



doi • 10.5578/tt.10764

Tuberk Toraks 2016;64(3):230-239

Geliş Tarihi/Received: 24.12.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 25.02.2016

DERLEME  
REVIEW

# Noninvaziv mekanik ventilasyon sırasında sedasyon

Fatma YILDIRIM<sup>1</sup>  
İskender KARA<sup>2</sup>  
Ebru ORTAÇ ERSOY<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>1</sup> Division of Intensive Care, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Division of Intensive Care, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Division of Intensive Care, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

## ÖZET

### Noninvaziv mekanik ventilasyon sırasında sedasyon

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), endotrakeal entübasyonla ilişkili yan etkileri ve komplikasyonları önleyebilen etkin bir uygulamadır. NIMV'ye hastanın uyumu, NIMV başarısı için çok önemlidir. Ağrı veya rahatsızlık nedeniyle maske intoleransı ya da kloströfobi hastanın işlemi reddetmesine ve NIMV uygulamasının kesilmesine yol açabilir. Hastaların NIMV'ye adaptasyonunu artıracak tüm faktörler gözden geçirildikten sonra, NIMV'ye kooperasyonu ve/veya adaptasyonu zayıf olan hastalarda sedasyon uygulaması başarı oranını artırmaktadır. Pilot çalışmalar; "bilinçli sedasyon" sağlamak için tek bir analjezik ve sedatif ajanın sürekli infüzyonunun solunum dürtüsü, solunum paterni ya da hemodinamiye önemli etkileri olmadan hasta konforunu artırdığını, ayrıca sedasyonun yanı sıra NIMV altında gaz değişimini iyileştirdiğini göstermektedir. NIMV sırasında sedasyon endikasyonlarını belirlemek, bu uygulamadan fayda görme olasılığı yüksek hastaların daha iyi seçiminin yapılması için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede NIMV sırasında sedasyonun endikasyonları, zamanlaması, kullanılacak sedatif ajanlar, sedasyon düzeyinin değerlendirilmesi ve takibinin anlatılması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Noninvaziv mekanik ventilasyon, sedasyon

## SUMMARY

### Sedation during noninvasive mechanical ventilation

Noninvasive mechanical ventilation (NIMV) is an effective technique that can avert side effects and complications associated with endotracheal intubation. The tolerance of NIMV is crucial for its success. Mask intolerance because of pain or discomfort, or claustrophobia, may lead the patient to refuse ongoing NIMV prompting its discontinuation. After considering all factors known to improve adaptation of the patients to NIMV, the implementation of sedation-based strategy to rescue patients with poor cooperation and/or adaptation to NIMV is remaining attractive to enlarge its rate of success. Pilot studies suggest that continuous infusion of a single different sedative and analgesic agent titrated to obtain "conscious sedation" may decrease patient discomfort, with no significant effects on respiratory drive, respiratory pattern, or hemodynamic; in addition, gas exchange improve under NIMV plus sedation. Despite these encouraging findings, the level of the evidence in favor of a large application of sedation during NIMV is

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA - TURKEY  
e-mail: ebru.ortac@hacettepe.edu.tr

*still limited and further larger and controlled trials are needed to clarify the indications of sedation during NIMV and better select the patients who are mostly likely to benefit from this practice. In this review, indications of sedation during NIMV, the timing, sedative drugs, the level of sedation as well as clinical studies on this subject have been summarized.*

**Key words:** Noninvasive mechanical ventilation, sedation

## GİRİŞ

Akut solunum yetmezliğinin tedavisinde noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)'un kullanımı son yirmi yılda büyük bir artış göstermiştir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın alevlenmesi, kardiyojenik pulmoner ödem, immünsüpresif hastalarda pnömونيye bağlı gelişen akut solunum yetmezliklerinde NIMV ilk tercih edilen ventilasyon modalitesi olmuştur. Ayrıca kronik solunum yetmezliği olan hastaları mekanik ventilatörden ayırmada weaning modeli olarak da kullanılmaktadır. NIMV'nin en önemli avantajı endotrakeal entübasyonun komplikasyonları olmadan hastalara etkin bir şekilde ventilasyon sağlamasıdır. NIMV başarısı büyük oranda hastanın işlem sırasındaki toleransından etkilenmektedir. Hastanın kooperasyonunun düşük olması; solunum kaslarının dinlendirilmesi, alveolar ventilasyonun artırılması ve gaz değişiminin düzeltilmesi gibi NIMV'nin fizyolojik hedeflerinde başarısızlığa sebep olmaktadır. Klostrorobi nedeniyle maskenin reddedilmesi, istem dışı fazla hava kaçığının olması ve ventilatör ile hasta arasındaki senkronizasyonun olmaması NIMV toleransını bozan başlıca etkenlerdir. Hiperkapnik ensefalopati, derin hipoksemi, eşlik eden diğer organ bozuklukları ve hastaların yoğun bakıma alınması özellikle birçok komorbiditesi olan yaşlı hastalarda NIMV'ye uyumu düşüren diğer faktörlerdir (1-5).

Kritik hastalarda NIMV, avantajlarının yanı sıra hastaların sıklıkla rahatsızlık hissinden dolayı işlemi reddetmeleri sonucu yüksek başarısızlık riski taşımaktadır. Hasta intoleransı nedeniyle NIMV başarısızlık oranı %9 ila %22 arasında belirtilmektedir (6-9). Başarısız NIMV'nin hastane mortalitesi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu durum özellikle endotrakeal entübasyonun septik komplikasyonlarına yatkın olan immünsüpresif hastalarda daha da belirgindir. Rahatsızlık hissi nedeniyle NIMV'nin reddedilmesi, NIMV başarısı için güçlü bir negatif prediktif faktördür. Rocco ve arkadaşları akut solunum yetmezliği nedeniyle NIMV yapılan immünsüpresif hastalarda, hasta rahatsızlığı nedeniyle NIMV başarısızlık oranının %13 olduğunu ve

bu durumun %80 mortalite ilişkili olduğunu bildirilmişlerdir (8). NIMV'nin entübasyonu engellediği ve NIMV başarısız hastaların olumsuz sonuçları göz önüne alındığında, NIMV altındaki hastaların konforunun sağlanması, işlemin başarısını artırmada temel hedeflerden biri olmalıdır.

