

성인 중환자의 통증, 초조/진정, 섬망, 부동 및 수면장애 예방 및 관리를 위한 진료지침서

Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU

John W. Devlin, PharmD, FCCM (Chair)^{1,2}; Yoanna Skrobik, MD, FRCP(c), MSc, FCCM (Vice-Chair)^{3,4}; Celine Gelin, RN, PhD⁵; Dale M. Needham, MD, PhD⁶; Arjen J. C. Slooter, MD, PhD⁷; Pratik P. Pandharipande, MD, MSCI, FCCM⁸; Paula L. Watson, MD⁹; Gerald L. Weinhouse, MD¹⁰; Mark E. Nunnally, MD, FCCM^{11,12,13,14}; Bram Rochweg, MD, MSc^{15,16}; Michele C. Balas, RN, PhD, FCCM, FAAN^{17,18}; Mark van den Boogaard, RN, PhD¹⁹; Karen J. Bosma, MD^{20,21}; Nathaniel E. Brummel, MD, MSCI^{22,23}; Gerald Chanques, MD, PhD^{24,25}; Linda Denehy, PT, PhD²⁶; Xavier Drouot, MD, PhD^{27,28}; Gilles L. Fraser, PharmD, MSc²⁹; Jocelyn E. Harris, OT, PhD³⁰; Aaron M. Joffe, DO, FCCM³¹; Michelle E. Kho, PT, PhD³⁰; John P. Kress, MD³²; Julie A. Lanphere, DO³³; Sharon McKinley, RN, PhD³⁴; Karin J. Neufeld, MD, MPH³⁵; Margaret A. Pisani, MD, MPH³⁶; Jean-Francois Payen, MD, PhD³⁷; Brenda T. Pun, RN, DNP²³; Kathleen A. Puntillo, RN, PhD, FCCM³⁸; Richard R. Riker, MD, FCCM²⁹; Bryce R. H. Robinson, MD, MS, FACS, FCCM³⁹; Yahya Shehabi, MD, PhD, FCICM⁴⁰; Paul M. Szumita, PharmD, FCCM⁴¹; Chris Winkelman, RN, PhD, FCCM⁴²; John E. Centofanti, MD, MSc⁴³; Carrie Price, MLS⁴⁴; Sina Nikayin, MD⁴⁵; Cheryl J. Misak, PhD⁴⁶; Pamela D. Flood, MD⁴⁷; Ken Kiedrowski, MA⁴⁸; Waleed Alhazzani, MD, MSc (Methodology Chair)^{16,4}

¹School of Pharmacy, Northeastern University, Boston, MA.

²Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Tufts Medical Center, Boston, MA.

³Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada.

⁴Regroupement de Soins Critiques Respiratoires, Réseau de Santé Respiratoire, Montreal, QC, Canada.

⁵Ingram School of Nursing, McGill University, Montreal, QC, Canada.

⁶Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.

⁷Department of Intensive Care Medicine, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

⁸Department of Anesthesiology, Division of Anesthesiology Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

⁹Division of Sleep Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

¹⁰Division of Pulmonary and Critical Care, Brigham and Women's Hospital and School of Medicine, Harvard University, Boston, MA.

¹¹Division of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

¹²Division of Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

¹³Division of Neurology, New York University Langone Health, New York, NY.

¹⁴Division of Surgery, New York University Langone Health, New York, NY.

¹⁵Department of Medicine (Critical Care), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

¹⁶Department of Health Research Methods, Impact and Evidence, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

¹⁷The Ohio State University, College of Nursing, Center of Excellence in Critical and Complex Care, Columbus, OH.

¹⁸The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH.

¹⁹Department of Intensive Care Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

²⁰Division of Critical Care, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada.

²¹Schulich School of Medicine & Dentistry, University of Western Ontario, London, ON, Canada.

²²Center for Quality Aging, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

²³Center for Health Services Research, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN

²⁴Department of Anesthesia and Intensive Care, Montpellier University

- Saint Eloi Hospital, Montpellier, France.
- ²⁵PhyMedExp, INSERM, CNRS, University of Montpellier, Montpellier, France.
- ²⁶Melbourne School of Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia.
- ²⁷Faculte de Medecine Pharmacie, University of Poitiers, Poitiers, France.
- ²⁸Service de Neurophysiologie, CHU de Poitiers, Poitiers, France.
- ²⁹Department of Critical Care, Maine Medical Center and School of Medicine, Tufts University, Portland, ME.
- ³⁰School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
- ³¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, WA.
- ³²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, IL.
- ³³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT.
- ³⁴School of Nursing and Midwifery, Deakin University, Geelong, VIC, Australia.
- ³⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD.
- ³⁶Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, School of Medicine, Yale University, New Haven, CT.
- ³⁷Department of Anesthesiology and Critical Care, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.
- ³⁸School of Nursing, University of California San Francisco, San Francisco, CA.
- ³⁹Department of Surgery, University of Washington, Seattle, WA.
- ⁴⁰Department of Critical Care and Perioperative Medicine, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, VIC, Australia.
- ⁴¹Department of Pharmacy, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.
- ⁴²Frances Payne Bolton School of Nursing, Case Western Reserve University, Cleveland, OH.
- ⁴³Department of Anesthesia and Critical Care, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
- ⁴⁴Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.
- ⁴⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, New York Medical College, Valhalla, NY.
- ⁴⁶Department of Philosophy, University of Toronto, Toronto, CA.
- ⁴⁷Division of Anesthesiology, Stanford University Hospital, Palo Alto, CA.
- ⁴⁸Patient and Family Advisory Committee, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD.
- ⁴⁹Department of Medicine (Critical Care and Gastroenterology), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

본 진로지침서는 다음의 협회에 의해 승인되었다: American Association of Critical Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Clinical Pharmacy, American Delirium Society, Australian College of Critical Care Nurses, Canadian Critical Care Society, Eastern Association for the Surgery of Trauma, European Delirium Association, European Federation of Critical Care Nursing Associations, Neurocritical Care Society, Society of Critical Care Anesthesiologists.

본 논문과 관련된 supplemental 디지털 콘텐츠를 이용할 수 있다. Direct URL 인용은 인쇄된 텍스트로 표시되며 저널의 웹사이트에 있는 본 논문의 HTML 및 PDF 버전에서 제공된다(<http://journals.lww.com/ccmjjournal>).

Dr. Devlin 은 National Institute of Aging, National Heart, Lung and Blood Institute, and AstraZeneca Pharmaceuticals로부터 연구 자금을 받았으며 Critical Care Medicine의 편집위원회에 소속되어 있고 American Delirium Society의 회장이다. Dr. Skrobik는 ATS와 American College of Chest Physicians (ACCP)의 일원이며 Intensive Care Medicine와 Chest의 편집위원회에 소속되어 있다. Dr. Needham은 National Institutes of Health (NIH)에서 연구 자금을 받은 호흡부전환자에서의 영양과 재활에 대한 다기관무작위시험(R01HL132887)의 책임 연구자이며, 이 시험과 관련하여 Baxter Healthcare로부터 무제한의 연구 자금과 아미노산 제품을 제공받고 있으며 Reck Medical Devices로부터 두 곳의 참여 기관에 장비를 대여 받고 있다. Dr. Slooter는 electroencephalogram-based delirium monitor 개발에 참여하고 있으며, 이 장비에 의한 수익은 향후 연구에만 사용될 예정임을

밝혔다. Dr. Pandharipande의 기관은 Hospira로부터 연구 자금 (NIH로부터 연구비를 받는 RO1 실험과 공동으로 시험약을 구매하는 데 사용하는)을 받고 있으며 American Delirium Society의 전 회장 임을 밝혔다. Dr. Nunnally은 Society of Critical Care Anesthesiologists, International Anesthesia Research Society, 그리고 American Society of Anesthesiology (ASA)에 참여하고 있다. Dr. Rochweg은 Society of Critical Care Medicine과 더불어 타 기관 (American Thoracic Society [ATS] 와 Canadian Blood Service)의 진로지침서 방법론자로 참여하고 있다. Dr. Balas은 Select Medical (아래 연구의 책임연구자: study exploring Assess, Prevent, and Manage Pain, Both Spontaneous Awakening Trials and Spontaneous Breathing Trials, Choice of analgesia and sedation, Delirium: Assess, Prevent, and Manage, Early mobility and Exercise, and Family engagement and empowerment bundle adoption)로부터 연구자금을 받고 있다. Dr. Bosma은 Canadian Institutes of Health Research (CIHR)로부터 연구비를 지원 받는데, 이 연구비는 Covidien과 CIHR의 산업 파트너로 협력한 산업 공동연구 (기계환기 이탈에 대한 proportional assist ventilation와 pressure support ventilation에 대한 탐색 연구)의 자금이다. Dr. Brummel은 ATS (Aging and Geriatrics Working Group 공동회장)과 ArjoHuntleigh (자문위원회 활동)에 참여한다. Dr. Chanques 다른 의료 전문가 단체 활동에 참여한다. Dr. Denehy Australian Physiotherapy Association에 참여하고 있다. Dr. Drouot는 French Sleep Society와 French Institute for Sleep and Vigilance에 참여한다. Mr. Joffe는 ASA의 위원회에 참여하고 있다. Dr. Kho는 Restorative Therapies (Baltimore, MD) (연구를 위한 두개의 supine cycle ergometers를 대여 받음)로부터 연구자금을 받고 있다. Dr. Kress는 dexmedetomidine speaker program로부터 자금을 받고 있으며, ATS와 ACCP에 참여하고 있으며, 의료과실의 전문가 증인으로 활동하고 있다. Dr. McKinley는 American Association of Critical-Care Nurses (AACN) (American Association of Critical Care의 편집위원)과 American Heart Association (Journal of Cardiovascular Nursing의 편집위원)에 참여한다. Dr. Neufeld American Delirium Society (위원)에 참여하고 있다. Dr. Pisani는 ACCP (학술위원회 위원장과 Women's Health Network의 운영위원회)에 참여하고 있다. Dr. Payen는 Baxter SA (프랑스의 dexmedetomidine 배급업자)로부터 자금을 받고 있으며, Baxter SA (dexmedetomidine에 대한 강연)로부터 강의 사례비를 받아 왔다. Ms. Pun은 National Conference 에서 AACN 연자로 참여하고 있다. Dr. Puntillo은 다른 의료 전문가 단체(예, AACN)에 참여하고 있다. Dr. Robinson는 Easter Association for the Surgery of Trauma, American College of Surgeons, 그리고 American Association for the Surgery of Trauma에 참여하고 있다. Dr. Shehabi는 Pfizer (Hospira)과 Orion Pharma로부터 진행되고 있는 다국가 다기관 연구를 위한 무제한 연구 자금 (약품 제공)을 받고 있다. Mr. Szumita는 American Society of Health-System Pharmacists의 몇 개의 위원회에 참여하고 있다. Ms. Price는 Johns Hopkins University에 근무하는 의학 사서임을, 그리고 consults Cochrane Urology Review Group의 정보담당자로서 컨설팅 하고 있음을 밝혔다. Dr. Flood는 Society of Obstetric Anesthesia와 Perinatology research committee, ASA Chronic Pain Committee에 참여하고 있다. 그 외 저자들 어떠한 잠재적 이해상충이 없음을 밝혔다.

다학제 중환자의학에 대한 개개인의 성과와 기여를 기리는 American College of Critical Care Medicine (ACCM)은 중환자 치료에 대한 공인된 전문 지식을 보유한 Society of Critical Care Medicine (SCCM)의 자문기관이다. ACCM은 중환자 의료진을 위한 관리 지침과 임상 진료의 매개변수들을 개발해 왔다. 새로운 진로지침과 진료 매개변수들은 지속적으로 개발되고 있으며, 최신의 지침도 체계적인 검토 및 개정을 받는다.

본 논문과 관련된 정보 문의: E-mail: j.devlin@neu.edu

한글 번역 작업: 박치민¹, 유기상¹, 소사라¹, 조양현¹, 박소영¹, 장유진¹,
¹대한중환자의학회 표준화위원회

Park CM¹, Yoo KS¹, Soh S¹, Cho YH¹, Park SY¹, Chang Y¹

¹The Korean Society of Critical Care Medicine (KSCCM), Committee of Standardization

번역 관련 문의: 대한중환자의학회 ksccm@ksccm.org

목적: 2013년에 발간된 성인 중환자의 통증, 초조/진정, 섬망 관리를 위한 진료지침서의 업데이트 및 확장을 위한

설계: 32명의 국제적인 전문가와 4명의 방법론자, 그리고 4명의 중환자실 생존자가 적어도 한달에 한번 직접 만났다. 모든 섹션 그룹은 연례 Society of Critical Care Medicine 학술대회에서 대면으로 모였으며 참석하지 못하는 사람들은 화상접속으로 참석하였다. 공식적인 이해 상충의 정책이 사전에 개발되었으며 모든 과정에서 적용되었다. 하위 그룹과 전체패널간의 화상회의 및 전자 토론이 지침 개발에 포함되었다. 2017년 1월 모든 패널 구성원이 일반적인 내용에 대한 검토를 면 대면으로 진행하였다.

방법: 전문가, 방법론자 및 중환자실 생존자는 각각 진료지침서의 통증, 초조/진정, 섬망, 부동 (운동/재활) 및 수면(장애)의 5 개 섹션을 대표하였다. 각각의 섹션은 기존의 임상적 관련성에 근거해서 환자, 중재, 비교 및 결과(patients, intervention, comparison, and outcome; PICO), 재현할 수 없는 서술형 질문을 만들었다. 이후 각 진료지침서 그룹은 이들의 순위와 환자 우선의 중요성에 대하여 투표하였다. 환자, 중재, 비교 및 결과 질문에 대해, 섹션에서 가장 유용한 근거를 찾고 질을 평가하였으며 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방법을 사용해 "강력한", "조건부" 권고 또는 "적정" 진료안으로 구성했다. 추가로 부족한 근거 및 임상적 주의사항을 명시하였다.

결과: 통증, 초조/진정, 섬망, 부동 (운동/재활) 및 수면(장애) 패널은 37개의 권고사항 (3개의 강력한 권고 및 34개의 조건부 권고), 2개의 적정 진료안 그리고 32개의 권고 등급 없는 재현할 수 없는 제안을 발표했다. 환자 중심의 우선 순위 질문 목록에서 3개의 질문이 권고 등급 없이 남아 있다.

결론: 비록 문헌상의 간극이 있었으나 중환자의 통증, 초조/진정, 섬망, 부동 (운동/재활) 및 수면(장애)에 대한 평가, 예방, 치료에 대해 근거를 바탕으로 여러 다학제 국제 전문가들 사이에서 상당한 합의를 이끌어냈다. 이러한 증거와 연구에 대한 강조를 바탕으로 통증, 초조/진정, 섬망, 부동 (운동/재활) 및 수면(장애)에 대한 관리가 개선되고 취약한 환자군에 대한 임상 결과 개선에 대한 토대를 제공할 수 있을 것으로 생각한다. (Crit Care Med 2018; 46:e825 - e873)

Key Words: delirium; guidelines; immobility; intensive care; mobilization; pain; sedation; sleep

여러 의학회에서 발간하는 진료지침서는 임상진료를 가이드 하기 위한 목적으로, 해당 분야와 관련된 최근의 연구를 명확하게 분석한 리뷰를 제공하고 있다. 이러한 목적으로 2013년에 발간된 통증, 초조/진정 및 섬망(Pain, Agitation, and Delirium; PAD) 지침서를 업데이트 하여(1) 2018년 통증, 초조/진정, 섬망, 부동(재활/운동), 및 수면(장애) (Pain, Agitation/sedation, Delirium, Immobility (rehabilitation/mobilization), and Sleep (disruption); PADIS) 지침서를 발간했는데, 이번 개정을 통해 불가분의 관계가 있는 재활/운동 및 수면 두 분야가 추가하였고; 환자들도 협력자 또는 공동 저자로

참여했으며; 글로벌 하게 시행되는 중환자 치료와 전문성을 광범위하게 반영하기 위한 초기 노력으로 선진국의 전문가 패널을 초청하였다.

독자들은 5개의 지침 섹션에서 다음사항을 볼 수 있다: 37개의 권고(재현 가능한 환자, 중재, 비교 및 결과(patients, intervention, comparison, and outcome; PICO) 질문들로부터 도출된); 2개의 권고등급은 없는 적정진료안(good practice statements) (중재의 이익이 위험을 초과하는, 그러나 그 중재를 지지할 수 있는 직접적인 근거가 존재하지 않는, 재현 가능한 PICO 질문들로부터 도출된); 그리고 32개의 권고 등급 없는 제안(ungraded statements) (재현 가능하지 않는, 서술형 질문(Descriptive question)에서 도출된). 본 개정본에 연결된 Supplemental 디지털 콘텐츠 그림과 표는 어떻게 질문이 생성되었고, 문헌적 근거 개요, 권고를 확정하기 위해 사용된 근거-결정 테이블 및 투표결과에 대한 배경 설명을 제공한다. 부족한 근거(evidence gap) 및 향후 연구방향은 각 섹션에서 강조되었다. 본 지침서의 다섯 섹션은 서로 밀접한 관계가 있기에 개별적인 권고안이 아닌 전체로서 고려되어야 한다.

지식의 활용과 이행의 효과성은 PADIS 사정, 예방 및 치료와 관련한 임상진료의 발전을 촉진하기 위해 발간하는 지침서 및 관련 작업에서 중요한 단계이다. 이 단계를 위해 PADIS 지침서 실행 및 통합(implementation and integration)에 대해서는 별도로 작성되었다(2). PADIS 관련 교육에 유효하고 우수한 프로그램을 개발하는 것이 가장 어려운 과제이다. 비록 기대했던 결과를 성취하지 못한 경우도 있지만, 이 분야에서의 질 향상을 위한 많은 노력들이 성공적이었다(3, 4), (5-10).

연구방법

패널 팀은 본 진료지침서 개발을 위해 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 실무그룹 방법을 사용하였다. 본격적인 작업을 수행하기 전에 지침서 위원장들은 방법론 담당 팀의 의견을 수렴하여 프로토콜을 만들었다. 위원장들, 그룹대표 및 패널멤버들은 중환자실 생존자들로부터 의견을 수렴하여(11) 환자와 진료를 책임지는 임상사들에게 중요한 주제들을 선택하였다. 각 주제에 대한 질문 목록을 만들었고, GRADE 원리를 준수하며 전자 설문조사를 실시하여 작성된 질문과 결과의 우선순위를 결정했다(12).

질문 목록이 확정되면, 대학 도서관 사서가 멤버들이 투표하고 중환자실 생존자들이 검토 수정한 우선순위의 주제들을 토대로 5개의 데이터베이스를 이용하여 1990년부터 2015 10월까지 기간에 해당되는 문헌을 검색하였다. 사서는 그룹들과 함께 관련 검색어를 확정하고, 우선순위 주제들을 중심으로 관련 문헌을 선택하였다. 선택된 문헌들에 대해선 각각의 결과와 질문에 해당하는 사용할 수 있는 가장 높은 근거를 결정하기 위해 GRADE 체계에 따라 방법론적인 엄격성을 평가했다. 문헌적 근거에 대한 평가는 각 질문에 대한 임상적 타당성을 결정하는 것이며; 재정적 또는 지적 이해충돌을 갖은 멤버

는 충돌 가능성이 있는 질문에 대해선 검토하지 않았다. 문헌은 원문 전체를 두 번 검토하여 선별하였다. 각 그룹은 GRADE의 근거기반 결정 방법(evidence-to-decision framework)을 사용하여 1차적 권고안을 작성했다(12). 그 다음 다섯 그룹 모두가 권고안 전체에 대해 코멘트하고, 권고안을 지지하는 각 문헌은 권고에 대한 투표 후에 위원장과 부위원장이 검토하고, 잠재적 또는 인지된 이해충돌을 검토하였다.

이후, 패널팀 전원이 직접 만나 권고안 모두에 대해 의견을 나누었다. 그런 다음, 명시적, 잠재적으로 이해충돌 문제가 없는 멤버만이 각 권고사항에 대해 전자투표 하였다. 합의는 70% 이상의 응답률과 80% 이상의 동의를 받은 경우로 정의되었다. 중환자실 생존자들은 지침서 개발의 모든 절차에 참여해, 아주 특별한 관점을 제시했다. 필요한 경우, GRADE 척도를 이용하여 적정진료안을 작성하였다. 재현할 수는 없는 서술형 질문들에 대해선, 근거를 요약하였고 권고 등급이 없는 제안을 제공하였다. 연구방법에 대한 전체설명은 Supplemental 1에 수록되어 있다(디지털 콘텐츠 1, <http://links.lww.com/CCM/D759>). 본 지침서의 특징을 규명하는 방법론적 혁신에 대해서는 별도로 자세히 명시하여 발간되었다(13).

통증

통증의 양상은 개인차가 아주 크고(예, 급성, 만성 및 만성 급성악화), 통증 부위 다르며(예, 체성통, 내장통 및 신경병성 통증), 환자들은 주관적인 인식과 천차만별의 인내력을 갖고 있기에 통증치료는 복잡해질 수밖에 없다. 의사소통 장애, 의식상태 변화, 기계환기, 시술 및 침습적 기구사용, 수면 방해 그리고 부동/운동 상태 같은 독특한 중환자의 특징 때문에 통증 사정 및 치료를 위한 지속적인 접근이 중요하다(14).

중환자는 휴식 시(15) 그리고 일반적인 치료절차 중에도 중등도 에서 중증에 이르는 통증을 경험한다(16). 통증은 "실제 또는 잠재적으로 손상된 조직과 연관된 불쾌한 감각적, 감정적 경험이라고 정의되거나 또는 조직손상으로 묘사된다"(17). 어떤 통증이고, 언제 발생하는지는 오직 통증을 경험하고 있는 사람이 말하는 대로 판단되어야 한다(18). 환자의 자가보고가 통증을 가늠하는 표준척도이지만, 의사소통이 안 된다고 해서 환자의 통증경험이나 적절한 통증치료의 필요성이 절대로 감소되지는 않는다(19). 다행히도, 자가보고가 불가능한 환자는 행동에 근거한 검증된 통증척도를 사용해 대체측정을 할 수 있다. 극심한 통증은 성인 중환자의 상태에 부정적인 영향을 미치기 때문에(예, 심장 불안정성, 호흡장애, 면역억제) 평가 중심의 정형화된 통증치료 프로토콜을 사용하면 중환자의 임상결과 및 임상진료를 향상시킬 수 있다(5, 20). 마약성 진통제(opioids)의 이득과 잠재위험이 비슷한 경우, 세밀하게 적정 된 진통제 투약은 중요하다(21-25). 이 통증 섹션에서는 성인 중환자 통증 경험에 관련해 세가지 재현 가능한 질문과 두 가지 서술형 질문을 명시하고 있다(Supplemental Table 1 에서 우선순위 주제목록 [디지털 콘텐츠 2, <http://links.lww.com/CCM/D760>] 및 Supplemental Table 2 에서 투표결과 참조 [디지털 콘텐츠 3,

<http://links.lww.com/CCM/D761>]). 통증 그룹을 위한 권고를 확정하기 위해 사용된 문헌적 근거 요약과 근거기반 결정을 나타내는 표는 Supplemental Table 3(디지털 콘텐츠 4, <http://links.lww.com/CCM/D762>)에 수록되었으며, 모든 메타 분석에 사용된 숲그림(forest plots)은 Supplemental figure 1(디지털 콘텐츠 5, <http://links.lww.com/CCM/D763>)에 수록 되었다.

