

# Yoğun Bakımda Sedasyon Uygulamasında Deksmetomidin, Remifentanil ve Midazolam'ın Karşılaştırılması

## COMPARISON OF DEXMEDETOMIDINE, REMIFENTANIL AND MIDAZOLAM FOR SEDATION IN ICU

Dr. Güldem TURAN,<sup>a</sup> Dr. Emine DİNÇER,<sup>a</sup> Dr. Asu ÖZGÜLTEKİN,<sup>a</sup>  
Dr. Filiz ORMANCI,<sup>a</sup> Dr. Nur AKGÜN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda; yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılan deksetomidin, remifentanil ve midazolamı hemodinami, sedasyon ve maliyet üzerine etkileri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya mekanik ventilasyon uygulanan 33 hasta dahil edildi. Olgular APACHE II skorları kaydedilerek, rasgele olarak üç eşit gruba ayrıldı; Grup M'de (n= 11) midazolam; 0.15 mg kg<sup>-1</sup> bolus ve 0.1-0.25 mg kg<sup>-1</sup>sa<sup>-1</sup>, Grup R (n= 11) remifentanil 1µg kg<sup>-1</sup> bolus (60 saniyede) 0.15-0.25 µg infüzyon, Grup D (n= 11) dexmedetomidine 0.1 µg kg<sup>-1</sup> bolus (10 dakikada) ve 0.2-0.7 µg kg<sup>-1</sup> sa<sup>-1</sup> infüzyon şeklinde uygulandı. Sedasyon düzeyi Ramsey skalasına göre 2-3 arasında tutuldu. Sistolik (SAB), diastolik (DAB) arter basınçları, kalp atım hızı (KAH) ilk 4 saatte 1 saat arayla, daha sonra 24. saate kadar 2 saat ara ile kaydedildi. Ek ilaç gereksinimi, yan etkiler ve maliyet hesabı yapıldı.

**Bulgular:** Grupların demografik özellikleri, APACHE II skorları arasında fark saptanmadı. SAB ve DAB arasında gruplar arasında fark bulunmadı (p> 0.05). KAH ölçümlerinde 12. ve 14. saat ölçümleri grup D'de grup M'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu (p< 0.05, p< 0.01). Ek sedasyon ihtiyacı grup M ve R'de 3 hastada grup D'de 4 hastada gözlemlendi (p> 0.05). Maliyet; grup M: 1.474 ± 0.36 YTL sa<sup>-1</sup>, grup R: 3.325 ± 0.93 YTL sa<sup>-1</sup>, grup D: 7.415 ± 1.70 YTL sa<sup>-1</sup> olarak hesaplandı. En yüksek maliyet grup D'de iken en düşük grup M'de elde edildi ve gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p< 0.01, p< 0.001).

**Sonuç:** Deksetomidin, remifentanil ve midazolam arasında hemodinamik etkileri ve klinik kullanım açısından fark bulmadık ancak deksetomidinin yüksek maliyetinin önemli bir dezavantaj oluşturduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Deksetomidin, remifentanil, midazolam, bilinçli sedasyon, yoğun bakım

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2007, 5:1-6

Geliş Tarihi/Received: 18.02.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 23.05.2006

ESA 2004'de poster ve sözlü sunu olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Güldem TURAN  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL  
gturanmd@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2007, 5

### Abstract

**Objective:** In this study; dexmedetomidine, remifentanil and midazolam used for sedation of the intensive care unit (ICU) patients were compared regarding the hemodynamic, sedation and cost parameters.

**Material and Methods:** 33 patients under mechanical ventilation were included in this study and divided into 3 equal groups. In grup M (n= 11) 0.15 mg kg<sup>-1</sup> bolus ve 0.1-0.25 mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> midazolam, in grup R (n= 11) remifentanil 1 µg kg<sup>-1</sup> bolus in 60 seconds and 0.15-0.25 µg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> infusion, in grup D (n= 11) Dexmedetomidine 0.1 µg kg<sup>-1</sup> bolus in 10 minutes and 0.2-0.7 µg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> infusion were administered. Sedation level was scored with Ramsey scale and maintained between 2 and 3. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rates (HR) were recorded at each hour during for the first 4 hours and recorded in every 2 hours up to 24<sup>th</sup> hours. Additional drug needs, side effects and the cost were also recorded.