Şimdiye kadar NIMV başarısını etkileyen faktörlerin incelendiği çalışmalara bakıldığında NIMV sırasında sedasyon gözardı edilen bir konu olmuştur. Burns ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları, akut solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilen hastalarda weaning sırasında NIMV'nin yerini inceledikleri Cochrane derlemesinde, yapılan çalışmaların sadece birinde NIMV başlamadan önce ve başladıktan sonra bir sedasyon protokolünün kullanıldığı belirtilmiştir (10). Sedasyonun NIMV başarısına etkisini değerlendirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Rocker ve arkadaşları tarafından akut solunum yetmezliği olup NIMV ile tedavi edilen hastalarda sedasyon için morfin ve midazolamın kullanımının tanımlanmasından bu yana düşük toleransı olan hastalarda sedasyona yönelik konvansiyonel yaklaşım tartışılmaya başlanmıştır (11). Bazı araştırmacılar sedasyon kullanımının NIMV toleransını ve hasta konforunu artırdığını öne sürmektedir. Yapılan pilot çalışmalarda NIMV sırasında bir tek sedatif ve analjezik ajanın sürekli infüzyonunun titre edilerek "bilinçli sedasyon-uyanık sedasyon" sağlanmasının, solunum dürtüsü, solunum paterni ve hemodinamik parametreler üzerinde belirgin değişiklikler yapmadan hasta konforunu artırdığı belirtilmektedir (12,13).

Bu derlemede esas olarak NIMV sırasında sedasyon kullanımı ile ilgili çalışmalar değerlendirilerek, NIMV için optimal sedasyonun ne olması gerektiği, hangi ajanla yapılması gerektiği sorularına cevap bulunmaya çalışılacaktır.

## NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON SIRASINDA SEDASYON NE ZAMAN DÜŞÜNÜLMELİDİR?

Hastanın toleransını etkileyebilecek tüm faktörlerin (maske, ventilatör ayarlarının düzenlenmesi, psikolo-

jik destek gibi) değerlendirilmesinden sonra NIMV başarısızlık riski nedeniyle entübasyon riskinin yüksek olduğu hastalarda sedasyon NIMV toleransını artırmada kullanılabilir. Rahatsızlık hissi, klostrfobi ve ajitasyon nedeniyle NIMV yapılamayan ve entübe olabileceği öngörülen hastalarda kısa süreli uygulanan sedasyon, NIMV'nin başlanmasını ve sürdürülmesini sağlayabilir. Sedasyon hastanın NIMV'ye uyumunun gerekli olduğu ilk saatlerde ve NIMV'nin sürdürülmesi gereken ilerleyen saatlerde düşünebilir (11,12).

### Sedasyon Hedefi Ne Olmalıdır?

Yoğun bakımda ideal bir sedatif ajan hastaya analjezi ve rahatlık sağlamalı, gece/gündüz siklusunu korumalı ve hastanın kooperasyonunu engellememelidir. Bu hedefler NIMV sırasında sedasyon uygulanan hastalarda daha da önem kazanmaktadır çünkü akut solunum yetmezliği olup solunum yollarının garanti altında olmadığı bu hasta grubunda sedasyon uygulanırken dikkat edilmesi gereken birçok faktör bulunmaktadır. Hastanın solunum dürtüsünün baskılanması, dilin geriye düşerek solunum yolunu tıkaması, öksürük refleksinin azalması nedeniyle sekresyonların atılmaması, aspirasyon ve hemodinamik instabi-

lite karşılaşılabilecek sorunlardır. Bu nedenle NIMV sırasında sedasyon için seçilecek ajan hastanın anksiyete, ajitasyon ve rahatsızlığını gidermeli ancak bilinç durumunda ve solunum dürtüsünde belirgin baskılanma yapmamalıdır. Hastanın sekresyonlarını atmasına engel olmadan, aspirasyon riski yaratmadan NIMV'ye uyumu ve başarıyı artırmalıdır. Hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın NIMV sırasında hedeflenen sedasyon, NIMV'den kaynaklı rahatsızlığı ortadan kaldıracak düzeyde, hastanın uyanık ya da kolayca uyandırılabilirliği "bilinçli sedasyon" olmalıdır (14).

### Sedasyon Düzeyinin Monitorizasyonu

İnvaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ağrı, stres ve rahatsızlık hissi nedeniyle verilen sedasyon ve analjezinin uygun dozda ve etkinlikte verilip verilmediğinin monitorizasyonu önemlidir. Bu amaçla geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirlikleri yoğun bakım hastaları için tanımlanmış, hastanın görünümünü ve uyarılara cevabını değerlendiren klinik skalaların yanı sıra fizyolojik parametrelerin değerlendirildiği sayısal sedasyon skalaları da kullanılabilir. Klinik skalalardan Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (RSAS), Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası (RASS) sıklıkla kullanılan skalalardır (Tablo 1). Belirtilen skalaların