위험인자

질문: 휴식과 시술 중에 중환자의 통증에 영향을 주는 요소는 무엇인가?

권고등급 없는 제안: 휴식 중 느끼는 통증은 심리적(예, 불안, 우울감) 및 인구학적인 요인(예, 젊은 나이, 한 개 이상의 동반질환, 수술력 등)에 영향을 받는다.

시술 중에 느끼는 통증은 치료 전 통증강도, 시술 유형, 기저 외과적/외상적 진단 및 인구학적 요인(젊은 나이, 여성, 비백인 인종)에 영향을 받는다.

문헌적 근거: 성인 중환자에게 통증은 휴식 및 주기적 움직임(예, 터닝)과 별개의 시술(예, 동맥관 삽입)을 포함한 시술 중에도 보편적으로 존재한다. 이전 지침서에서는 통증의 발생, 빈도, 강도 및 영향에 대해 명시했다(1): 1) 성인 내과, 외과 및 외상 중환자는 휴식 및 일반적인 중환자실 진료 중에 통증을 경험한다; 2) 시술 시 통증은 성인 중환자에게 흔한 일이다; 3) 성인 심장 수술 환자의 통증은 보편적으로 있으나 잘 관리되고 있지 않다; 여성은 남성보다 더 많은 고통을 경험한다. 본 지침서에 새롭게 명시된 서술형 질문은 휴식 및 시술 중 중환자의 통증과 연관된 요인을 확인한 관찰 연구를 토대로 한다.

휴식 시. 총 다섯 연구가(각 연구에서 74~5,176명의 환자에 대한 평가) (26-30) 내과, 외과 및 외상 중환자 집단의 통증과 연관된 요인에 대해 서술했다. 통증인식에서 진통제 투약개시까지 경과시간, 환자의 예상보다 심한 통증 및 중환자실 입원 기간은 높은 자가보고 통증강도의 유의한 예측인자이다(26). 중환자실에서 심장 및 복부 수술 후 투여된 진통제의 양은 이후의 통증강도, 통증 정동(pain affect) (예, 감정적 경험) 및 통증 감각(예, 통증 경험의 감각적 요소와 관련된 통증의 질)에 대한 유의한 예측 인자이다(27). 기계환기 환자 301명 중에서 젊은 나이 및 이전 수술경험 두 요인이 휴식 시 더 심한 통증을 예견했다(28). 심장수술 후, 수술 전 불안 또는 우울증이 있는 경우 더 높은 자기보고 통증 강도를 보이다(29). 총 5,176명 내과계 중환자를 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서는 중환자실 입원 중 높은 자가보고 통증강도의 기준선 예측인자로 다음을 보고했다: 젊은 나이, 일상생활 활동에 지원 필요성; 심폐 질환과 같은 동반질환의 수; 우울증; 불안; 그리고 미래의 나쁜 삶의 질에 대한 예상(30). 임상적은 환자의 안위를 향상시키기 위한 계획에 이러한 요인을 잘 반영하기 위해서는 환자의 중환자실 입실 전 질병배경에 대해 가족과 다른 보호자뿐 아니라 모든 소스로부터 정보를 확보해야 한다.

시술 중. 총 12개의 연구에서(각 연구에서 30~5,957 환자에 대한 평가), 다양한 중환자 환자군(예, 내과, 외과, 심혈관, 외

상 및 신경계)에서 12개의 서로 다른 시술 중 주로 자가보고를 통해 측정된 통증 수준을 평가하였다(27, 28, 31-37). 다음 시술들이 가장 높은 통증 강도를 보이는 것으로 나타났다: 동맥관 삽입, 흉관 제거, 상처배액관 제거(16), 자세변경(터닝)(32), 체위변경(repositioning), 기관흡인(37). (통증유발 시술의 전체목록에 대해선 Supplemental Table 4 [디지털 콘텐츠 6, <http://links.lww.com/CCM/D764>] 참조). 젊은 나이(37), 여성(33) 및 비 백인(34, 37) 환자와 마찬가지로 수술력/진단 또는 외상이 있는 환자의 경우 시술 중 통증이 더 심했다(32). 하지만 여섯 가지 시술을 평가한 한 연구에서는(35) 상처 치료 및 기관 흡입 제외한 다른 시술에서는 통증 강도와 연령간에 연관성은 발견되지 않았다.

시술 전 또는 도중에 마약성 진통제 사용은 시술 관련 통증을 증가시키는 위험인자라는 것이 최근 대규모 다국적 연구에서(16) 보고되었지만, 외과계 중환자 대상의 규모가 더 작고 오래된 연구결과와는 일치하지 않았다(27). 이런 차이는 마약성 진통제 치료의 효과보다는 투여량이 더 집중하고, 부적절한 마약성 진통제 투여시기(시술과 관련된) 및 기존에 마약성 진통제에 노출된 환자를 포함했기 때문일 수 있다. 이러한 결과는 통증을 유발하는 것으로 알려진 시술을 행하기 전에, 필요한 경우, 시술 전 통증평가와 사전 진통 조절이 중요하다는 것을 강조한다. 실제로 중증의 시술 관련 통증은 적절한 통증 평가 및 사전 진통 조절로 예방할 수 있는 심각한 이상반응(예, 빈맥, 서맥, 고혈압, 저혈압, 저산소증, 서 호흡 및 호흡기유발 고통)과 연관이 있다(21).

부족한 근거: 향후 연구는 다음을 포함해야 한다: 1) 통증에 영향을 미치면서 약물학적 중재에 반응하는 연령, 성별, 인종 같은 사회인구학 변수의 영향에 대한 탐구; 2) 진통 반응에 영향을 미치는 약동학, 약물 유전체 및 성별 관련 인자 확인; 3) 자가보고 통증을 예측할 수 있는 통증 관련 행동에는 어떤 것이 있는지 파악; 4) 자가보고가 불가능한 환자에서 실시될 시술 전과 도중에 통증을 평가할 수 있는 객관적 측정법(예, 동공 반사, 확대 반응)의 개발 및 연구; 5) 통증과 관련된 생체지표를 파악; 6) 시술 중 통증관리 중재에 대한 임상시험 실시; 그리고 7) 시술 관련 통증과 마약성 진통제의 관련성을 효과, 내성 및 통각과민 측면에서 조사(38).

통증평가

질문: 성인 중환자에게 적용할 수 있는 가장 신뢰할 수 있고 유효한 통증 평가방법은?

자가보고 척도.

권고등급 없는 제안: 의사 소통이 가능한 환자의 통증사정에서 자가보고는 표준화된 측정방법이다.

자가보고가 가능한 성인 중환자에게는 0-10 Numeric Rating Scale (NRS) 가 유효하고, 사용하기 쉬운 사정도구로서 구두 또는 시각적으로 적용할 수 있다.

문헌적 근거: 상기 질문과 관련 4개의 연구가 있다(39-42). 한 연구에서는 5개의 서로 다른 자기보고 척도를 사용하

여 111명의 내과, 외과계 중환자실 환자의 통증을 무작위 순서로 평가했다. 1) 0-10 cm Visual Analog Scale Horizontal (VAS-H); 2) 0-10 cm Visual Analog Scale (VAS) Vertical; 3) Verbal Descriptor Scale (VDS): 무통증, 경미한 통증, 중등도 통증, 중증 통증 및 극심한 통증; 4) 0-10 NRS 구두(NRS-O); and 5) 0-10 NRS 시각적(NRS-V) 가로 포맷(39). NRS-V는 가장 높은 성공률(예, 응답률) (91 %)을 보였으며 VAS-H가 가장 낮은 성공률(66 %)을 보였다. NRS-V 성공률은 VDS, VAS(모두 $p < 0.001$) 및 NRS-O($p < 0.05$)보다 유의하게 높았고, 감도, 음성 예측도 및 정확도 또한 가장 뛰어났다. 용이한 사용 때문에 이 사정척도를 중환자실 환자들이 가장 선호하는 편이다.

심장 수술 후 중환자실 환자 105명에서 검증된 0-10 Faces Pain Temperature (FPT) (4.25×14 세로 포맷)는 자세변경 동안 높은 FPT 점수뿐 아니라 통증 VDS와 좋은 상관 관계를 보여주면서 구성 타당도(construct validity)을 확인했다(43). FPT 측정에서 환자들은 얼굴과 수치를 호의적으로 평가했으며, 거의 모든 환자들이 통증 강도를 식별하는 데 사용하기 쉽고 유용하다고 평가했다. 0-10 NRS와 비교했을 때, Wong-Baker FACES 척도의 통증 점수가 더 높았는데, 이는 소아용으로 개발된 사정척도를 성인에게 사용하기 전에, 반드시 세심한 주의를 가지고 평가해야 한다는 것을 시사한다(41). 마지막으로, 다른 연구(42)에서 심혈관 외과 중환자실 환자들은 0-10 NRS 또는 6 개의 서술척도인 Verbal Rating Scale (VRS) 가 0-100 VAS보다 통증 평가에 더 우수하다고 했고; VRS를 이용해 통증 평가하는 것을 더 선호했다(0-10 NRS 대비). 요약하면, 시각적 포맷의 0-10 NRS는 성인 중환자에게 사용할 수 있는 가장 우수한 자가보고 측정방법이다. 0-10 NRS와 같은 숫자형식의 평가척도를 사용할 수 없는 중환자실 환자의 경우, VDS와 같은 서술형 통증사정 척도의 사용을 고려할 수 있다.

행동평가 도구.

권고등급 없는 제안: 자가보고는 불가능하지만 행동 관찰이 가능한 성인 중환자중에는 삼관 환자와 비 삼관 환자에게 적용하는 Behavioral Pain Scale (BPS 및 BPS-NI) 그리고 Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) 이 통증 모니터링에서 유효성과 신뢰성이 가장 높다.

문헌적 근거: 2013년 지침서(1)와 체계적인 문헌검토(44)에서 시작하였던 행동 통증평가 도구에 대한 심리검사적(psychometric) 분석을 업데이트 했다. 자가보고가 불가능한 성인 중환자에게 사용할 수 있는 12개의 통증사정 척도의 개발, 검증 및 시행과 관련된 연구가 53개였다. 4개의 평가척도인 FACES Scale (45), the Facial Action Coding System (46), the Pain In Advanced Dementia (PAINAD) (47), and the Behavior Pain Assessment Tool (BPAT) (48)가 추가되었다. 이 분석에서, 통증평가척도에서 psychometric quality score가 15~20 이면 우수한 심리검사적 성향을 가진 것으로 간주하고; 12-14.9 는 좋은 심리검사적 성향; 10-11.9 무난한 심리검사적 성향; 0-9.9 매우 낮은 심리검사적 성향 및/또는 수용 불가능한 결과로 간주했다(1, 49). 2013년 이후 발간된 연구목록(통증평

가 척도별)은 Supplemental Table 5(디지털 콘텐츠 Content 7, <http://links.lww.com/CCM/D765>)에 포함하였고, 각 평가척도에 대한 심리검사적 점수 및 근거의 질에 대해서는 Supplemental Table 6(디지털 콘텐츠 8, <http://links.lww.com/CCM/D766>)에 명시되어 있다.

CPOT와 BPS는 자가보고가 불가능한 중환자의 통증을 평가할 수 있는 가장 유효한 도구이다. 각 도구의 점수는 16.7 과 15.1으로 매우 양호한 심리검사적 성향을 보인다. BPS-NI는 심리검사적 가중점수로 14.8를 보였다. BPS와 CPOT가 대규모 내과, 외과 및 외상계 중환자실 환자(50-54)에서 유효함을 검증 받았지만, BPS(50, 51) 및 CPOT(52-54)를 뇌 손상 환자에게 적용한 연구는 적다. 뇌 손상을 입은 환자군에서, 통증이 동반된 시술 중(휴식 또는 비통증 시술에 비하여) 두 도구의 구성 타당도는 높은 점수로 확인되지만, 환자들은 의식수준과 관련된 통증성 행동을 주로 보여주었고; 찡그림이나 근육경직은 상대적으로 훨씬 적었다(50, 52-54). 추가 연구(51)는, 비록 유효성을 평가하지는 않았지만, BPS와 BPS-NI는 뇌 손상 집단에 사용하기에 용이하고 신뢰할 수 있다고 했다. 주목할만한 점은, 행동적 통증평가척도는 다음 언어(프랑스어 또는 영어 제외)로도 검증되었다. CPOT— 중국어(55), 한국어(56), 스페인어(57) 및 스웨덴어(58); BPS/ BPS-NI 중국어(59).

국제적으로 검증을 받은 최초의 통증사정 도구인 BPAT는 28개국의 3,851명의 성인 중환자들에게 영어 원본과 12개의 번역본으로 사용되었을 때 심리검사적 가중점수 10.6를 기록했다(48). 이 점수는 BPS 또는 CPOT 척도점수 보다 적는데, 그 이유는 BPAT이 임상적으로 사용될 때 그에 대한 타당성과 영향에 대해 더 연구되어야 하기 때문이다. 그런 연구가 완료 될 때까지는 BPS 나 CPOT가 검증되지 않은 국가/언어에서 사용될 수 있을 것이다(48). 다른 평가척도(예, the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; the Non-verbal Pain Assessment Tool; the PAIN; the BOT; the FACES; the Fear-Avoidance Components Scale; and the PAINAD)의 각각의 심리검사적 가중 점수는 낮았다(< 10).

대리 보고자(Proxy Reporters).

권고등급 없는 제안: 환자가 자가보고를 할 수 없을 때, 필요하다면, 가족이 통증평가를 대신할 수 있다.

문헌적 근거: 통증을 포함한 10가지 환자 증상의 강도와 고통은 중환자실 환자, 간호사, 의사 및 가족에 의해 독립적으로 평가되었다(60). 통증 강도와 고통에 대해 가족이 대신 보고한 경우, 환자의 간호사나 의사가 평가한 것 보다 환자의 자가보고에 더 근접했다. 그러나 가족과 환자 간의 일치성은 중간 정도에 지나지 않았다. 두 번째 연구는 9가지의 치료절차를 행하면서 중환자실 간호사와 환자 통증 인식을 10점 척도로 측정, 비교했다. 비위관 삽입 및 기관 흡입에 대한 환자 및 간호사 통증 점수는 유사했지만, 체위 변경, 피하 주사, 혈당 검사 및 혈압 측정에서는 간호사(환자와 비교했을 때)의 통증점수가 유의하게 높았다(61). 간호사와 중환자실 환자 간 통증점수가 얼마나 일치하는지에 대해선 통계적으로 분석되지 않았다. 마지

막으로 중증 환자의 자가보고와 비교했을 때, 대리인은 통증의 존재에 대해선 주어진 시간의 74%만큼, 통증강도에 대해선 주어진 시간의 53%만큼 정확하게 식별했고, 대체적으로 통증 강도를 과대 평가하는 경향을 보였다(62). 통증 평가에 관여하기를 원하지 않는 가족이나 통증 평가에 가족의 참여가 적절하지 않은 상황도 있을 수 있다. 통증 평가에 가족 개입은 체계적인 통증 평가 및 최적화된 통증 조절에 대한 중환자실 팀의 역할이나 책임을 대체할 수 없다.

생리적 측정.

권고등급 없는 제안: 활력징후(예, 심박수(HR), 혈압, 호흡수(RR), 산소 포화도(SpO2) 및 호기말 이산화탄소)는 성인 중환자 통증에 대한 유효한 지표가 아니며 다른 통증평가를 시작할 수 있는 신호 정도로 고려할 수 있다. 이때 통증평가를 위해 사용될 수 있는 적절하고 검증된 방법으로는 자가보고 통증(가능할 때마다) 또는 행동 평가척도(예, BPS, BPS-NI, CPOT)을 들 수 있다.

문헌적 근거: 2013년 지침서에는 성인 중환자에서 통증을 평가하기 위해 활력징후를 단독으로 사용해서는 안 된다고 명시되어 있다(1). 14개의 연구(이중 4개는 2013년 지침서 이후 발표) (각 연구 당 30-755명의 환자)에서 여러 중환자실 환자군의 통증사정에 활력징후 사용의 타당성을 조사했는데 결과는 서로 달랐다(31, 34, 37, 63-73). 이중 11개 연구에서, 중환자실 환자의 HR 그리고/또는 BP가 휴식 또는 비 통각수용(nonnociceptive) 시술(예: 커프 팽창, 안과 치료)와 비교하여 통각수용(nociceptive) 시술(예: 기관 내/기관 흡입) 중에 증가하였다(34, 37, 63-71). 그러나, 이러한 HR 및 BP 증가(모든 연구에서 20 % 미만)에 대해 저자들은 임상적으로 유의한 것이 아니라고 했다. 또한 활력증후는 통각수용 및 비 통각수용 시술 중에 증가한 것으로 보고되어 지표로서의 유효성이 부족하다는 것을 암시한다(68, 70, 72-74). 일부 연구에서는 고통스러운 절차 중에 RR는 증가 그리고/또는 호기말 이산화탄소는 감소했고(64, 65, 68), 반면에 SpO2는 감소했다(65, 69). 이렇게 활력증후(예, HR, RR 및 SpO2)와 심장외과중환자실 환자 자신이 설명한 통증(64) 및 외상성 뇌손상 성인 중환자가 표현한 통증과의 연관을 제외하면(74), 활력증후 변화와 환자의 자가 보고 통증과의 연관성은 관찰되지 않았다(65, 67, 68, 70). 한 질 향상 프로젝트에서는(19), 간호(예, 입욕, 마사지, 시트 교체, 체위변경) 중에 발생한 활력증후 변화(예, 빈맥, 서맥, 고혈압, 저혈압, 저산소증 및 서 호흡)을 심한 통증관련 부작용으로 간주하였다. 활력증후 변화를 통증관련 부작용으로 볼 수도 있지만 성인 중환자 통증평가에 사용해서는 안 된다.

부족한 근거: 자가 보고된 통증강도 척도를 평가하려면, 다양한 중환자실 환자군에서 FACES 통증 척도를 다른 측정도구(예: NRS, VDS 및 VAS)와 비교하는 추가 연구가 필요하다. 자가보고 측정이 불가능한 환자에게는 행동측정 도구(예, BPS / BPS-NI 및 CPOT)을 사용하여 가족이 대리인으로 보고할 수 있는지 조사해 봐야 한다. 행동 척도는 자가보고가 불가능한 환자에게 사용할 수 있는 대안적인 측정방법이다(75). 척도는

개정을 통해 뇌 손상 및 기타 신경학적인 증상의 중환자(예, 근 신경 질환의 환자)에 대한 유효성을 향상시킬 수 있다; 중환자실 진료에 BPAT를 적용할 수 있는지에 대한 연구가 장려된다. 그러나, 행동측정을 할 수 없는 상황도 있다(예, Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS] ≤ -4 를 보이는 반응이 늦은 환자). 그러한 상황에서 중환자실 임상 의사가 현재 사용할 수 있는 대안은 없다. 중환자실 통증평가에 유용할 수 있는 다른 기술을 연구할 필요가 있다. HR 변이도(예, Analgesia Nociception Index) (76, 77)을 측정하거나, 동시에 다른 생리학적 지표(예, Nociception Level Index) (78)도 결합시킬 수 있는 기술이 적절할 수 있다. 비디오 동공측정법을 이용한 동공 반사, 확장검사는 성인 중환자 통증평가에서 기대가 되는 결과를 보였으나 (79-81), 중환자실에서 실시하려면, 장, 단점 및 타당성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

마약성 진통제에 대한 약물적 보조제

대부분의 중환자실 환경에서 마약성 진통제는 아직도 통증관리의 주류를 이루고 있다. 그러나 진정, 섬망, 호흡억제, 장폐색 및 면역억제와 같은 중요한 안전문제로 인해 임상 의사가 염려하는 부작용은, 결국 중환자실 입원기간을 길어지게 하고 환자상태도 악화시킬 수 있다. 마약성 진통제 사용을 줄이고 수술 후 진통 조절과 재활을 최적화하기 위해 수술 전 "복합 통증조절"이 사용되어 왔다(82). 마약성 진통제 사용을 줄이고 진통 효과를 향상시키기 위해, acetaminophen, nefopam, ketamine, lidocaine, 신경병성 약물 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 같은 각각의 비마약성 진통제를 성인 중환자에서 평가해왔다. 마약성 진통제 이외에, 비 마약성 진통제 대안은 국소 마취 및 통증을 완화시키는 것으로 알려진 비약물적 중재방법과 병행될 수 있다(아래 참조). 병행요법을 평가할 때, 용량, 투여기간 및 약리적 효과도 평가되어야 한다.

Acetaminophen.