**Results:** Demographic parameters and APACHE II scores showed no differences between the groups. There were no significant differences regarding SBP and DBP among the groups. Heart rate was significantly lower in grup D when compared with grup M at 12<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> hours (p< 0.05, p< 0.01). Additional drug was needed for 3 patients of grup M and R, and 4 patients of grup D (p> 0.05) The costs were recorded as 1.471 ± 0.36 YTL hr<sup>-1</sup> in grup M, 3.325 ± 0.93 YTL hr<sup>-1</sup> in grup R, 7.415 ± 1.70 YTL hr<sup>-1</sup> in grup D. The costs were higher in grup D and lower in grup M, and there were significant differences among groups (p< 0.001, p< 0.001).

**Conclusion:** There were no differences among groups in the hemodynamic effects and clinical condition while dexmedetomidine was the most expensive one.

**Key Words:** Dexmedetomidine, remifentanil, midazolam, conscious sedation, intensive care units

Sedasyon; stres faktörlerinin maksimuma ulaştığı yoğun bakım ünitelerindeki tıbbi uygulamaları hasta ve hekim açısından kolaylaştırmak için önemlidir.<sup>1</sup> Yoğun bakım ünitesindeki hastada, invaziv tanı yöntemleri, en-

dotrakeal tüp ve mekanik ventilasyon, trakeal aspirasyon, içinde bulunduğu durumun ciddiyetinin farkında olmanın neden olduğu sıkıntının giderilmesi için sedasyon gerekli olabilir.<sup>2</sup> Sedasyonda hedef; koopere olunabilen, kabul edilebilir sükunette, ağrıdan uzak, yoğun bakım uygulamalarına uyum gösteren hastadır. Bu hedefe ulaşmak için; ilaçların analjezik, anksiyolitik, amnezik, antidepresan, hipnotik ve bazen de kas gevşetici etkilerinden yararlanılır.<sup>3</sup> İdeal bir ilaçta istenilen özellikler; etkisinin hızlı başlaması infüzyona uygun olması, özellikle kardiyovasküler ve respiratuar sisteme yönelik yan etkilerinin olmaması, birikici etkisinin olmaması, uygulamasının kolay olması, antagonistinin bulunması, ekonomik olmasıdır.<sup>4</sup> Yoğun bakım ünitesinde uygulanan sedasyonun; kullanılan ilaçların yan etkilerinin olması, hasta takibinin zorlaşması, mekanik ventilasyon süresinin uzaması gibi olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Bu nedenle sedasyon uygularken yararı ve zararı dikkatle gözden geçirilmelidir. Çalışmamızda; yoğun bakım hastalarında sedasyon için kullanılan midazolam, remifentanil ve dexmedetomidinin hemodinami, yan etkileri ve maliyet açısından etkileri karşılaştırıldı.

### Gereç ve Yöntemler

Hastane etik kurul onayı (Ref No: 03-22) ve hasta yakınlarının onayı alınarak, 18-70 yaş arasında, akciğer veya kardiyak orjinli akut solunum yetmezliği nedeniyle en az 24 saat mekanik ventilasyon uygulanması öngörülen 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan, ilaç alkol kullanımı öyküsü, kafa travması, toraks travması, yoğun analjezi gereksinimi olan, hemodinamik stabilite için inotrop destek ihtiyacı olan (dopamin veya dobutamin 3-5 µg kg<sup>-1</sup> dk.<sup>-1</sup>dan yüksek doz kullanımı) olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların APACHE II skorları kaydedilerek, rasgele üç gruba ayrıldılar. Yoğun bakım ünitesine alınıp, mekanik ventilasyon endikasyonu konulan hastalar, uygun monitorizasyon sağlandıktan sonra 2 mg kg<sup>-1</sup> propofol (Pofol-İlsan-Hexal) ve 0.1 mg kg<sup>-1</sup> vekuronyum (norcuron-Organon--) ile orotrakeal entübe edilerek, Pressure Control Ventilation (PCV) modunda, f: 12/dk., Vt: 8 mL kg<sup>-1</sup> olacak