Tablo 1. Sedasyon düzeyinin belirlenmesinde kullanılan skalalar

Ramsay Sedasyon Skalası			Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Hasta endişeli, ajite veya huzursuzdur.</li> <li>Hasta koopere, oryante ve sakinidir.</li> <li>Hasta yalnız emirlere uymaktadır.</li> <li>Hasta uyumakta ancak alnına vurmakla ve seslenmekle uyanmaktadır.</li> <li>Hasta uyumakta alnına vurmaya ve seslenmeye zayıf yanıt vermektedir.</li> <li>Hasta uyumakta alnına vurmaya ve seslenmeye zayıf yanıt vermemektedir.</li> </ol>			<p><b>+4 Hırçın</b> (personel için tehlikeli olabilecek düzeyde)</p> <p><b>+3 ileri derecede ajite</b> (tüpü ve kateteri çekiyor, agresif hasta)</p> <p><b>+2 Ajite</b> (sık olarak amaçsız hareketler, ventilatörle uyumsuzluk)</p> <p><b>+1 Huzursuz</b> (endişeli ancak agresif değil)</p> <p><b>0 Uyanık ve sakin</b></p> <p><b>-1 Uykulu</b> (sesli uyarılarla kısa süreli göz açma)</p> <p><b>-2 Hafif sedasyon</b> (sesli uyarılarla kısa süreli göz açma)</p> <p><b>-3 Orta dereceli sedasyon</b> (göz açar ancak göz teması kurulamaz)</p> <p><b>-4 Derin sedasyon</b> (sesli uyarılara yanıt yok, fiziksel uyarıyla göz açma)</p> <p><b>-5 Uyandırılmaz</b></p>		
BİS indeksinin elde edilmesi					
BİS düzeyi	Klinik durum	EEG'nin esas özelliği			
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivite			
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivite			
40	Derin hipnotik düzey	EEG'de bir miktar baskılanma			
0	İzoelektrik EEG	EEG'de total baskılanma			
Riker Sedasyon-Ajitasyon Skalası (RSAS)					
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>7. Tehlikeli ajite:</b> Endotrakeal tüpü, kateterleri çeken, yatak kenarlarına çıkan, personele vuran hasta.</li> <li><b>6. Çok ajite:</b> Uyarılara rağmen sakinleşmeyen, tüpü ısırarak hasta.</li> <li><b>5. Ajite:</b> Tedirgin orta derecede ajite, oturmaya çalışan hasta.</li> <li><b>4. Sakin, koopere:</b> Sakin, kolayca uyandırılabilen, emirlere uyan hasta.</li> <li><b>3. Sedatize:</b> Zor uyandırılan, verbal uyarılarla uyanan veya basit emirlere yerine getiren hasta.</li> <li><b>2. Çok sedatize:</b> Fiziksel uyarılarla uyandırılan, emirlere uymayan, iletişim kurulamayan, spontan hareket eden hasta.</li> <li><b>1. Yanıtsız:</b> Ağrılı uyarılarla minimal ya da yanıtsız emirlere uymayan, iletişim kurulamayan hasta.</li> </ol>					
EEG: Elektroensefalografi.					

sedasyon düzeyinin belirlenmesinde güvenilirlik olarak birbirlerine üstünlükleri yoktur. RSS skalası uygulama kolaylığı nedeniyle çalışmalarda en sık kullanılan skaladır (15-18).

Klinik sedasyon skalaları derin sedasyon alan hastalarda değerlendirme gücünü nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Bu hastalarda sedasyon durumlarının değerlendirilmesi için elektroensefalografi ve elektromiyografi parametrelerinin kullanıldığı Bispektral İndeks (BİS) kullanılabilir. BİS değerlendirme daha objektif bir yöntem olmasına ve BİS değerlendirmeleri ile RASS değerlendirmeleri korele bulunmuştur. NIMV uygulanan hastalarda "bilinçli sedasyon" hedeflendiğinden BİS kullanımı yerine RASS değerlendirmesi maliyet açısından daha uygun olacaktır (19,20). Sedasyonun daha derin yapılması gerekli ise BİS ile hastaların takibi uygundur.

### Sedasyon İçin Kullanılabilecek Ajanlar

NIMV sırasında sedasyon amaçlı herhangi bir ilaç ya da ilaç grubunun güvenle kullanılabileceğine dair güçlü kanıtlar yoktur. Devlin ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları ve klinisyenlerin NIMV sırasında tutum ve alışkanlıklarını araştırdıkları web tabanlı anket çalışmasında, tek başına benzodiazepinler (%33) ya da tek başına opioidler (%29) en sık kullanılan sedasyon rejimleri olarak belirtilmiştir. Lorazepam (%18), midazolam (%15), morfin (%12), fentanil (%8) diğer kullanılan ajanlar, propofol içeren rejimler (%7) ve deksmedetomidin içeren rejimler ise daha az kullanılan rejimler olarak belirtilmiştir (21). Ancak bu veriler güncel yaklaşımları yansıtmayabilir.

NIMV başarısızlığının patofizyolojisi göz önüne alındığında sedatif ilaç seçiminde üç önemli noktaya dikkat edilmelidir; üst solunum yolu açıklığının korunması, solunumun baskılanmaması ve dispne algısının azaltılması. Farmakolojik açıdan bakıldığında opioidler ve benzodiazepinler üst solunum yollarının çapını daraltırlar. Benzodiazepinler solunumu baskıladıkları için NIMV yapılan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Midazolam özellikle uzun süre kullanıldığında uzamış sedasyon etkisine neden olabilir. Ayrıca benzodiazepinlerin yağ dokusunda dağılımları fazla olduğu için özellikle obez hastalarda sedasyon için benzodiazepin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda dağılım hacmi daha küçük olan ve aktif metaboliti olmayan orta etkili benzodiazepin olan lorazepamın tercih edilmesi uygun olabilir (22). Propofol doz ve

konsantrasyon bağımlı şekilde üst solunum yollarının kapanabilirliğini artırmaktadır (23).

Yeni sentetik opioidlerin özellikle solunum sistemi üzerindeki sınırlı yan etki ile birlikte klinik kullanıma sunulması yoğun bakım hastalarında sedo-analjezi kullanımını gündeme getirmiştir. Conti ve arkadaşları kontrollü mekanik ventilasyonda takip edilen hastalarda sulfentanil infüzyonunun solunum fonksiyonlarını baskılamadan ve hemodinamiyi bozmadan etkin bir şekilde ve istenilen düzeyde sedasyon sağladığını göstermişlerdir (24). Ancak sulfentanil karaciğerden metabolize olan uzun etkili bir opioiddir. Uzun süreli infüzyonu ilacın birikmesine ve hastanın uyanmasında gecikmeye sebep olabilir (25). Cavaliere ve arkadaşları benzer sonuçları düşük doz remifentanil infüzyonu ile bildirmişlerdir (26). Remifentanil yeni geliştirilmiş anilidopiperidin grubu bir opioiddir. Farmakodinamik özellikleri diğer opioidlere benzerdir ancak farmakokinetik profili farklılık gösterir.

