

중환자에서의 진정 진통 치료

한양대학교 의과대학 내과학교실

김태형

Sedation in the Critically Ill Patients

Tae-Hyung Kim, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Optimal level of sedation and analgesia is important for the comfort and safety of critically ill patients. However, suboptimal sedation is relatively common in the intensive care unit (ICU) and it could cause prolonged mechanical ventilation and ICU stay, also increase delirium and ICU acquired weakness and resultant decreased survival. Therefore, accurate assessment of the level of sedation and analgesia, maintaining adequate level of sedation, and daily evaluation of each patient and following adjustment could be important treatment strategy in critically ill patients. Recently, the strategy for sedation in the ICU is changing toward the direction of lowering sedation level or even "no sedation" with concurrent use of analgesics and the use of ultra short acting analgesics could be helpful in some patients. Clinicians should be aware of the importance of algorithmic approach including daily interruption of sedative and assessment of sedation level and especially in the patients under mechanical ventilation, organizational approaches such as the 'ABCDE' bundle could improve the management of critically ill patients.

Key Words: Anesthesia; Analgesia; Respiration, Artificial

서 론

대부분의 중환자에서 환자의 편의와 안전을 위해 적절한 수준의 진정과 진통이 필요하며^{1,2}, 특히, 인공환기치료를 받는 경우에는 불안을 경감시키고 호흡기보조에 적응하기 위해 진정과 진통치료가 필수적이다³. 중환자에서 진정-진통치료의 적응증은 매우 다양하지만, 과도한 진정으로 인한 부작용을 최대한 감소시키기 위해, 인공환기시에도 좀 더 진정수준을 낮추거나, 매일 진정치료 중단을 시도하여 약물용량의 적절한 경감을 꾀하고, 일부에서는

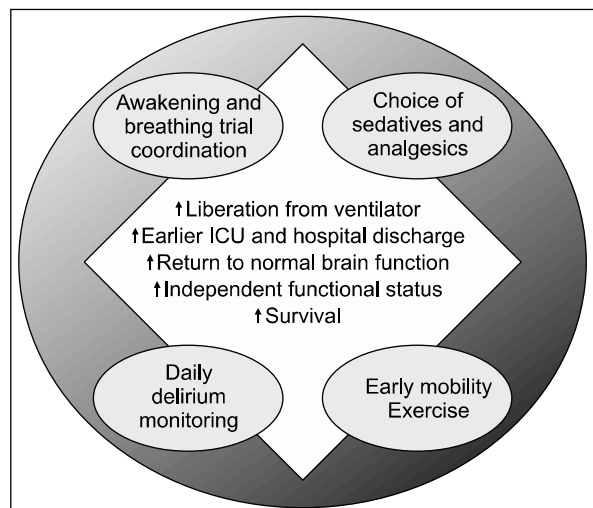


Figure 1. The 'ABCDE' of critical care. This figure is reprinted from the article by Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach, *Curr Opin Crit Care* 2011;17:43-9.

Address for correspondence: **Tae-Hyung Kim, M.D.**

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University
College of Medicine, 249-1, Kyomun-dong, Guri 471-701,
Korea