질문: acetaminophen은 성인 중환자 통증 관리를 위해 마약성 진통제에 대한 보조제로(마약성 진통제 단독사용과 대비) 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자 통증강도와 마약성 진통제 사용을 감소시킬 목적으로 acetaminophen을 마약성 진통제에 대한 보조제로 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 두 개의 단일기관, 병렬그룹, 무작위 대조군 연구에서 113명의 심혈관 수술 환자와(83) 40명의 복강 내 수술 후 중환자실 환자들(84) 대상으로 acetaminophen 1g를 6시간 간격으로 정맥 투여하고, 이중맹검 방식의 위약과 비교하여 평가했다. 24시간 후, 두 실험에 대한 통합분석 결과, 휴식 시 통증 강도(VAS-H(평균 차이 [MD], -0.5 포인트, 95% CI, -0.7에서 -0.2, 중등도 수준)와 마약성 진통제 사용량에서(MD, -4.5 mg [morphine equivalents]; 95% CI, -6.6~-2.5, 중등도 수준) 감소를 보였다. 마약성 진통제 사용의 가장 큰 감소를 보인 한 연구에서는(84), acetaminophen군이 발관까지의 시간, 진정 및 오심 비율이 모두 유의하게 개선되었다. acetaminophen 정

맥투여는 이 진통제와 관련해 발생하는 저혈압(평균 동맥압 >15mmHg의 감소가 환자의 최대 50%에서 발생할 수 있음)의 위험 때문에 일부 환자에게는 사용 못할 수도 있다(85). 이러한 결과에 의해, 패널 멤버들은 중환자, 특히 마약성 진통제와 관련된 안전성에 위험이 높은 환자(예, 복부수술 후 회복기에 있고 장폐색증, 오심 구토 위험이 있는 중환자)의 통증 치료 시 acetaminophen(정맥, 구강 또는 직장) 투여로 통증강도와 마약성 진통제 소비를 감소할 것을 제안한다. 2개의 관련 연구에서만 acetaminophen 정맥투여 중재를 평가했지만, 패널 팀은 이 조건부 권고가 모든 acetaminophen 투여경로에 일반화 될 수 있다고 본다. 중환자를 대상으로 연구된 적은 없지만, 경구 또는 직장으로 투여되는 acetaminophen의 흡수율(생체 이용률)은 일부 중환자 하위그룹(예, 승압제 관리를 필요로 하는 군)에서는 감소 될 수 있다. 이러한 상황에서는 정맥 투여가 선호될 수 있지만, acetaminophen 정맥(경구가 아닌) 투여와 관련된 저혈압 위험을 고려해 균형적으로 사용해야 할 필요가 있다. 정맥용 acetaminophen의 비용 및 사용 가능 여부는 국가마다 다르기 때문에 이는 특정 acetaminophen 제제를 사용할 것인지에 대한 결정에 영향을 미칠 수 있다.

Nefopam.

질문: nefopam은 성인 중환자 통증 관리를 위해 마약성 진통제에 대한 보조제로(마약성 진통제 단독사용과 대비) 사용될 수 있는가?

권고: 가능하면, nefopam을 마약성 진통제 보조제 또는 대체제로 사용하여 성인 중환자의 마약성 진통제 사용과 통증관리에 따른 안정성 문제를 감소시킬 것을 제시한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 비 마약성 진통제인 nefopam은 척추 및 척수위 공간에서 도파민, 노르아드레날린, 세로토닌 재흡수를 억제하여 진통효과를 낸다. 20 mg 용량은 6 mg의 IV morphin(86)과 비슷한 진통 효과가 있다(86). nefopam은 non-cyclooxygenase (COX)-1 selective NSAIDs(예: ketorolac)과는 달리 지혈, 위 점막 또는 신장 기능에 해로운 영향을 미치지 않는다. acetaminophen과 달리 간 기능뿐 아니라, 마약성 진통제와 달리 경각심, 흡기노력 및 장 운동에 해로운 영향을 주지 않는다. 그러나 nefopam 사용은 빈맥, 녹내장, 발작 및 섬망과 연관이 있을 수 있다. 그럼에도 불구하고 nefopam은 중환자실 환자에게 안전하고 효과적인 대체제 또는 보조 진통제 일 수 있다. 미국과 캐나다에서는 판매되고 있지 않지만, nefopam은 약 30개국에서 사용되는 저가형 약품이다. 예를 들어, 프랑스에서는 기계환기 적용 중인 중환자에게 acetaminophen 다음으로 두 번째로 많이 사용되는 비마약성 진통제이다(87).

세 그룹, 이중 맹검, 비열등성, 무작위 연구에서는 한 중환자실에서 276명의 심장 수술 환자를 대상으로 자가통증조절장치(PCA)로 투여된 nefopam, fentanyl 및 nefopam+fentanyl(50% 용량) 병용의 효과를 검증했다(88). 이 3개 그룹의 PCA 양은 유사했지만 환자의 자가보고 된 통증 강도는 유의한 차이가 없었다. nefopam 그룹에 비해, 오심은

fentanyl 그룹에서 유의하게 더 빈번했다. 가능한 경우, 모든 진통제 옵션의 위험 대비 이익 비율 및 환자의 잠재 부작용(빈맥, 늑내장, 경련 및 섬망)에 대한 재평가 후 nefopam을 사용해 마약성 진통제 소비와 오심과 같은 관련 부작용을 줄일 수 있다(89-92).

Ketamine.

질문: ketamine은 성인 중환자 통증 관리를 위해 마약성 진통제에 대한 보조제로(마약성 진통제 단독사용과 대비) 사용될 수 있는가?

권고: 수술 후 중환자실에 입실한 성인의 마약성 진통제 사용을 줄이고자 할 때는 저 용량 ketamine (0.5 mg/kg IVPx1, 그 다음 1-2 µg/kg/min 주입)을 보조제로 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: ketamine의 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 차단 특성 및 마약성 통각과민의 위험성을 감소시킬 수 있는 잠재력 때문에, 두 개의 비 중환자실 기반의 체계적인 리뷰에서 수술 후의 성인환자들의 마약성 진통제 요구를 감소하고 통증 완화를 향상하기 위한 전략으로 ketamine을 평가했다(93, 94). 복부 수술 후 중환자실 환자 93명을 대상으로 한 단일기관, 이중맹검, 무작위연구에서 보조제로서 ketamine 사용(0.5 mg/kg IV push, 2 µg/kg/min 주입 × 24시간 후 1 µg/kg/min × 24 시간)은 morphine 사용을 감소(MD, -22 mg, 95% CI, -30-14, 낮은 수준) 시켰지만 환자의 자가통증 강도에는 차이가 없었다(95). 패널팀은 마약성 진통제 사용 감소가, 좋은 환자 중심의 결과를 대표하는 유일한 결과라는데 주목했다. 부작용(예, 오심, 섬망, 환각, 호흡저하증, 소양증 및 진정작용) 발생은 ketamine 및 마약성 진통제 단독 사용군 간에 차이가 없었다. 이처럼 전반적으로 긍정적인 중환자실 대상 무작위 연구에 근거하여, 패널 팀은 임상외과가 투여에 따른 득과 실을 고려한다면 성인 중환자의 수술 후 급성 통증관리를 최적화하기 위해 보조제로 저용량 ketamine을 사용할 수 있다고 조건부로 권고했다. 그러나 이 하나의 중환자실 대상 무작위 연구에만 의존하는 것은 비뿔림의 위험성이 높고, 복부수술을 한 환자들로 제한하는 것이기 때문에, 패널 팀은 여러 비 중환자실 대상 무작위 연구에서 대체로 ketamine 사용에 따른 유의성을 거론한 간접근거도 고려했다(93, 94).

신경병성 통증의 약물치료.

질문: 신경병성 통증 약물(예, gabapentin, carbamazepine 및 pregabalin)는 성인 중환자 통증 관리를 위해 마약성 진통제에 대한 보조제(마약성 진통제 단독사용과 대비)로 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 신경병성 통증관리를 위해 신경병성 통증 약물(예, gabapentin, carbamazepine 및 pregabalin)을 마약성 진통제와 병용하는 것을 권고한다(강력한 권고, 중간 수준의 근거).

심혈관 수술 후 성인 중환자실환자의 통증 관리를 위해 신경병성 통증 약물(예, gabapentin, carbamazepine 및 pregabalin)을 마약성 진통제와 병용할 것을 제안한다(조건부

권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 2건의 Guillain-Barré 증후군 중환자실 환자 대상 무작위연구(96, 97) 및 심장수술 후 중환자실 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 연구(98, 99)가 포함되었다. 모두 이중맹검 연구이기는 하지만, 각각의 연구는 규모가 작고 한 기관에서만 실시되었다. 첫 번째 Guillain-Barré 증후군 연구에서 교차실험으로 18명의 환자들에게서 gabapentin (15 mg/kg/d)과 위약을 비교 하였다(96). 두 번째 Guillain-Barré 증후군 연구에서는, 병렬그룹 디자인을 이용하여 36명의 환자를 대상으로 gabapentin (300 mg/d), carbamazepine (100 mg/d) 및 위약을 비교하였다(97). 통합분석 결과, 신경병성 통증 약물이 0-10 NRS로 측정되었던 통증강도를 감소시켰다 (MD, -3.44 cm; 95% CI, -3.90 to -2.98; 높은 수준). gabapentin을 투여 받은 환자는 carbamazepine 투여군보다 통증강도가 유의하게 낮았다(97). 2건의 심장 외과수술 연구에서 pregabalin(수술 전 150 mg, 매일 150 mg)과 위약(각각 60명, 60명)을 비교했다(98, 99).

이 4개의 연구에 대한 통합분석은 신경병성 통증 약물 투여 개시 후 첫 24 시간 동안 마약성 진통제 사용량이 유의하게 감소한 것으로 나타났다(MD, -13.54 mg [morphine equivalents], 95% CI, -14.57 to -12.5, 중등도 수준). 그러나 4건의 무작위 연구에는 베이스라인에서 fentanyl (96, 97), oxycodone (98) 및 tramadol (99) 등의 다양한 마약성 진통제가 사용되었다. 따라서 결과 적용성을 제한할 수도 있다. 2건의 수술 후 연구에서 발관까지의 시간(MD, +0.36시간, 95% CI, -0.7 to 1.43, 낮은 수준)과 중환자실 재원기간(MD, -0.04d; 95% CI, -0.46 to 0.38; 낮은 수준) 모두 신경병성 통증 약물군과 대조군 진통제군 간에 유사했다(99).

신경과 전문의는 Guillain-Barré 증후군 집단이 신경병성 통증 약물의 효능을 평가할 수 있는 가장 적합한 집단 중 하나라고 본다(신경병성 통증이 있을 가능성이 있는 규모가 큰 중환자의 집단 중에서). 신경병성 통증 약물사용에 대한 제한된 데이터와 잠재적인 단점은 훨씬 규모가 큰 심혈관 수술환자 집단에서 뚜렷하게 나타난다; 우리의 권고안은 신경병성 통증이 없는 대부분의 환자에서 마약성 진통제 노출감소에 주력한다. 비뿔림의 위험성 및 부정확성에 관련된 문제로 심장 수술 후에 대한 문헌의 질은 낮았다(98). 패널멤버들은 신경병성 통증 약물이 비용 면에서는 무시할만한 수준이었고, 진정, 인지적 영향 때문에 일부 환자에게는 사용을 배제할 수 있음에도 불구하고 이들 약물은 널리 사용되었다고 보았다. 이러한 약물은 환자가 삼킬 수 있고 경장관을 가지고 있을 때도 사용할 수 있다.

Lidocaine.

질문: lidocaine은 성인 중환자 통증 관리를 위해 마약성 진통제 보조제로(마약성 진통제 단독사용에 대비) 사용될 수 있는 것인가?

권고: 성인 중환자 통증관리를 위해 마약성 치료 보조제로 IV lidocaine을 정기적으로 사용하지 않을 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 수술 후 중환자실 체류가 필요했던 100 명의

심장 수술 환자를 대상으로 한 단일센터 이중맹검 무작위대조연구에서 lidocaine(수술 시 1.5 mg/kg IV bolus × 10 min, 그 다음 30 µg/kg/min을 48 hr IV 정주)을 위약과 대조 시 환자가보고 통증강도에 영향을 미치지 않았다; 위약군과 비교했을 때, 수술 후 fentanyl 또는 진정제 사용, 발판까지의 시간; 중환자실 및 병원 재원기간에도 차이가 없었다(100). 이 연구는 선택편향에 관련된 비뿔림의 위험성이 높고 치료의향분석(intention-to-treat)이 결여되었다.

비 중환자실 연구 결과도 상기 권고안을 지지하는 것이 있다. 비 중환자실 환자의 수술 후 진통효과 및 마약성 진통제 관련 부작용의 개선을 평가하는 메타 분석에서, 보조제 lidocaine은, 위약과 대조했을 때, 복부수술 후 통증강도를 감소시켰다는 중간 수준의 근거가 발표되었다. 이 연구에서 lidocaine 사용이 수술 후 자발성 배변까지의 시간과 같은 객관적 결과를 개선하지는 못했다. 또한 lidocaine 사용과 관련된 중요한 안전 문제에 대해서는 평가하지 않았다(101). 일반적인 중환자실 집단에서는 IV lidocaine 정주를 보조제로 사용하는 것이 권장되지 않지만, 개별적 환자 및 특정 외과적 중환자실 코호트에게는 이 약물중재가 효과적일 수 있다. 중요한 점은, IV lidocaine 주입량 및 지속 기간 그리고 환자 간 약동학적 다양성이 중환자실 집단에서 신경적 및 심장독성을 유발할 수 있는 위험에 대한 영향은 확실하지 않다는 점이다. 현재로서는 일반 성인 중환자실 집단에 사용해 얻을 수 있는 이론적 유익성보다 안전에 대한 우려가 크다

NSAIDs.

질문: COX-1-selective NSAID은 성인 중환자 통증 관리를 위해 마약성 진통제 보조제로(마약성 진통제 단독사용에 대비) 사용될 수 있는가?

권고: COX-1-selective NSAID는 성인 중환자 통증 관리를 위한 마약성 진통제 치료 보조제로 정기적으로 사용하지 않을 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 2건의 단일센터 무작위대조연구 중에서 한 무작위대조연구의 4개의 병행 그룹에는 120명의 심장수술 외과적 중환자실 환자(보조제 75 mg diclofenac, 100 mg ketoprofen 100 mg indomethacin 또는 위약) (102). 다른 무작위대조연구의 2개의 병행그룹에는 43명의 복부수술 외과적 환자(보조제 100 mg ketoprofen 또는 위약) (103). 이렇게 수술 후 중환자실 통증조절에서의 COX-1-selective NSAIDs 역할을 평가했다. 통합분석 결과, NSAIDs 사용은 0-10 VAS 또는 NRS로 측정했을 때(MD, -0.35 cm; 95% CI, -0.91 to +0.21; 낮은 수준), 24시간에서 가진 휴식 동안 유의하지 않지만 통증강도를 감소시켰다. 한 연구(103)에서 깊은 흡기 중 통증 강도는 -비록 6시간에서(MD, -1.3 cm; 95% CI, -2.36 to -0.24; 중등도 수준)에서 유의하게 낮았지만- 24시간에서는 유의하게 달라지지 않았다(MD, -0.6 cm; 95% CI, -1.44 to +0.24; 낮은 수준). 통합분석 결과, 24시간에서 morphine 사용량은 유의한 감소(MD, -1.61 mg [morphine equivalents], 95% CI, -2.42 to -0.8; 매우 낮은 수준)를 보였다. 두 연구에서 그룹 간의 오십/구토에는 차이가 없었

다. 호흡저하 증상도 보고되지 않았다(103).

급성 신손상 및 과도한 출혈 같은 NSAID 관련 부작용에 대해선 세계의 NSAID군과 위약군간에 유의한 차이가 없었다. 두 연구 모두 비뿔림의 위험성은 높았다(102, 103). 알려진 대로 약소한 장점이 있기는 하나 잠재적으로 심각한 안전문제(예: 출혈 및 신손상)를 고려해, 특히 NSAID를 여러 번 투여하는 경우, 패널멤버들은 성인 중환자의 비수술적 통증관리를 위해 NSAIDs와 마약성 진정제를 병용하지 않을 것을 권장한다. 대부분의 조건부 권고와 마찬가지로, 패널 팀은 NSAIDs의 효과를 누릴 수 있는 환자 또는 환자집단이 있을 수 있다고 본다. 성인 중환자에서 COX-2-specific NSAID(예, celecoxib)을 검증한 무작위대조연구는 확인되지 않았다; 따라서 이들 약물의 역할은 여전히 불확실하다.

부족한 근거: 모든 비 마약성 보조 진통제(복합 통증치료의 일환으로 사용된 경우)는 성인 중환자를 포함한 규모가 큰 연구가 요구 되는데, 특히 환자들의 마약성 진통제 절감 속성과 관련 부작용을 줄일 수 있는 능력을 분명하게 평가할 수 있도록 디자인된 연구가 필요하다(104). 장 폐색, 기계환기 적용기간, 면역억제, 의료 관련 감염, 섬망, 중환자실 및 병원 재원기간 같은 마약성 진통제 안전성과 연관된 치료결과는 주의 깊게 평가되어야 한다. 약물에 이상반응을 보일 수 있는 위험이 커진 환자집단에게 사용될 수 있는 비 마약성 보조 진통제의 위험성에 대해서는 더 확실하게 정의될 필요가 있다. 여기서는 acetaminophen(모든 경로)에 이차적 간/신장 독성 분석, IV acetaminophen 이차성 혈액학적 불안정성(85), non-COX-1-selective NSAIDs에 이차성 출혈위험, 섬망, ketamine과 연관된 신경독성(105) 및 IV lidocaine과 연관된 혈액학적 변화가 포함되었다(100). 중환자에게 이러한 비 마약성 약물의 최적 투여량과 경로를 조사할 필요가 있으며, 통증 자가보고가 불가능한 중환자를 대상으로 연구가 수행되어야 한다. 마지막으로, 다양한 마약성 보조약물이 병용으로 사용될 때 그 역할에 대해 평가할 필요가 있다.

마약성 진통제 치료와 병용 보조제 요약. 패널 팀은 마약성 진통제와 진정제를 절감 그리고/또는 최소화하기 위한 진통 우선(analgesia-first) 치료의 일환으로 복합 약물요법을 지지한다. 복합 진통전략은 통증조절을 개선하고, 마약성 진통제 사용을 줄이며, 환자 중심의 결과를 향상시킬 수 있다. 이러한 비 마약성 보조약물의 위험성이 있어 적용할 수 없는 환자의 경우, 몇 가지 비 약물적 전략(아래 설명)을 통해 마약성 진통제 사용을 최소화할 수 있다.

검증된 통증 및 진정제 평가척도를 사용해 체계적으로 평가할 것을 요구하는 프로토콜 사용은 마약성 진통제 및 진정제의 소비를 지속적으로 감소 시켜왔다(3, 106-111). 검증된 척도로 체계적으로 시행되는 통증사정의 개선을 평가하기 위한 연구들은 비 마약성 복합약물 사용이 유의하게 높은 코호트 연구를 평가했다(106, 110). 통증에 대한 적절한 평가가 이루어질 수 있다면 일일 진정중단은 마약성 진통제 소비를 줄이는 유용한 중재수단이 될 수 있다(112). 본 지침서에서 권장하는 바와 같이, 음악과 마사지 또한 마약성 진통제 사용을 감

소시키는 것으로 나타났다(113–117). 통증 점수를 향상, 마약성 진통제 사용을 감소, 새로운 부작용을 최소화 그리고 다약제 복용을 감소하기 위해선 선택한 보조제가 환자 맞춤형(예, 간 기능 장애에는 acetaminophen 사용 또는 신기능 장애에는 gabapentin 고용량을 최소화)과 증상 맞춤형(예, 마약성 진통제 부작용 위험이 높은 수술 중환자실 환자에게 ketamine 사용) 이어야 한다(Supplemental Fig. 2 [디지털 콘텐츠 9, <http://links.lww.com/CCM/D767>])는 중환자실에서 마약성 진통제 사용을 감소시킬 수 있는 약물적 전략을 요약하고 있다.

시술로 인한 통증을 감소하기 위한 약물요법

중환자실 침상에서 행해지는 시술에는 정기적인 자세 변경(예, 터닝)과 이산적 시술(예, 동맥 라인 삽입)이 있다. 시술 중에 더 심해질 수 있는 통증을 예방하기 위해 시술 전에 통증을 평가하고 적절하게 제어해야 한다. 2013년 지침서는 흉관 발관술 이전에 성인 중환자실 환자의 통증을 완화하기 위해 선행통 및/또는 비 약물요법(예, 이완)이 시행되어야 한다고 했으며, 이러한 중재는 다른 시술을 수행하기 전에도 필요하다고 제안했다(1).

마약성 진통제 투여 및 용량

질문: 마약성 진통제(마약성 진통제 사용하지 않는 것에 대비)는 시술에 앞서 성인 중환자에게 사용될 수 있는가?

고 용량 마약성 진통제(저 용량 마약성 진통제 사용에 대비)는 시술에 앞서 성인 중환자에게 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 시술 중 통증 관리를 위해 가장 낮은 유효용량의 마약성 진통제를 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 적절한 수준의 근거).

기타 시술 중 통증을 감소시키기 위해서 마약성 진통제가 가장 적절한 약물요법이라고 판단되면, 통증 관리를 위해 2013년 지침서에서 권장한 마약성 진통제 제제(예, fentanyl, hydromorphone, morphine 및 remifentanyl)도 고려되어야 한다(1).

문헌적 근거: 3건의 작은 규모의 무작위대조연구에서 자세 변경과 흉관 발관술 전에 투여되는 마약성 진통제의 서로 다른 용량에 대한 상대적 효과를 조사했다. 저용량 remifentanyl 그룹에 비해 고용량 remifentanyl 그룹의 심장 수술 환자에서 흉관 발관술 시 통증이 유의하게 낮았다(118). 그러나 두 번째 연구에서 고용량 대 저용량 morphine을 체위 변경 또는 흉관 발관술 전에 투여했을 때(정상상태 morphine 혈청농도에 도달하지 않았을 때) 시술 중 통증 점수에 유의한 차이는 없었다(119); 그러나 시술 중 통증 점수는 두 군 모두에서 낮았다.

시술 중 통증 관리를 위해 고용량 대 저용량 마약성 진통제를 비교 한 통합분석 결과, 고용량 마약성 진통제 사용 그룹의 0–10 NRS 점수가 다소 낮아졌다(SMD, -0.26 cm; 95% CI, -0.94 to +0.42; 낮은 수준); 하지만 연구에 따라 결과가 다르기 때문에 결론은 제한적일 수 밖에 없다. 세 번째 연구에서 환자 체위 변경 전에 IV fentanyl을 투여 한 내과-외과계 수술 중환자실 환자는, 위약대비, 낮은 BPS 점수를 보였다(120). 용량의존적 비율에 따른 마약성 진통제의 유해 가능성이 입증되었다.

고용량 remifentanyl 그룹의 20명 환자 중 2명에게 1-3분 무호흡이 발생해 3분간 백/마스크 환기가 필요했고(118), 반면 다른 연구에서는 고용량 fentanyl(투여량 1~1.5 µg/kg) 투여한 환자의 10%가 호흡억제를 경험했다(120). 이와 같은 중환자에서 고용량 마약성 진통제의 단기결과와 3건의 다른 연구에서 낮은 통증 수준을 유지한 저용량 마약성 진통제의 효과성을 감안할 때, 시술 중 통증제어를 위해선 가장 낮은 유효용량의 마약성 진통제가 선호된다. 마약성 진통제의 최대 효과가 시술 시간과 일치하도록 마약성 진통제 투여 시간을 잘 맞추는 것도 중요하다.