şekilde basınç ayarlaması yapılarak ventilasyon uygulanmaya başlandı. Entübasyondan sonra; Grup M'de (n= 11) midazolam (Dormicum-Roche-Fransa); 0.15 mg kg<sup>-1</sup> bolus ve 0.1-0.25 mg kg<sup>-1</sup> sa<sup>-1</sup>, Grup R (n= 11) remifentanil (Ultiva-Glaxo-Wellcome-Belçika) 1µg kg<sup>-1</sup> bolus (60 sn.de) 0.15-0.25 µg infüzyon, Grup D (n= 11) deksmedetomidin (Precedex-Abbott-ABD) 0.1 µg kg<sup>-1</sup> bolus (10 dk.da) ve 0.2-0.7 µg kg<sup>-1</sup> sa<sup>-1</sup> infüzyon şeklinde uygulanmaya başlandı. Olguların takipleri esnasında induksiyonda kullanılan kas gevşetici ilaç etkisi geçinceye kadar ve endikasyon olduğunda kontrollü modda (örn; sedatif ilaca bağlı apne geliştiğinde, RR> 8 iken), genel olarak synchronized intermittent mandatory (SIMV) veya Pressure support (PS) modunda mekanik ventilasyon uygulandı. Sedasyon düzeyi Ramsey sedasyon skalasına göre belirlendi (Tablo 1).<sup>5</sup>

Olguların sedasyon düzeyi bu skalaya göre; 2-3 arasında tutuldu. Tüm gruplarda ek sedasyon gereksiniminde (İlaç infüzyon hızı belirlenen üst sınıra yükseltildiği halde; Ramsay skalası 4 ve üstü olduğunda) midazolam 5 mg bolus uygulandı. SAB, DAB ve KAH sürekli takip edildi ve 24 saat süresince; ilk 4 saat 1 saat ara ile daha sonra 2 saat ara ile kaydedildi. Hipotansiyon (bazal SAB değerinin %30 altı), bradikardi (bazal KAH değerinin %30 altı), hipertansiyon (bazal SAB değerinin %30 üstü), taşikardi (bazal KAH değerinin %30 üstü), apne, kaşıntı, tolerans gibi yan etkiler kaydedildi. Maliyet hesabı yapılırken ek midazolam dozları kayıt edilerek maliyete dahil edildi. İstatistiksel değerlendirmede; demografik verilerde, yan etkiler ve maliyet hesaplanmasında; t testi ve

**Tablo 1.** Ramsey sedasyon skalası.

Puan	Sedasyon düzeyi
1	Anksiyetesi bulunan ve ajite hasta
2	Koopere, oryante ve sakin hasta
3	Basit emirleri yerine getiren hasta
4	Glabella'ya uygulanan hafif uyarıya ve yüksek sesli uyarıya canlı cevap
5	Yukarıdaki uyarılara daha yavaş cevap
6	Yukarıdaki uyarılara cevapsız hasta,

**Tablo 2.** Grupların demografik özellikleri ve APACHE II skorları.

	Grup M (n= 11)	Grup R (n= 11)	Grup D (n= 11)
Cins (E/K)	6/5	4/7	6/5
Yaş (Yıl)	53.27 ± 19.74	55.36 ± 9.71	56.18 ± 14.41
Kilo (Kg)	58.63 ± 10.51	61.81 ± 13.28	64.16 ± 9.73
APACHE II	24.09 ± 4.74	20.63 ± 3.44	20.54 ± 4.54

ki-kare, hemodinamik verilerin gruplar arası değerlendirilmelerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama ± standart deviasyon (Ort ± SD) olarak gösterildi,  $p < 0.05$  değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