Phone: 82-31-560-2240, Fax: 82-31-553-7369

E-mail: drtery@hanyang.ac.kr

Received: Dec. 9, 2011

Revised: Dec. 9, 2011

Accepted: Dec. 9, 2011

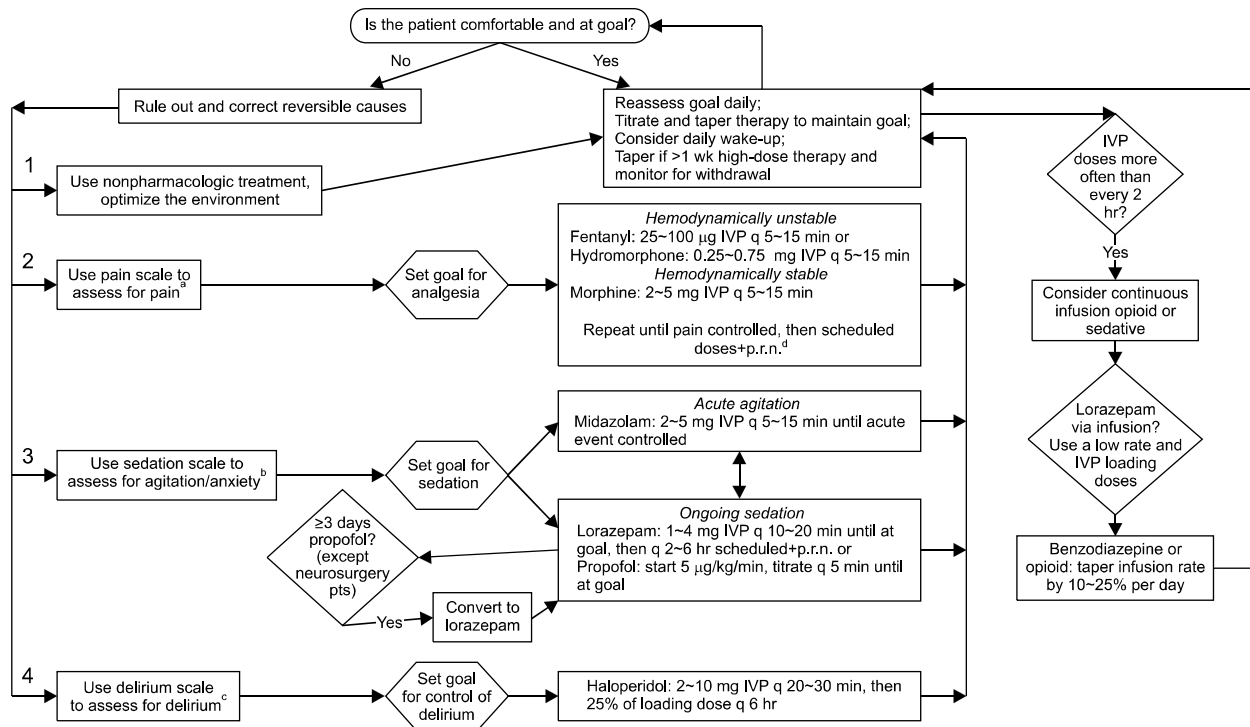


Figure 2. Algorithm for the sedation and analgesia of mechanically ventilated patients. Doses are approximate for a 70-kg adult. IVP: intravenous push. ^aNumeric rating scale or other pain scale. ^bRiker sedation-agitation scale or other sedation scale. ^cConfusion assessment method for the ICU. ^dSee table 2 for intermittent dosing for specific agents. This figure is reprinted from the article Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002;30:119-41.

진통제치료를 근간으로 하여 진정제 투여를 하지 않는 'no sedation' 등⁴, 진정치료 전략에 있어 중요한 변화가 있었다. 또한, 인공환기치료 시 환자를 좀 더 빨리 호흡기에서 "해방시키고(libertating)", "생기를 주는(animating)" 방향의, 근거중심의 "ABCDE 묶음 치료" (Figure 1)가 제안 되었으며⁵, 1차 목표를 통증과 불편의 파악으로 하는, 진통-진정 치료로의 전환도 최근의 변화이다⁶.

이러한 진정, 진통제 및 근이완제의 사용실태는 각 나라마다 다른 상황이나, 지침에 근거한 진정, 진통 치료의 진행이(Figure 2) 치료의 일관성을 증진시키며, 인공환기 기간을 단축시키고, 인공호흡기연관 폐렴의 발생을 감소시켜, 중환자에서 성공적인 탈관의 가능성을 증진시킴은 여러 연구에서 이미 보고된 바 있다^{7,8}. 이에, 국내의 지침^{1,2}의 내용을 근간으로, 일반적인 진정, 진통 치료의 원칙과 내용에 대해 간략히 살펴보고자 한다.

진정치료(Sedation)

1. 적절한 진정수준과 진정수준의 평가

적절한 진정수준은 각 환자마다 질병경과와 치료방법에 따라 다르며, 환자상태에 따라 수시로 평가하여 다시 조절하여야 한다. 진정수준의 객관적 평가를 위하여 다양한 진정수준 척도가 개발되어 있으나(Table 1), 적절한 진정제 용량 및 사용중지 여부에 대한 환자의 반응, 금단증상(withdrawal)의 발생을 정확하게 예측할 수 있는 이상적인 진정수준 척도는 아직까지 없다. Ramsay scale과 protocol에 따른 진정계획을 이용한 진정목표 결정이 인공환기기간 및 재원기간을 감소시킴이 알려져 있으며⁹, Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)¹⁰, SAS에서 파생된 Motor Activity Assessment Scale (MAAS)¹¹ 및 Observer Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) Scale의 유용성이 여러 연구에서 증명되었고, 각 척도간 우수한 상호신뢰성이 관찰된 바 있다. 이상적인 진정수준은 환자가 조