Remifentanil potent,  $\mu$  reseptör selektivitesi gösteren, kısa etkili opioiddir. Metabolizması karaciğer ya da renal fonksiyonlardan etkilenmez. Nonspesifik kan ve doku esterazları tarafından metabolize olur. Eliminasyon süresi infüzyon süresinden bağımsız olarak 10 dakikadan kısadır. Genel anestezi indüksiyonunda ve idamesinde kullanılır. Mekanik ventilatördeki hastalarda analjezi amaçlı 3 güne kadar kullanılabilir. Yaklaşık bir dakika içinde hızlıca etkisi ortaya çıkar ve istenilen düzeye ulaşılır. Kolaylıkla titre edilebilmesi, birikme riskinin olmaması ve etkisinin hızlıca ortadan kalkması kullanım kolaylığı sağlamaktadır (27).

Deksmedetomidin NIMV sırasında sedasyon hedeflerini karşılayabilecek bir ajan gibi gözükmektedir. Deksmedetomidin "locus ceruleus"daki  $\alpha$ -2 adrenoreseptörlere agonistik etki yaparak sedasyon ve anksiyolizi belirgin solunum depresyonu yapmadan sağlamaktadır. Ayrıca spinal korddaki reseptörler üzerinden analjezik etki göstererek stres cevabını azaltır. Hastalarda ajitasyonlarının ve rahatsızlıklarının azalmasıyla birlikte minimal bir uyarı ile uyandırılabilir düzeyde sedasyon sağlamaktadır. Yan etki olarak başlangıçtaki yüklem dozundan sonra hipertansiyon, hipotansiyon ve bradikardi görülebilmektedir (28,29).

Tablo 2'de kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, etki süreleri, yan etkileri gösterilmiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda remifentanil ve deksmedetomidin kullanımı daha uygun gözükmektedir.

Tablo 2. Yoğun bakımda kullanılan sedatif ve analjezik ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Etki başlangıç süresi	Yarılanma ömrü	Uygulama dozu	Yan etki
Midazolam	GABA <sub>A</sub> agonist	2-5 dakika	3-11 saat	0.01-0.05 mg/kg/yükleme dakikalar içinde, 0.02-0.1 mg/kg/saat idame	Solumun depresyonu, hipotansiyon, böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı
Lorazepam	GABA <sub>A</sub> agonist	15-20 dakika	8-15 saat	0.02-0.04 mg/kg (≤ 2 mg) yükleme, 0.01-0.1 mg/kg/saat (≤ 10 mg/saat) idame	Solumun depresyonu, hipotansiyon, propilen glolikol ilişkili asidoz, nefrotoksiste; böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı
Diazepam	GABA <sub>A</sub> agonist	2-5 dakika	20-120 saat	5-10 mg yükleme, 0.03-0.1 mg/kg her 0.5-6 saatte	Solumun depresyonu, hipotansiyon, flebit böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı
Propofol	GABA <sub>A</sub> agonist, glutamat ve kanabinoid reseptörler üzerine de etkilidir.	1-2 dakika	Kısa süreli kullanımlarda 3-12 saat, uzun süreli kullanımlarda 50 ± 18.6 saat	5 µg/kg/dakika yükleme, 5 dakikadan uzun sürede, 5-50 µg/kg/dakika infüzyon	Enjeksiyon yerinde ağrı, solumun depresyonu, hipertrigliseridemi, pankreatit, allerjik reaksiyon, propofol infüzyon sendromu, karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı
Deksmedetomidin	α 2 agonist	5-10 dakika	1.8-3.1 saat	1 µg/kg 10 dakikadan uzun sürede bolus, 0.2-0.7 µg/kg/saat infüzyon	Bradikardi, hipotansiyon, yükleme dozunda hipertansiyon, kardiyak sorunları olan hastalarda dikkatli kullanılmalı
Remifentanil	µ-opioid agonisti, κ opioid agonist etkisi de var.	1-3 dakika	3-10 dakika	1.5 µg/kg yükleme dozu, 0.5-1.5 µg/kg/saat infüzyon	Pahalı
Fentanil	µ-opioid agonisti, κ opioid agonist etkisi de var.	1-2 dakika	1.5-6 saat	50-100 µg bolus, 0.7-10 µg/kg/saat infüzyon	Daha az hipotansiyon, yüksek dozlarda rijidite, karaciğer bozukluğunda birikim, karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı
Morfin	µ-opioid agonisti, κ opioid agonist etkisi de var.	5-10 dakika	3-7 saat	2-5 mg bolus, 2-30 mg/saat infüzyon	IV bolus ile histamin salınımı, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde birikim
Hidromorfon	µ-opioid agonisti, κ opioid agonist etkisi de var.	5-15 dakika	2-3 saat	0.4-1.5 mg bolus, 0.5-3 mg/saat infüzyon	Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde birikim



### Sedatif ve Analjezik Ajanların Kullanımı

NIMV sırasında sedasyon kullanımı ile ilgili ilk veriler Rocker ve arkadaşları tarafından akut akciğer hasarı/akut solunum sıkıntısı sendromu (ALI/ARDS) hastalarında NIMV'nin etkinliğini inceledikleri çalışma ile bildirilmiştir. On hasta ile 12 NIMV epizodunun incelendiği çalışmada epizodların dokuzunda morfin tek başına altısında midazolam ile birlikte kullanılmıştır. Hastaların tüm yüz maskesi ile NIMV'ye başarılı bir şekilde uyum gösterdikleri bildirilmiştir (11). Bir diğer ön çalışma da Constantin ve arkadaşları tarafından rahatsızlık hissi nedeniyle NIMV yapmayı reddeden 13 hastada remifentanil ile yapılmıştır. On hipoksemik solunum yetmezlikli ve 3 hiperkapnik solunum yetmezlikli hastada remifentanil sedasyon düzeyi RSS 2-3 olacak düzeyde infüzyon şeklinde titre edilmiştir. Bir saat sonra solunum sayısında ve kan gazlarında düzelme 9 hastada sağlanabilmiş ve endotrakeal entübasyondan korunmuştur. Dört hasta NIMV'nin ilk saatinde entübe olmuştur. Hastaların 12 (%92.3)'si yoğun bakımdan çıkarılmıştır. Ortalama remifentanil dozu  $0.1 \pm 0.03 \mu\text{g/kg/dakika}$  olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda NIMV'yi rahatsızlık hissi nedeniyle tolere edemeyen hastalarda remifentanilin güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (12).