국소 진통제/Nitrous Oxide

질문: 국소 진통제(마약성 진통제에 대비)는 시술에 앞서 중환자에게 사용될 수 있는가?

Nitrous Oxide(마약성 진통제에 대비)는 시술에 앞서 성인 중환자에게 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자 흉관 발관술 시 통증 관리를 위해 국소 진통제 또는 nitrous Oxide를 사용하지 말 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 1건의 무작위대조연구만이 심장수술 후 중격동 흉관 발관 부위 주위에 0.5% bupivacaine 20 mL의 피하침윤에 대한 효과를 50% nitrous Oxide 및 산소 흡입에 대비해서 조사 하였다(121). bupivacaine(50% nitrous Oxide 및 산소 대비)군의 환자의 흉관 발관 후 통증 점수가 유의하게 낮았지만, 근거수준도 낮았다. 이러한 유의한 신호에도 불구하고 중환자실에서 bupivacaine 피하투여의 실용성은 미흡하다. 왜냐하면 숙련된 임상의만이 투여할 수 있기 때문이다. lidocaine과 같은 위험도가 낮은 국소 마취제 사용을 지원하는 데이터가 부족하다는 점 그리고 많은 임상의가 쉽게 투여할 수 있는 약물인지 아닌지에 대한 결과도 폐널의 권고에 영향을 주었다.

휘발성 마취제(Volatile Anesthetics)

질문: 휘발성 흡입 마취제(무사용 대비)는 시술에 앞서 성인 중환자에게 사용될 수 있는가?

권고: 휘발성 흡입 마취제는 성인 중환자의 시술 중 통증 조절을 위해 사용하지 않을 것을 권고한다(강력 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 휘발성 마취제인 Isoflurane이 원래부터 전신 마취에 사용된다. 비교적 빠른 마취유도 및 회복을 보이며 보존된 미토콘드리아 산소소비, 트로포닌 분비 및 심근 경색과 같은 심장보호 효과가 입증되었다(122). 중환자의 시술 중 통증에 대한 Isoflurane의 효과는 거의 알려져 있지 않다.

Isoflurane과 대조약물(예, 마약성 진통제 단독사용)을 비교한 무작위대조연구는 찾을 수가 없다. 한 규모가 작은 이중맹검 무작위대조연구는 단순 심장수술 후 환자의 흉관 발관을 위해 nitrous Oxide 50%, 산소를 Isoflurane과 병용하여, nitrous oxide 50% 및 산소 대비, 상대적 효과를 조사했다(123). Isoflurane 흡입과 병용되었을 때 두 개의 배액관 중 첫 번째 제거와 관련된 통증에 더 효과적이었다. 그러나 가스흡입과 상관없이, 두 번째 배액관 제거 시 더 고통스러워 했다. 이 연구는

잠재적인 혜택을 보였지만, 이 연구는 가스 투여시간에 비하여 흉관 발관 시간을 고려하지 않았고; 이용 가능한 근거의 질이 매우 낮고(부정확성 [작은 표본 크기와 단 하나의 연구] 및 간접성 [오직 심장수술 환자]); 중환자실에서 가스투여에 필요한 추가 자원; 일부 센터에서는 수술실 밖에서 휘발성 마취제 사용과 관련된 안전 문제. 이러한 이유로 인해 우리는 이 요법을 권장하지 않는다.

NSAIDs.

질문: NSAID가 시술에 앞서 성인 중환자에게 적용하려면, IV, 구강 및/또는 직장(마약성 진통제 단독 사용 대비) 투여될 수 있는가?

권고: 이산적, 빈도가 낮은 시술 중 성인 중환자의 통증조절을 위해 마약성 진통제 보조제로 NSAID를 IV, 구강 또는 직장을 통해 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 하나의 무작위, 이중맹검 연구에서(124), 흉관 발관술 통증에 서로 다른 작용기전을 가진 두 종류의 진통제를 사용해 효과를 조사했다: 단일 4 mg IV morphine 투여(마약성 진통제) 또는 단일 30 mg IV ketorolac (non-COX-1-specific NSAID). 그룹 간 시술 중 통증강도 점수는 유의하게 다르지 않았고, 두 그룹에서 통증 강도가 경미하였지만, 부정확성(적은 환자 수)이 근거의 질을 제한한다.

질문: NSAID 국소 겔(무사용 대비)는 시술에 앞서 성인 중환자에게 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 시술 중 통증조절을 위해 NSAID 국소 겔은 사용하지 않을 것을 권고한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 국소 valdecoxib는 NSAID 겔이다. IV NSAID, 마약성 진통제 또는 국소 마취주사보다 국소 도포제 사용은 간호인력의 부담을 덜 수 있을 것이다(125). 심장수술 환자를 포함한 한 무작위 이중맹검 연구는 흉관 발관 이전에 배액관 주의 피부에 적용된 valdecoxib 50mg 위약 겔(파라핀 겔과 비교)의 효과를 조사했다(125). NSAID 겔을 바른 환자는 파라핀 컨트롤 겔을 바른 환자보다 적은 흉관 발관 통증을 경험했다. 그러나 패널팀은 이 연구의 질에 대한 우려와 일부 국가에서 NSAID 겔 제품 가격이 높아 여차피 사용할 수 없을 가능성을 고려해 시술 중 통증 관리를 위한 NSAID 겔 사용을 조건부로 권고하지 않는다.

부족한 근거: 환자의 시술 전 통증을 제어하면서, 특히 마약성 진통제 노출이 바람직하지 않을 수 있는 상황 포함, 여러 시술에서 더 많은 환자를 대상으로 마약성 진통제의 다양한 유형과 용량의 유효성을 조사하는 향후 연구가 요구된다. 시술 중 통증조절을 위한 중재에 관련된 연구는 통제집단 사용, 배정은닉 및 맹검을 통해 비뿔림의 위험성을 배제해야 한다. 연구 결과의 일반화는 동일한 시술을 받는 중환자실 환자의 이질적인 샘플 및 알려진 마약성 진통제 사용장애를 갖고 중환자실에 입원 한 환자들을 포함시킴으로써 향상될 수 있다. 대부분의 시술 중 통증 연구는 패러다임 절차로 흉관 발관술을 사용했는데, 이는 주로 연구 프로토콜이 다른 시술보다 더 쉽

게 표준화 될 수 있고, 흉관 발관술이 심장수술 후에 자주 발생하는 고통스런 중환자실 시술이기 때문일 것이다. 흉관 발관술 연구의 데이터에 의거하여 통증과 관련이 있는 다른 중환자실 시술을 어느 정도 추론할 수 있는지는 아직 확실치 않다.

통증감소를 위한 비약물 중재

사이버 테라피/최면.

질문: 중환자의 통증관리에 사이버 테라피(가상 현실 [VR]) (사용하지 않는 것에 대비)을 사용할 수 있는가?

중환자의 통증관리를 위해 최면술(사용하지 않는 것에 대비)을 사용할 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 통증조절을 위해 사이버 테라피(VR) 또는 최면술은 제공하지 말 것을 권고한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 사이버 테라피는 중환자실에서 수술 후 통증과 고통을 감소하는 방법으로 주의를 유도하기 위한 VR이다. 수술 전후에 5개의 시뮬레이션 환경이 한 세트인 VR를 환자에게 보여주었다(126). 민감한 중환자실 환자에게 숙련된 중환자실 간호사가 최면술을 실시해 체감방법 (예, 환자 주의력이 어느 신체 감각에 집중되는 것)으로 최면이 유도되거나 또는 실제 증상(통증 또는 불안)에 최면치료를 실시하였다(127). 한 연구에서 사이버 테라피 중재 전후에 심장 수술을 한 중환자실 환자 67명을 평가했다(126). 대부분의 환자(88%)에서 수술 후 통증이 감소했는데(MD, -3.75cm on the 0-10 VAS), 이것은 통증강도가 "중증에서 중등도"로 "중등도에서 경도"로 변화한 것을 뜻한다. 비뿔림의 위험성은 미미하지만, 부정확성(작은 표본 크기), 검증된 통증강도 척도 미사용, 관찰연구에 내재된 방법론적 한계로 인해 근거의 질은 매우 낮다. 또한 자원과 관련된 많은 요소(장비, 시간, 중환자실 환경 및 교육)가 이러한 중재방법을 실시하기에는 무리가 있을 것 같다. 따라서 패널 팀은 성인 중환자의 통증 관리를 위해 사이버 테라피를 사용하지 않을 것을 제안한다.

최면요법은 23명의 화상중환자실 환자를 똑같이 23명의 과거 대조군과 비교하여 평가되었다(127). 첫 번째 중환자실 최면 세션은 부상 후 9일(0-20일의 중앙값)에 실시되었으며, 15분 후에 적절한 수준의 최면이 유도되었다. 최면 당일, 반복적인 통증평가(최대 12회)에 의하면 최면과 통증감소는 연관이 있었다(0-10 VAS(MD, -0.5cm; 95% CI, -1.37 to +0.37; 매우 낮은 수준). 과거 대조군과 비교했을 때, 마약성 진통제 소비도 감소했다. 중재그룹 내에서 중환자실 입원 당시 최면을 받은 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 마약성 진통제소비가 낮았다. 그러나, 미흡하게 평가된 치료결과, 평가시점의 다양성, 집단 간 동시중재(cointervention) 및 최면노출에 대한 확인이 불분명해, 비뿔림의 위험성이 매우 심각한 것으로 판단되었다. 높은 비뿔림의 위험성 및 관찰자료에 대한 부정확성 때문에 전체적인 근거의 질이 매우 낮다. 많은 요인들(자원, 중환자실 환경, 방대한 훈련 및 환자 수용성)때문에 이 옵션을 실시하기에는 무리가 있을 것 같다. 따라서, 패널은 성인 중환자의 통증

관리를 위한 최면요법 사용을 권장하지 않는다.

마사지.

질문: 중환자의 통증관리를 위해 마사지(사용하지 않는 것에 대비)을 사용할 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 통증조절을 위해 마사지를 제공할 것을 권고한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

기타: 마사지 요법은 세션 시간(10-30분), 빈도(1회 또는 1일 2회), 기간(1-7일) 및 신체 부위(등, 발 및 손 또는 손만)에 따라 달라진다.

문헌적 근거: 심장 및 복부 수술 환자(각각 751명과 265명)에서 수술 후 중환자실 통증관리를 위한 마사지요법에 대해 5건의 무작위대조연구에서 조사했다(65, 117, 128-130) (Supplemental Table 7, 디지털 콘텐츠 10, <http://links.lww.com/CCM/D768>). 대조군은 모든 연구에서 서로 달랐으며, 표준치료(117, 129, 130), 관심(129, 130), 또는 모의 마사지(예, 손잡기) (65)를 포함했다. 통합분석 결과, 마사지 제공된 후 첫 날 통증강도 점수(0-10 VAS 또는 NRS 척도)가 감소되었다(MD, -0.8 cm; 95% CI, -1.18 to -0.42; 낮은 수준). 반복적인 마사지 요법을 실시했을 때, 중환자실에서 퇴원 후 1일부터 5일까지 MDs 통증강도 점수가 -0.3에서 -1.83cm 사이에서 감소하였다. 비뿔림의 위험성과 부정확성 때문에 전체적인 근거의 질이 낮았다. 이 연구들에서 마사지 관리와 관련된 부작용은 보고되지 않았다. 간호사나 마사지 치료사가 마사지를 제공한 연구에서 사용한 자원도 다양했다. 간호사에게는 최소한의 훈련(3-6시간)이 제공되었다. 패널 팀은 중환자실 통증관리를 위한 마사지 요법의 실행 가능성은 비용에 영향을 미치는 중재기간 및 필요한 자원에 달려있다고 본다.

음악.

질문: 성인 중환자에서 시술 및 비시술 통증을 완화하기 위해 음악요법(사용하지 않는 것에 대비)은 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 시술 및 비시술 통증 완화를 위해 음악요법을 사용할 것을 권고한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 검토된 연구 중에서, 음악중재는 음악 유형(사전 선곡에서 참가자가 선택 또는 라이브 하프연주), 중재기간(10-45분) 및 통증 관리 목적(시술 또는 비시술)에 따라 다양하다. 중환자실에서 라이브 하프연주를 들려준 한 연구를 제외한 다른 연구에서는 헤드셋이 제공되었다(116). 두 차례의 자세변경 동안 음악요법이 실시된 두 연구(115)를 제외한 대부분의 연구에서는 음악중재가 하루에 한번, 최대 3일까지 실시되었다(117) (Supplemental Table 8, 디지털 콘텐츠 11, <http://links.lww.com/CCM/D769>).

음악중재의 효과에 대해선 3건의 무작위대조연구가 서로 다른 시술중 통증을 통해 조사했는데, 156명의 심장수술 성인 중환자의 흉관 발관술(113), 66명의 환자의 경피적 관상동맥 중재 후 C-클램프(114) 및 수술 후 중환자실의 2번 체위 변경(115)을 포함했다. 대조군은 연구마다 서로 다르며, 표준 치료 및 백색 잡음(113), 음악이 안 나오는 CD 플레이어에 연결된 헤드셋(115) 또는 휴식 기간(114)를 포함했다. 통합분석

결과, 음악요법은 통증강도를 감소시켰다(0-10 NRS) (MD, -0.52 cm; 95% CI, -1.49 to +0.45; 낮은 수준).

비시술 통증 관리를 위한 음악중재의 효과에 대해서는 총 434명의 내과적/외과적 중환자실 환자를(12, 116, 117, 131) 대상으로 3건의 무작위대조연구와 87명의 심장 외과적 중환자실 환자(132)를 포함 한 관찰연구(테스트 전, 후)에서 조사했다. 대조군에 포함된 변수는 표준 치료(117) 또는 휴식기(116, 131)였다. 통합분석 결과, 음악요법은 통증강도를 감소시켰다(0-10 NRS) (MD, -0.66 cm; 95% CI, -0.89 to -0.43; 낮은 수준. 시술 및 비시술 통증 관리에서 통증 강도의 이러한 감소는 임상적으로 유의한 것으로 간주하지 않는다. 그러나 잠재적 유익성은 유해성 또는 자원의 필요성에 대한 암시를 능가한다. 규모가 큰 무작위대조연구에서 개인 지향(personal-directed) 음악치료가 성인 중환자의 불안과 진정제 사용을 감소시켰다고 했지만 통증평가 보고가 아닌 이유로 상기 질문에 대한 근거 프로파일에는 포함되지 않았다(133).

비뿔림의 위험성과 연구의 결과가 일관적인지 못한 이유로 검토된 문헌의 질은 낮음(비시술 통증관리)에서 매우 낮음(시술중 통증관리)으로 간주되었다. 음악 요법과 관련하여 보고된 부작용은 없었다. 그러나 두 연구에서 9명의 참가자가 음악을 좋아하지 않거나 헤드셋을 벗어 음악중재 프로그램을 완료하지 못했다(114, 131). 패널 팀은 음악이 통증관리에 안전한 중재법이 될 수 있다고 느꼈지만, 환자의 선호도를 고려할 필요가 있다. 또한, 음악중재를 실시하기 위해 필요한 장비 및 다른 자원(예, 음악가, 음악 치료사, 음악 및 헤드셋 구매)에 따라 중재의 실행 가능성이 결정될 수 있다고 본다. 보관실 및 위생조치도 고려되어야 한다.

한냉요법.

질문: 한냉요법(사용하지 않는 것에 대비)은 시술에 앞서 성인 중환자에게 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 시술 중 통증조절을 위해 한냉요법을 제공할 것을 권고한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

기타: 배액관을 제거하기 전에 배액관 주변에 드레싱 거즈로싼 얼음 팩을 10분 동안 적용한다.

문헌적 근거: 흉관 발관술 동안 시술 중 통증관리를 위해 저온 치료가 심장 외과 수술 중환자실 환자를 대상으로 두 건의 무작위대조연구에서 조사되었다(134, 135). 한 연구에서 한냉요법의 효과가 일반적인 치료(즉, 6 시간마다 구강 acetaminophen) (그룹당 40명) (134)와 비교되었고, 한편 위약 수돗물 팩(그룹당 25명)을 대조약으로 사용하였다(135). 통합분석에서 한냉요법 후 통증 강도(0-10 NRS)가 유의하게 감소한 것은 아니었지만(MD, -1.91 cm; 95% CI, -5.34 to +1.52; 낮은 수준), 패널 팀은 NRS 척도에서 이 정도의 감소는 임상적으로 중요하다고 보며, 700명의 수술 환자를 대상으로 한 연구가 보고한 의미 있는 급성 통증 감소(1.3-2.4 cm)와도 일치한다(136).

동질집단인 심장수술 환자에서 흉관 발관술 만 조사되었지만, 이 권고는 다른 시술 및 다른 중환자 집단에게도 일반화 될

수 있다고 본다. 한냉요법 사용과 관련해 발생할 수 있는 바람직하지 않은 영향에 대한 보고는 문헌에 없었다. 있다 하더라도 사소한 것임에 틀림없다(임상의가 흉관 발관술 후 얼음팩을 제거하는 것을 잊지 않는 한). 중환자실 냉동고에 적절한 공간 확보와 이 요법 실시를 위한 서면 프로토콜이 필요하다. 한냉요법 같이 간단하고 저렴하며 폭넓게 이용할 수 있는 중재법은 약이 귀하고 자원이 부족한 곳에서 자주 사용될 수 있다.

이완기법(Relaxation Techniques).

질문: 이완기법(사용하지 않는 것에 대비)은 시술에 앞서 성인 중환자에게 사용될 수 있는가?

권고: 성인 중환자의 시술 중 통증조절을 위해 이완기법을 제공할 것을 권고한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

기타: 각 연구에서 사용한 이완기법은 서로 다르다.

문헌적 근거: 88명의 심장 외과적 중환자실 환자를 평가하면서 매칭된 대조군을 사용한 두 연구에서 흉관 발관술 동안 호흡과 관련된 이완기법을 시술 중 통증관리를 위해 마약성 진통제 투여시간에 맞추어 실시하였다(137, 138). 한 연구에서(137) (간편하게 사용된 이완기법은 환자에게 숨을 들어 마시게 하고 잠시 멈추었다 내쉬게 하고, 형질 인형처럼 축 늘어지게 하며; 그런 다음 하품을 시작하도록 유도한다) 그 하품이 끝날 때 배액관을 제거되었다. 두 번째 연구(138)에서는 환자들에게 코를 통해 천천히 숨을 들어 마시고, 입술을 모아 서서히 내쉬는 연습을 포함한 호흡 운동을 가르쳤다. 환자들은 눈을 감은 채로 또는 방에 있는 물체에 집중하면서 호흡 운동을 완료하도록 유도되었다. 호흡 운동은 흉관 발관술 5분전에 시작되어 배액관 드레싱, 봉합 및 제거 중에도 계속되었다.

통합분석 결과 흉관 발관술 후 15-30분에 통증강도(0-10 VAS)의 평균 감소가 나타났다(MD, -2.5cm; 95% CI, -4.18 to -0.82; 매우 낮은 수준). 이 정도의 감소는 임상적으로 중요하다(136). 그러나 부정확성(작은 샘플크기)과 비틀림의 위험성 때문에 근거의 질은 매우 낮다. 호흡에 집중된 이완기법이 하나의 고통스러운 시술 중에 비교적 동질그룹의 환자에게서 평가되었지만, 상기 권고는 다른 고통스러운 시술 및 다른 중환자 집단에게도 일반화 될 수 있다고 본다. 검토된 문헌에는 이완기법과 관련된 바람직하지 않은 효과에 대해선 언급되지 않았으며, 패널 팀도 부정적인 영향이 발생할 가능성은 없다고 본다. 하지만 이러한 중재법을 안전하고 효율적으로 제공하기 위해서는 최소한의 자원과 훈련이 필요하다는데 동의한다. 따라서 호흡 기법을 이용한 이완은 실시하기 용이하고 이해관계자에게는 허용될 수 있는 것처럼 보인다. 환자가 이완기법에 익숙해지는데 도움이 되는 정보를 제공할 수도 있다.

부족한 근거: 자가보고가 불가능한 중환자에서 비 약물요법의 영향에 대해선 여전히 미지수이다. 일부 요법(예, 이완, 마사지 및 음악)을 제공할 때 가족 구성원이 개입할 수 있는 역할에 대해 연구될 수 있다. 음악의 진통보조 영향이 환자의 음악적 선호에 달려 있는지 여부를 고려해야 한다. 시술 중 통증을 줄이기 위한 중재는 흉관 발관술 이외의 시술 중에 평가되어야 한다. 이러한 중재법 사용의 타당성 및 관련 비용을 문서

화하는 실시 연구도 또한 필요하다. 이완기법이 수면과 같은 다른 결과에 미치는 영향을 확인하기 위한 연구도 필요하다.

프로토콜에 기반한 통증평가 및 관리

질문: 통상적인 치료와 비교해서, 성인 중환자에게 프로토콜 기반(진통/ 진통진정) 통증 평가 및 관리 프로그램을 사용할 수 있는가?

적정진료안: 성인 중환자실 환자에 대한 통증 관리는 정기적인 통증 평가에 따라야 하며 진정제 사용을 고려하기 전에 통증을 치료할 수 있어야 한다.

권고: 성인 중환자의 통증 및 진정관리를 위해서는 평가 주도적, 프로토콜 기반한 단계별 접근방식을 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 적절한 수준의 근거).

기타: 이 권고에서, 진통진정(analgesedation)이란 진통제-우선 진정요법 또는 진통제 기반 진정요법(예, 둘 다 마약성 진통제 같은 진통제 사용)으로 정의되는데, 전자는 진정제 사용 전 진정효과를 위해, 후자는 진정제 대신 진정효과를 위해 사용한다. 상기 권고가 이행되려면 병원은 검증된 도구를 사용하여 정기적인 통증 및 진정 평가를 의무적 할 수 있는 평가 주도적 프로토콜을 구비, 약물 선택과 투여에 대한 명확한 방침을 제공, 진정제 사용보다는 통증 치료를 우선적으로 실행하도록 해야 한다.