Table 1. Scales used to measure sedation and agitation

Score	Description	Definition
Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)		
7	Dangerous agitation	Pulling at endotracheal tube (ETT), trying to remove catheters, climbing over bedrail, striking at staff, thrashing side-to-side
6	Very agitated	Does not calm despite frequent verbal reminding of limits, requires physical restraints, biting ETT
5	Agitated	Anxious or mildly agitated, attempting to sit up, calms down to verbal instructions
4	Calm and cooperative	Calm, awakens easily, follows commands
3	Sedated	Difficult to arouse, awakens to verbal stimuli or gentle shaking but drifts off again, follows simple commands
2	Very sedated	Arouses to physical stimuli but does not communicate or follow commands, may move spontaneously
1	Unarousable	Minimal or no response to noxious stimuli, does not communicate or follow commands
Motor Activity Assessment Scale (MASS)		
6	Dangerously agitated	No external stimulus is required to elicit movement and patient is uncooperative pulling at tubes or catheters or thrashing side to side or striking at staff or trying to climb out of bed and does not calm down when asked
5	Agitated	No external stimulus is required to elicit movement and attempting to sit up or moves limbs out of bed and does not consistently follow commands (e.g., will lie down when asked but soon reverts back to attempts to sit up or move limbs out of bed)
4	Restless and cooperative	No external stimulus is required to elicit movement and patient is picking at sheets or tubes or uncovering self and follows commands
3	Calm and cooperative	No external stimulus is required to elicit movement and patient is adjusting sheets or clothes purposefully and follows commands
2	Responsive to touch or name	Opens eyes or raises eyebrows or turns head toward stimulus or moves limbs when touched or name is loudly spoken
1	Responsive only to noxious stimulus α	Opens eyes or raises eyebrows or turns head toward stimulus or moves limbs with noxious stimulus
0	Unresponse	Does not move with noxious stimulus
Ramsay scale		
1	Awake	Patient anxious and agitated or restless or both
2		Patient cooperative, oriented and tranquil
3		Patient responds to commands only
4	Asleep	A brisk response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus
5		A sluggish response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus
6		No response to a light glabellar tap or loud auditory stimulus
Observer assessment of alertness/sedation (OAA/S) scale		
5		Responds readily to name in normal tone
4		Lethargic responses to name spoken in normal tone
3		Responds only after name is called loudly and/or repeatedly
2		Responds only after mild prodding or shaking
1		Responds only after painful trapezius squeeze
0		Does not respond to painful trapezius squeeze

α : Noxious stimulus=suctioning or 5 seconds of vigorous orbital, sterna, or nail bed pressure. This table is reprinted from the book chapter by Jung SW, Kwon YS, Choi JC. Clinical practice guidelines for the use of sedatives and analgesics. In: Koh YS, editor. Clinical practice guideline of the Korean Society of Critical Care Medicine, Seoul: Medlang; 2009. p. 6-19.

용하며, 편안하고, 쉽게 깨워져야 하는데, Ramsay Sedation Scale 2, Riker Sedation-Agitation Scale 4, Motor Activity Assessment Scale 3, OAA/S Scale 4에 해당한다.

객관적 평가기준으로 Bispectral Index (BIS)가 있으나, 중환자실에서 일상적으로 사용하는 것은 추천되지 않고 있다.

Table 2. Pharmacology of selected sedatives

Agent	Onset after i.v. dose	Half-life of parent compound	Unique adverse effects	Intermittent i.v. dose*	Infusion dose range (usual)
Diazepam	2~5 min	20~120 hr	Phlebitis	0.03~0.1 mg/kg q 0.5~6 hr	—
Lorazepam	5~20 min	8~15 hr	Solvent-related acidosis/renal failure in high doses	0.02~0.06 mg/kg q 2~6 hr	0.01~0.1 mg/kg/hr
Midazolam	2~5 min	3~11 hr		0.02~0.08 mg/kg q 0.5~2 hr	0.04~0.2 mg/kg/hr
Propofol	1~2 min	26~32 hr	Elevated triglycerides, pain on injection	—	5~80 μg/kg/min
Haloperidol	3~20 min	18~54 hr	QT interval prolongation	0.03~0.15 mg/kg q 0.5,6 hr	0.04~0.15 mg/kg/hr

*More frequent doses may be needed for management of acute agitation in mechanically ventilated patients. This table is reprinted from the article Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002;30:119-41.