### Bulgular

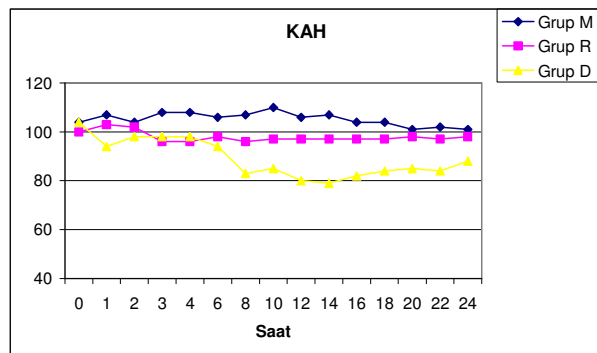
Grupların demografik özellikleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). APACHE II skoru; Grup M'de  $24.06 \pm 4.74$ , Grup R'de  $20,63 \pm 3.44$ , Grup D'de  $20.54 \pm 4.54$  olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). Grupların SAB ve DAB ölçümleri arasında fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). KAH ölçümlerinde 12. saat (Grup D:  $80.54 \pm 19.35$ , Grup M:  $106.9 \pm 17.05$ ) ve 14. saat (Grup D:  $79.81 \pm 19.57$ , Grup M:  $107.36 \pm 13.02$ ) ölçümleri grup D'de grup M'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) (Şekil 1). Gruba göre belirlenen sedatif ajanın bolus doz uygulamasından sonra her grupta 3'er hastada hipotansiyon

gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Hiçbir olguda inotrop ajan ihtiyacı olmadı. Grup D'de 1 hastada hipertansiyon, 2 hastada bradikardi ve 1 hastada taşikardi gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Grup R'de 5 hastada apne gözlenirken, diğer iki grupta apne gözlenmedi ( $p < 0.05$ ). Ek sedasyon ihtiyacı grup M ve R'de 3 hastada birer kez, grup D'de 4 hastada birer kez gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Maliyet; grup M:  $1.474 \pm 0.36$  YTL  $sa^{-1}$ , grup R:  $3.325 \pm 0.93$  YTL  $sa^{-1}$ , grup D:  $7.415 \pm 1.70$  YTL  $sa^{-1}$  olarak hesaplandı. En yüksek maliyet grup D'de iken en düşük grup M'de elde edildi. Grup D ile; grup M ( $p < 0.001$ ) ve grup R ( $p < 0.001$ ) arasında ve grup M ile grup R arasında ( $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 3).

### Tartışma

Sedasyon hastalarının yoğun bakımda kalışları esnasında konforlarını sağlarken, aşırı sedasyon solunum depresyonuna, weaning güçlüğüne, metabolik anormalliklere, immunolojik depresyona neden olabilir. Ayrıca bazı fizyolojik süreçleri maskeleyebilir.<sup>6,7</sup> Günümüzde benzodiazepinler, opioidler kardiyopulmoner depresyona yol açmadan uygun sedasyon sağlayabilmektedirler.<sup>8</sup> Midazolam; amnezik özelliği de bulunan, ekonomik, yoğun bakımlarda kullanımı eskiye dayanan bir ajandır.<sup>9</sup>

Shafer,<sup>10</sup> midazolamın kardiyovasküler etkilerinin minimal olmasına rağmen, hipovolemik hastalarda hipotansiyon görülebileceğini bildirmiştir. Gene midazolamın özellikle 3 gün üzerindeki kullanımlarında tolerans gelişimi olabileceği ifade edilmiştir. Biz çalışmamızda hiçbir hastada tolerans gelişimi görmedik ancak bizim çalışma süremiz 24 saat ile sınırlanmıştı. Shafer,<sup>10</sup> midazolamın



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  grup D'de grup M'ye göre anlamlı olarak düşük

**Şekil 1.** Gruplara ait KAH (vuru/dk) değerlerinin zamana (saat) göre değişimi.

**Tablo 3.** Yan etkiler, ek sedasyon ihtiyacı, maliyet verileri.

	Grup M (n= 11)	Grup R (n= 11)	Grup D (n= 11)	
Hipotansiyon	3	3	3	p> 0.05
Hipertansiyon	-	-	1	p> 0.05
Bradikardi	-	-	2	p> 0.05
Taşikardi	-	-	1	p> 0.05
Apne	-	5	-	p< 0.05
Ek doz sedasyon (Midazolam, mg)	15	15	25	p> 0.05
Maliyet (YTL)	1.471 ± 0.36	3.325 ± 0.93 <sup>(*)</sup>	7.415 ± 1.70 <sup>(**)</sup>	*p< 0.001 **p< 0.001

(\*) Grup R, grup M'ye göre, (\*\*) Grup D, grup R ve M'ye göre anlamlı.

yüksek dozda uzun süre kullanımı ile çekilme sendromu bildirmiştir, ancak biz hastalarımızda yüksek dozda ve uzun süre kullanmadığımızdan böyle bir durumla karşılaşmadık.

