

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Sırasında Sedasyon ve Analjezi Uygulamaları

Fatma Yıldırım¹, Ebru Ortaç Ersoy²

¹ SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

GİRİŞ

Noninvaziv mekanik ventilasyonu (NİV) tolere edememek NİV başarısızlığının önemli bir nedenidir. Daha önceki çalışmalarda hasta intoleransı nedeniyle NİV başarısızlık oranı %9-22 olarak raporlanmıştır (1,2). NİV sırasında sedasyon rutin olarak uygulanmamaktadır, çünkü daha önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere NİV başlangıcında hastanın bilincinin kötü olması NİV uygulaması için göreceli kontrendike bir durumdur. Buna rağmen hastalar NİV'de maskenin yarattığı rahatsızlık hissi, klostrrofobi ve anksiyete nedeniyle tolere edemeyebilirler ve sedasyon uygulaması gerekebilir.

Şimdiye kadar NİV başarısını etkileyen faktörlerin incelendiği çalışmalara bakıldığında NİV sırasında sedasyon gözardı edilen bir konu olmuştur. Burns ve ark.'nın yakın zamanda yaptıkları, akut solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilen hastalarda weaning sırasında NİV'in yerini inceledikleri Cochrane derlemesinde, yapılan çalışmaların sadece birinde NİV başlamadan önce ve başladıktan sonra bir sedasyon protokolünün kullanıldığı belirtilmiştir (3). Rocker ve ark. tarafından akut solunum yetmezliği olup, NİV'le tedavi edilen hastalarda sedasyon için morfin ve midazolamın kullanımının tanımlanmasından bu yana toleransı düşük hastalarda sedasyona yönelik konvansiyonel yaklaşım tartışılmaya başlanmıştır (4). Yapılan pilot çalışmalarda, NİV 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 belirtil-

mektedir (5,6). Bu bölümde NİV sırasında sedasyon uygulaması için kullanılabilecek ajanlar ve dikkat edilmesi gereken noktalar tartışılacaktır.

I. NİV Sırasında Sedasyon Ne Zaman Düşünülmelidir?

Rahatsızlık hissi, klostrofobi ve ajitasyon nedeniyle NİV yapılamayan ve entübe olabileceği öngörülen hastalarda kısa süreli uygulanan sedasyon, NİV'in başlanmasını ve sürdürülmesini sağlayabilir. Sedasyon hastanın NİV'e uyumunun gerekli olduğu ilk saatlerde ve NİV'in sürdürülmesi gereken ilerleyen saatlerde düşünülebilir (3,4).

II. Sedasyon Hedefi Ne Olmalıdır?

NİV sırasında uygulanan sedasyon hastanın ajitasyonunu gidermeli, analjezi ve rahatlık sağlarken gece/gündüz siklusunu korumalı ve hastanın kooperasyonunu engellemelidir. Invaziv mekanik ventilasyondan farklı olarak NİV sırasında solunum yollarının direkt kontrolü sağlanamamaktadır. Bu nedenle NİV sırasında sedasyon uygulanırken dikkat edilmesi gereken birçok nokta bulunmaktadır. Solunum yollarının açıklığının sağlanması ve solunum sekresyonlarının kontrolü için sedasyon için kullanılan ajanın hastanın solunum dürtüsünü ve bilincini baskılamaması gerekmektedir. Hedeflenen sedasyon, NİV'den kaynaklı rahatsızlığı ortadan kaldıracak düzeyde, hastanın uyanık ya da kolayca uyandırılabilirdiği "bilinçli sedasyon" olmalıdır (7).

III. Sedasyon Düzeyinin Monitörizasyonu

İnvaziv veya NİV uygulanan hastalarda ağrı, stres ve rahatsızlık hissi nedeniyle verilen sedasyon ve analjezinin uygun dozda ve etkinlikte verilip verilmediğinin monitörizasyonu gerekmektedir. 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 mevcuttur. Klinik skalalardan Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (RSAS), Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası (RASS) sıklıkla kullanılan skalalardır (8-12). Belirtilen skalaların sedasyon düzeyinin belirlenmesinde güvenilirlik olarak birbirlerine üstünlükleri yoktur. Ramsay sedasyon skalası uygulama kolaylığı nedeniyle çalışmalarda en sık kullanılan skaladır ve istenen sedasyon düzeyi 2-3'tür (Tablo 1).

IV. NİV Sırasında Sedasyon İçin Kullanılabilecek Ajanlar

Öncelikle belirtmek gerekir ki NİV sırasında sedasyon amaçlı herhangi bir ilaç ya da ilaç grubunun güvenle kullanılabileceğine dair güçlü kanıtlar yoktur. Yakın zamanda NİV sırasında sedasyonun güvenilirliğini, etkinliğini ve NİV başarısını artırdığını belirten yayınlamış olgu serileri, gözlemsel çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Bu anlamda en sık kullanılan ajanlar opioidler (Remifentanil), benzodiazepinler (midazolam) ve alfa-2 adrenerjik agonist deksmedetomidindir (Tablo 2).