문헌적 근거: 이 권고와 관련해 아주 중요한 결과 5가지는 통증 강도, 약물 노출(진통제/진정제), 부작용, 기계환기 적용기간 및 중환자실 재원기간(5, 106-110, 127, 139-156)이다(Supplemental Table 9, 디지털 콘텐츠12, <http://links.lww.com/CCM/D770>). 통합 분석에 따르면, 정상적인 치료와 비교해서, 프로토콜기반(무통/진정진통) 통증 및 진정제 평가 관리 프로그램은 병원 감염, 변비, 저혈압, 서맥 또는 마약성 진통제 노출 발생에는 영향을 미치지 않지만 진정제 필요성(SMD, -0.57; 95% CI, -0.84 to -0.31; 낮은 수준), 기계환기 적용기간(MD, -1.26 d; 95% CI, -1.8 to -0.73; 중등도 수준), 중환자실 재원기간(MD, -2.27 d; 95% CI, -2.96 to -1.58; 중등도 수준) 및 통증강도(0-10 VAS or NRS) (MD, -0.35cm; 95% CI, -0.22 to -0.49; 낮은 수준)를 감소시키는 것으로 나타났다. 하지만 프로토콜 기반한 접근방식의 효과가 증대한 결과 전반에서 관찰된 것이 아니라 패널 팀은 조건부 권고를 채택했다.

부족한 근거: 프로토콜 기반 무통/진정진통 프로그램 사용을 강력히 권고로 하기 위해선 다음 질문들을 중심으로 무작위 연구가 수행되어야 한다. 1) 프로토콜에서 사용하기 위한 최적의 마약성 진통제 또는 다른 진통제는 무엇인가? 2) 그러한 프로토콜 사용을 위해선 어떤 중환자실 환경이나 환자 집단이 가장 적절한가? 3) 통증을 감소시키고, 잠재적으로 유해한 부작용을 가진 진정제 사용을 필요치 않게 할 수도 있는 프로토콜의 잠재적 효과는 무엇인가? 4) 그러한 프로토콜과 연관된 잠재적 안전문제는 무엇인가(예, 마약성 진통제 금단현상, 입원 후 마약성 진통제 사용장애)?

초조/진정

중환자에게 진정제가 자주 투여되는 목적은 불안감을 완화시키고, 기계환기 의존에 따른 스트레스를 줄이며, 불안관련 유해함을 예방하기 위해서다(1). 진정목적의 약물은 환자의 이환율을 높일 수 있는 경향이 있다(157, 158). 의사가 진정제를 사용하기 위해선 구체적인 이유가 있어야만 한다. 진정제가 필요할 경우, 환자의 현재 진정상태를 평가한 다음 유효하고 신뢰할 수 있는 척도를 사용하여 자주 재평가해야 한다(158-161). 중환자에게, 약물 상호작용에 대한 2차적인 비예측성 약동학 및 약력학, 장기 기능장애, 비일관적 흡수 및 단백질 결합, 혈액학적 불안정성 및 약물 축적이 유해사례를 유발할 수 있다(1, 162, 163).

2013년 지침서에서(1) 얇은 진정상태를 목표로 하고, 매일 환자의 각성을 유도하며(112, 164-166) 그리고 benzodiazepine 사용을 최소화하여(167) 단기 치료효과(예, 기계환기 적용기간 및 중환자실 재원기간)을 개선할 것을 제안했다. 또한, 진정전달 패러다임 및 특정 진정제 사용 후 90일 사망률, 신체 기능, 신경인지적 및 심리적 결과와 같은 중환자실 입원 후 치료 결과에 중요한 영향을 줄 수 있다. 본 지침서에서 이러한 이슈들은 3개의 재현 가능한 질문 및 3개의 서술형 질문을 통해 평가되었다(우선순위 주제 목록은 Supplemental Table 10 [디지털 콘텐츠 13, <http://links.lww.com/CCM/D771>]에 수록되어 있으며, 투표결과는 Supplemental Table 11 [디지털 콘텐츠 14, <http://links.lww.com/CCM/D772>]에 수록되었음. 초조(진정) 그룹을 위한 권고를 확정하기 위해 사용된 문헌적 근거 요약과 근거에서 결정까지를 나타내는 표는 Supplemental Table 12 [디지털 콘텐츠 15, <http://links.lww.com/CCM/D773>]에 수록되었으며, 모든 메타 분석에 사용된 숲그림(forest plots)은 Supplemental Figure 3 [디지털 콘텐츠 16, <http://links.lww.com/CCM/D774>]에 수록되었다.

얇은 진정상태(Light Sedation)

질문: 얇은 진정상태는(깊은 진정상태와 비교하여) 사용된 진정제의 종류와 관계없이 기계환기 중인 성인 중환자의 예후에 유의한 영향을 미치는가?

권고: 기계환기 중인 성인 중환자에게는 깊은 진정보다는 얇은 진정상태를 유도할 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 2013년 PAD 지침서에는 얇은 진정상태를 유지시키면 기관내관 발관 시간이 단축되고 중환자실 재원기간이 감소할 것이라는 내용이 포함되어있다(ungraded)(1). 이전 지침서에서 “얇은 진정”은 RASS 점수가 -2 이상이고 최소 10분간의 눈을 뜨고 있는 것으로 정의되었지만(112), 이 수준의 진정상태는 기계환기 중인 성인 중환자 관리를 위해 필요한 진정상태보다 더 깊을 수 있다. 모두가 인정하는 “얇은 진정”에 대한 정의는 존재하지 않는다. 제시된 질문에 답하기 위해, 깊은 진정 대비 “얇은 진정”을 선행적(a priori)으로 정의 및 측

정했으며, 객관적인 척도를 이용해 명시적으로 보고한 연구들을 평가했다. 객관적인 척도란 환자들이 깊은 진정이 아닌 목표한 “얇은 진정” 상태로 유도되었는지를 중환자실 입원기간 중에 체계적으로 그리고 적어도 6시간 마다 평가한 것을 말한다. 대리 지표(예, 진정제의 혈장농도) 또는 주관적인 임상적 각성 평가는 진정 정도를 정의할 때 고려되지 않았다. 매일 자발적 각성 유도(spontaneous awakening trial)를 사용한 연구는 하루 종일보다는 한 시점에 대해서만 얇은 진정 상태를 보고 했기 때문에 얇은 진정을 목표로 한 시도로 간주되지 않았다. RASS와 같은 척도를 사용한 연구에서는(159) RASS 점수가 -2~+1 일 때(다른 척도의 동등 점수) 얇은 진정으로 간주되었다.

총 8건의 무작위대조연구가 우리의 연구 기준에 맞았다(156, 168-174). 이 연구에서는 “얇은 진정”이(깊은 진정과 비교하여) 다음과 같은 중대한 예후(패널 중 진정 그룹과 환자 대표가 선택)에 미치는 효과를 평가했다: 90일 사망률, 기관내관 발관까지의 시간, 섬망, 기관절개술, 인지적/신체적 기능저하, 우울증 및 외상후스트레스장애(PTSD). 평가된 예후는 대부분 중환자실 퇴원 후 측정되었으며, 2013년 지침서에서 평가되었던 단기 예후와 다른 결과를 보여주었다. 얇은 진정상태는 90일 사망과 관련이 없었다(RR, 1.01; 95% CI, 0.80-1.27; 중등도 수준) (168, 169). 그러나 짧아진 기관내관 발관까지의 시간 및(MD, -0.77 d; 95% CI, -2.04 to -0.50; 낮은 수준) (168-170) 감소된 기관절개술과 연관성을 보였다(RR, 0.57; 95% CI, 0.41-0.80; 낮은 수준) (170, 171). 얇은 진정은 다음 결과와는 연관성이 없었다: 섬망 발생(RR, 0.96; 95% CI, 0.80-1.16; 낮은 수준) (168, 172), PTSD (RR, 0.67; 95% CI, 0.12-3.79; 낮은 수준) (156, 174), 우울증세(RR, 0.76; 95% CI, 0.10-5.58; very 낮은 수준) (156, 170), 또는 비계획적 자가발관(RR, 1.29; 95% CI, 0.58-2.88; 낮은 수준) (168-170, 173). 인지 혹은 신체 기능에 진정 깊이(얇은 진정 대 깊은 진정)가 미치는 영향을 평가한 무작위대조연구는 없었다.

이러한 결과에 대한 근거는 전반적으로 질이 낮았으며, 기관내관 발관까지의 시간 및 기관절개술의 감소 정도는 작은 편이다; 자가-발관과 관련된 유해성의 정도는 확실하지 않다. 우리는 우선 무작위대조연구의 데이터를 평가한 후, 근거가 되는 무작위대조연구 데이터 수준의 질이 다소 낮은 예후 항목에 대해서는 관찰 연구 데이터도 검토했다. 관찰 연구는 얇은 진정이 90일 사망 위험과 기관내관 발관까지의 시간의 감소와 연관성이 있음을 보였지만, 섬망 발생에 대한 긍정적인 결과는 보여주지 않았다(166, 175, 176). 본 지침서의 근거로 사용되지는 않았지만 최근 한 코호트 연구에서는 진정강도(음의 RASS 점수의 합계)가 용량 의존적으로 사망이나 섬망 발생 위험 증가, 기관내관 발관 시간 지연과 연관성이 있다는 내용이 보고되었다(177). 환자가 선호하는 진정상태는 개인마다 다를 수 있고; 일부 환자 또는 가족은 더 깊은 진정을 선호할 수 있지만, 깊은 진정과 관련된 부정적 예후를 감안할 때 임상 의사가 깊은 진정을 선호하는 것은 적절하다고 보기 어렵다. 얇은 진정의 비용 효과에 대한 불확실성 역시 고려되었다. “얇은 진정”은 임상 의사와 환자가 받아들일 만 하며, 용이하게 시행할

수 있다고 판단된다.

부족한 근거: 검증된 진정척도가 널리 사용되고 있지만 각각의 진정 깊이에 대한 정의(얕은, 중등도의 혹은 깊은)에 대한 합의는 이루어지지 않았다. 각성과 얕은 진정의 개념에 대해 더 많은 연구가 필요하다. 진정 깊이의 변화와 중환자실 체류 기간 중 진정의 기간이 임상결과와 어떤 관계를 보이는지 역시 알려지지 않았다. 진정의 깊이가 90일 총 사망률이나 인지 기능 같은 환자중심 결과, 신체 회복, PTSD, 불안 및 우울 증상에 미치는 영향에 대해선 무작위대조연구에서 잘 평가되지 않았다. 진정제의 선택, 진정의 깊이 및 진정에 관련된 환자 특성 간의 상호작용에 관한 정보도 부족하다. 끝으로, 본 지침서는 다른 곳에서 설명된 대로, 진정의 정도와 통증/섭망/수면을 평가할 수 있는 방법과의 관계도 완전히 밝혀진 것은 아니다.

일일 진정제 중단(Daily Sedative Interruption, DSI) / 간호사에 의한 진정 프로토콜(nursing-protocolized (NP)-sedation)

질문: 기관 내 삽관이 된 성인 중환자를 얕은 진정상태에 도달시켜 유지하기 위한 방법으로 DSI 프로토콜과 간호사에 의한 진정 프로토콜에는 차이가 있는가?

권고등급 없는 제안: DSI 프로토콜과 간호사에 의한 진정 프로토콜은 기관내 삽관 성인 중환자에서 얕은 진정 수준을 달성 및 유지할 수 있다.

기타: 'DSI 또는 SAT'는 하루 중 진정제가 중단되고 환자가 깨어나서 미세각성 또는 각성 상태에 이르는 시간으로 정의된다. 미세각성 또는 각성은 목소리에 반응하여 눈 뜨기, 단순한 요구사항에 응하는 정도 또는 Sedation-Agitation Scale (SAS) 점수가 4~7이거나 RASS 점수가 -1~+1 인 경우로 정의된다. '간호사에 의한 진정 프로토콜'은 진정제를 선택하여 처방전에 목표된 진정점수에 맞추기 위해 간호사가 침상에서 약물 농도를 조절하는 진정요법으로 정의된다.

문헌적 근거: 5건의 무작위, 전향적, 비맹검 연구에서 DSI 프로토콜과 간호사에 의한 진정 프로토콜이 통상적인 진정요법과 비교되었다(178-182) (Supplemental Table 13, 디지털 콘텐트 17, <http://links.lww.com/CCM/D775>). 일부 연구에서는 "DSI 프로토콜"을 간호사에 의한 진정 프로토콜로 정의된 "통상적인 진정요법"과 비교했다. 대부분의 연구가 제시된 진정요법 중 어느 방법이 효과적으로 얕은 진정에 이르게 하는지를 평가하지 않았고, 프로토콜에 따라 환자들의 전체적인 진정 점수가 어떤 차이를 보이는지를 평가했다. 이 5개의 연구에서 총 739명의 환자가 무작위 배정되었다(DSI, n=373; NP, n=366). benzodiazepines은 두 그룹에서 모두에서 진정제로 흔히 사용되었고, 통증 조절을 위해 마약성 진통제가 병용되기도 했다. 두 연구에서 DSI 프로토콜과 간호사에 의한 진정 프로토콜 간의 진정 깊이에는 차이가 없다고 보고되었다(178, 179). 그러나 나머지 연구들의 결과는 이와 일치하지 않았는데; 하나는 DSI 프로토콜을 사용하는 경우가 RASS가 더 높다는 결과를 보고했다(180). 다른 연구는 DSI 프로토콜 적용 시

간호사에 의한 진정 프로토콜보다 낮은 SAS 점수의 중간값을 보였지만, 목표한 얕은 진정이 유지된 시간의 비율에는 차이가 없었다(181). 세 번째 연구는 간호사에 의한 진정 프로토콜보다 DSI 프로토콜 적용에서 더 얕은 진정 깊이를 보고했다(182).

본 지침서에서 설명된 대로, 임상적은 더 깊은 진정상태가 임상적으로 필요하지 않는 한 기관내삽관 상태인 중환자 관리에서 깊은 진정보다는 얕은 진정을 목표로 해야 한다. 문헌 검토에 따르면 DSI 프로토콜과 간호사에 의한 진정 프로토콜 모두가 안전하며, 얕은 진정을 달성 및 유지하는 데 두 요법 간에 차이가 없다. 그러나 몇몇 중요한 주의사항이 있다: 첫째, DSI 프로토콜과 간호사에 의한 진정 프로토콜을 평가하는 대부분의 연구는 진정효과를 위해 benzodiazepines을 사용했는데 이 약물은 중환자의 진정제로 더 이상 권장되지 않는다; 둘째, DSI 프로토콜은 간호업무를 가중시킬 수 있다(179); 셋째, 임상적으로 필요한 것이 아닌데, 하루 중 남은 시간 동안에 깊은 진정을 유도한다는 명분으로 짧은 DSI를 실시하면 안 된다. 얕은 진정 상태가 예후 향상과 관련되어 있고, 자발호흡 시도 및 조기 움직임과 같은 다른 중재를 용이하도록 하기 때문에, 의료진은 대다수의 환자가 얕은 진정 깊이에 도달하도록 노력해야 한다. 검증된 진정 척도로 평가할 수 있는 얕은 진정 상태는 DSI 프로토콜이나 간호사에 의한 진정 프로토콜을 사용하여(얕은 진정이 목표인 반면 진정제가 지속적으로 주입되는 상태) 달성될 수 있다.

부족한 근거: 간호사에 의한 진정의 평가 빈도 및 보고 그리고 진정제 투여(지속적 대 간헐적 투여) 방식은 병원마다 다르다. 문헌에서 가장 빈번하게 선택된 진정제가 현재의 실제 임상 상황을 반영하지 않을 수 있다. "얕은 진정" 범위 내에서 진정의 깊이에 대한 환자 및 가족 선호도 및 교육도 고려되어야 한다. 이런 점을 고려하더라도, 향후 연구는 진정의 깊이가 환자-중심 예후에 미치는 영향을 집중적으로 다룰 필요가 있다.

진정제 선택

중환자에게 불안과 스트레스를 줄이고 침습적 치료절차와 기계 환기를 용이하게 하려면 진정상태가 필요할 수 있다. 진정제 적응증, 목표, 임상 약리학 및 비용은 진정제 선택에 중요한 결정요소이다. 2013년 PAD 지침서에 중환자실 재원기간, 기계환기 적용기간 같은 단기 예후와 섭망 증상 개선 때문에 기계환기 중인 성인 중환자에게 benzodiazepine계 진정제(midazolam 또는 lorazepam) 보다 nonbenzodiazepine 진정제(propofol 또는 dexmedetomidine)가 선호된다는 내용이 있다(조건부 권고) (1). 본 지침서에서는 단기 및 장기 예후 모두를 중대한 평가요소로 보았다. 즉, 기관내관 발관까지의 시간, 얕은 진정까지의 시간 및 섭망, 그리고 90일 사망률, 인지 및 신체기능, 보호시설 이용 여부 및 심리적 기능장애와 같은 장기적인 결과도 포함된다.

정규 심장수술 환자는 긴급하게 입원하는 경우가 많고, 중환자실 체류 및 기계환기 적용기간이 다른 내과계나 및 외과계 중환자와는 다르다. 따라서 저자는 참고문헌을 연구대상자

에 따라 기계환기가 필요한 통상적인 심장수술 환자와 기계환기가 필요한 내/외과계 중환자 관련 연구로 분리하여 검토했다. 중환자에서 진정제 및 다른 약물의 반응에 영향을 미칠 수 있는 약물 유전체 인자도 검토했다(163).

심장수술

질문: 심장수술 후 기계환기 중인 환자에게 진정제로 benzodiazepine이 아닌 propofol을 사용해야 하는가?

권고: 심장수술 후 기계환기 중인 성인의 진정제로 benzodiazepine보다는 propofol을 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 8건의 무작위대조연구를 확인했는데, 그 중 7건의 연구는 이 두 종류의 진정제 지속적 주입을 비교하였고(183-189), 한 건의 연구는 propofol 지속 주입을 midazolam간헐적 정주(boluses)와 비교하였다(190). 심장 외과 수술 환자에서 얇은 진정에 이르는 시간이 적어도 30분 단축되고, 기관내관 발관까지의 시간이 적어도 1시간 단축되어야 임상적으로 의미 있는 것으로 간주했다. 두 건의 작은 연구(n = 70)에서 benzodiazepine에 비해 propofol이 얇은 진정 유도시간을 단축한 것으로 보고했다(MD, -52 min; 95% CI, -77 to -26; 낮은 수준)(185, 186). benzodiazepine 간헐적 투여만을 사용한 한 연구를 포함한 7건의 무작위대조연구에서도 benzodiazepine와 비교할 때 propofol이 기관내관 발관까지의 시간을 단축시켰다(MD, -1.4 hr; 95% CI, -2.2 to -0.6; 낮은 수준)(183-189). 심장수술 환자 집단에서 benzodiazepine과 propofol이 다른 중대한 예후에 미치는 영향을 비교한 무작위대조연구는 찾을 수 없었다. 종합적으로, 본 패널 팀은 propofol사용으로 인한 바람직한 결과/영향이 바람직하지 않은 결과/영향을 능가한다고 판단하여, benzodiazepine보다는 propofol의 사용을 권고하는 바이다(조건부 권고).

내과계와 심장수술을 받지 않은 외과계 환자

질문: 기계환기 중인 성인 중환자에게 진정제로 benzodiazepine과 비교할 때 propofol을 사용해야 하는가?

Benzodiazepine과 비교할 때 dexmedetomidine을 사용해야 하는가?

Propofol과 비교할 때 dexmedetomidine을 사용해야 하는가?

권고: 기계환기 중인 성인 중환자에게는 benzodiazepine보다 propofol 또는 dexmedetomidine을 진정제로 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거)

문헌적 근거: 진정제의 종류가 중요한 예후에 미치는 영향을 평가하고자 propofol vs. benzodiazepine, dexmedetomidine vs. benzodiazepine 그리고 propofol vs. dexmedetomidine 으로 나누어 분석했다. 대부분의 연구에서 benzodiazepine은 간헐적 정주가 아닌 지속적으로 주입되었다. midazolam과 lorazepam을 사용한 연구들도 포함시켰다. 기계환기 중인 중환자에서 얇은 진정 수준에 도달하는 시간이 적어도 4 시간 단축되고, 기관내관 발관까지의 시간은 적어도 8~12시간(간호근무 교대시

간) 단축되어야 임상적으로 의미 있는 것으로 간주했다.

Propofol vs Benzodiazepine. 7개의 연구에서(n=357)(191-197)에서 benzodiazepine보다는 propofol을 진정제로 사용했을 때 얇은 진정 상태에 도달하는 시간이 단축되었다(MD, -7.2 hr; 95% CI, -8.9 to -5.5; 낮은 수준). 9개의 연구에서(n=423)(191, 196-202) propofol의 사용이 benzodiazepine를 사용한 경우보다 기관내관 발관까지의 시간을 단축했다고 보고하였다(MD, -11.6 hr; 95% CI, -15.6 to -7.6; 낮은 수준). 한 무작위대조연구만이 섬망을 평가하였는데 결과에는 진정제 간 차이가 없었다(196). 다른 중요한 예후에 대한 연구 결과는 찾지 못했다. propofol이 자가 발관의 위험과 상관 관계가 있지만(RR, 2.2; 95% CI, 0.30-26.45; 낮은 수준), 넓은 신뢰구간을 고려할 때 이 결과를 신뢰할 만하다고 결론 내기 어렵다. 또한, 자가발관에 따른 부작용(예, 재삽관의 필요) 여부도 확실하지 않다. 이것은 진정 그룹 패널 팀의 의사들에게 중요한 고려사항이었지만, 중환자실 환자들은 달리 느낄 수 있다. 종합적으로, 패널 팀은 propofol사용으로 인한 바람직한 결과/영향이 바람직하지 않은 결과/영향을 능가한다고 판단하여, benzodiazepine 보다는 propofol의 사용을 권고하는 바이다(조건부 권고).

Dexmedetomidine vs Benzodiazepine. 5건의 무작위대조 연구는(n = 1,052) 기계환기 적용 기간을 평가했다(167, 172, 202-204); 3건의 연구(n=969)가 중환자실 재원 기간을 평가했다(167, 172, 203); 4건의 연구는(n=1,007) 섬망 발생을 평가했다(167, 172, 203, 205). 가장 낮은 비뿔림의 위험성을 가진 연구 "Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam (SEDCOM)" (n=366)에서는 dexmedetomidine을 사용하는 경우를 benzodiazepine 지속 주입에 비교하였고, dexmedetomidine의 사용이 기관내관 발관까지의 시간과(MD, -1.90 d; 95% CI, -2.32 to -1.48) 섬망 발생(RR, 0.71; 95% CI, 0.61-0.83)에 큰 개선효과를 보이는 결과를 보고하였다. 이 결과는 지침서의 근거 등급을 책정하는 것과 권고를 제안하는 과정에 영향을 미쳤다(167).

