Sedation, analgesia and muscle relaxation and the critically ill patient

G.R. Park MD FRCA
Director of Intensive Care

EVERY critically ill patient needs some form of sedation and analgesia, some may need muscle relaxation. Thus, every critical care physician needs to know about the techniques and drugs used to provide comfort to patients. Despite this, it is poorly taught and little space is devoted to it in most text books. Used well, the patient will have as pleasant a course as possible during their period of critical illness. Used badly, the patient may suffer pain, anxiety, fear or some other form of discomfort and suffer from toxicity of the drugs that are used. This may contribute to the patient's death. Sedation and analgesia is an important subject.

What do we mean by sedation, analgesia and muscle relaxation?

What we really mean is patient comfort while receiving treatment that may be unpleasant in an unfriendly environment. There are many components to sedation and analgesia (Figure 1). A good night's sleep is essential to everyone. Many patients will want to forget their stay in the ICU and a degree of amnesia may be beneficial. Anxiolysis is essential to many. A combination of fear and lack of sleep in the critical care environment has been likened to a hostage situation. Similar psychological complaints experienced by hostages are experienced by some critically ill patients.

Pain is a common feature amongst the critically ill patient. It may have been caused by trauma or surgery. Alternatively, if the patient is suffering from a medical condition, such as pneumonia, then there may be pain from a condition like pleurisy.

Finally, if the patient needs mechanical ventilation then they may need an anti-tussive drug to tolerate the tracheal tube. Also, they may also need some respiratory depression, to enable them to tolerate any unusual mode of mechanical ventilation that may be needed. The respiratory depression and anti-tussive effects need to be reversible so that the patient can have their trachea extubated and be able to expectorate quickly.

No single drug fulfils all of these needs: combinations are needed. Regrettably, these are infrequently used and often this results in excessively large doses being given of one drug. This can result in toxicity from the drug, its solvent or its preservative.

What is the ideal level of sedation for the critically ill patient?

There is no single ideal level suitable for all patients. In the early 1970s it was thought that all patients should be almost deeply anaesthetised. Then in the 1980s and early 1990s there was a trend to have all patients as awake as possible. A more "middle-of-the-road-approach" has been adopted recently with the realisation that some patients need to be deeply asleep, but not anaesthetised, while others benefit from being awake. The important feature is to titrate the depth of sedation so that the patient is comfortable.

Non-pharmacological sedation and analgesia

Although the rest of this paper will concentrate on the drugs used to improve patient comfort, it is important to realise that many patients can have the dose of

FIGURE 1 Some of the causes of distress in the critically ill

Address correspondence to: Dr. G.R. Park
The John Farman Intensive Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 2QQ, England.

drugs reduced, or in some cases, eliminated by careful attention to their surroundings. For example, a good night's sleep may be provided for the patient by the use of eye shades and ear plugs in a quiet, darkened room, rather than temazepam. Pain and anxiety can often be relieved by a few kind words and adjusting the position of the patient. The itch caused by plaster casts can be intensely distressing to semi-conscious patients. This can be relieved by blowing compressed air down a plaster cast.

Despite all of these measures, drugs will still be needed in many patients. Rather than just listing the drugs this review will approach the subject by dealing mostly with the problems that can be caused by drugs. After a brief description of the drugs in each group, the problems that cause toxicity will be discussed. After that the use of the drugs in a few situations will be discussed.

Sedative agents

There are many drugs that can be used for sedation. However, there are two main groups of drugs used for this purpose. The first is benzodiazepines and the second is the intravenous induction agents. In addition, there are chlormethiazole, the butyrophenones and clonidine.

Benzodiazepines

This group of drugs has been in clinical practice for over 30 years. The major agents used are diazepam, lorazepam and midazolam. Diazepam is the oldest agent in the group. It is metabolised by several enzymes to many different metabolites. Some of these are active. Lorazepam is metabolised only by glucuronidation. It has been recommended as the agent for long term sedation in the critically ill by the Society of Critical Care Medicine in America.¹ Midazolam is the latest benzodiazepine and has been extensively investigated over the last 10 years.^{2,3} It is water soluble and shorter acting than the other agents.

TOXICITY OF THE BENZODIAZEPINES

1. Metabolites

The only benzodiazepine that does not appear to have an active metabolite is lorazepam (although this has not been intensively investigated). Thus, it has found some favour amongst psychiatrists, for example, for use in patients with liver disease, because of its more reliable elimination. Diazepam has many metabolites, including nordesmethyldiazepam and oxazepam. Some of these are active and are longer acting than the parent drug. Midazolam is metabolised to three metabolites. The major metabolite is 1-hydroxy midazolam. This is further metabolised to 1-hydroxy midazolam glucuronide.

Bauer and his colleagues⁵ have recently shown that this is retained in renal failure and it is active. (For review see reference.⁴)

2. Accumulation

Accumulation does occur with the benzodiazepines. Either the drug itself or the metabolites accumulate in the critically ill and this can lead to prolonged coma.²

3. Solvents and preservatives

Propylene glycol is used to dissolve lorazepam. The maximum advised intake of propylene glycol per day is 25 mg·kg⁻¹. Lorazepam contains propylene glycol 80% and in the critically ill there is a risk of toxicity from the solvent if it is infused.