Tablo 1. Ramsay sedasyon skalası (11).

1. Endişeli ve ajite veya huzursuz veya her ikisi
2. Koopere, oryante ve sakin
3. Sadece emirlere uyar
4. Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana belirgin yanıt
5. Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana hafif yanıt
6. Hafif glabellar dokunuş veya yüksek sesle işitsel uyarana yanıt yok

Constantin ve ark. remifentanilin sedatif ajan olarak rahatsızlık/anksiyete ilişkili NİV başarısızlığına olan etkisini incelemişlerdir (5). On hipoksemik solunum yetmezlikli ve 3 hiperkapnik solunum yetmezlikli hastada remifentanil sedasyon düzeyi RSS skoru 2-3 olacak düzeyde infüzyon şeklinde titre edilmiştir. Bir saat sonra solunum sayısında ve kan gazlarında düzelme dokuz hastada sağlanabilmiş ve endotrakeal entübasyondan korunmuştur. Dört hasta NİV'in ilk saatinde entübe olmuştur. Ortalama remifentanil dozu 0.1 ± 0.03 mcg/kg/dakika olarak belirtilmiştir. Remifentanilin sürekli infüzyonunun NİV toleransını artırdığını, takipneyi azalttığını, PaO₂/FiO₂ oranını artırdığını ve PaCO₂'yi düşürdüğünü göstermişlerdir. Rocco ve ark. tarafından daha geniş bir hasta grubunda yapılan çalışmada hipoksemik solunum yetmezliği olan 36 hastanın RSS skoru 2-3 olacak şekilde remifentanil infüzyon dozu titre edilmiştir (6). NİV başarı 22 (%61) hastada elde edilmiş, 14 (%39) hastada NİV başarısız olmuştur. NİV başarılı olan grupta etkin bir şekilde solunum sayısında düşüş ve PaO₂/FiO₂ artışı elde edilmiştir. Ortalama remifentanil dozu 0.07 ± 0.03 mcg/kg/dakika olarak tespit edilmiştir. Remifentanile dayalı sedasyon protokolünün solunum depresyonu ya da hemodinamik instabilite yapmadan NİV başarısızlığını azalttığı ve toleransı artırdığı bildirilmiştir. İki çalışmada da remifentanil ile yüzeysel sedasyonun akut solunum yetmezliğindeki hastalarda tedavi başarısını hastalarda bir kötüleşme olmadan düzelttiğini göstermişlerdir.

Huang ve ark.ları 2012 yılında NİV'i tolere edemeyen akut pulmoner ödemli hastalarda deksmedetomidin ile midazolamı karşılaştırmışlardır (13). Hastalara sedasyon düzeyi RSS 2-3 olacak şekilde sürekli midazolam (n= 29) veya deksmedetomidin (n= 33) verilmiştir. Kardiyorespiratuvar semptom ve bulgular (oksijenizasyon, pH, solunum sayısı) her iki grupta da belirgin düzelmiştir. Deksmetomidin alan grupta NİV başarısızlık oranı daha düşük, mekanik ventilasyon ve weaning süresi, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi daha kısa, bulunmuştur. Deksmetomidin grubunda solunumsal enfeksiyonlar ve kuma daha az bulunurken, bradikardi daha fazla bulunmuştur, ancak hiçbir hastada ilaç kesilmesi gerekmemiştir. Bu bulgularla ters olarak 2014'te yapılan randomize kontrollü çalışmada deksmedetomidinin erken başlanması NİV toleransını plaseboya göre azaltmadığı göstermiştir. Hasta sayısının az olduğu -deksmedetomidin (n= 16) ve plasebo (n= 17)- bu çalışmada dikkat edilmesi gereken bir

Tablo 2. NIV sırasında sedasyon uygulaması için kullanılan ajanlar ve dozları (12)

İlaç	Mekanizma	Etki başlangıç süresi	Yarılanma ömrü	Uygulama dozu	Yan etki
Midazolam	GABA agonist	2-5 dakika	3-11 saat	0.01-0.05 mg/kg yükleme dakikalar içinde, 0.02-0.1 mg/kg/saat idame	Solumum depresyonu hipotansiyon
Deksmetomidin	α 2 agonist	5-10 dakika	1,8-3,1 saat	1 μ g/kg 10 dakikadan uzun sürede bolus, 0.2-0.7 μ g/kg/saat infüzyon	Bradikardi, hipotansiyon, yükleme dozunda hipertansiyon
Remifentanil	μ - opioid agonisti, κ opioid agonist etkisi de var.	1-3 dakika	3-10 dakika	1,5 μ g/kg yükleme dozu, 0,5-15 μ g/kg/saat infüzyon	Pahalı
Haloperidol	Dopamin D2 reseptörlerinin postsinaptik blokajı	1-3 saat	20 saat	Başlangıç dozu 2-10 mg/gün Maksimum oral doz 30 mg	Kilo alımı Antikolinerjik yan etkiler

nokta hastaların başlangıç toleransı göz önüne alınmadan bütün hastalara sedasyon başlanmış olmasıdır (14).