Xu 외 연구(205)에서 dexmedetomidine 사용이 섬망 발생을 감소시킨다는 것을 보여주었고, 다른 연구 "the Dexmedetomidine Versus Midazolam for Continuous Sedation in the ICU (MIDEX) study (203)에서도 benzodiazepine 주입과 비교할 때, dexmedetomidine 사용시 기계환기 적용 기간이 단축되는 것을 보여주었다. 그러나 평가된 연구 모두에 대한 통합 분석에서는 benzodiazepine 주입과 비교해, dexmedetomidine 주입이 기관내관 발관까지의 기간(MD, -0.71 d; 95% CI, -1.87 to 0.45; 낮은 수준)과 중환자실 재원 기간(MD, -0.23 d; 95% CI, -0.57-0.11; 낮은 수준) 및 섬망 발생 위험(RR, 0.81; 95% CI, 0.60-1.08; 낮은 수준)에 대해 유의한 효과를 보이지 않았다. 또한, 진정상태 중단 후 48시간 시점에 한 차례 섬망을 평가 한 MIDEX 연구(203)에서도 dexmedetomidine 사용이 섬망 발생을 감소시키지 않았다.

The SEDCOM (167) 및 Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction (MENDS) 연구(172)

모두에서 dexmedetomidine 군의 서맥 발생 빈도가 더 높았지만, 두 연구 모두에서 서맥에 대한 중재가 필요하지 않았다. 종합적으로, 패널 팀은 dexmedetomidine 사용으로 인한 바람직한 결과/영향이 바람직하지 않은 결과/영향을 능가한다고 판단하여, benzodiazepine 보다는 dexmedetomidine의 사용을 권고하는 바이다(조건부 권고).

Propofol vs Dexmedetomidine. 3건의 무작위대조연구(n=850)는 기관내관 발관까지의 시간을 평가했으나 결과에는 차이가 없었다(202, 203, 206). 다른 중요한 예후에 관련된 연구 결과는 찾지 못했다. 한 연구인 the Propofol Versus Dexmedetomidine for Continuous Sedation in the ICU (PRODEX) 연구에서는 진정제 주입 중단 후 48시간 시점에 한 번 섬망 발생을 조사했을 때 dexmedetomidine의 사용한 경우에서 섬망의 발생이 감소했음을 보여주었다(203). propofol에 비해 dexmedetomidine으로 진정할 때 환자가 더 수월하게 의사소통 할 수 있었다(203). propofol과 dexmedetomidine 환자 그룹 간 서맥 또는 저혈압 발생에는 차이가 없었다(203).

전반적으로, propofol이나 dexmedetomidine을 benzodiazepine와 비교했을 때, 중등도 정도의 예후 향상(얕은 진정 수준에 도달하는데 걸리는 시간과 기관내관 발관까지 걸리는 시간)을 보이나 이에 대한 근거의 수준은 낮다. propofol과 dexmedetomidine 사이에는 예후에 미치는 영향에서 차이를 보이지 않았다. 이러한 연구들에서 보고된 바와 같이, propofol이나 dexmedetomidine과 관련된 유해성은 경미하며 임상적으로 중요하지 않다. propofol과 dexmedetomidine의 가격이 처음 이 약제들에 대한 연구가 이루어질 때 보다 낮아졌기에, 현재 비용-효율성은 불확실하다. 또한 이 약제들의 가격이 나라마다 다르기 때문에 비용-효율성을 일반화하기에도 어렵다. 이런 점을 고려하더라도 propofol과 dexmedetomidine를 진정제로 사용하는 것은 임상 상황에서 수용 가능하고 용이하다. 깊은 진정요법(근신경 차단여부와 상관없이)이 필요할 때 dexmedetomidine을 사용해서는 안 된다는 것만 인식한다면, 패널 팀은 propofol과 dexmedetomidine 중에 어느 것도 더 우위에 있지는 않다고 판단했다. 따라서 두 약제 중 하나를 성인 중환자의 진정제로 사용할 것을 조건부로 권고한다. 어떤 약제를 사용하느냐는 조달 가능성 및 병원마다 다른 비용 문제에 따라 달라질 수 있다.

부족한 근거: 우리가 중요하다고 보는 예후를 평가하기 위한 대규모의 잘 수행된 연구가 필요하다. 단축된 기관내관 발관까지의 시간 및 증가된 병원 생존율은 장기 치료효과에 필요한 기본요소이지만 환자 중심의 결과를 나타내는 유일한 지표로서는 더 이상 충분하지 않다. 질병 이전의 삶의 질, 독립적 기능 및 직장으로의 복귀 같은 생존의 다양한 측면에서의 개선이 의미가 있다(207). 중환자실 치료 중일 때와 이후에 환자와 가족 사이의 의사소통의 가치와 상급된 진정제를 필요로 하는 시점에서의 환자의 자각을 평가하는 추가 연구가 필요하다. 환자 패널 멤버의 경우 본 지침서에서 권장할 수 없는 진정제를 투여 받았을 때의 주관적인 경험을 묘사했는데, 그것들은 서로 매우 달랐다. 약동학적 및 약력학적 고려사항

도 진정제 선택 및 투여방법에 반영되어야 한다(162, 163). 예를 들어, 통증 조절 후 benzodiazepine의 간헐적 투여가 지속적인 진정제 주입 사용에 비해 가지고 있는 위험성과 유익성에 대한 연구가 필요하다. benzodiazepine는 자원부족 지역에서 여전히 치료의 중심을 이루고 있기 때문에, 비용적인 측면에서 위험성과 유익성에 대한 연구가 필요하다. 또한 진통-우선 치료 요법 또는 진통진정요법(alalgosedation)에서 진정 약물의 역할이 무엇인지도 연구가 필요한 분야이다. 혈액학적으로 불안정하며 깊은 진정이 필요하고 섬망 위험이 있거나 알코올 금단 증상을 보이는 환자에서, propofol또는 dexmedetomidine에 비해 benzodiazepine이 가지는 역할에 대해서도 연구가 필요하다. propofol의 사용이 증가하므로, 이 약제의 주입증후군을 조기에 발견할 수 있는 전략이 필요하며, 그 유병률과 위험인자에 대해 규명할 수 있는 대규모 레지스트리 연구가 필요하다. 진정 약물의 선택이나 요구량 면에서(초조, 불안 및 정신적 고통을 감소시키기 위해 시행되는) 비약물적 치료방법의 역할은 불확실하기 때문에 이에 관련된 권고는 없다.

객관적인 진정 모니터링

질문: 객관적인 진정 모니터링 방법(뇌파 기반의 방법 또는 HR 변이도, 액티그래피(actigraphy) 및 유발 전위 같은 방법)는 기관내 삽관 상태의 성인 중환자의 진정상태를 관리하는 데 유용한가?

권고등급 없는 제안: Bispectral index (BIS) 모니터링은 깊은 진정 작용이나 신경근 차단 시 진정제 용량 조절에 가장 적합하지만, 관찰연구 결과에 따르면 얕은 진정에서도 잠재적인 효과가 있다.

진정수준 평가 척도가 사용될 수 없는 경우에는, 주관적 척도보다는 BIS 모니터링을 기반으로 진정 약물을 조절하는 것이 좋다.

문헌적 근거: 객관적인 진정 모니터링 도구에 대한 중환자실 기반 연구 문헌은 주로 뇌파 기반 도구(특히 BIS)에 대한 보고가 주류를 이룬다. 그러나 예후에 대한 효과를 평가한 중환자실 기반 연구는 거의 없다(208–210). 중환자실에서 BIS의 정확성을 평가하는 데 사용되는 방법에 대해서는 Supplemental Table 14(디지털 콘텐츠 18, <http://links.lww.com/CCM/D776>) 요약되어 있고, 관련된 32개의 연구 특성에 대해서는 Supplemental Table 15(디지털 콘텐츠 19, <http://links.lww.com/CCM/D777>)에 요약되어 있다(161, 208–239).

이러한 연구들에서는 연구 설계와 관련해 몇몇 공통적인 어려움이 확인되었다. 뇌파 데이터와 주관적 진정 데이터의 관계는 종종 일정하고 선형적이라고 가정되지만, 이는 정확한 인식이 아니다. 진정상태가 깊어질수록 환자는 반응을 보이지 않기 때문에 진정수준 평가 척도는 최소값(SAS 1 또는 RASS -5)에 도달하는 반면 객관적인 뇌파기반 도구는 등전위(isoelectric) 뇌파에 이를 때까지 계속 감소할 수 있다(Supplemental Fig. 4, 디지털 콘텐츠 20, <http://links.lww.com/CCM/D778>) (211). 반대로 초조가 증가하면 객관적인 도구가 최대 수준(즉, BIS 100)

에 도달하는 반면, 주관적인 척도는 초조한 정도를 계속 증가하는 것으로 평가한다(Supplemental Fig. 5, 디지털 콘텐츠 21, <http://links.lww.com/CCM/D779>) (211). 또한, BIS와 같은 객관적인 모니터는 환자를 자극하지 않고 측정이 가능하지만, 주관적 진정수준 평가 척도는 음성이나 물리적인 자극 및 심지어 유해 자극에 대한 환자의 반응을 평가해야 한다. 이 자극은 환자의 상태를 변화시키고 BIS 수치를 증가시킨다; BIS 측정 타이밍이(예, 자극 전, 도중 또는 후) 두 가지 평가 방법의 일치성을 평가하는데 영향을 미친다.

BIS와 주관적 진정수준 평가 척도를 비교한 32개의 중환자실 기반 연구는 다음과 같이 점수를 매겼다; 주관적 평가로 인해 가해진 자극과 BIS 측정 타이밍의 관계(0-4점), 자극의 유형(0-2점), 깊은 진정에 대한 조정(0-2점) 그리고 뇌파 신호 품질과 소프트웨어 버전의 정의 여부(0-2점) (161, 208-239). 잠재적 교란작용이 덜한 연구들은(타이밍에 대한 점수가 4인 경우) BIS와 주관적 척도 간의 일치성이 더 높은 추세를 보였고($p=0.09$), 반면에 주관적 자극의 영향을 고려하지 않은 연구들은(타이밍 점수가 0점) BIS와 주관적 척도 간의 일치성이 낮은 결과를 보였다(Supplemental Fig. 6, 디지털 콘텐츠 22, <http://links.lww.com/CCM/D780>에서 빨간 타원형 참조).

3개의 연구에서는 진정상태를 평가함에 있어 주관적인 평가 도구와 BIS의 효과를 조사했다(209-211). 이 연구들에서 임상적 진정 깊이는 비슷했지만, BIS 모니터링을 사용한 경우 충진제 사용이 감소되었고 각성시간이 단축되었으며(Ramsay 4) (208), 치료 관련 부작용이 감소했다(Ramsey 2-3) (209). 그리고 midazolam 및 fentanyl 복용량, 초조의 발생 및 기관절개술의 필요성이 감소했고 중환자실 재원기간은 단축되었다(210).

부족한 근거: 중환자실 진정 모니터링을 평가할 수 있는 연구 방법이 표준화되지 않았기 때문에, 전술된 것과 같이 연구 설계가 매우 다양해질 수 있다. 최상의 평가 요소 및 방법을 규정하면 연구의 질이 향상될 것이다. 보다 엄격하게 연구를 수행한다면, 다양한 객관적인 진정 모니터링 도구들의 비교뿐 아니라 객관적 도구와 주관적 진정 평가 척도도 타당하게 비교할 수 있다. 1) 진정의 깊이(특히 얇은 진정 관련), 2) 진정평가에 사용되는 자극 그리고 3) 환자의 병리 상태(신경학적 vs 비신경학적 진단)가 객관적 평가 방법의 신뢰도에 미치는 영향 관련 이슈 해결을 위해서 어떤 접근 방법이 가장 적절할지에 대한 연구가 더 필요하다. 마지막으로, 주관적 척도에 비해 객관적 평가 방법이 환자 치료결과를 개선시키거나 의료 자원 소비를 감소시킬 수 있는지 확인하기 위해서는 예후 관련 연구가 더 많이 필요하다.

신체 억제대

질문: 기관내관 삽관 또는 삽관 상태가 아닌 성인 중환자에게 사용되는 신체 억제대 사용빈도는 어느 정도이며, 사용의 근거 및 예후와의 연관성(유해성과 유익성)은 어떤가?

권고등급 없는 제안: 국가별로 빈도는 상당히 다르지만 신체

억제대는 성인 중환자에게 자주 사용된다.

억제대의 유효성과 안정성 문제(예, 비계획된 기관내관 발관 및 더 심한 초조)에 대한 연구가 부족함에도 불구하고, 중환자 의료진은 자가발관, 의료기구 제거, 낙상 방지 그리고 거친 환자들로부터 직원을 보호하기 위해 억제대를 사용한다고 보고한다.

문헌적 근거: 환자 중심의 치료 개선에 중점을 두는 시대에서 성인 중환자의 신체적 억제대가 치료와 예후에 미치는 영향에 대해서는 여전히 논란의 여지가 있다. ‘신체 억제대’란 환자가 팔, 다리, 신체 또는 머리를 자유롭게 움직일 수 있는 능력을 고정 또는 감소시키기 위해 사용되는 모든 수동적 방법, 물리적 또는 기계적 장치, 재료 또는 장비를 말한다(240). 상기 질문은 특히 발목, 손목 또는 상체에 부착된 신체 억제대에 초점을 맞춘다. 신체 억제대 사용은 일부 유럽 국가의 경우 0%에서 북미에서는 75% 이상으로 차이가 많이 난다(Supplemental Table 16, 디지털 콘텐츠 23, <http://links.lww.com/CCM/D781>) (168, 241-261). 마찬가지로 신체 억제대의 유형 및 위치(예, 손목, 발목, 상반신) 역시 다양하며, 자원이 풍족한 국가는 시판 중인 억제대를 사용한다고 보고한다(242, 245-247, 249, 252, 255, 260, 262-268).

의료진은 지금까지 중환자실에서 신체 억제대 사용을 다음과 같은 이유로 정당화 해 왔다: 환자안전 향상(242, 249, 252, 262, 263); 자가발관, 튜브 탈락 또는 의료 기구 제거 방지(242, 246, 249, 255, 262, 263, 265, 266, 269); 환자 행동제어(249, 262, 265, 266, 269); 거친 환자로부터 직원보호(263); 및 낙상방지(242, 263, 266). 상기보다는 덜 보편적인 이유로는 다음을 포함한다: 환자의 자세/위치 보존(249, 266); 휴식시간 커버에 필요한 직원부족 또는 감독부재(249, 263, 265); 그리고 환자, 가족 및 다른 의료관계자 제안에 따른 조치(265).

지금까지 중환자에게 사용된 신체 억제대의 안전성과 유효성을 조사한 무작위대조연구는 없었다. 신체 억제대의 사용과 중환자의 치료 결과에 대해 조사한 소수의 기술 연구는 억제대 사용을 통해 방지하고자 하는 사례의 발생이 오히려 높아졌다고 보고했다. 이러한 사례에는 더 빈번한 비계획적 기관내관 발관과 재삽관이 포함되며(245, 247, 267, 268); 증가된 의도치 않은 기구 제거(268); 길어진 중환자실 재원기간(245); 증가한 초조; 늘어난 benzodiazepine, 마약성 진통제 및 항정신병제 사용(244, 268); 그리고 증가한 섬망 또는 지남력 장애에 대한 위험(257, 259, 268, 270, 271)이 포함된다.

성인 중환자에서 조절 가능 또는 불가능한 다음과 같은 요인들이 신체 억제대 사용 가능성을 높이는 것으로 보인다. 노령(250, 264); 비혼수 상태의 각성; 섬망을 포함한 신경학적 또는 정신학적 상태(257, 258, 261, 268); 진정제 종류/사용 방법 및 용량(169, 242, 261, 272); 기계환기(242, 261, 263); 침습적 기기/기구 사용(246, 250); 간호사-환자 비율 및 인지된 업무량(242, 268, 271); 그리고 하루 중 특정 시간(249). 흥미롭게도, 조기 운동을 위한 프로그램에 참여하여(273) 섬망에 대한 약물 치료를 조기에 받은 환자들(272) 그리고 음주 경험이 있는 환자들에서 억제대 사용이 더 적었다(268).

중환자실 입원 동안 신체적으로 억제되었던 환자들의 자각은 다양한 가운데 가끔은 중환자실 퇴원 후에도 지속적으로 강한 감정반응이 유발되기도 한다(169, 269). 사용 빈도, 의도치 않은 결과 및 신체 억제대 사용에 대한 환자의 인식을 고려해 볼 때 의료진은 성인 중환자실에서 신체 억제대 사용을 개시/유지하기 전에 그것의 사용으로 인한 위험과 효과에 대해 면밀히 검토해야 한다. 일부 국가에서는 "억제대 없는" 중환자실 환경을 보고 하지만, 병상 간병 또는 약물 억제제 사용이 증가할 수도 있다.

부족한 근거: 신체 억제대 사용을 줄이려는 노력이 잠재적으로 해로운 진정제 및 항정신병제에 대한 노출을 증가시키는 (의도하지 않은) 결과가 될 수 있는지는 아직 분명하지 않다. 간호 인력의 패턴, 교원 교육 및 환자/가족 지지가 중환자실에서의 신체 억제대 사용 발생에 미치는 영향에 대해서도 아직 확증된 것이 없다. 특히 중환자실 환경과 관련하여, 삶의 마지막 단계에서 신체 억제에 대한 필요성과 도덕성에 대해선 더 많은 연구가 필요하다. 마지막으로 신체 억제가 환자의 치료 결과에 실제 영향을 미치는지 조사하는 무작위대조연구가 더 필요하다.

섬망

성인 중환자에게 섬망은 흔하다. 중환자실뿐 아니라 다른 환경에서 발생하는 섬망 역시 동일한 병태생리학적 상태로 가정된다. 섬망은 임상 진단이며; 대부분의 연구는 Confusion Assessment Method-ICU (CAM-ICU) 또는 the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) 과 같은 스크리닝 방법으로 섬망을 진단했다(274, 275). 섬망은 환자 및 가족에게 방해가 될 수 있으며, 나쁜 치료경과, 길어진 중환자실 및 병원 재원기간 및 높은 비용 발생과 연관이 있다(276). 연구가 많이 부족한 분야이기도 하다(277). 이 지침서는 6개의 실현 가능한 질문과 5 개의 서술형 질문으로 이루어져 있다.-(우선 순위가 높은 주제에 대한 Supplemental Table 17 [디지털 콘텐츠 24, <http://links.lww.com/CCM/D782>]과 질문의 투표 결과에 대한 Supplemental Table 18 [디지털 콘텐츠 25, <http://links.lww.com/CCM/D783>]을 참조). 섬망에 대한 권고를 확정하기 위해 사용된 근거 문헌 요약과 근거에서 결정까지를 나타내는 표는 Supplemental Table 19(디지털 콘텐츠 26, <http://links.lww.com/CCM/D784>)에 수록되어 있으며, 모든 메타 분석에 사용된 forest plots은 Supplemental Figure 7(디지털 콘텐츠 27, <http://links.lww.com/CCM/D785>)에 수록되어 있다.

위험인자

질문: 성인 중환자의 섬망 발생(예, 발병률, 유병률 또는 일일 이행), 섬망 지속시간 또는 중증도와 연관이 있는 선행(predisposing) 위험인자 및 유발(precipitating) 위험인자는 무엇인가?

권고등급 없는 제안: 문헌적 근거에 따르면, 다음 위험인자

들은 성인 중환자의 섬망과 강한 연관성이 있다. “조절 가능한” 위험인자 - benzodiazepine 사용 및 수혈; “조절 불가능한” 위험인자 - 많은 나이, 치매 병력, 이전의 혼수상태, 중환자실 입실 전 응급수술 또는 외상 및 증가하는 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) 및 ASA 점수.

문헌적 근거: 2000년부터 2015년 사이에 심장 수술을 받지 않은 성인 중환자를 대상으로 한 68개의 섬망 관련 연구에서는 섬망의 잠재적 위험인자를 찾아내기 위해 multivariable 분석 또는 randomization을 이용했다(Supplemental Table 20, 디지털 콘텐츠 28, <http://links.lww.com/CCM/D786>). 검색된 문헌의 비폴립 위험성에 점수를 매겼으며(코호트 연구에는 Scottish Intercollegiate Guidelines Network quality checklist[s], 중재 연구에는 Cochrane methods 사용), 검색된 연구는 질에 따라 높은, 받아들일 수 있는 또는 낮은 수준으로 분류되었다(Supplemental Table 21, 디지털 콘텐츠 29, <http://links.lww.com/CCM/D787>). 각 변수는 다음 세 가지 기준에 의해 평가되었다: 1) 조사된 연구의 숫자; 2) 연구의 질, 3) 연구 전반의 일관성(즉, 연관성의 방향이 전체 연구의 50% 이상에서 일관되는 경우). 연구 간의 이질성 때문에 연관성의 강도는 요약되지 않았다. 다음과 같은 검증되지 않은 기준을 사용하여 섬망 증가와 연관된 위험인자의 근거를 강력한(strong), 중등도(moderate) 또는 미정(inconclusive) 로 정의하였다: 강력한 - 높은 수준의 연구 2개 이상 및 일관적인 연관성; 중등도 - 높은 수준의 연구 1개와 받아들일 수 있는 수준의 근거 연구 1개 이상 및 일관적인 연관성; 미정 - 일관적이 못한 연구결과 및 앞의 두 기준에 미치지 못한 경우(278). 선행 및 유발 위험인자는 대부분의 연구에서 동시에 조사되었기에 우리도 두 위험인자에 대한 평가를 병행하였다.

문헌적 근거에 의하면 섬망을 스크리닝 방법으로 진단했을 때, 강력한 근거를 가진 조절 가능한 섬망 발생 위험인자는 benzodiazepine 사용 및 수혈이다(Supplemental Table 22, 디지털 콘텐츠 30, <http://links.lww.com/CCM/D788>). 강력한 근거를 가진 조절 불가능한 위험인자에는 높은 연령, 치매, 이전의 혼수상태, 중환자실 전 응급수술 또는 외상, 그리고 APACHE 및 ASA 점수의 증가가 포함된다. 강력한 근거를 바탕으로 섬망 발생과 연관성이 없다고 보고된 위험 변수에는 성별, 마약성 진정제 사용 및 기계환기 사용이 포함된다. 중등도의 근거를 가진 섬망 위험인자에는 고혈압 병력, 신경 질환에 따른 입원, 외상, 항정신성 약물(psychoactive) 치료제(예: 항정신병제, 항경련제) 사용이 포함된다. 중등도 근거를 바탕으로 섬망의 위험을 증가시키지 않는다고 밝혀진 인자로는 과거 호흡기 질환, 병원 입원, 니코틴 사용, 투석 또는 지속적정맥혈액여과 및 낮은 Glasgow Coma 척도 점수가 있다. 진정제 종류 선택이 섬망에 미치는 영향에 대해서는 지침서의 "진정" 부분을, 수면과 섬망의 관계에 대해서는 "수면" 부분을 참조하면 된다. 이외의 다른 섬망 관련 위험 인자에 대한 근거는 현재로서는 "미정" 상태이다.

