. Sedation in ICU, Last updated August 25, 2016. Pristupljeno: 21.5.2018. Dostupno na: https://lifeinthefastlane.com/ccc/sedation-in-icu/
11. Arul M Lingappan. Sedation. Updated: Aug 13, 2015 . Pristupljeno 21.5.2018. Dostupno na: https://emedicine.medscape.com/article/809993-overview
12. Pandharipande P. Sedation in the ICU. Pristupljeno 21.5.2018. Dostupno na: http://www.cancertherapyadvisor.com/critical-care-medicine/sedation-in-the-icu/article/585680/
13. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Benzodiazepine ; [ažurirano 16.05.2018; pristupljeno 22.5.2018.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine
14. Young CC1, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. Crit Care Clin. 2001 Oct;17(4):843-62.
15. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 –GABAA receptors; [ažurirano 16.05.2018; pristupljeno 22.5.2018.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/GABAA_receptor
16. Giovannitti, Joseph A., Sean M. Thoms, and James J. Crawford. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. Anesthesia Progress 62.1 (2015): 31–38. PMC. Web. 26 May 2018.
17. Chen K, Lu Z, Xin Y, Cai Y, Chen Y, Pan S. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010269. DOI: 10.1002/14651858.CD010269.pub2
18. Ber JA, Malec M, Bienert A, Nowicka M, Żurański L, Grześkowiak E, Hartmann-Sobczyńska R, Sobczyński P. The pharmacodynamics of

dexmedetomidine in elderly cardiac patients undergoing analgosedation in the ICU. Journal of Medical Science;2017

19. https://www.drugs.com/dosage/precedex.html Pristupljeno 21.5.2018.
20. https://mediately.co/hr/drugs/NGYIsVqlQenqqAC7njDmXIz3eOq/deksmedetomidin-pliva-100-mikrograma-ml-koncentrat-za-otopinu-za-infuziju#dosing Pristupljeno: 21.5.2018.
21. Manpreet Kaur ,P. M. Singh. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. 2011; 5(2): 128–133
22. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. Critical Care. 2010;14(2):R38. doi:10.1186/cc8916.
23. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 14, Issue 3, 1 June 2014, Pages 100–105, https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt039
24. https://mediately.co/hr/drugs/Y0o55UKAhwUrdsJjVvGOaInDfYh/propofol-lipuro-20-mg-ml-emulzija-za-injekciju-ili-infuziju#dosing;Pristupljeno: 23.5.2018.
25. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Antipsychotic ; [ažurirano 24.5.2018; pristupljeno 27.5.2018.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Antipsychotic
26. Umunna, Ben-Paul et al. “Ketamine for Continuous Sedation of Mechanically Ventilated Patients.” Journal of Emergencies, Trauma, and Shock 8.1 (2015): 11–15. PMC. Web. Pristupljeno: 24.5.2018.
27. Christakou A, Papadopoulos E, Patsaki I, Sidiras G, Nanas S. Functional Assessment Scales in a General Intensive Care Unit. A Review. Hospital chronicles; 2013.
28. Curtis Sessler, MD MdCalc.com [Internet]. MDCalc ©2005-2018 [pristupljeno 27.05.2018.]. Dostupno na: https://www.mdcalc.com/richmond-agitation-sedation-scale-rass#creator-insights