2. 진정제의 선택 및 적용

전통적으로, 인공환기치료를 받는 환자의 진정치료제로써 benzodiazepines, opiates 및 propofol이 흔히 사용되어 왔으나¹², 최근 섬망의 발생과 관련된 이들 약제의 부작용에 관한 자료¹³들로 인하여, 새로운 진정치료 전략 및 진정치료를 하지 않는 "no sedation" 전략에 관심이 모아지고 있다. 진정치료를 시작할 때, 각 진정제의 약리 작용 및 예상되는 진정치료 기간을 고려하여 진정제를 선택하게 되는데, 각 진정제의 특징은 Table 2와 같다. 24시간 미만의 단기 진정의 경우 propofol 또는 midazolam이, 3일 이상의 장기 진정에서는 lorazepam이 많이 사용되어 왔으며, 사용중지 시 발생 가능한 생리학적 의존성이나 금단증상을 예방하기 위하여, 장기 작용 약물로 교체하거나, 지속 정주 속도를 20~40% 낮춘 후 매 12~24시간마다 10%씩 감량해 볼 수 있다.

3. 새로운 진정치료제: α-2 agonist (Clonidine, dexmedetomidine)

α-2 agonist인 Clonidine과 dexmedetomidine (DEX)은 인공환기치료 중 GABA-agonist에 대한 대체제로 제안되었으며, locus ceruleus 및 척수의 α-2 수용체에 작용하여, 호흡억제 없이 진정 및 진통을 유발한다¹⁴. 두 약제는 유사한 작용기전을 보이지만, 수용체에 대한 친화성의 차이로 인하여 다른 임상효과를 나타내게 되는데, 이 중 Clonidine은 항고혈압약물로의 주된 효과 이외에 중환자에서 보조적 진통 및 금단증상의 치료, 혹은 수술 중 진정

목적으로 사용되어 왔으나¹⁵, 부작용으로 인해 사용에 제한이 있었다.

Clonidine에 비해 좀 더 선택적 α-2 agonist인 DEX은 0.7 mcg/kg/h 미만의 용량에서 24시간 미만의 단기간 진정 목적으로 미국 FDA의 승인을 받았으며¹⁶, benzodiazepines과 동일한 정도의 진정효과를 얻을 수 있다. DEX치료 시 환자는 쉽게 깨울 수 있고, 지시에 따를 수 있으며 각성자극이 없어지면 즉각적으로 진정상태로 돌아가는 특징이 있다¹⁷. 중환자실에서의 진정치료제로써 DEX의 유용성에 대한 자료는 아직까지 많지 않지만, 최근 propofol 및 benzodiazepines과 비교한 RCT들이¹⁸⁻²¹ 진행되었으며, 기존의 진정제들에 비해 동등한 진정효과를 가지면서도, 섬망 및 혼수의 발생 등 부작용은 유의하게 감소함을 증명하였으나, 현재 국내에서는 시판되지 않고 있다.

진통(Analgesia)

1. 통증의 판정

중환자에서 기저질환이나 침습적 시술, 외상, 감시 및 치료장비, 일상적 간호과정 등에 의해서도 빈번하게 통증이 발생할 수 있다. 통증의 특징 및 악화/경감 요인, 통증의 정도 등을 포함하는 통증의 평가가 모든 중환자에서 수행되어야 하며, 객관적인 통증의 판정을 위해 Visual Analogue Scale (VAS), Numeric Rating Scale (NRS), Behavioral Physiological Scale 등을 이용할 수 있다. 통증 정도 및 치료에 대한 반응 정도는 객관적 척도를 이용하여 정기적으로 시행되어야 한다.

2. 진통제의 선택 및 적용

진통제 처방 이전에 먼저 적절한 체위 유지, 골절의 고정 및 기타 물리적 자극의 제거 등 비약물요법을 선행하여 불필요한 진통제의 사용을 최소화해야 한다. 중환자실에서 사용할 수 있는 진통제에는 opiates, 비스테로이드성 소염진통제 및 acetaminophen 등이 있으며, 진통제 처방 시에는 각 약제의 약리학적 특성 및 발생가능한 부작용을 고려해야 한다(Table 3). 국내 중환자실에서 흔히 사용되는 opiates로는 fentanyl과 morphine이 있으며, Remifentanyl은 그에 비해 중환자 영역에서의 사용에 대한 자료가 많지 않으나, onset 및 offset이 빠르고, 간이나 신기능의 이상 여부와 관계없이 투여할 수 있는 장점이 있어 잦은 각성이 요구되는 환자군, 특히 신경과-신경외과 환자군에서 지속주입요법으로 유용하다²². 최근 국내에서도 사용 건수가 증가하고 있으나, morphine 및 fentanyl에 비해 비용적 문제가 있다.