4. Disease and other states

There may be undue sensitivity to the benzodiazepines in hepatic encephalopathy. This may be because the receptors in the central nervous system may change causing undue sensitivity.⁶ In kidney disease the active metabolites, 1-OH midazolam glucuronide, may be retained and possibly those of diazepam, causing prolonged coma.⁵

In the very young patient paradoxical agitation is seen with the benzodiazepines. Withdrawal syndromes may also occur in children.⁷ In neonates given midazolam, seizure like activity has been seen.⁸

IV induction agents

Propofol

This is a very short acting intravenous anaesthetic agent. It is principally metabolised by Phase II metabolism and so is little affected by disease. It has achieved widespread acceptance because of its controllability and rapid recovery.

Thiopentone

This drug is occasionally used in the critically ill patient. Although principally used by some neurosurgical units it does also find a place in the general intensive care unit for patients with fits and in whom other sedative agents may have failed. Its use is associated with a high incidence of pneumonia. These descriptions of pneumonia were early descriptions and may relate more to the way intensive care was practised than to the drug. However, recent work has also shown the immune system is depressed by thiopentone, also explaining this observation.

Ketamine

This drug possesses two unique features. It is a powerful bronchodilator and an analgesic. These features may make it of value to some critically ill patients. We

have recently had success in using ketamine and midazolam in a 10:1 mixture in a patient controlled analgesia system. These patients have needed prolonged analgesia, but have had respiratory and renal impairment making opioids and non steroidal anti-inflammatory agents unsuitable. The midazolam was added to stop the adverse psychological effects sometimes seen with ketamine.

TOXICITY

1. Accumulation

Thiopentone ends its effects by redistribution. Prolonged infusions may result in accumulation.

2. Solvents

Propofol, being a phenol is insoluble in water. It is, therefore, solubilized in soya bean extract, which may cause toxicity in the critically ill. Fat toxicity should not be a problem if propofol is used carefully and in combination with other drugs. If propofol is not used in this way but as a sole agent using excessive quantities, then it may have serious adverse effects, including death.⁹

4. Drug metabolism

Many drugs are used in the critically ill and changes in the drug metabolising enzymes would change their ability to detoxify drugs. Thiopentone is an enzyme inducer. Propofol, on the other hand, has been shown to inhibit several important drug metabolising enzymes. This has led to unexpected increases in plasma concentrations of alfentanil in patients. Several laboratory studies have shown that this is due to the inhibition of cytochrome P450 3A4.^{10,11} Although this appears to be an important interaction for some drugs metabolised by this enzyme it is less important for others.

Use in disease and other states

LIVER DISEASE

Propofol is the sedative agent of choice for patients with severe liver disease. This is because it is rapidly eliminated even in the presence of severe disease. Thiopentone should be used with extreme caution because it is slowly eliminated. In the very young propofol is not currently recommended after the reports of death in children⁹ related to its use.

Other sedative drugs

CHLORMETHIAZOLE

This is a vitamin B derivative. It is available as a 0.8% solution for infusion. It is a useful alternative agent for some patients. The large volume of water in which it is dissolved can cause difficulties, we therefore use it in

patients with renal failure receiving haemofiltration in whom this large amount of volume does not pose a problem. Interestingly, it appears to be protective against hypoxic brain injury and the adverse effects of sepsis.¹²

BUTYROPHENONES

Two of these are in common use, droperidol and haloperidol. Both may be of value in acutely agitated patients who may not need sedation. These drugs calm the patient with little respiratory depression.

CLONIDINE

This α_2 agonist has been evaluated in the critically ill for management for withdrawal syndromes. Large doses are needed and hypotension may occur as a consequence.

Systemic analgesia – opioids

Morphine

There are many systemic analgesic drugs available. This review will mention only the opioid group. Morphine has been available since the last century, but only recently has it been understood. It remains the commonest opioid in use in the ICU. Newer synthetic opioids such as meperidine and its derivatives have been used. More recently remifentanyl has been made available for anaesthesia and early data suggest it is promising in the critically ill. It is discussed in detail below.

Toxicity

1. METABOLITES

Morphine is metabolised by Phase II metabolism to morphine 3- and morphine 6-glucuronide. Since the mid 1980s there has been increasing awareness about the activity of these metabolites as opioids. Morphine 6-glucuronide is a powerful analgesic.¹³ In rats it has been shown to have an activity 40 times that of the parent compound. Morphine 3-glucuronide is thought, by some, to be anti-analgesic,¹⁴ although this has been disputed. It has been suggested, on the basis of this, that analgesia from morphine may be a balance of the two metabolites. Since both are produced by different enzymes, pharmacogenetic and environmental influences may change the expression of these enzymes altering the balance of the two metabolites.¹⁵ If this is so, then this may partly explain why there is such marked interpatient variability with the drug. Furthermore, it may also explain within patient variability as their disease changes.

Interestingly, because the glucuronides are water rather than fat soluble compounds they should not cross cell membranes, they should be inactive. Carrupt and colleagues¹⁵ have explained this by modelling the

molecules. They were able to show that morphine changes its configuration depending on the environment it is in. Thus, in a lipid environment it is fat soluble and in an aqueous environment, water soluble.