Remifentanilin etkinliği ve güvenilirliği Rocco ve arkadaşları tarafından daha geniş bir hasta grubunda yapılan çalışmada incelenmiştir. Hipoksemik solunum yetmezliği olan 36 hastanın RSS'si 2-3 olacak şekilde remifentanil infüzyon dozu titre edilmiştir. NIMV başarısı 22 (%61) hastada elde edilmiş ve bu grupta etkin bir şekilde solunum sayısında düşüş ve  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  artışı elde edilmiştir. On dört (%39) hastada NIMV başarısız olmuş ve hastalar ortalama  $2.5 \pm 2.3$  saat sonra entübe olmuştur. Mortalite NIMV başarılı olan grupta %14 iken, NIMV başarısız olan grupta %50 oranında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama remifentanil dozu  $0.07 \pm 0.03 \mu\text{g/kg/dakika}$  olarak tespit edilmiştir. Remifentanile dayalı sedasyon protokolünün solunum depresyonu ya da hemodinamik instabilite yapmadan NIMV başarısızlığını azalttığı ve toleransı artırdığı bildirilmiştir (30).

Akada ve arkadaşlarının Japonya'da yaptıkları çalışmada RSS'si 1 ve RSAS'si + 1'in üzerinde olan ve NIMV'ye kooperasyonu olmayan 10 hastada deksmedetomidin  $3 \mu\text{g/kg/dakika}$  yükleme dozunu takiben  $0.2-0.7 \mu\text{g/kg/dakika}$  infüzyon dozunda titre edilmiştir. Bir saatin sonunda hastaların sedasyon düzeyi RSS'si 2-3 ve RSAS'si 0-(-2) arasında olacak şekilde sağlanmıştır. İki hastada morfin ve propofol birlikte kullanılmıştır. Tüm hastaların kan gazlarında

ve solunum sayısında düzelme tespit edilmiş, hiçbir hastanın entübasyon ihtiyacı olmamış ve tümü yoğun bakımdan çıkarılmıştır (31). Bu çalışmayı takiben Takasaki ve arkadaşları ağır astım atak nedeniyle solunum yetmezliği gelişen iki hastada NIMV (İPAP:  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ , EPAP:  $4 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) sırasında deksmedetomidini ( $3 \mu\text{g/kg/dakika}$  yükleme dozunu takiben  $0.2-0.6 \mu\text{g/kg/dakika}$  infüzyon dozu) kullanmışlardır. İki hasta da başarılı bir şekilde NIMV'den ayrılmıştır. Deksmetomidinin solunum depresyonu yapmadığını ve NIMV'ye uyumu artırdığını belirtmişlerdir (32).

Ülkemizden yapılan NIMV sırasında sedasyon ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışmada KOAH alevlenme nedeniyle solunum yetmezliği gelişen 40 hastada randomize olarak deksmedetomidin ve midazolam kullanılmıştır. Sedasyon düzeyi RSS'si 2-3 ve RASS'si 3-4 BIS > 85 üzerinde olacak şekilde hastaların 20'sine deksmedetomidin, 20'sine midazolam infüzyonu verilmiştir. Deksmetomidin verilen grupta 4. saatten itibaren RSS'sinde belirgin yükselme, 8. saatten itibaren RSAS'sinde düşüş ve NIMV boyunca BIS'inde yükseklik tespit edilmiştir. Kan gazlarında ve solunum sayısındaki düzelme her iki grupta benzer bulunurken, deksmedetomidin grubunda daha az oranda infüzyon hızında değişiklik yapılmıştır. Bu grupta çalışma boyunca kalp hızı ve çalışmanın ilk iki saatinde sistolik ve diastolik kan basınçları daha düşük seyretmiştir. Midazolam verilen grupta bir hastaya fazla sedasyon verilirken (RSS > 4 ve RSAS < 2), iki hasta infüzyon artırılmasına rağmen ajitasyon arttığı için çalışmadan çıkarılmışlardır. Çalışma boyunca hiçbir hastada yükleme ve infüzyonla ilişkili yan etki ile karşılaşılmazken tüm hastalarda NIMV başarılı olmuştur. KOAH alevlenme nedeniyle NIMV yapılan hastalarda ilk 24 saatte deksmedetomidin ve midazolamın güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (33).

Benzer bir randomize kontrollü çalışmada ajitasyon, klostrifobi ve rahatsızlık hissi nedeniyle NIMV'yi tolere edemeyen, hipoksemik solunum yetmezlikli ve akut kardiyojenik pulmoner ödemde olan 62 hastada deksmedetomidin ve midazolamın etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların 29 (%46.8)'una midazolam, 33 (%53.2)'üne deksmedetomidin verilmiştir. RSS 2-3 olacak şekilde sedasyon intravenöz infüzyonla sağlanmıştır. Deksmetomidin grubunda daha az sayıda hastanın entübasyon ihtiyacı olmuştur ve endotrakeal entübasyona kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur. Her iki grupta da yeterli düzeyde sedasyon sağlanmasına rağmen deksmedetomidin grubundaki hastalar daha rahat uyandırılabilir olarak değerlendirilmiştir. Oksijenizasyon

indekslerinde, pH değerlerinde ve solunum sayılarında her iki grupta da belirgin düzelme tespit edilmiştir. Deksmetomidin grubunda daha az NIMV başarısızlığı ile karşılaşılması (%21.2 vs. %44.8) ve entübasyona kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur (27.6 saat vs. 17.8 saat). Entübasyon nedenlerine bakıldığında deksmedetomidin grubunda hemodinamik instabilite, midazolam grubunda ise sekresyon kontrolünün sağlanamaması en sık entübasyon nedeni olarak belirlenmiştir. Deksmetomidin grubunda mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi daha kısa tespit edilmiş ve bu hastalara daha kolay weaning yapılmıştır. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle sedasyona son verilmezken deksmedetomidin grubunda solunum yolu infeksiyonları ve kusma daha az görülürken, bradikardi daha fazla oranda (%18.2 vs. %0) görülmüştür. Çalışmanın sonunda deksmedetomidinin midazolama benzer sedasyon sağlamakla birlikte birçok avantajının olduğu ve NIMV sırasında güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (34).