Remifentanil non spesifik doku ve kan esterazları tarafından hızla metabolize edildiğinden yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda dahi birikme olasılığı azdır. Seçici bir mü-opioid agonisti olan remifentanilin yarılanma ömrü 5 dk. olup, infüzyon kesildikten yaklaşık 5 dk. sonra etkisi geçmektedir.<sup>11,12</sup> Remifentanil de diğer opioidler gibi; doza bağlı olarak hipotansiyon bradikardi, solunum depresyonu yapıcı etkilere sahiptir.

Babenco ve ark.<sup>13</sup> spontan soluyan hastalarda yüz maskesi ve to-and-fro sirküler devrede CO<sub>2</sub> absorpsiyonu sistemi ile ET/CO<sub>2</sub> takibi yaparak 0.5 µg kg<sup>-1</sup> remifentanil enjeksiyonundan sonra tidal volümdeki düşmeyi göstermişlerdir. Tipps ve ark.<sup>14</sup> beyin cerrahisi yoğun bakım olgularında sedasyon amacıyla 1µg kg<sup>-1</sup> bolus, 0.03-0.26 µg kg<sup>-1</sup>dk.<sup>-1</sup> infüzyon dozunda remifentanil kullanmışlar ve intrakranial basınç (İKB) kontrolünde olumlu etkisinin yanında, trakeal aspirasyon, postural drenaj, bronkoskopi gibi İKB artırıcı girişimlerin remifentanil infüzyonu ile daha güvenli uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

Wilhelm ve ark.<sup>15</sup> yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastaların sedasyonunda kullandıkları remifentanil infüzyonunu kestikten ortalama 15 dk. sonra hastaları ekstübe ettiklerini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda ekstübasyon

zamanını değerlendirmedik. Remifentanilin solunum depresyonu etkisi, çalışmamız sonuçlarında da görülmüş ve remifentanil grubunda 5 hastada (%23) apne tespit edilmiştir. Ancak hastalara mekanik ventilasyon uygulandığı için apne sorun olmamaktadır. Weaning aşamasında ise; remifentanil metabolizması hızlı olduğu ve birikici etkisi olmadığı için infüzyon kesilmesinden kısa bir süre sonra ekstübasyon mümkün olabilmektedir.<sup>15</sup>

Deksmedetomidin; son yıllarda kullanıma giren bir α<sub>2</sub> agonisttir. Santral sinir sistemindeki α<sub>2</sub>-adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Sedasyon ve anksiyoliz de oluşabilir. İlave olarak spinal korddaki α<sub>2</sub>-adrenoreseptörlere agonistlerin bağlanması aracılığı ile analjezi sağlanır.<sup>16,17</sup> Dexmedetomidinin bu özellikleri ve yarılanma ömrünün 6 dk. olması, diğer birçok ilaçla etkileşiminin olmaması yoğun bakımda sedasyonda kullanıma uygun bir ajan olmasına neden olmaktadır. İlacın ülkemizde kullanımı 24 saat olarak ruhsatlandırılmıştır. Bu nedenle biz çalışmamızı 24 saat ile sınırladık.

Dexmedetomidinin yoğun bakımda sedasyon amacı ile kullanımı ile ilgili az çalışma bulunmaktadır. Daha çok postoperatif mekanik ventilasyon gereken yoğun bakım hastalarında, erken ekstübasyona olanak sağlaması, hastanın erken kooperasyonu, hastanın yoğun bakım ortamına iyi uyum sağlaması, analjezik etkisi gibi avantajları nedeniyle

le kullanıma uygun olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.<sup>18-21</sup>