In patients with normal renal function the metabolites of morphine do not accumulate because they are excreted by the kidneys. However, in patients with renal failure a patient may be unable to excrete these metabolites leading to accumulation. This, in turn, may lead to unexpected toxicity from the morphine. Morphine is not alone in having active metabolites. Meperidine and phenoperidine are both broken down to normeperidine. Again, in renal failure, this may accumulate and cause fits in some patients.

2. DRUG METABOLISM

Opioids may have a considerable effect on drug metabolism. However, their effects seem to be related purely to naturally occurring opioids, such as morphine. The synthetic opioids do not appear to have this characteristic. The mechanism for this action is, therefore, thought to be due to the neuro endocrine effects of opioids rather than a μ agonist effect. Morphine appears to inhibit the expression of important drug metabolising enzymes while meperidine does not.¹⁶

3. IMMUNE SUPPRESSION

Another cause of morbidity and mortality in the critically ill patients is infection. Again, opioids may play a part. Several studies have looked at the effects of opioids on white cell function. All seem to show depression of white cell function after opioids. However, the importance of this in the critically ill still needs to be shown.¹⁷

Use in disease states

1. SHOCK

Morphine clearance is decreased in shock although this does not correlate with liver blood flow.¹⁸ Other opioids are similarly affected.

2. ASTHMA

Traditionally, morphine and other drugs that release histamine are avoided in severe acute asthma. Fentanyl may be a better opioid.

Drug metabolism

Morphine metabolism is inhibited by oxazepam and salicyamide.¹⁹

Remifentanyl

Remifentanyl is a new opioid recently licensed for use in anaesthesia. It differs from other opioids currently used because of its metabolism. Uniquely, amongst

opioids it is metabolised by blood and tissue esterases. These enzymes are found in almost every tissue in the body. This results in considerable redundancy for the metabolism of remifentanyl. The large amount of these enzymes also results in a huge metabolic potential for remifentanyl. We have used it in four patients and confirmed that it is short acting and does not accumulate: its effects wearing off about three to five minutes after it is stopped. This occurs even after an infusion lasting in excess of one week when sufficient has been given to depress spontaneous ventilation.

Local anaesthetics

The most commonly used local anaesthetic agent is bupivacaine. This, in common with many other agents, is metabolised by cytochrome P450 3A4. Since we know that this enzyme is greatly affected in disease¹⁵ the elimination of bupivacaine in the critically ill can be delayed. We have shown that giving intercostal nerve blocks after liver transplantation using 2 mg·kg⁻¹ bupivacaine every six hours results in accumulation.¹⁵ Others have shown that when given as a continuous *epidural* infusion accumulation may occur. This usually manifests itself as an acute psychosis. Stopping the drug allows the patient to recover.

Muscle relaxation

There are many neuromuscular blocking agents available for use in the critically ill. Pancuronium and atracurium are the two commonest ones that we use. Atracurium is used because of its unique form of elimination of ensuring that it is metabolised, even in the sickest of patients. Pancuronium is used for long term neuromuscular blockade where elimination is not a problem and considerable cost savings can be made with its use. The tachycardia it can cause is rarely a problem. Vecuronium may be of benefit in patients with severe acute asthma because of its low potential for histamine release. Rocuronium, a new rapid onset non depolarising neuromuscular blocking agent, is of value in patients who have renal failure or another cause for hyperkalaemia, who need rapid tracheal intubation. For this reason it has replaced succinylcholine. The indications for muscle relaxation are shown in the Table.

TABLE The common indications for the use of muscle relaxants

1. Tracheal intubation
2. Fighting ventilation (particularly when the patient is placed on an unusual mode of ventilation such as inverse ratio ventilation)
3. Paralysis for certain invasive procedures e.g., tracheostomy
4. Prevention of sudden increases in ICP in a brain injured patient

Metabolites

The principle metabolite of vecuronium, nor desacetyl vecuronium, may accumulate in renal failure and prove to be cause of prolonged neuromuscular blockade.²⁰

Muscle wasting

This is common in patients who have been critically ill for a long time. There are many causes for this, including inadequate nutrition and catabolism. However, the steroid based muscle relaxants have also been implicated as a cause.

How do we do it?

This is a summary of the author's method of sedating ICU patients.

Bolus vs infusion

It has become common practice to sedate patients with continuous intravenous infusions. With some drugs this may lead to toxicity because of an overdose. The way we use sedative and analgesic drugs is to assess the need for a drug by giving a bolus dose of each drug. Thereafter, we see how long that drug acts

for. If it acts for a long time, then we continue with bolus doses of the drug. If, however, the drug acts for a short time, then we would start an infusion. The drug should be stopped each day to allow the patient to recover from its effects. If it is not stopped and the patient is accumulating the drug, large doses may be given which take the patient many hours to recover (Figures 2 and 3).

However, the most important aspect of care of these patients is to use a sedation scale. The drugs discussed in this paper are potentially dangerous. Just like catecholamines they need to be carefully monitored. Adrenaline is not given without measuring heart rate, blood pressure, insulin without measuring the blood glucose or antibiotics without measuring the temperature and white cell count. Despite this, many intensive care units use sedative and analgesic drugs without a scale. Many sedation scales are available. The one we use, (Figure 4), is not a numerical scale. It represents a combination of fea-

All infusions should be stopped at 07.30 h each day, unless there is a reason not to. This reason should be written in the medical notes by the duty doctor. If the patient becomes restless or agitated (not just facial grimacing) restart the infusion. All sedative and analgesic infusions should be reviewed on the morning ward round.