Deksmetomidin ile ilgili olumlu çalışmaların yanı sıra yakın zamanda Devlin ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif, çift-kör, randomize kontrollü çalışmada tam tersi bir sonuç bildirilmiştir. Bu çalışmada NIMV başlangıcının ilk sekiz saatinde olan hastalar deksmedetomidin (n= 16) ya da plaseboya (n= 17) randomize edilmişlerdir. Sedasyon ajitasyon skalası (SAS) 2-3 olacak şekilde deksmedetomidin 0.2-0.7 µg/kg/dakika dozlarında entübasyona ya da NIMV'ye 2 saat ara verilinceye kadar titre edilerek verilmiştir. Deksmetomidin başlandıktan on beş dakika sonra SAS ≥ 5 olan hastalara tek doz intravenöz (IV) 0.5-1.0 mg midazolam ya da tek doz IV 25-50 µg fentanil 3 saatte bir yapılmıştır. Deksmetomidin grubu ile aralıklı midazolam ve fentanil yapılan grup arasında ajitasyonun önlenmesi, ağrı ya da deliryumun giderilmesi, entübasyonun önlenmesi ayrıca hemşire, fizyoterapist ve hasta memnuniyeti açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Deksmetomidin grubunda daha fazla oranda derin sedasyonla karşılaşılması. Çalışmanın sonunda NIMV sırasında erken dönemde rahatsızlık hissi nedeniyle deksmedetomidin başlanmasının NIMV başarısını artırmadığı sonucuna varılmıştır (35).

Hedef kontrollü infüzyon (target-controlled infusion: TCI) istenilen sedasyon düzeyine göre ilacın yüklem ve infüzyon dozlarını ayarlayan yeni bir teknolojidir. TCI, farmakokinetik protokolüne göre verilen anestezi ajanının dağılımıyla ilişkili olarak kandaki ilaç konsantrasyonunu tahmin eden bir bilgisayar sistemine dayanmaktadır. Hastanın klinik cevabına göre propofol konsantrasyonunun hızlı ve istenen düzeyde verilmesini sağlar (36).

Clouzeau ve arkadaşları tarafından 10 hasta ile yapılan pilot çalışmada, NIMV'nin ilk seansında hedeflenen propofol düzeyi 0.4 µg/mL olarak ayarlanmış ve daha sonra sedasyon düzeyi "Observer Assessment of Alertness/Sedation Scale (OASS)" 3-4 olacak şekilde 0.2 µg /mL artırılmıştır. Hastalara toplam 180 saat boyunca ortalama 2 saat olmak üzere 85 NIMV seansı yapılmış ve hastaların tamamı bu seansları "iyi" ya da "mükemmel" olarak değerlendirmiştir. Hastaların %98.9'unda sedasyon istenilen düzeyde olmuştur. Önemli hemodinamik bozukluk, santral veya obstrüktif apne ile karşılaşılması (37). Bu pilot çalışmaya göre propofol, NIMV sırasında TCI ile güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabilir gözükmektedir. Ancak bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı propofolün solunum yetmezliğinin ciddiyetinden ziyade, NIMV'nin rahatsızlık nedeniyle yapılamadığı hastalara uygulanmış olmasıdır. Yukarıda belirtilen bütün bu çalışmaların genel özellikleri, sedasyon ile ilgili özellikleri ve temel sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Haloperidol genellikle entübe hastalarda sedasyon amacıyla kullanılan bir ajan olmasına rağmen NIMV sırasında kullanımı önerilmektedir. Ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Ülkemizden yapılan Uzun ve arkadaşları NIMV başarısını etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmalarında hastaların toleransını artırmak, ajitasyonunu azaltmak, hasta ile makine arasındaki uyumun daha iyi olmasını sağlamak suretiyle sedasyon amaçlı haloperidol kullanmıştır. Haloperidol kullanılan hastaların giriş solunum sayıları ve birinci saatteki solunum sayıları kullanılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Buna rağmen haloperidol kullanmayanlarda başarı oranı daha yüksek bulunmuştur ve haloperidol kullanmanın mortaliteye ve yoğun bakım yatış süresine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (38). Haloperidol ayrıca deliryum tedavisinde etkin kullanılan bir ajan olarak NIMV uygulamasını kolaylaştırabilir. Haloperidol kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar mevcuttur. Antipsikotik bir ilaç olan haloperidolün antikolinergik etkilerine bağlı olarak taşikardi, alfa adrenerjik reseptör blokleri etkilerine bağlı olarak da ortostatik hipotansiyon görülebilir. Ayrıca, torsade de pointes, ventriküler fibrilasyon ve ani ölüme neden olabilir.

Yakın zamanda yapılan 30 ülkeden 322 yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nin dahil edildiği, analjezik ve/veya sedatif ilaçların NIMV başarısızlığına etkisini inceleyen çok merkezli, uluslararası, gözlemsel çalışmada, toplam 842 hastanın 269 (%32)'inde NIMV başarısızlığı tespit edilmiş. Düzeltilmemiş analjezi

Tablo 3. Noninvasif mekanik ventilasyon sırasında sedasyon kullanımı (11, 12, 30-36)