섬망(Delirium)

1. 섬망의 진단

섬망은 인공호흡기치료를 받는 중환자의 60~80%에서 발생하며²³, 적절한 평가기준이 없는 경우 약 75%에서 진단되지 않는다²⁴. 섬망의 발생은 중환자에서 의료비용 및 입원기간 증가, 장기간의 인지기능 장애 및 사망에 대한 독립적 예측인자이기도 하므로²⁵, 섬망의 관리에서 가장 중요한 단계는 Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU), Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC), Delirium Detection Score (DDS), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) 등을 이용해 초기에 발견하는 것이다. 진단의 gold standard는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 4th Edition Criteria (DSM-IV)를 통해 평가하는 것이지만, 중환자들은 대개 면담이 불가능하기 때문에, 이러한 진단적으로 대체하게 된다. 대표적 척도인 CAM-ICU를 사용할 경우, 먼저 RASS를 이용하여 진정상태를 평가하여 점수가

Table 3. Pharmacology of selected analgesics

Agent	Equianalgesic dose (i.v.)	Half-life	Adverse effects	Intermittent dose*	Infusion dose range (Usual)
Fentanyl	200 μ g	1.5~6 hr	Rigidity with high doses	0.35~1.5 μ g/kg i.v. q 0.5~1 hr	0.7~10 μ g/kg/hr
Hydromorphone	1.5 mg	2~3 hr	—	10~30 μ g/kg i.v. q 1~2 hr	7~15 μ g/kg/hr
Morphine	10 mg	3~7 hr	Histamine release	0.01~0.15 mg/kg i.v. q 1~2	hr 0.07~0.5 mg/kg/hr
Meperidine	75~100 mg	3~4 hr	Avoid with MAOIs [†] and SSRIs [‡]	Not recommended	Not recommended
Codeine	120 mg	3 hr	Lacks potency, histamine release	Not recommended	Not recommended
Remifentanyl	—	3~10 min	—	—	0.6~15 μ g/kg/hr
Ketorolac	—	2.4~8.6 hr	Risk of bleeding, GI and renal adverse effects	15~30 mg i.v. q 6 h, decrease if age >65 yr or wt <50 kg or renal impairment, avoid >5 days use.	—
Ibuprofen	—	1.8~2.5 hr	Risk of bleeding, GI and renal adverse effects	400 mg p.o. q 4~6 hr	—
Acetaminophen	—	2 hr	—	325~650 mg p.o. q 4~6 hr, avoid >4 g/day	—

*More frequent doses may be needed for acute pain management in mechanically ventilated patients; [†]MAOIs: monoamine oxidase inhibitors; [‡]SSRIs: selective serotonin-reuptake inhibitors. This table is reprinted from the article Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002;30:119-41.

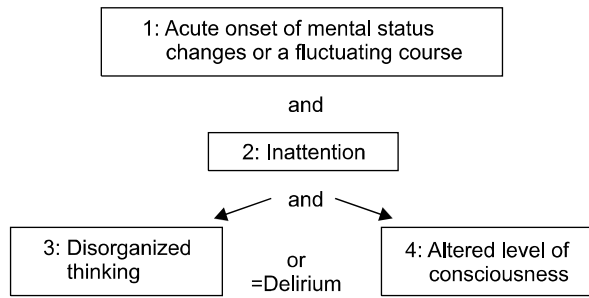


Figure 3. Diagnosis of delirium by CAM-ICU. CAM-ICU: confusion assessment method for the intensive care unit. This figure is reprinted from the article Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002;30:119-41.

—3점 이상인 경우 Figure 3과 같이 평가한다.