FIGURE 2 Sedation and analgesia in the ICU during the first 24 h after admission a) using midazolam and morphine and b) using propofol and alfentanil.²¹

All infusions should be stopped at 07.30 h each day, unless there is a reason not to. This reason should be written in the medical notes by the duty doctor. If the patient becomes restless or agitated (not just facial grimacing) restart the infusion. All sedative and analgesic infusions should be reviewed on the morning ward round.

FIGURE 2B

FIGURE 3 Stopping infusions of sedative and analgesic agents.²¹

Tolerates Ventilation Y/N	
In Pain Y/N	
Agitated	
Awake	Ideal
Roused by voice	Ideal
Roused by tracheal suction	
Unroutable	
Paralysed	Not assessed
Asleep	Not assessed

FIGURE 4 The Addenbrooke's Sedation Scale

tures. Tolerance of the ventilator and presence or absence of a pain are assessed on a simple yes/no scale. The remainder of the scale looks at conscious level. The last two lines of this part of the scale, asleep or paralysed, mean that the patient is either asleep and has not been disturbed to assess their level of sedation or they are paralysed and it is impossible to assess their level of sedation. If nothing else, this scale does tell the patient's carers how much the patient has slept and for how long.

References

- 1 Shapiro BA, Warren J, Ego 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.
- 2 Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 619-26.
- 3 Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, Park GR. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 21-7.
- 4 Park GR, Gempeler F. Benzodiazepines. In: Anonymous Sedation and Analgesia. London: W.B. Saunders Company, 1993; 168-208.
- 5 Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346: 145-7.
- 6 Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, Minder C, Bircher J. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987; 7: 629-38.
- 7 Hughes J, Gill A, Leach HJ, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1194-9.
- 8 van den Anker JN, Sauer PJ. The use of midazolam in the preterm neonate (Letter). *Eur J Pediatr* 1992; 151: 152.
- 9 Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305: 613-6.
- 10 Janicki PK, James MF, Erskine WA. Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br J Anaesth* 1992; 68: 311-2.
- 11 Chen TL, Ueng TH, Chen SH, Lee PH, Fan SZ, Liu CC. Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth* 1995; 74: 558-62.
- 12 Modig J. Indications of chlormethiazole as a protective agent in experimental endotoxemia. *Eur Surg Res* 1988; 20: 195-204.
- 13 Joel SP, Osborne RJ, Nixon NS, Slevin ML. Morphine-6-glucuronide, an important metabolite (Letter). *Lancet* 1985; 1: 1099-100.
- 14 Gong QL, Hedner J, Bjorkman R, Hedner T. Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain* 1992; 48: 249-55.
- 15 Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996; 77: 32-49.
- 16 Rane A, Liu Z, Henderson CJ, Wolf CR. Divergent regulation of cytochrome P450 enzymes by morphine and pethidine; a neuroendocrine mechanism? *Mol Pharmacol* 1995; 47: 57-64.
- 17 Park GR, Evans N. Remifentanyl in the critically ill - what will its place be? *British Journal of Intensive Care* 1996; 6: 330-6.
- 18 MacNab MSP, Macrae DJ, Guy E, Grant IS, Feely J. Profound reduction in morphine clearance and liver blood flow in shock. *Intensive Care Medicine* 1986; 12: 366-9.
- 19 Pacifici GM, Rane A. Inhibition of morphine glucuronidation by oxazepam in human fetal liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1981; 9: 569-72.
- 20 Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327: 524-8.
- 21 Evans N, Park GR. *Drugs, Diseases and the Critically Ill*. Oxford: Blackwell Science, 1997 (In press).

Sédation, analgésie et relaxation musculaire chez le patient en phase critique

G.R. Park MD FRCA
Directeur de soins intensifs

TOUS les patients en phase critique ont besoin de sédation et d'analgésie, et parfois même, de relaxation musculaire. C'est pourquoi tous les réanimateurs doivent connaître les techniques et les médicaments qui servent à procurer du confort au patient. Malgré cela, leur enseignement fait défaut et la plupart des manuels leur accordent peu d'espace. Grâce à ces médicaments et ces techniques, le patient évoluera de la façon la moins désagréable possible pendant cette période de grande adversité. S'ils sont mal utilisés, ils entraîneront de la douleur, de l'anxiété, de la crainte et toutes sortes de maux auxquels s'ajoutera la toxicité des produits administrés qui en plus contribuera à la mortalité. On ne peut donc nier l'importance de la sédation et de l'analgésie.

Que veut dire sédation, analgésie et relaxation musculaire ?

Le patient doit demeurer confortable malgré les désagréments du traitement et l'hostilité de l'environnement. La sédation et l'analgésie ont plusieurs composantes (Figure 1). Une bonne nuit de sommeil est essentielle. Plusieurs patients préféreront oublier leur séjour à l'unité de soins intensifs et profiteront d'un certain degré d'amnésie. Pour d'autres, c'est l'anxiolyse qui est primordiale. La combinaison de peur et de manque de sommeil dans un environnement de soins intensifs a été comparée à la situation d'une prise d'otage; les patients en phase critique présentent, en effet, des symptômes psychologiques identiques à ceux des otages.