NİV sırasında sedasyon uygulaması ile ilgili ülkemizden çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizden yapılan NİV sırasında sedasyon ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışmada KOAH akut alevlenme nedeniyle solunum yetmezliği gelişen 40 hastada randomize olarak deksmedetomidin ve midazolam kullanılmıştır. Sedasyon düzeyi RSS'ı 2-3, RASS 3-4, RSAS 3-4, Bispektral İndeks (BIS) > 85 üzerinde olacak şekilde hastaların 20'sine deksmedetomidin, 20'sine midazolam infüzyonu verilmiştir. Deksmetomidin verilen grupta dördüncü saatten itibaren RSS'nda belirgin yükselme, 8. saatten itibaren RSAS'nda düşüş ve NİV boyunca BIS'nda 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 diyastolik 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 NİV başarılı olmuştur. KOAH akut alevlenme nedeniyle NİV yapılan hastalarda ilk 24 saatte deksmedetomidin ve midazolamın güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (15).

Uzun ve ark.nın 204 solunum yetmezliği olan (523 hipoksik solunum yetmezliği, %77 hiperkapnik solunum yetmezliği) hastada NİV'de başarıyı etkileyen faktörleri değerlendirdikleri çalışmada ajitasyon, deliryum ve maske intoleransı nedeniyle sedasyon amacıyla haloperidol kullanım durumları kaydetmişlerdir. Haloperidol kullanılan hastaların giriş solunum sayıları ve 1. saatteki solunum sayıları daha yüksekken haloperidol tedavisinin başarı ve mortalite üzerine olumlu bir etkisi saptanmamıştır (16).

Yakın zamanda yapılan 30 ülkeden 322 YBÜ'nün dahil edildiği, analjezik ve/veya sedatif ilaçların NİV başarısızlığına etkisini inceleyen çok merkezli, uluslararası, gözlemsel çalışmada, toplam 842 hastanın 269'unda (%32) NİV başarısızlığı tespit edilmiştir. Düzeltilmemiş analjeziye göre analjezi kullanımının NİV başarısızlığı ile ilişkili bulunmaması 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) NİV başarısızlığı ile anlamlı derecede ilişkisi bulunmuştur. Analjezi ve sedasyonun birlikte kullanımının NİV başarısızlığını daha da artırdığı (olasılık oranı 5.7, %95 güven aralığı 1.8-18.4) artırdığı bulunmuştur. Ayrıca, analjezi ile birlikte sedasyon alan hastalarda YBÜ yatışının daha uzun olduğu (medyan 7 vs. 5), kaba 28 günlük 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, NİV sırasında analjezi ya da sedatif kullanımının bir yararı gösterilememiştir (17).

Sonuç

Günümüzde NİV uygulaması sırasında hasta uyumu ve konforunu sağlamada sedasyonun önemi giderek artmaktadır. Ancak NİV sırasında sedasyon uygulanırken dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar mevcuttur. Öncelikle kullanılacak sedatif ajanın farmakokinetik özellikleri ve yan etkileri iyi bilinmelidir. Uygulanan sedasyonun düzeyi mutlaka skalalar ile takip edilmelidir. Sedasyon uygulanan hastalarda kardiyak ve respiratuvar monitörizasyon, ventilatör ve kan gazı parametrelerinin yakın takibi yapılmalı ve NİV başarısızlığı durumunda endotrakeal entübasyonun gecikmeden yapılmasının gerekliliği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Masip J, Pérez J, Merino M, 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(11):1921-8.
2. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, 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;284(18):2352-60.
3. 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(3):E112-22.
4. Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* 1999;115(1):173-7.
5. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, et al. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007;33(1):82-7.
6. Rocco M, Conti G, Alessandri E, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgesedation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36(12):2060-5.
7. Hilbert G, Clouzeau B, Nam Bui H, Vargas F. Sedation during non-invasive ventilation. *Minerva Anestesiol* 2012;78(7):842-6.
8. 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.
9. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86(4):836-47.
10. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, 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.
11. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alpha-dolone. *BMJ* 1974;2:656-9.
12. Yıldırım F, Kara İ, Ortaç Ersoy E. Sedation during noninvasive mechanical ventilation. *Tuberk Toraks* 2016;64(3):230-39.

13. 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(17):2299-305.
14. Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, 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(6):1204-12.
15. Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, et al. Sedation during noninvasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: a randomized, double-blind, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010;71:141-53.
16. Uzun K, Duran Ü, Teke T. Noninvaziv mekanik ventilasyonun mortaliteye etkisi ve başarıyı etkileyen faktörler. *Genel Tıp Derg* 2011;21(2): 57-63.
17. Muriel A, Peñuelas O, Frutos-Vivar F, 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(9):1586-600.