예측 인자

질문: 성인 중환자에서 섬망 발생을 예측할 수 있는가?

권고등급 없는 제안: 중환자실 입원할 때와 입원 후 첫 24시간 동안 섬망 위험인자를 포함한 예측 모형들은 검증되었고 성인 중환자에서 섬망 발생을 예측할 수 있다.

문헌적 근거: 중환자실 섬망 발생 예측 모델에 관한 4개의 연구가 있는데(279-282), 그 중 세 연구는 정신측정학 상으로 강력한 결과를 보였다(Supplemental Table 23, 디지털 콘텐츠 31, <http://links.lww.com/CCM/D789>) (280-282). 그 중 두 연구는 중환자실 입원 후 24시간 이내에 섬망 발생을 예측하기 위해 PREdiction of DELIRium in ICU patients (PRE-DELIRIC) 모형을 사용하였다(280, 281). 한 다국적 연구에서 10개의 예측인자(연령, APACHE-II 점수, 입원 그룹, 긴급(urgent) 입원, 감염, 혼수 상태, 진정 상태, morphine 사용, 요소 수치, 대사성 산증)가 포함된, ROC curve 아래 면적(AUROC)이 0.77(95% CI, 0.74-0.79) 인 모형을 구축하였다(281). 또 다른 양질의 다국적 연구에서는(282), 중환자실 입원 당시 환자 특성을 바탕으로 섬망 발생을 예측할 수 있는 모형이 구축하였다. 이 Early (E)-PRE-DELIRIC 모형은 9개의 예측인자(연령, 인지장애 병력, 알코올 남용 경험, 혈액 요소 질소, 입원 카테고리, 긴급 입원, 평균 동맥 혈압, corticosteroid 사용, 호흡 부전)을 포함하고 있고, AUROC는 0.76(95% CI, 0.73-0.77) 이다. PRE-DELIRIC 모형과 E-PRE-DELIRIC 모형 모두 유사한 예측력을 보이고 있어 사용 가능한 인자를 기반으로 모형을 선택할 수 있다(Supplemental Table 24, 디지털 콘텐츠 32, <http://links.lww.com/CCM/D790>). 두 모형 모두 CAM-ICU 스크리닝 방법만을 이용해 섬망을 진단하였다.

부족한 근거: 섬망에 대한 향후 병인 연구에서는 현재 근거 수준이 "미정"인 연구에서 조사한 위험인자 중 특히 조절이 가능할 수 있는 인자에 초점을 맞추어야 한다. 잘 알려진 섬망 위험인자인 동반 질환, 패혈증, 니코틴 및 알코올 남용, 마약성 진정제 및 전신성 스테로이드 사용 등의 감소가 섬망 부담(burden) 및 환자 예후에 미치는 영향에 대해선 알려져 있지 않다. 이러한 연구에서 교란인자는 핵심적인 문제이다. 섬망 위험인자에 대한 향후 연구는 이전에 고려된 위험 인자들에 근거하여 적절한 보정이 이루어져야 한다(278).

평가

질문: 유효한 도구를 사용하여(유효한 도구 없이 평가하는 경우와 대비) 성인 중환자의 섬망을 사정해야 하는가?

적정진료안: 성인 중환자는 유효한 도구를 사용하여 섬망에 대해 정기적으로 평가해야 한다.

기타: 이전 지침서는 통증, 진정 및 섬망 발생 감별도구의 심리측정학적 분석평가를 포함하고 있다(1). 본 지침서에서는 현재 사용되는 섬망 발생 감별도구에 대한 심리측정학적 재평가는 이루어지지 않았다. 상기 질문은 임상진료에서 섬망 발생 감별도구(감별도구 사용하지 않는 것에 대비) 사용의 효과에 초점을 맞춘 것이다.

문헌적 근거: 섬망 발생을 평가하는 대부분의 연구는 평가 중재와 한 두 개의 관리전략을 결합하므로(8, 110, 283), 모니터링 자체와 관련된 결과를 평가할 수는 없다. 3개의 연구는 특히 섬망 사정효과에 대해 평가했는데(284-286), 이 연구들은 평가된 결과의 디자인과 선택에 따라 유의하게 달랐다. 두 연구에서(284, 285), 섬망 사정과 중환자실 재원기간 또는 기계환기 적용기간 사이에 아무런 관계가 없었다. 3개의 연구에서 섬망 진단과 치료에 소요되는 시간을 평가했다. 한 연구는 CAM-ICU를 사용한 섬망 발생 평가 대비 임상적 평가를 비교 한 결과(285) 항정신병제 사용시 진단 또는 치료에 소요된 시간에는 차이가 없다고 보고했다. CAM-ICU 군은 항정신병제 투여 일수가 많았지만, 두 그룹의 항정신병제의 총 투여량은 비슷하였다. 네 가지 연구 중 가장 큰 규모의 연구는(286) 사정도구 적용과 섬망 발생 및 지속기간 대신에 haloperidol 사용량을 비교했다. 사정도구 적용 기간 중에 더 많은 환자들이 haloperidol로 치료 받았지만, 적용 전 그룹의 환자보다 적은 용량으로 더 짧은 기간 동안 치료되었다. 교차 연구에서 Reade 등(287)은 CAM-ICU로 평가했던 기간과 섬망의 정의가 포함된 형식에 따른 비체계적 간호사정을 했던 기간을 비교한 교차연구를 하였다. 비체계적 사정기간과 비교했을 때, CAM-ICU 시행했던 기간에 섬망에 대한 간호사 평가의 변화 비율이 현저히 더 낮았으며, 섬망 기간은 더 짧았다. 체계적 섬망 검사는 보고된 섬망 유병률을 과장하여 높일 수 있으므로 섬망 감소 중재노력이 결과에 미치는 영향을 제대로 파악하기가 거의 불가능하다. 적용 전략이 연구마다 달랐고, 각 연구의 유의한 디자인 한계점으로 인해 근거의 질은 낮거나 매우 낮았다. 이러한 연구들은 Supplemental Table 25(디지털 콘텐츠 33, <http://links.lww.com/CCM/D791>)에 요약되었다. 이 중 어떤 연구도 환자손상은 보고하지 않았지만, 근거의 수준 및 연구 설계 및 결과의 이질성으로 인해 권고는 될 수 없었다. 그러므로 섬망 발생 감별 검사만으로 유익한지에 대한 근거로도 부족하다.

수준별 권고 대신, 섬망 모니터링의 잠재적 유익성이 잠재적 유해성을 훨씬 능가하는 점을 감안할 때 등급이 없는 적정 진료안을 제안한다. 연구의 복잡성으로 인해 문헌을 요약하고 근거의 질을 평가하는 것은 쉽지 않다. 섬망 모니터링의 주요 잠재적 장점은 조기 진단으로 임상평가 및 중재를 촉진할 수 있다는 것이다. 조기 발견은 병인에 대한 신속한 확인 및 교정(가능한 경우), 고통스런 증상을 보이는 환자를 독려, 치료(약물적/비약물적) 및 치료효과 평가로 이어질 수 있다. 중환자실 및 비 중환자실 환경에서의 여러 연구에 따르면, 검증된 감별도구 없이는 병상 간호사와 의사가 섬망을 인식하는데 실패했다고 했다(285, 287-294).

기저 섬망의 원인을 조기에 발견 할 수 있었던 기회뿐 아니라 이후 섬망을 진단하지 못해 발생할 수 있는 결과는 무엇인가? 섬망은 중환자실 환자, 가족뿐 아니라 중환자실 의료진에게도 고통스런 경험이다(295-298). 아직까지 입증되지는 않았지만, 의료진과 환자/가족이 섬망에 대한 논의를 통해 이러한 어려움을 완화 할 수 있다. 정기적인 섬망 모니터링은 그러한 논의를 위한 토대가 될 수 있다(299). 중환자실 경험에 대한

질적 연구에 의하면 섬망 상태의 환자는 의료진 보다는 가족에게 더 신뢰를 갖고 격려를 받는다고 일관되게 강조한다(295, 300). 섬망을 조기 발견하고 진단하므로써 두려운 증상이 발생할 때 환자에 대한 배려/독려를 강화할 수 있으니 환자에게는 유익한 일이다.

CAM-ICU 또는 ICDSC를 이용한 섬망 발생 감별검사는 빠르게 할 수 있다(2-5분) (284, 286). 최근의 체계적인 문헌검토에서 성인 중환자를 위한 섬망 발생 감별 도구의 심리측정학적 특성을 업데이트 했다(301). 임상적 평가와 비교할 때 섬망 발생 감별도구의 민감도와 특이도, 그리고 임상 진단으로 대체 할 때의 감별도구의 재현성과 신뢰도는 중환자실 집단(예, 심장 수술 중환자실 또는 신경학적 손상 환자)에 따라 차이가 있었다(51, 302, 303). 최근 연구(304)은 섬망의 강도를 기록하기 위한 새로운 검증 도구(ICU-7)을 보고했으며, 섬망 강도가 나쁜 치료결과와 연관 있다고 제시한다. 섬망 예방 및/또는 치료 전략을 연구하는 거의 모든 연구는 섬망 사정 도구를 기반으로 한다. 섬망 중심 연구의 일반화는 임상진료에서 사용되는 이러한 도구들로 인해 가능해진다. 도구들의 특성(및 도구들의 교란 변수)이 다른 연구보다 잘 설명되기 때문에, 이러한 연구의 결과는 향후 연구의 길잡이가 될 것이다.

섬망 검사의 단점도 고려되어야 한다. CAM-ICU 또는 ICDSC 사용시 드문 경우이지만, 위양성은 불필요한 약물적 또는 비 약물적 치료를 초래할 수 있다. 중환자실에서 항 정신병 약물사용은 종종 중환자실 및 퇴원 후에도 계속 복용하여, 장기간 계속되는 경우와 연관이 있다(305-307). 섬망발생 감별검사는 간호사에게는 부담이 될 수 있다(287). 최상의 진료안(best practice statement)을 제시하기 위해 필요한 기준에서 볼 때, CAM-ICU 또는 ICDSC로 널리 시행되는 섬망 사정의 유효성이 잠재적 유해성을 상당히 능가한다고 본다.

부족한 근거: 섬망보다 더 오래 동안 연구되어 왔던 통증 및 진정 평가를 뒷받침하는 현재 문헌근거는 섬망 모니터링에 대한 향후 연구에 지침이 될 수도 있다(19, 106, 110, 308-310). 일부 연구(18, 310)에서는 환자 치료효과를 향상시킬 수 있는 사정도구의 역할은 관련 교육적 전략 과 질향상을 위한 새로운 시도와 관련이 있을 수 있다고 제안한다. 최근의 한 관찰 연구(311)는 높은 섬망 모니터링 순응도(즉, 중환자실 기간 50% 이상 평가)와 향상된 환자 치료결과(예, 병원 내 사망률 감소, 중환자실 재원기간 단축 및 기계환기 적용기간 단축) 간의 연관성을 발견했다. 향후 연구에는 일차적으로 신경계 질환을 진단받은 환자와 같은 다양한 중환자 집단이 포함되어야 한다. 섬망 사정 효과를 조사하는 수준 높은 연구가 부족하다 보니, 섬망 사정과 환자 중심의 치료결과, 치료 결정, 환자/가족 만족도 및 의료진 만족도 사이의 관계를 이해하는데 갭이 생긴다.

각성수준 및 평가

질문: 각성수준은 검증된 감별도구를 이용한 섬망 사정에 영향을 줄 수 있는가?

권고등급 없는 제안: 각성 수준은 검증된 감별도구를 이용한 섬망 사정에 영향을 줄 수 있다.

문헌적 근거: 4개의 관찰 코호트 연구는 CAM-ICU, ICDSC 및 RASS로 평가된 각각의 다른 각성 및 진정수준에서 섬망 사정을 조사했다(312-315). 진정 점수 RASS -3를 가진 많은 환자가 이 연구에서 "평가할 수 없다"고 간주 되었기 때문에, RASS 점수 0~-2 가 섬망 양성에 미치는 영향을 평가하기에는 데이터가 제한적이다. 이러한 데이터는 진정작용으로 인해 잠재적으로 유도된 섬망과 다른 병리학적 변화(진정작용 유무와 상관없이)로 인한 섬망과 구별을 할 수 없다.

RASS 점수 0~-2을 가진 환자들 대상으로 총 12,699건의 섬망 사정(이중 97%는 CAM-ICU 사용)이 이루어졌다. 환자가 RASS -2(RASS -1~0 대비)일 때 양성 섬망의 가능성은 유의하게 높아지는데(77% vs 23%; $p < 0.0001$), 이것은 각성 수준이 섬망 평가에 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다. 그러나 섬망은 감소된 각성수준을 동반하기 때문에 이러한 데이터에서는 추론이 성립될 수 없다(Supplemental Table 26, 디지털 콘텐츠 34, <http://links.lww.com/CCM/D792>). 진정제 정주가 중단된 2시간 이내에 약물이 분해되는 동안 환자 12%에서 섬망이 발생된 Patel 외 연구(312)와 달리 그 어떤 연구도 병용된 진정제로 인한 양성 섬망 평가가 환자 결과에 영향을 주는지 또는 환자 평가에 있어 진정은 단지 교란작용을 하는 이슈인지에 대한 질문을 제시하지 않았다. 지금까지의 연구에서 각성의 정도가 낮아져 있더라도 섬망은 나쁜 치료결과와 연관이 있다고 한 점을 감안할 때, 임상에서는 이러한 조건에서 발생한 섬망의 임상적 중요성을 현재로서는 과소평가하면 안 된다(316-318).

부족한 근거: 섬망에 대한 각성수준의 영향에 대해선 더 많은 연구가 필요하다. 여기에는 각성 상태(진정제 사용 여부에 따라)에 따른 섬망의 평가에 대한 효과가 병원에서의 퇴원 후 위치 및 장기 인지장애와 같은 중요한 결과에 영향을 미치는지에 대한 연구도 포함된다.

예후

섬망.

질문: 성인 중환자에서 섬망의 단기 및 장기 예후는 어떠한데 무엇에 영향을 받는가?

권고등급 없는 제안: 성인 중환자의 섬망 양성은 중환자실 퇴원 후 3개월, 12 개월에 인지 장애와 강한 연관성이 있으며(316-319) 재원기간의 연장과도 관련이 있을 수 있다(257, 279, 316, 320-327).

성인 중환자의 섬망은 PTSD(328-333) 또는 중환자실 후 고통(316, 333-336)과는 관련이 없다는 것이 지속적으로 나타났다.

성인 중환자의 섬망은 중환자실 재원기간(257, 258, 272, 279, 318, 320-326, 334, 337-352), 퇴원 후 집이 아닌 곳으로 퇴원(257, 342, 344, 353, 354), 우울증(330, 356), 기능/의존성(330, 334, 350, 353, 354, 357-360) 또는 사망률(316, 357) 과 관련이 있다고 지속적으로 보고 된 것은 아니다.

문헌적 근거: 19,658명의 환자를 대상으로 한 48개의 연구

가 중환자실 섬망과 관련된 잠재적 반응을 조사했지만, 섬망과 결과들을 연결시키는 복잡한 관계에 대해선 아직도 완전히 정의되지 않았다(257, 258, 279, 316–326, 330–332, 334–354, 356–358, 360–365) (Supplemental Table 27, 디지털 콘텐츠 35, <http://links.lww.com/CCM/D793>). 하지만, 우리는 이러한 연관성에 인과관계는 내포하고 있지 않다는 것과, 향후 연구, 특히 인지 관련 연구가 필요한 분야라는 것을 강조한다. 중환자실 섬망 반응과 관련된 데이터의 또 다른 중요한 공백은 섬망이 현실에서 환자, 가족 및 간병인에게 일으키는 심리적 타격이다.

조기에 회복되는 섬망.

질문: 조기에 회복되는 섬망의 단기 및 장기 예후는 어떠한가?

권고등급 없는 제안: 조기에 회복되는 섬망은 섬망을 경험하지 않은 환자가 보이는 증세와 유사한 예후를 보인다.

문헌적 근거: 한 전향적 관찰연구에서 맹검으로 102 명의 환자들을 평가했을 때(312), 결과(중환자실 및 병원의 재원기간, 퇴원 후 위치 및 1년 사망률)가 12명의 조기 회복 섬망 혹은 진정제 사용으로 인한 섬망을 보인 환자와 10명의 섬망을 경험한 적이 없는 환자 사이에서 유사하게 나타났다. 섬망 또는 조기에 회복되지 않은 섬망을 겪은 대부분의 환자들이(n=80) 조기에 회복되는 섬망이나 섬망이 없었던 환자보다 더 나쁜 예후를 보였다. 이 예비연구 자료는 조기에 회복되는 섬망을 겪은 소그룹에서는 섬망과 관련된 나쁜 임상결과와는 관련이 없을 수 있음을 시사한다. 이러한 섬망의 아형을 확인하기 위해 섬망 사정은 DSI (SAT) 시행 전과 후에 수행해야 한다.

약물적 예방 및 치료

예방.

질문: 성인 중환자에서 섬망을 “예방”하기 위해 약물요법(약물을 사용하지 않는 것과 대비)을 사용할 수 있는가?

권고: 성인 중환자에서 섬망을 예방하기 위해 haloperidol, 비전형 항정신병제, dexmedetomidine, β -Hydroxy β -methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor(예, statin) 또는 ketamine은 사용하지 않을 것을 제안한다(조건부 권고, 매우 낮은 에서 낮은 수준의 근거)

문헌적 근거: 이 권고와 관련해 절대적으로 중요한 치료결과와는 섬망 유병률 및 지속기간, 기계환기 적용기간, 중환자실 체류기간 및 사망률이다. haloperidol(366); 비전형 항정신병제, risperidone(367); 및 dexmedetomidine(368)와 관련해 수술 후 중환자실 입실한 환자를 대상으로 한 단일기관, 무작위 연구들을 검토하였다. 각 연구는 섬망 발생률에 유의한 감소를 보고하며 약물요법을 선호했다: 비심장 수술 후 계획된 IV haloperidol(366); 정규 심장 수술 후 risperidone 1회 복용(n=126) (RR, 0.35; 95% CI, 0.16–0.77; 낮은 수준) (366); 및 비심장 수술 후 계획된, 저용량 dexmedetomidine(n=700) (승산비 [OR], 0.35; 95% CI, 0.22–0.54; 낮은 수준) (368). 상기 질문에 대한 근거에는 포함되지 않았지만, 최근에 발표된 1,789 명의 섬망없는 성인 중환자를 대상으로 한 이중맹검 무작위대조연구는 중환자실에서 섬망 발생하기 전까지 저용량

haloperidol을 정주 투여했지만 섬망 발생을 예방하거나 90일 생존에 영향을 주지 못했음을 발표하였다(369). 또 다른 연구에 따르면 APACHE-II 점수가 22(SD, \pm 7.8) 인 성인 중환자에게 야간에 저용량 dexmedetomidine 을 투여한 것이 중환자실 입원 중 섬망이 없는 환자 비율이 유의하게 더 높았다(80% vs 54%; p=0.008) (370).

각 연구에서 섬망 발생률이 지속적으로 감소 했음에도 불구하고, 우리가 아주 중요하게 생각하는 다른 치료결과에 대해선 통계적으로 유의한 및/또는 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 상기 질문을 제시한 무작위 연구에 포함된 외과계 성인들의 중증도는 평균적으로 같은 연구에 포함된(압도적으로 내과계) 중환자실 환자들의 중증도의 절반도 안되었다(366–368). 환자 중증도와 섬망발생 사이의 강한 연관성을 고려할 때, 중증도가 낮은 수술 환자에 관한 데이터는 주의해서 해석되어야 한다(365).

많은 급성 중환자들은 중환자실 입원 시 섬망이 있으며, 따라서 섬망 예방 전략은 중환자실 집단에서 이러한 환자들에게는 적용되지 않을 수 있다. 이러한 근거의 격차와 더 폭넓은 성인 중환자 집단으로 일반화하기 어려운 각 연구집단을 감안할 때, 현 권고안은 패널 팀의 우려를 포함하고 있는데, 그 우려란 섬망 예방을 위해 하나 이상의 약물을 더 많은 성인 중환자 비율에 사용할 때, 잠재적 위험과 비용은 언급된 유의성을 능가할 수 있다는 것이다.

세 가지 코호트 연구에 따르면 중환자에서 statin 사용을 중단하자 섬망 발생이 증가했다(371–373). 그러나 중환자실에 입원한 섬망이 없는 심장수술 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서는(본 질문에 대한 근거는 아님) 수술 전 사용된 atorvastatin은 우발적 섬망에 영향을 미치지 않았다(374). 성인 중환자에서 섬망의 일차적 예방을 위한 NMDA 수용체 길항제의 역할에 대해 본 지침서 개발시점에서 무작위 시험을 통해 전향적으로 평가되고 있었다. 최근 한 대규모 무작위대조연구에서는 수술 전후에 한번 투여된 마취용량 이하의 ketamine이 주요 수술 후 고령 환자의 섬망을 감소시키지 않았으며, 일부 환자는 중환자실 입원이 필요했다(375).

아중후군성(Subsyndromal) 섬망 치료요법.

질문: 아중후군성 섬망을 가진 모든 성인 중환자를 치료하기 위해 약물요법(약물요법 사용하지 않는 것과 대비)은 사용되어야 하는가?