La souffrance est une caractéristique commune à tous ces patients. Elle résulte soit d'un traumatisme soit de la chirurgie. Toutefois certaines pathologies médicales comme la pneumonie, provoquent des douleurs (par ex. les douleurs pleurétiques).

Finalement, sous ventilation mécanique, le patient peut avoir besoin d'un antitussif pour tolérer le tube trachéal. Il peut avoir aussi besoin d'un dépresseur respiratoire pour supporter le mode de ventilation mécanique auquel il est soumis. La dépression respira-

toire et l'effet antitussif doivent être réversibles si on veut éventuellement extuber la trachée et favoriser les expectorations

Aucun produit ne rencontre toutes ces caractéristiques. Il faut avoir recours à des combinaisons. Malheureusement, elles sont trop peu souvent utilisées et il en résulte que des doses excessives d'un seul produit sont administrées.

Ceci expose le patient à la toxicité caractéristique du produit, de son solvant ou de son agent de conservation.

Quel est le niveau idéal de sédation pour le patient en phase critique ?

Il n'y a pas de niveau idéal applicable à tous les patients. Au début des années 1970, on pensait que les patients devraient être assez profondément endormis. En 1980 et au début des années 1990, la tendance était de garder les patients aussi éveillés que possible. Maintenant, l'approche médiane a été adoptée en considérant que certains patients ont besoin de dormir profondément mais sans être anesthésiés, alors que

FIGURE 1 Causes de détresse chez le patient en phase critique

d'autres se portent mieux lorsqu'ils sont éveillés. Le plus important est d'adapter la profondeur de la sédation au confort du patient.

L'analgésie et la sédation non pharmacologique

Alors que le reste de cette présentation insistera sur les médicaments utilisés pour améliorer le confort, il est important de réaliser que chez plusieurs patients, on peut réduire les doses de médicaments et dans quelques cas, les éliminer complètement en accordant une attention particulière à l'environnement. Par exemple, un bandeau opaque sur les yeux et des bouchons dans les oreilles favorisent le sommeil dans une pièce tranquille et obscure, et peuvent remplacer le témazepam, par exemple. Les paroles réconfortantes atténuent la douleur et l'anxiété de même que qu'une position rendue confortable. Le prurit causé par une attelle plâtrée peut être extrêmement dérangement pour un patient demi-conscient. L'insufflation d'air comprimé sous le plâtre peut être suffisante pour le soulager.

Toutes ces mesures n'éliminent pas nécessairement les besoins en médicaments. Plutôt que de fournir une liste de médicaments, ce survol traitera principalement des problèmes que causent les médicaments. Après une brève description de chaque groupe de produits, la discussion portera sur problèmes de toxicité. Par la suite, nous nous pencherons sur les indications de médicaments dans quelques situations spéciales.

Sédatifs

Plusieurs sédatifs sont à notre disposition. Cependant, on utilise principalement deux groupes d'agents pour assurer la sédation. Le premier est le groupe des benzodiazépines et, le second, le groupe des agents d'induction intraveineux. En outre, nous disposons du chlorméthiazole, des butyrophénones et de la clonidine.

Benzodiazépines

On utilise en clinique depuis plus de 30 ans ce groupe de médicaments, dont les principaux sont le diazépam, le lorazepam et le midazolam, et dont le plus ancien est le diazépam. Il est métabolisé par différents enzymes en plusieurs métabolites. Quelques-uns de ceux-ci sont actifs. Le lorazepam n'est métabolisé que par glucuronidation. Il a été recommandé en Amérique du Nord comme agent de sédation à long terme chez le patient en phase critique par la *Society of Critical Care Medicine*.¹ Le midazolam est la dernière-née des benzodiazépines et a fait l'objet d'études très poussées au cours de la dernière décennies.^{2,3} Il est soluble dans l'eau et d'action plus courte que les deux autres agents.

TOXICITÉ DES BENZODIAZÉPINES

1. Métabolites

La seule benzodiazépine qui ne semble pas avoir de métabolites actifs est le lorazepam (on n'a toutefois pas fini d'étudier cet aspect). Il est particulièrement utile en psychiatrie chez les hépatiques à cause de son élimination plus fiable. Le diazépam a plusieurs métabolites dont le nordesméthyl diazépam et l'oxazepam. Certains de ceux-ci sont actifs et agissent plus longtemps que le produit original. Le midazolam est métabolisé en trois métabolites. Le principal métabolite est le 1-hydroxy midazolam. Ce produit est lui-même métabolisé en 1-hydroxy midazolam glucuronide. Bauer *et al.*⁵ ont récemment démontré qu'il s'accumule au cours de l'insuffisance rénale et qu'il est actif. (Voir référence 4).

2. Accumulation

Les benzodiazépines ne s'accumulent pas normalement. Toutefois, chez le patient en phase critique, le produit lui-même ou ses métabolites s'accumulent et peuvent entraîner un coma prolongé.²

3. Solvants et agents de conservation

Le propylène glycol sert à dissoudre le lorazepam. L'ingestion maximale conseillée de propylène glycol est de 25 mg·kg⁻¹ par jour. Le lorazepam contient du propylène glycol à 80% et chez le grand malade, l'administration en perfusion représente un risque de toxicité.