29. Sessler, Curtis N, Mary Jo Grap, and Michael AE Ramsay. “Evaluating and Monitoring Analgesia and Sedation in the Intensive Care Unit.” Critical Care 12.Suppl 3 (2008): S2. PMC. Web. 28 May 2018.
30. Pharmacyjoe blog[Internet].Episode 16: How to use ketamine in the critical care setting. SEPTEMBER 14, 2015 BY PHARMACY JOE. Dostupno na: https://www.pharmacyjoe.com/how-to-use-ketamine-in-the-critical-care-setting/
31. VL Scott-Warren, J Sebastian. Dexmedetomidine: its use in intensive care medicine and anaesthesia. BJA Education, Volume 16, Issue 7, 1 July 2016, Pages 242–246, https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv047 Objavljeno: 26.9.2015.
32. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. Critical Care. 2000;4(4):217-225. doi:10.1186/cc697.
33. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 –Haloperidol; [ažurirano 24.5.2018; pristupljeno 27.5.2018.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Haloperidol
34. Misra, S., & Koshy, T. (2012). A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa® device. Indian Journal of Anaesthesia, 56(6), 518–523. http://doi.org/10.4103/0019-5049.104565
35. https://www.tuck.com/stages/ Pristupljeno: 19.6.2018.
36. Beltrami, F. G., Nguyen, X.-L., Pichereau, C., Maury, E., Fleury, B., & Fagondes, S. (2015). Sleep in the intensive care unit. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 41(6), 539–546. http://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000056
37. Lu, W., Fu, Q., Luo, X., Fu, S., & Hu, K. (2017). Effects of dexmedetomidine on sleep quality of patients after surgery without mechanical ventilation in ICU. Medicine, 96(23), e7081. http://doi.org/10.1097/MD.0000000000007081
38. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the Intensive Care Unit. ATSJournals, Vol. 191, No. 7 | Apr 01, 2015 https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2099CI

39. https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain pristupljeno: 7.6.2018.
40. Webb A, Angus DC, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. Oxford textbook of Critical care,2nd edition. U: MacPherson RD. Pain management in the critically ill. London: Oxford University Press;2016. Str.1707-1710
41. Webb A, Angus DC, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. Oxford textbook of Critical care,2nd edition. U: Martin RE, MacPherson RD. Pathophysiology and assessment of pain . London: Oxford University Press;2016. Str.1703-1706
42. M Narayanan, A Venkataraju, J Jennings; Analgesia in intensive care: part 1, BJA Education, Volume 16, Issue 2, 1 February 2016, Pages 72–78, https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv018
43. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Opioidni analgetici i antagonisti. U: Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada;2011. Str.531
44. http://pact.esicm.org/OUP/4-Waldmann-Chap13(206-207).pdf Pristupljeno: 5.6.2018.g.
45. http://euroanaesthesia2017.esahq.org/wp-content/uploads/2015/11/2017.06.03-8-BSAC-2017-SA-RODRIGUES-P.-Pharmacology-of-opiods-1.pdf pristupljeno: 10.6.2018.
46. Ream Al-Hasani, Ph.D.; Michael R. Bruchas, Ph.D. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior; December 2011; Anesthesiology 12 2011, Vol.115, 1363-1381. doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6
47. https://www.myvmc.com/treatments/opioids-for-analgesia/#C2 pristupljeno: 10.6.2018.
48. Barr J,Fraser GL, Puntillo K, E. Wesley Ely, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE i sur.; Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit; Jan 2013; Critical Care Medicine, Vol 41; DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72
49. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 –Opioid antagonist; [ažurirano 7.12.2017; pristupljeno 12.6.2018.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Opioid_antagonist

50. Curtis Sessler, MD MdCalc.com [Internet]. MDCalc ©2005-2018 [pristupljeno 29.05.2018.]. Dostupno na: https://www.mdcalc.com/nonverbal-pain-scale-nvps-nonverbal-patients#evidence
51. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish J, Young WL. Miller's Anesthesia. 8th edition. Philadelphia. 2015. Saunders

Životopis

Lucija Matošin rođena je 2. travnja 1993. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Grigora Viteza koju je završila 2008. godine. Obrazovanje nastavlja u XV. Gimnaziji u gradu Zagrebu, završava 2012. godine te iste godine upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja je završila tečaj ILS-a u Dubrovniku 2015. godine, sudjelovala je u organizaciji ZIMS-a 2016. godine, prisustvovala raznim kongresima vezanim uz medicinu (CROSS, Kongres hitne medicine u Rijeci i dr.). Od prve godine fakulteta sudjeluje u oblikovanju studentskog časopisa “Medicinar” te je bila grafička urednica časopisa 2016./2017. Od stranih jezika govori engleski i talijanski.