Yazar, çalışma	NIMV endikasyonu	Sedatif ilaç	Başlangıç değerleri	Sedasyon süresi	ilaç dozu	Sedasyon düzeyi	Sedasyon yan etkisi
Rockler ve ark (1999)	ASY (ALI/ARDS)	Morfin (n=9) Midazolam (n=6)	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : 102, APACHE II: 16 [medyan (11-29)]	64.5 saat	-	-	Yok
Constantin ve ark (2007)	ASY (n=10) AHSY (n=3)	Remifentanil (n=13)	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : 134, SAPS II: 32	90 saat	0.1 ± 0.03 µg/kg/dakika	RSS 2-3	Yok
Rocco ve ark (2010)	ASY	Remifentanil (n=36)	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : 156, SAPS II: 36	2.5 saat (başarısız grup) 52 saat (başarılı grup)	0.07 ± 0.03 µg/kg/dakika	-	-
Akada ve ark (2008)	Postoperatif SY (n=6) Akut kardiyojenik pulmoner ödem (n=3) Kifoskolyoz (n=1)	Deksmedetomidin + morfin ya da propofol (n=10)	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : 219	12 saat	Deksmedetomidin: 3 µg/kg bolus 0.2-0.7 µg/kg/dakika idame	RSS 2-3 RASS 0-(-2)	Yok
Takasaki ve ark (2009)	Ağrı astım atak	Deksmedetomidin (n=2)	pH: 7.38 PaO <sub>2</sub> : 56 mmHg PaCO <sub>2</sub> : 45 mmHg pHi: 7.25 PaO <sub>2</sub> : 66 mmHg PaCO <sub>2</sub> : 48 mmHg	8 saat (1 olgu)	Deksmedetomidin: 3 µg/kg bolus 0.2-0.6 µg/kg/dakika idame	RSS 2-3	Yok
Şenoğlu ve ark (2010)	KOAH akut alevlenme	Deksmedetomidin (n=20) Midazolam (n=20)	APACHE II: 21.5	24 saat	Deksmedetomidin: 1 µg/kg bolus 0.2-0.7 µg/kg/dakika idame Midazolam: 0.05 mg/kg bolus 0.05-0.1 mg/kg/dakika idame	RSS 2-3, RSAS 3-4, BIS > 85	Yok
Huang ve ark (2012)	Akut kardiyojenik pulmoner ödem	Deksmedetomidin (n=33) Midazolam (n=29)	APACHE II: 21.4 (M) APACHE II: 22.6 (D) PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : 183.3 (M) PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> : 1176.6 (D)	57.5 saat (D) 93.4 saat (M)	Deksmedetomidin: 1 µg/kg bolus Midazolam: 0.05 mg/kg bolus 0.05-0.1 mg/kg/dakika idame	RSS 2-3	Bradikardi (D)
Clouzeau ve ark (2010)	ASY (n=7) AHSY (n=3)	Propofol (TCI) (n=10)	SAPS II 37 ± 11	180 saat ortalama 2 saat	0.4 µg/mL (0.2 µg/mL artışlar)	OASS 3-4	yok
Delvin ve ark (2014)	ASY (pnömoni, KOAH/Astım, pulmoner ödem, diğer)	Deksmedetomidin + Midazolam ya da fentanil (n=33)	APACHE II: 16 (D) APACHE II: 15 (P)	31 saat (D) 14 saat (M)	0.2-0.7 µg/kg/dakika (D)	SAS 3-4	Bradikardi hipotansiyon

NIMV: Non-invasif mekanik ventilasyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ASY: Akut solunum yetmezliği, AHSY: Akut hiperkapnik solunum yetmezliği, D: Deksmedetomidin, M: Midazolam, P: Plasebo, RSS: Ramsay sedasyon skoru, RASS: Richmond ajitasyon sedasyon skalası, RSAS: Riker sedasyon ajitasyon skalası, BIS: Bispektral indeks, D: Deksmedetomidin, TCI: Target-controlled infusion, OASS: Observer's assessment of alertness/sedation scale, SAS: Sedasyon ajitasyon skoru, SAPS: Simplified acute physiology and chronic health evaluation score, ALI: Akut akciğer hasarı, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu.



kullanımının NIMV başarısızlığı ile ilişkili bulunmamış ancak karıştırıcı faktörlerin düzeltilmiş analizinde hem analjezi kullanımının (olasılık oranı 1.8, %95 güven aralığı 0.6-5.4), hem de sedasyonun (olasılık oranı 2.8, %95 güven aralığı 0.85-9.4) NIMV başarısızlığı ile anlamlı derecede ilişkisi bulunmuştur. Analjezi ve sedasyonun birlikte kullanımının NIMV başarısızlığını daha da artırdığı (olasılık oranı 5.7, %95 güven aralığı 1.8-18.4) bulunmuştur. Ayrıca analjezi ile birlikte sedasyon alan hastalarda yoğun bakım yatışının daha uzun olduğu (medyan 7 vs. 5), 28 günlük kaba mortalitenin analjezi ya da sedatif alan hastalarda almayanlara göre daha yüksek olduğu (%34 vs. %23, p= 0.014) bulunmuştur. Hastaların %20'sinin analjezi ya da sedatif aldığı bu çalışmada, NIMV sırasında analjezi ya da sedatif kullanımının bir yararı gösterilememiştir (39).

NIMV sırasında kullanılan sedatiflerin hastaların ventilatör uyumunu artırması, ağrı ve anksiyetelerini azaltması nedeniyle uykuyu olumlu yönde etkiledikleri düşünülmektedir. Hastaların az miktarda sedasyon almaları normal uyku paterni uyumaları için önemli olabilir. Ancak, propofol ve benzodiazepinler total uyku süresini artırırken aynı zamanda evre N3 uyku ve REM uyku evrelerini azaltmaktadırlar. Deliryum tedavisinde çok sık kullanılan ve bir dopamin reseptör antagonisti olan antipsikotik ajan haloperidolün, total uyku ve evre N3 uyku süresini artırırken uykuya dalmayı azalttığı da gösterilmiştir (40,41).

NIMV sırasında kullanılan sedatif ilaçların antidotlarının da bilinmesi önemlidir. Sedasyon için kullanılan opiyatların etkisini geri çevirmek için nalokson kullanılır. Solunum depresyonu ve hemodinamik bozukluk meydana geldiği zaman 1-2 dakikada bir 0.1-0.2 mg dozunda uygulanabilir. Flumazenil ise benzodiazepinlerin kompetitif antagonisti olan ilaçtır. İstenen etki oluşuncaya kadar 1-2 dakikada bir 0.1-0.2 mg IV olarak uygulanabilir.