4. La maladie et autres conditions

L'encéphalopathie hépatique exagère la sensibilité aux benzodiazépines. Ceci peut être causé par un changement au niveau des récepteurs du système nerveux central.⁶ Au cours d'une maladie rénale, les métabolites actifs, le midazolam et possiblement les métabolites du diazépam peuvent être retenus et provoquer un coma prolongé.⁵

Les benzodiazépines produisent parfois de l'agitation paradoxale chez le patient très jeune. Les enfants peuvent aussi présenter un syndrome de retrait.⁷ On a rapporté de l'activité épileptoïde chez les nouveau-nés qui recevaient du midazolam.

Les agents d'induction intraveineux

Le propofol

Le propofol est un agent anesthésique intraveineux dont la durée d'action est très courte. Il est principalement dégradé par métabolisme de phase II et il est peu affecté par la maladie. Il est universellement accepté parce qu'il se contrôle rapidement et qu'il procure une récupération rapide.

Le thiopentone

On utilise occasionnellement cet agent chez le patient en phase critique. Bien qu'il soit principalement utilisé dans les unités neurochirurgicales, il trouve aussi sa place en réanimation générale chez les malades qui convulsent et lorsque les autres agents sédatifs ont échoué. Il est associé à une incidence élevée de pneumonie. Ces observations de pneumonie remontent à plusieurs années et seraient plutôt en rapport avec la façon de pratiquer la réanimation qu'avec l'agent lui-même. Cependant, un travail récent a aussi démontré que le thiopentone déprimait le système immunitaire, ce qui pourrait expliquer ce phénomène.

Kétamine

Cet agent possède deux caractéristiques uniques. En plus de ses propriétés analgésiques, il est un bronchodilatateur puissant. Ses caractéristiques peuvent être exploitées chez certains patients en phase critique. Nous avons récemment utilisé avec succès avec un mélange 10:1 de kétamine et de midazolam un patient en PCA. Certain patient en défaillance rénale et respiratoire ont besoin d'une analgésie prolongée et ne peuvent supporter les morphiniques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Du midazolam a été ajouté pour bloquer les effets psychologiques défavorables occasionnels de la kétamine.

TOXICITÉ

1. Accumulation

La redistribution atténue les effets du thiopentone. En perfusion prolongée, il peut s'accumuler.

2. Solvants

Le propofol, un phénol, est insoluble dans l'eau. Il est, par conséquent, solubilisé dans un extrait de fèves soya possiblement toxique. La toxicité lipidique ne devrait pas être un problème si le propofol est titré avec soin et associé à d'autres produits. Si on n'utilise pas le propofol en association mais comme agent unique, les quantités administrées pourront être excessives et provoquer des effets secondaires graves, y compris la mort.⁹

4. Métabolisme pharmacologique

La multiplicité des produits utilisés chez le patient en phase critique et les changements du métabolisme pharmacologique enzymatique pourraient modifier leur capacité de détoxification. Le thiopentone est un inducteur enzymatique. Par contre, le propofol inhibe plusieurs enzymes importants au métabolisme des médicaments, ce qui a provoqué des élévations inattendues de la concentration plasmatique de l'alfentanil. Des études de laboratoire ont montré que ceci était causé par l'inhibition du cytochrome P450

3A4.^{10,11} Bien que cette interaction semble importante pour certains produits métabolisés par cet enzyme, elle l'est moins que d'autres.

Utilisation pendant la maladie et autres états

MALADIE HÉPATIQUE

Le propofol est l'agent sédatif de choix chez les hépatiques graves, parce qu'il est éliminé rapidement malgré la gravité de la maladie. Quant au thiopentone, il devrait être utilisé avec une extrême prudence parce qu'il est éliminé lentement. Chez les très jeunes enfants, le propofol n'est pas recommandé présentement à cause de comptes rendus de décès⁹ en rapport avec son utilisation.

Autres sédatifs

LE CHLORMÉTHIAZOLE

Il s'agit d'un dérivé de la vitamine B, disponible en solution à 0,8% pour perfusion. Ce médicament peut en remplacer d'autres chez certains patients. À cause du grand volume d'eau requis pour le dissoudre, nous l'utilisons chez les insuffisants rénaux sous hémofiltration chez qui un grand volume de liquide ne pose pas de problème. Il est intéressant de noter que ce médicament offre un certain degré de protection contre l'hypoxie cérébrale et les effets néfastes de la septicémie.¹²

LES BUTYROPHÉNONES

On utilise couramment le droperidol et l'halopéridol particulièrement chez les patients agités qui n'ont pas besoin de sédation. Ces médicaments calment le patient et causent peu de dépression respiratoire.

LA CLONIDINE

Cet agoniste α_2 a été évalué pour la prise en charge du syndrome de retrait chez des patients en phase critique. De fortes doses sont nécessaires et peuvent provoquer de l'hypotension.

Les analgésiques systémiques – les morphiniques

La morphine

Nous avons à notre disposition plusieurs analgésiques systémiques. Ce survol ne fera mention que du groupe des morphiniques. Bien que la morphine soit disponible depuis un siècle, ce n'est que depuis peu que nous ne la comprenons. Elle demeure le morphinique le plus souvent administré à l'unité de soins intensifs. On utilise aussi les morphiniques synthétiques récents comme la mépéridine et ses dérivés. Plus récemment, le rémifentanil a été rendu accessible à l'anesthésie et les données initiales portent à croire qu'il est rempli de promesses. Il est discuté en détail plus bas.