2. 섬망의 치료

일단 진단된 이후에는 섬망 발생의 중요한 이유를 파악하는 것이 가장 중요하며, 위험요소가 확인된 후에는 이를 최소화하거나 제거하는 것이 중요하다 Haloperidol 등의 neuroleptic agents가 가장 흔히 사용되는 치료제인데, 이들 약제는 Dopamine 매개 신경전달 경로에 대한 길항작용으로 섬망을 안정시키나, 중요한 부작용으로 Extrapyramidal symptoms를 유발하거나 QT 간격을 증가시킬 수 있다. 이외에도, Olanzapine, Ziprasidone 등의 제제들이 시험적으로 사용되고 있는데, 이들 약제에 대해서는 좀더 많은 RCT가 진행되어야 할 것이다.

조기 이동성과 운동(Early Mobility and Exercise)

중환자의 25~60%에서 중환자치료 관련 쇠약이 발생하며²⁶, 이는 기계환기 기간 및 재원기간을 증가시키고 사망률 또한 증가하게 되므로, 이를 예방하기 위한 치료전략이 최근까지 연구되어 왔다. Morris 등²⁷은, 전향적 코호트 연구로 중환자실에서 물리치료를 시행한 'mobility team'에서 일반적 치료군과 비교했을 때 재원기간이 유의하게 감소함을 보고하였다. 또한, 조기에 환자의 각성 및 자발호흡을 시도한 군에서 물리치료를 병행할 경우²⁸, 이러한 효과는 퇴원 시 환자의 functional status를 유의하게 회복시켰으며, 섬망의 발생도 감소시켰다. 이러한 결과들을 종합해보면, 중환자실에서의 조기 이동성 시도는 환자들

에서 현실적으로 적절히 적용될 수 있으며, 중환자실 내 및 병원 내의 재원기간을 감소시키고, 퇴원 시 환자의 functional status를 유의하게 향상시킬 수 있을 것이다.

결론

중환자에서의 진정-진통 치료는, 부적절할 경우, 환자의 고통과 불편을 증가시키고 의료비용 및 재원기간을 증가시키며, 섬망의 발생 및 인공환기 기간의 연장으로 인해 인공환기기 폐렴의 발생 및 쇠약 등 유의한 합병증을 유발할 수 있으므로, 적절한 진정-진통 수준 및 환자상태에 따른 치료전략의 수립과, 경과에 따른 경감 및 치료 종료에 대한 관정이 환자의 예후에 있어 매우 중요하다. 그러므로, 여건에 맞는 진정-진통 치료 알고리즘을 수립하고, 이를 충실히 이행하며, 지속적인 환자상태의 평가로 치료방향을 결정해야 할 것이다.

참고 문헌

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002;30:119-41.
2. Jung SW, Kwon YS, Choi JC. Clinical practice guidelines for the use of sedatives and analgesics. In: Koh YS, editor. Clinical practice guideline of the Korean Society of Critical Care Medicine. Seoul: Medlang; 2009. p. 6-19.
3. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, Stewart TE, Hallett D, McDonald E, et al. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. Crit Care Med 2008;36:2092-9.
4. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. Lancet 2010;375:475-80.
5. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. Curr Opin Crit Care 2011;17:43-9.
6. Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. Chest 2008;133:552-65.
7. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez Mdel M, Santos-Díaz R, Gallardo-Murillo J, Sánchez-Izquierdo R, Frutos-Vivar F, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on weaning outcome. Crit Care Med 2008;36:2054-60.

8. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 2008;36:427-33.
9. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
10. 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.
11. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M, et al. Motor activity assessment scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1271-5.
12. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, Gonzales JP, Guntupalli KK, Park PK, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:1083-8.
13. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177-83.
14. Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:881-97.
15. Gregoretti C, Moglia B, Pelosi P, Navalesi P. Clonidine in perioperative medicine and intensive care unit: more than an anti-hypertensive drug. *Curr Drug Targets* 2009;10:799-814.
16. Precedex[®] (dexmedetomidine hydrochloride injection) for intravenous use. Lake Forest, IL: Hospira, Inc.; 2010 [cited 2010 Sep 10]. Available from: http://www.precedex.com/wp-content/uploads/2010/02/Precedex_Full_PI.pdf.
17. Turkmen A, Altan A, Turgut N, Vatanserver S, Gokkaya S. The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:300-4.
18. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
19. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
20. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
21. Mirski MA, Lewin JJ 3rd, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med* 2010;36:1505-13.
22. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S5.
23. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73.
24. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009;35:1276-80.
25. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010;38:2311-8.
26. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2010;38:779-87.
27. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008;36:2238-43.
28. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.