Sonuç olarak, günümüzde NIMV uygulaması sırasında hasta uyumu ve konforunu sağlamada sedasyonun önemi giderek artmaktadır. Ancak NIMV sırasında sedasyon uygulanırken dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar mevcuttur. NIMV yapılan her hastaya değil sedasyonun gerekli olduğu, NIMV'yi tolere edemeyen, ajite, deliryumdaki ve klostrifobik hastalara sedasyon uygulanması düşünülmelidir. Öncelikle kullanılacak sedatif ajanın farmakokinetik özellikleri ve yan etkileri iyi bilinmelidir. Uygulanan sedasyonun düzeyi mutlaka skalalar ile takip edilmelidir. Hastaların solunumunu baskılayacak, uykusunu

etkileyecek ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Sedasyon uygulanan hastalarda kardiyak ve respiratuar monitorizasyon, ventilatör ve kan gazı parametrelerinin yakın takibi yapılmalı ve NIMV başarısızlığı durumunda endotrakeal entübasyonun gecikmeden yapılmasının gerekliliği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009;374:250-9.
2. Scala R. Reflections on the use of non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Recenti Prog Med* 2012;103:584-8.
3. Sferazza Papa GF, Di Marco F, Akoumianaki E, Brochard L. Recent advances in interfaces for non-invasive ventilation: from bench studies to practical issues. *Minerva Anestesiol* 2012;78:1146-53.
4. Scala R. Hypercapnic encephalopathy syndrome: a new frontier for non-invasive ventilation? *Respir Med* 2011;105:1109-17.
5. Schortgen F, Follin A, Piccari L, Roche-Campo F, Carteaux C, Tailland-Herich E, et al. Results of noninvasive ventilation in very old patients. *Ann Intensive Care* 2012;21:5.
6. Masip J, Páez J, Merino M, Parejo S, Vecilla F, Riera C, et al. Risk factors for intubation as a guide for noninvasive ventilation in patients with severe acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2003;29:1921-8.
7. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;8:284:2352-60.
8. Rocco M, Dell'Utri D, Morelli A, Spadetta G, Conti G, Antonelli M, et al. Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients: a case-control study. *Chest* 2004;126:1508-15.
9. Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G. Non-invasive positive pressure ventilation in acute hypercapnic respiratory failure: clinical experience of a respiratory ward. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:94-101.
10. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ* 2014;186:E112-22.
11. Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* 1999;115:173-7.
12. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, Guerin R, Bannier F, Futier E, et al. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007;33:82-7.

13. Rocco M, Conti G, Alessandri E, Morelli A, Spadetta G, Laderchi A, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgesation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36:2060-5.
14. Hilbert G, Clouzeau B, Nam Bui H, Vargas F. Sedation during non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:842-6.
15. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
16. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-9.
17. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9.
18. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
19. Karamchandani K, Rewari V, Trikha A, Batra RK. Bispectral index correlates well with Richmond agitation sedation scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Anesth* 2010;24:394-8.
20. Ersoy EO, Öcal S, Öz A, Topeli A. Bispectral Index correlates with Richmond Agitation Sedation Scale in mechanically ventilated critically ill patients 2012, 9<sup>th</sup> Congress of Society of Intensive&Critical Care Medicine; 2012; Ankara, Turkey. p38.
21. Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahady I, Hill NS. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007;35:2298-30.
22. Greenblatt DJ. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:89.
23. Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2005;103:470-7.
24. Conti G, Arcangeli A, Antonelli M, Cavaliere F, Costa R, Simeoni F, et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study. *Can J Anaesth* 2004;51:494-9.
25. Ethuin F, Boudaoud S, Leblanc I, Troje C, Marie O, Levron JC, et al. Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 2003;29:1916-20.
26. Cavaliere F, Antonelli M, Arcangeli A, Conti G, Costa R, Pennisi MA, et al. A low-dose remifentanyl infusion is well tolerated for sedation in mechanically ventilated, critically-ill patients. *Can J Anaesth* 2002;49:1088-94.
27. Kuhlen R, Putensen C. Remifentanyl for analgesia-based sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2004;8:13-4.
28. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-61.
29. Bekker A, Sturaitis M, Bloom M, Moric M, Golfinos J, Parker E, et al. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 2008;107:1340-7.
30. Rocco M, Conti G, Alessandri E, Morelli A, Spadetta G, Laderchi A, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgesation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36:2060-5.
31. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008;107:167-70.
32. Takasaki Y, Kido T, Semba K. Dexmedetomidine facilitates induction of noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in patients with severe asthma. *J Anesth* 2009;23:147-50.
33. Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yildiz H, Demirkiran H, Ekerbicer H. Sedation during noninvasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010;71:141-53.
34. Huang Z, Chen YS, Yang ZL, Liu JY. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. *Intern Med* 2012;51:2299-305.
35. Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, Roberts RJ, Qawi I, Garpestad E, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest* 2014;145:1204-12.
36. McMurray TJ, Johnston JR, Milligan KR, Grant IS, Mackenzie SJ, Servin F, et al. Propofol sedation using diprifusor target-controlled infusion in adult intensive care unit patients. *Anaesthesia* 2004;59:636-41.
37. Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, Grenouillet-Delacre M, Guilhon E, Gruson D, et al. Target-controlled infusion of propofol for sedation in patients with non-invasive ventilation failure due to low tolerance: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2010;36:1675-80.
38. Uzun K, Duran Ü, Teke T. Noninvasiv mekanik ventilasyonun mortaliteye etkisi ve başarıyı etkileyen faktörler. *Genel Tıp Derg* 2011;21:57-63.
39. Muriel A, Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Arroliga AC, Abreira V, Thille AW, et al. Impact of sedation and analgesia during noninvasive positive pressure ventilation on outcome: a marginal structural model causal analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:1586-600.
40. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, Braghiroli A, Mascia L, Bosma K, et al. Sleep disturbances in the critically ill patients: role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:604-12.
41. Oto J, Yamamoto K, Koike S, Imanaka H, Nishumura M. Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:392-400.