Toxicité

1. MÉTABOLITES

La morphine est métabolisée par métabolites de phase II en morphine 3- et morphine 6- glucuronide. On s'intéresse depuis le milieu de 1980 à l'activité morphinique de ces métabolites. La morphine 6- glucuronide est un analgésique puissant.¹³ Chez le rat, on a démontré qu'elle était 40 fois plus active que le composé initial. Certains considèrent la morphine 3-glucuronide comme anti-analgésique,¹⁴ ce qui est discutable. Sur la base de ces éléments, on a suggéré que l'anesthésie produite par la morphine peut être produite par un équilibre entre ces deux métabolites. Comme ils sont produits par des enzymes différents, l'influence pharmacogénétique et environnementale peut modifier l'activité de ces enzymes en altérant l'équilibre entre les deux métabolites.¹⁵ Si cette hypothèse se vérifie, elle pourrait expliquer partiellement la grande variabilité interindividuelle des effets produits par ce médicament. En outre, elle peut expliquer la grande variété des effets chez un même patient au cours de l'évolution d'une maladie.

Comme les glucuronides sont des composés plus solubles dans l'eau que dans les graisses, ils ne peuvent traverser la membrane et devraient donc être inactifs. Carrupt *et al.*¹⁵ ont expliqué le phénomène par le modelage des molécules. Il ont réussi à montrer que la morphine change sa configuration selon son milieu. Ainsi, en milieu lipide, elle est soluble dans les graisses et en milieu aqueux, elle est soluble dans l'eau.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, les métabolites de la morphine ne s'accumulent pas parce qu'ils sont excrétés par le rein. Cependant, l'insuffisance rénale peut rendre le patient incapable de les excréter, provoquant ainsi leur accumulation, et, subséquemment, une toxicité imprévue. La morphine n'était pas la seule à posséder des métabolites actifs. La mépéridine et la phénopéridine sont tous les deux dégradés en normépéridine. Dans l'insuffisance rénale, ces métabolites peuvent aussi s'accumuler et provoquer des convulsions chez certains patients.

2. Métabolisme des médicaments

Les morphiniques peuvent influencer considérablement le métabolisme des médicaments. Cependant, il semble que cette propriété est unique aux morphiniques naturels comme la morphine et non aux morphiniques synthétiques. On croit que le mécanisme de cette activité est lié aux effets neuroendocriniens des morphiniques plutôt qu'à l'effet agoniste μ . La morphine semble inhiber la formation d'enzymes importants pour le métabolisme des médicaments alors que ce n'est pas le cas de la mépéridine.¹⁶

3. Immunosuppression

L'infection constitue une autre cause de mortalité et de morbidité chez les patients en phase critique. Les morphiniques joueraient un rôle dans l'immunosuppression. Les effets des morphiniques sur la fonction leucocytaire ont fait l'objet de plusieurs études. Elles montrent toutes que les morphiniques dépriment la fonction leucocytaire. Cependant, l'importance de ce facteur chez les patients en phase critique n'est pas encore connue.¹⁷

Utilisation dans certains états pathologiques

1. LE CHOC

Le choc diminue la clairance de la morphine mais sans corrélation avec le débit sanguin hépatique.¹⁸ D'autres morphiniques sont affectés de la même façon.

2. L'ASTHME

Traditionnellement, la morphine et les autres produits histaminogènes sont à éviter dans l'asthme aigu grave. Le fentanyl constitue un meilleur choix.

Métabolisme pharmacologique

L'oxazepam et la salicyamide inhibent le métabolisme de la morphine.¹⁹

Le rémifentanyl

Le rémifentanyl est un nouveau morphinique récemment homologué pour usage en anesthésie. Son métabolisme le distingue des autres morphiniques couramment. Parmi les morphiniques, il est le seul qui soit métabolisé par les estérases plasmatiques et tissulaires. On trouve ces enzymes dans presque tous les tissus de l'organisme et il sont donc en surabondance pour le métabolisme du rémifentanyl. La grande quantité de ces enzymes a aussi pour résultat de donner au rémifentanyl un énorme potentiel métabolique. Nous l'avons utilisé chez quatre patients et nous pouvons affirmer que son action est courte et qu'il ne s'accumule pas, ses effets disparaissant trois à cinq minutes après l'arrêt de son administration. Ceci survient même après une perfusion de plus d'une semaine avec une concentration suffisante pour déprimer la ventilation spontanée.

Les anesthésiques locaux

Comme anesthésique local, on utilise surtout la bupivacaïne. La bupivacaïne, comme plusieurs autres agents, est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Cet enzyme étant grandement affecté dans la maladie,¹⁵ l'élimination de la bupivacaïne chez le patient en phase critique peut être retardée. Nous avons montré que l'administration de 2 mg·kg⁻¹ de bupivacaïne pour bloquer les nerfs intercostaux à toutes les six

heures provoquait de l'accumulation.¹⁵ D'autres ont montré que la perfusion épidurale continue de bupivacaine pouvait aussi entraîner de l'accumulation, qui se manifeste ordinairement par une psychose aiguë. L'arrêt de la perfusion permet au patient de récupérer.