Shehabi ve ark.<sup>22</sup> çalışmalarında; mekanik ventilasyon uygulanan 20 yoğun bakım hastasında bolus doz uygulamadan dexmedetomidin uygulamışlar ve infüzyon süresini 24 saat üstünde tutmuşlar, uzun süreli kullanım sonrası infüzyon kesildiğinde kardiyovasküler rebound etkisine rastlamadıklarını, yoğun bakımda sedasyonda kullanıma uygun bir ilaç olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda; hemodinamik olarak ilaçlar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Yoğun bakımda sedasyon uygulanan hastalarda, özellikle de remifentanil kullanımında görülen geçici apnenin, mekanik ventilasyon uygulanan hastada müdahale edilebilir olduğu görüşündeyiz. Her üç ilacın da sağladığı sedasyon seviyesi ve ek ilaç ihtiyacı aynı görünmektedir. Ancak maliyet olarak baktığımızda deksmedetomidin maliyeti midazolama göre yaklaşık 5 kat, remifentanile göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. Bu durumun dexmedetomidinin özellikle uzun süreli kullanımı için önemli bir dezavantaj olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak yoğun bakımda sedasyon; hastaya ve doktora sağladığı konforun yanısıra beraberinde getirdiği yan etkiler nedeniyle üzerinde düşünülerek, hastadaki değişimler dikkatle izlenip, gerekli değişiklikler zaman kaybetmeden yapılarak uygulanmalıdır. Böyle bir uygulamada kullanılan ilaçlar da, avantajları ve dezavantajları değerlendirilerek seçilmelidir.

Biz her üç ilaç arasında hemodinamik etkileri ve klinik kullanım açısından fark bulmadık ancak dexmedetomidinin yüksek maliyetinin önemli bir dezavantaj oluşturduğunu düşünmekteyiz.

### **Teşekkür**

*Biyostatistik uzmanı Sn. Emine Bor'a teşekkür ederiz.*

### **KAYNAKLAR**

1. Louvelle JM. Sedation in the intensive care unit: an overview. *Can J Hosp Pharm* 1995;48:344-7.
2. Esener Z. İntravenöz Anestezikler. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997. p.704-6.

3. Çakar N. Yoğun Bakımda Sedasyon. Kutlay O, editör. *TARK 97 Özet Kitabı*, Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 1997. p.45-51.
4. Lee TS. Intensive care anesthesia & analgesia. In: Bongard FS, Sue DY, eds. *Critical Care Diagnosis & Treatment*. Norwalk: Appleton & Lange; 1994. p.214-4.
5. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
6. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995;23:1596-600.
7. Hassan E, Fontaine DK, Nearman HS. Therapeutic considerations in the management of agitated or delirious critically ill patients. *Pharmacotherapy* 1998;18:113-29.
8. Barr J, Donner A. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995;11:827-47.
9. Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther* 1997;19:405-19.
10. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998;26:947-56.
11. Thompson JP, Rowbotham DJ. Remifentanil-an opioid for the 21<sup>st</sup> century. *Br J Anaesth* 1996;76: 341-3.
12. Reusche MD, Egan TD. Remifentanil for conscious sedation and analgesia during awake fiberoptic tracheal intubation: a case report with pharmacokinetic simulations. *J Clin Anesth* 1999;11:64-8.
13. Babenco HD, Conard PF, Gross JB. The pharmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control. *Anesthesiology* 2000;92:393-8.
14. Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanil in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000;46:596-601.
15. Wilhelm W, Dorscheid E, Schlaich N, Niederprum P, Deller D. The use of remifentanil in critically ill patients. An initial clinical experience report. *Anaesthesist* 1999;48:625-9.
16. Aantaa R. Assessment of the sedative effects of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, with analysis of saccadic eye movements. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:394-8.
17. Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: A general overview. *International Congress and Symposium Series-Redefining Sedation* 1998; 221:11-22.
18. Takrouri MS, Seraj MA, Channa AB, et al. Dexmedetomidine in intensive care unit: A study of hemodynamic changes. *Middle East J Anesthesiol* 2002;16: 587-95.

19. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87:684-90.
20. Corbett SM, Rebuck JA, Greene CM, et al. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:940-5.
21. Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. Propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16:153-8.
22. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickerin-gill M. Dexmedetomidine infusion for more than 25 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004;30:2188-96.