Les myorelaxants

On peut utiliser à l'unité des soins intensifs plusieurs myorelaxants, dont surtout le pancuronium et l'atracurium. L'atracurium, grâce son mode d'élimination particulier, est métabolisé même chez les malades gravissimes. Le pancuronium sert à la curarisation prolongée lorsque l'élimination ne constitue pas un problème. L'administration de ce médicament permet des économies. La tachycardie est rarement nocive. Parce qu'il libère peu d'histamine, le vécuronium est particulièrement indiqué chez les patients en crise asthme aiguë. Le rocuronium est un nouveau myorelaxant non dépolarisant à début d'action rapide, utile pour l'intubation urgente des insuffisants rénaux ou des patients hyperkaliémiques pour une autre raison. Pour cette indication, il a remplacé la succinylcholine. Les indications de la relaxation musculaire sont énumérées au Tableau.

TABLEAU Les indications habituelles de la curarisation.

1. L'intubation trachéale
2. Les efforts de lutte contre le ventilateur (particulièrement quand le patient est placé sous un mode inhabituel de ventilation comme la ventilation à rapport inversé)
3. La paralysie nécessaire à certaines interventions, par exemple, la trachéotomie
4. La prévention de l'augmentation subite de la PIC chez un traumatisé du crâne.

Métabolites

Le principal métabolite du vécuronium, le nordésacétyl vécuronium, peut s'accumuler dans l'insuffisance rénale et prolonger la curarisation.²⁰

La fonte musculaire

La fonte musculaire est une complication fréquente des affections prolongées. Elle est causée par plusieurs facteurs dont l'insuffisance d'apport nutritionnel et le catabolisme. Cependant, les relaxants musculaires stéroïdiens pourraient ne pas être étrangers à ce phénomène.

Comment procéder ?

Résumé de la méthode proposée par l'auteur pour la sédation à l'USI.

Bolus vs perfusion

Il est devenu pratique courante d'administrer la sédation avec des perfusions intraveineuses continues. Il faut dire qu'avec certains produits, cette technique

Cesser toutes les perfusions à 7.30 h le matin, à moins d'une raison spéciale. Celle-ci doit être inscrite au dossier par le médecin en devoir. Se le patient manifeste de la fatigue ou de l'agitation, réactiver la perfusion. Toutes les perfusions sédatives ou analgésiques sont à revoir au moment de la tournée.

FIGURE 2 Sédation et analgésie avec midazolam et morphine à l'USI pour les 24 premières hres suivant l'admission²¹

Cesser toutes les perfusions à 7.30 h le matin, à moins d'une raison spéciale. Celle-ci doit être inscrite au dossier par le médecin en devoir. Se le patient manifeste de la fatigue ou de l'agitation, réactiver la perfusion. Toutes les perfusions sédatives ou analgésiques sont à revoir au moment de la tournée.

FIGURE 2B

peut mener à la toxicité par surdosage. La façon d'administrer les sédatifs et les analgésiques est d'évaluer le besoin en donnant une dose en bolus de chaque médicament. De cette façon, nous pouvons connaître sa durée d'action. Si sa durée d'action est longue, nous continuons avec des doses en bolus. Si cependant, le produit n'agit que pour une courte période, nous débutons une perfusion. La perfusion devrait être arrêtée à tous les jours pour permettre au patient de récupérer. À défaut d'arrêt, le médicament s'accumulera et le patient recevra des doses excessives qui prolongeront inutilement la récupération pendant plusieurs heures (Figure 2 et 3).

Chez ces patients, il est très important d'avoir recours à une échelle de sédation. Les médicaments mentionnés dans cet exposé sont tous potentiellement dangereux. Comme les catécholamines, ils doivent être monitorisés constamment. On n'administre jamais d'adrénaline sans évaluer la fréquence cardiaque et la pression artérielle, l'insuline sans déterminer la glycémie ou les antibiotiques sans tenir compte de la température

FIGURE 3 L'arrêt des perfusions de sédatifs et analgésiques.²¹

Tolère le ventilateur (O/N)	
Souffrant (O/N)	
Agité	
Éveillé	Idéal
S'éveille lorsqu'on lui parle	Idéal
S'éveille lorsqu'on l'aspire	
Ne peut être éveillé	
Paralysé	Non évalué
Endormi	Non évalué

FIGURE 4 L'échelle de sédation d'Addenbrooke

et de la leucocytose. Malgré tout, dans plusieurs unités de soins intensif on administre des sédatifs et des analgésiques sans recourir à aucune échelle. Plusieurs échelles de sédation sont pourtant disponibles. Notre échelle (Figure 4) n'est pas numérique. Elle représente une association de caractéristiques. La tolérance au ventilateur et l'absence ou la présence de douleur sont évaluées sur une échelle verbale simple (oui ou non). Le reste de l'échelle porte sur l'état de la conscience. Les deux dernières lignes de cette échelle, *endormi ou paralysé*, signifient que le patient est soit endormi et qu'il n'a pas été dérangé vérifier son degré de sédation, soit paralysé et qu'il est impossible l'évaluer. Cette échelle n'indique pas à l'équipe soignante si le patient a dormi et pour depuis combien de temps.

Références

(Voir page R45)