권고: 성인 중환자의 아중후군성 섬망을 치료하기 위해 haloperidol 또는 비전형 항정신병제를 사용하지 않을 것을 제안한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 아중후군성 섬망은 섬망 증세의 예후 예측 스펙트럼의 일부이며 ICDSC 점수가 8점 중 1-3점이며 성인 중환자의 약 30%에서 발생한다(342). 아중후군성 섬망을 보이는 중환자를 섬망이나 아중후군성 섬망이 없던 중환자(ICDSC \geq 4)와 비교했을 때, 전자는 중환자실에서 사망률, 병원 재원일수, 그리고 퇴원 후 집이 아닌 요양시설로 전원할 가능성이 높았다(342). CAM-ICU를 사용하여 평가할 때 아중후군

성 섬망의 지속기간은 보호시설 이용 확률 증가를 예측할 수 있는 독립인자이기도 하다(376). 이 권고와 관련된 아주 중요한 치료결과에는 섬망 발생률, 지속기간 및 중증도; 기계환기 적용기간; 중환자실 재원기간; 사망률이 포함된다. 두 무작위대조연구에서 ICDSC를 사용하여 아증후군성 및 증후성(full-syndrome) 섬망(ICDSC, 4 이상) 환자를 확인했다. 60명의 기계환기 적용 성인에서 위약과 비교했을 때 계획된 IV haloperidol 1 mg 6시간 마다 투여는 내과 및 외과계 중환자의 섬망발생 및 기간, 첫 번째 섬망 발병까지 시간, 기계환기 적용일수 또는 중환자실 재원기간의 그 어떤 변화와도 연관이 없었다(377). 101명의 심장 수술 환자에서 위약과 비교했을 때, risperidone(8 시간마다 0.5mg)은 아증후군성 섬망에서 및 증후성 섬망으로의 전환 가능성이 감소한 것과 연관이 있었다(RR, 0.41; 95% CI, 0.02-0.86) (378).

섬망 발생률의 감소에도 불구하고, 우리가 아주 중요하다고 생각하는 다른 치료결과에 대해서는 통계적으로 유의하거나 임상적으로 의미 있는 차이가 나타나지 않았다. 이러한 부족한 근거, 확실하지 않은 임상적 효과 및 Hakim 등(378)의 연구결과를 중증도가 더 심한 질병이나 섬망에 대한 다른 위험인자를 가진 내, 외과계 중환자 집단에 적용하기에는 적용성이 잠재적으로 부족한 점을 감안해, 패널 팀은 모든 성인 중환자의 35%까지 항정신병 치료에 노출될 수 있는 위험에 대해 우려하고 있으며, 상기 권장사항은 그러한 우려를 함축하고 있다(379). 아증후군성 섬망 치료제로, dexmedetomidine, HMG-CoA reductase inhibitor (statin) 또는 NMDA 길항제(ketamine)의 역할에 대해선 무작위연구에서 평가되지 않았다.

섬망 치료요법.

질문: 섬망을 가진 모든 성인 중환자에게 약물 요법(약물 사용하지 않는 것과 대비)을 사용해야 하는가?

항정신병제/statin

권고: 섬망을 치료하기 위해 haloperidol 또는 비전형 항정신병제, HMG-CoA reductase inhibitor (statin)을 일상적(routinely)으로 사용하지는 말 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 이 권고와 관련해 아주 중요한 치료결과는 섬망 지속기간, 기계환기 적용기간, 중환자실 재원기간 및 사망률이다. 모두 6건의 무작위대조연구가 확인되었다: haloperidol(n=2) (380, 381), 비전형 항정신병제(quetiapine) (n=1) (382), ziprasidone(n=1) (380), olanzapine(n=1) (383), 및 statin(예, rosuvastatin) (n=1) (384). 상기 질문에 대한 근거로 사용되지 않았지만, 성인 중환자를 대상으로 한 무작위 연구에서 고용량 simvastatin은 섬망과 혼수상태 지속일수를 단축시키지 못했다(385). 섬망 치료를 위해 NMDA 길항제(예, ketamine) 사용을 시사하는 문헌은 발견되지 않았다.

이 문헌은 전형적 항정신병제인 haloperidol, 비전형 항정신병제(quetiapine, ziprasidone); 또는 statin 사용이 섬망 지속기간 단축, 기계환기 적용기간 감소 그리고 중환자실 재원기간 또는 사망률 감소와 연관이 없다고 했다. 상기 질문과 관련된

무작위 연구는 내,외과계 중환자 모두를 포함하는데, 각 연구는 초조 또는 환각 치료요법으로 응급으로 오픈 라벨 항정신병 약물을 사용했다(368, 380-384, 386). 이러한 연구에서 위약 대조 그룹에 이와 같은 오픈 라벨 약물을 투여하면 귀무가설에 대한 조사결과가 편향될 수 있다. haloperidol과 비전형 항정신병제의 바람직하지 않은 영향에 대해선 해당 연구의 표본 크기가 작아 불확실하다.

상기 권고는 섬망의 치료에서 항정신병 치료제의 "일상적" 사용을 반대하지만, 불안, 두려움, 환각 또는 망상과 같은 섬망의 이차적인 심각한 고통을 경험하거나 또는 환자 자신 또는 다른 이에게 신체적으로 해로울 수 있는 환자들에게는, 패널 팀의 임상경험을 토대로, 이러한 고통스러운 증상이 해결될 때까지 haloperidol과 비전형 항정신병제 단기사용이 이로울 수 있다. 중환자실에서 섬망때문에 항정신병 약물로 시작하는 환자는 종종 퇴원 후에도 불필요하게 이러한 약물에 의존하는 경우가 있다(305-307). 항정신병 약물에 지속적으로 노출되면 심각한 질병 및 재정적 비용이 발생할 수 있다. 패널 멤버들은 섬망이 있는 대부분의 성인중환자에게 haloperidol 또는 비전형 항정신병제를 사용하면, 바람직하지 않은 결과가 잠재적 유의성을 훨씬 능가한다고 판단하기에 이러한 약물의 정기적 사용을 권장하지 않는다.

Dexmedetomidine

권고: 기계환기 의존 환자에서 초조증세로 인해 이탈/ 발관이 불가능할 때 dexmedetomidine를 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거)

문헌적 근거: 단일기관 무작위대조연구는 초조 증세 때문에 인공 호흡기 발관이 어려운 섬망을 가진 환자의 치료로 dexmedetomidine의 역할을 평가하였다. 그 환자들은 15개의 중환자실에 입원중인 21,500명의 기계환기 환자 중에서 선별된 71명의 환자였는데, 연구기금이(스폰서 dexmedetomidine 제조사) 고갈되면서 조기에 종결되었다(386). dexmedetomidine(위약 대비)은 무작위 배당 후 첫 7일 동안 인공 호흡기 미사용 시간에 나타난 작지만 통계적으로 유의한 증가와 관련이 있었지만(MD, 17.3hr; 95% CI, 4.0-33.2; 매우 낮은 수준), 중환자실 재원일수, 병원 재원일수, 퇴원 후 위치에는 영향을 주지 않았다. 환자들은 대개 마약성 진정제를 투여 받지 않았다; 그들의 초조 증세 일부는 통증과 관련이 있었을 수 있으며, 연구에 참여한 환자 중 급성 알코올 금단증상을 가진 환자의 수는 보고되지 않았다.

패널 멤버들은 기계환기 의존 중환자 중에서 초조 증세가 이탈/발관을 어렵게 하는 경우, dexmedetomidine 투여의 바람직한 효과가 반대의 잠재적인 유해성을 능가한다고 판단한다. 따라서 성인 중환자 중 좁은 범위의 해당하는 집단에 사용할 것을 조건부로 권고한다. 초조 증세 없이 섬망을 가진 환자 또는 초조감은 있지만 호흡기 발관에 지장을 주지 않는 환자에서의 dexmedetomidine의 역할에 대해선 아직 명확하지 않다. 섬망과 관련하여 기계환기 의존 성인 중환자를 위한 진정제 선택에 대한 권고는 "진정 섹션"을 참고하기 바란다.

부족한 근거: 약물적 예방전략에 대한 연구는 섬망이 없는 환자를 평가하고, 중증의 환자를 포함하여, 섬망 예방효과가 가장 큰 환자 하위그룹을 확인하며, 임상적으로 의미 있는 치료결과를 평가해야 한다. 이러한 아증후군성 치료에 대한 연구 방법론을 개선하기 위해, 아증후군성 섬망의 중요성, 특징 및 측정에 대한 우리의 이해가 확대되어야 한다. 또한 향후 연구는 아증후군성 섬망을 하나로 보기 보다는 특정 증상(예, 불안)을 목표로 해야 한다. 섬망 치료 연구는 섬망의 원인(및 치료 반응)이 다를 수 있으므로 고위험 동질 중환자실 집단에 집중해야 한다. 증상으로 인한 고통(예, 초조) 및 장기 인지적, 기능적 치료효과를 평가해야 한다. 섬망 증상을 줄이기 위해 소규모 연구에서 사용된 약물(예, valproic acid)은 엄격하게 평가되어야 한다. 마지막으로, 중환자실에서 섬망이 발생하는 동안, 대증요법 개시 후 사용된 항정신병제 같은 약물에 무한정 노출되는 일이 없도록 하기 위한 시스템적인 혁신이 필요하다.

비약물적 예방과 치료

단일 요소.

질문: 성인 중환자의 섬망 증세를 감소하기 위해 단지 수면 개선이나 조기 운동에만 집중하지 않는 단일 요소, 비약물적 전략이 필요한가?

권고: 성인 중환자의 섬망 증세를 감소하기 위해 빛(bright light) 치료를 사용하지 않을 것을 권장한다(조건부 권고, 중등도 수준의 근거).

문헌적 근거: 비약물적 중재에 기반한 중환자실 섬망 연구는 단일요소 중재를 이용하여 하나의 조절 가능한 위험인자 또는 다요인 중재법을 이용하여 몇 개의 조절 가능한 위험인자에 대해 조사한다(Supplemental Table 28, 디지털 콘텐츠 36, <http://links.lww.com/CCM/D794>). 본 지침서의 목적을 위해, 한 가지 질문은 단일 중재 연구를 다루었으며 한 가지 질문은 다구성 요소 중재 연구를 다루었다. 이 질문들 모두에서 섬망 발병률, 유병률 및 지속 기간은 가장 중요한 치료결과로 간주되었다. 중환자실의 재원기간, 병원의 재원기간 및 병원 사망률 또한 이러한 질문들에서 아주 중대한 치료결과로 간주되었다. 빛 치료, 가족 구성원의 치료참여, 그리고 심리교육 프로그램이 중환자실에서 연구되어 온 유일한 단일요소 중재요법이었다.

3개의 연구에서 빛 치료의 효과에 대해 조사하였지만, 섬망 발병률이나 중환자실 재원기간에 유의한 효과가 입증되지는 않았다(387-389). 한 전-후 연구는 치료에 가족이 참여한 효과를 평가했다(390). 패널 멤버들은 빛 요법을 사용하면 바람직하지 않은 결과가 잠재적 효과를 훨씬 능가한다고 판단하기에 빛 요법 사용을 권고하지 않는다.

다중요소 중재법.

질문: 성인 중환자의 섬망 증세를 감소하기 위해 다중요소(multicomponent) 비약물적 전략(같은 전략을 사용하지 않는 것에 대비)이 필요한가?

권고: 성인 중환자에서 조절 가능한 섬망 위험인자를 감소시키고, 인지능력은 향상시키며 그리고 수면, 운동, 청각, 시각

향상에 주력하는(그러나 이에 국한되지 않은) 다요인, 비약물적 중재법 사용을 권장한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거)

기타: 이러한 다요인 중재요법은 섬망 발생률 또는 지속기간을 감소(예, 재교육(reorientation), 인지 자극, 시계 사용); 수면 개선(예, 빛 과 소음 최소화); 각성 개선(즉, 감소된 진정상태); 부동 감소(예, 조기 재활/운동); 청력 및/또는 시각 장애 감소(예, 보청기 또는 안경 등 기구 사용가능) 할 수 있는 전략(그러나 이에 국한되지 않은)을 포함해야 한다.

문헌적 근거: 다중요소 중재 연구들은 번들 중재법을 평가했다. 많은 번들 복합중재법을 사용한 연구들(8, 283, 391-396)에서 성인 중환자들의 치료효과가 개선되었다(Supplemental Table 29, 디지털 콘텐츠 37, <http://links.lww.com/CCM/D795>). 예비연구들에 따르면 중증 질환 초기에 인지적 및 물리적 치료를 병행하는 것은 가능하고 안전하며(391), 중환자실 환자에게 비약물적 다요인 중재법 사용이 가능하다고 제안했다(392). 무작위로 진행되지 않은 많은 다요인 중재 연구에서 인지 장애(예, 재교육(reorientation), 인지 자극, 음악, 시계 사용); 진정/수면 장애(예, 진정 상태감소, 빛과 소음 최소화); 부동(조기 재활/운동); 청력 및 시각 장애(예, 보청기 및 안경 사용)에 중점을 두었다. 전반적으로, 그러한 전략의 사용은 섬망을 유의하게 감소시켰다(5개의 연구, n=1,318; OR, 0.59; 95% CI, 0.39-0.88) (392-396). 또한, 중환자실에서 섬망 지속시간(6시간 대 20시간) (395), 중환자실 재원기간(387) 및 병원 내 사망이 모두 감소했다(393).

한 병원에서 시행된 또 다른 전-후 연구에서 복합중재인 각성과 호흡의 조정(coordination), 섬망 모니터링/관리 및 조기 운동/ 움직임(ABCDE) 번들은 섬망 감소와 유의한 관련이 있었다(n=296; 49% vs 62%; OR, 0.55; 95% CI, 0.33-0.93) (7). 규모가 더 크고, 다기관, 전-후 코호트 연구에서는 섬망이 CAM-ICU로 진단되었고 ABCDEF 번들이 수정, 확대되었다(가족참여 포함으로 "F"가 추가). 보정된 분석에 의하면, 이러한 번들 중재요법 이행이 개선되면서 사망률은 감소하고 혼수 상태 또는 섬망없는 중환자실 일수는 유의하게 증가하는 관련성을 보여주었다(9). 이러한 비약물적 중재 연구들에서 유해 사례는 보고되지 않았다. 소규모 중재를 시행한 8개의 연구 중에서 6개의 연구의 중재법은 이질적이었고, 긍정적인 결과는 관찰연구에서 보고되었다. 패널멤버들은 섬망을 감소하기 위해 상기 복합 중재법 중에서 그 어느 것을 사용해도 바람직한 결과가 잠재적으로 바람직하지 않은 결과를 능가한다고 판단하여 복합중재 사용을 조건부로 권고한다.

부족한 근거: 전반적으로 단일 및 복합 중재법을 지지하는 문헌적 근거의 확실성은 낮은 편이다. 섬망의 병인은 거의 언제나 다인성이기 때문에, 복합중재가 단일 중재보다 유망한 것으로 보인다. 그러나 관련 데이터를 이해하는데 있어서 간극이 있는데 바로 어떤 중재법이 효과가 있는지 확실히 알 수 없다는 것이다. 환자 스트레스를 줄이고 비약물적 섬망 예방 및 관리 중재를 용이하게 하기 위한 가족의 역할에 대해 추가 연구가 필요하다. 섬망이 있는 환자의 경험은 정성적으로 아직 평가되지 않았다. 어떤 연구는 동일한 중재법을 다르게 묘

사했기에 (2); 통일된 용어가 정립되어야 하겠다.

부동(Immobility) (재활(rehabilitation)/운동(mobilization))

중환자 생존자들은 종종 중환자실 획득 쇠약(ICU-acquired muscle weakness; ICUAW)을 포함한 많은 장기적인 후유증을 경험한다. 중환자실 획득 쇠약은 중환자 환자의 25-50%에서 나타났고(397) 환자의 장기 생존, 신체 기능 및 삶의 질을 저하시키는 관련이 있다(398-400). 중환자실 획득 쇠약의 중요한 위험인자 중 하나는 침상안정이다(398, 401). 중환자실 환경에서 제공되는 재활/운동요법의 안전성, 타당성, 유의성이 중환자실 획득 쇠약과 손상된 신체 기능을 완화시키기 위한 잠재적 수단으로 평가되어 왔다.

2013년 지침서에서 강조한 바와 같이(1), 재활/운동은 섬망 치료전략의 일부로 유용할 수 있다. 또한 중환자실에서 재활/운동 치료를 받고 있는 환자에서 진통/진정요법과 통증/진정상태 간에는 중요한 연관성이 있다(402). 이 분야에서 문헌이 증가하고 통증, 불안초조 및 섬망과 재활/운동의 상호작용을 감안해, 이 주제가 본 지침서에 새롭게 추가되었다. 1개의 재현 가능한 질문과 3개의 서술형 질문이 채택되었다(우선순위 주제 목록은 Supplemental Table 30 [디지털 콘텐츠 38, <http://links.lww.com/CCM/D796>] 수록되어 있고, 투표결과에 대해선 Supplemental Table 31 [디지털 콘텐츠 39, <http://links.lww.com/CCM/D797>]) (403)에 수록되었다. 이 주제와 관련된 재활/운동 중재 및 결과에 대한 용어는 Supplemental Table 32(Supplemental Digital Content 40, <http://links.lww.com/CCM/D798>) 참조. 부동(재활/운동) 그룹을 위한 권고를 확정하기 위해 사용된 문헌적 근거 요약과 근거에서 결정까지를 나타내는 표는 Supplemental Table 33(디지털 콘텐츠 41, <http://links.lww.com/CCM/D799>)에 수록되었고, 모든 메타 분석에 사용된 숲그림 (forest plots)은 Supplemental Figure 8(디지털 콘텐츠 42, <http://links.lww.com/CCM/D800>)에 수록되었다.

효능과 유의성

질문: 성인 중환자의 경우, 일반적인 치료, 다른 재활/운동 중재, 위약 또는 가짜 중재와 비교하여 재활/운동요법(침상 또는 침대 밖에서 수행)을 받는 것은 환자, 가족 및 건강시스템이 관련된 치료효과를 개선하는 데 유의한가?

권고: 성인 중환자에게 재활이나 운동 중재를 실시할 것을 권고한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

기타: 재활은 "건강문제가 있는 사람들의 기능을 최적화하고 장애를 줄이기 위해 개발된 중재법들의 세트" 라고 할 수 있다(404). 운동은 환자의 움직임을 촉진하고 환자 치료효과를 향상시키려는 목적으로 에너지를 사용하는 재활 치료의 한 유형이다(405). 상기 권고안은 통상적 치료 또는 지속기간이나 빈도가 짧거나 개시시점이 늦은 유사한 중재기간 중에도 재활/운동요법을 실시할 것을 지지한다. 상기 권고를 이행하려

면 타당성과 관련된 이슈가 대두될 것인데, 특히 중환자실에서 재활/운동 중재를 수행하기 위한 적절한 인원 및 자원의 확보가 병원마다 다른 것에 영향을 받을 것이다.

문헌적 근거: 다양한 중환자 집단이 조사되었다(문헌선별에 적용되었던 기준에 대해선 Supplemental Table 34 [디지털 콘텐츠 43, <http://links.lww.com/CCM/D801>]) 참조. 문헌에서 사용된 중재법의 유형이 다양했고, 개시시점도 서로 달라, 이 두 변수에 대해서는 좀 더 구체적인 권고를 할 수 없었다. 중재법에 대한 비교에는 통상적 치료에서의 재활 또는 운동; 지속기간 또는 빈도 면에서는 짧은 재활/운동중재; 중재그룹 보다 개시시점이 늦은 경우가 포함되었다. 아래 설명된 것처럼, 상기 질문에 대해선 다섯 가지의 결과가 평가되었다. 3가지 추가적인 결과(인지 기능, 정신 건강, 직장 복귀 및 관련 경제적 결과)는 데이터가 적절하지 않아 평가할 수 없었다.

문헌 선별조건을 충족하고 5가지 결과를 보고한 연구에는 모두 16개의 무작위대조연구가 확인되었다(391, 406-420) (Supplemental Table 25, 디지털 콘텐츠 33, <http://links.lww.com/CCM/D791>). 6개의 연구(304명의 환자)에서 통합된 예측에 의하면, 재활/운동요법이 중환자실 퇴원 시 근력을 향상시켰다(MD, Medical Research Council sum score [범위, 0-60] : 6.24 점 [95% CI, 1.67-10.82; 낮은 수준 근거]) (408-410, 414, 415, 420). 기계환기 적용기간은(11개의 무작위대조연구, 1,128명의 환자) 1.31일 정도 감소되었다(95% CI, -2.44 to -0.19; 낮은 수준 근거) (406-409, 411, 413-416). 4개의 연구(303명의 환자)에서 퇴원 후 2개월 이내에 36개 항목 Short Form Health Survey 도구를 사용하여 측정된 건강과 관련된 삶의 질은 통계적으로 유의하지는 않았지만 중등도 정도의 개선(SMD, 0.64 [95% CI, -0.05 to 1.34])을 보였다. 그러나 이 문헌의 전반적인 질은 낮았다(412, 416-418). 남은 두 가지의 중대한 결과에 대해서는 13개의 연구(1,421명의 환자)에서 병원 사망률에 영향을 미치지 않았다(중간 수준의 근거) (391, 407, 408, 410-418, 420). 3개의 연구(209명의 환자)에서 "Timed Up and Go" 테스트를 실시하고, 3개의 연구에서(209명의 환자)에서는 중환자실에서 신체적 기능도 테스트를 실시하였으나 재활/운동의 효과는 유의하지 않았다(중간수준의 근거) (391, 411, 414, 416, 420). 5개의 대조군 연구와 8개의 관찰 연구에 의하면, 환자의 부작용 발생률은 매우 낮았다(중간수준의 근거).

재활/운동 중재는 주요 이해 관계자들에 의해 용이하면서 수용 가능한 것으로 평가되었으며, 예비연구 자료에 의하면 비용 효율적인 것으로 예상된다. 또한 패널 멤버(중환자실 환자 대리인 포함) 간의 토론과 간접적인 근거(421)는 환자가 재활/운동중재의 유의성을 높게 평가할 가능성도 있다고 한다. 재활/운동중재(침상 내 또는 침상 밖에서 수행)의 작은 유의성과 낮은 수준의 근거를 감안해, 패널 멤버들은 환자에게 바람직한 결과가 바람직하지 못한 결과보다 클 것으로 동의하고 재활/운동 중재를 선호하는 조건부 권고를 제시한다.

안전 및 위험성

질문: 성인 중환자에서 재활/운동 중재(침상 내 또는 침상 밖)

서 수행)을 받는 것이 환자와 관련된 안전사고나 피해와 보편적으로 연관이 있는가?

권고등급 없는 제안: 신체적 재활/운동 중재 중에는 심각한 안전사고나 피해가 흔히 발생하지는 않는다.

문헌적 근거: 이 질문에 답하기 위해 10개의 관찰연구와 9개의 무작위대조연구를 검토했다(Supplemental Table 35, 디지털 콘텐츠 44, <http://links.lww.com/CCM/D802>). 심각한 안전 사고 또는 피해란 생리학적 상태의 변화 또는 중재가 필요한 상해로 정의된다. 이러한 안전사고는 거의 없었다. 13개의 연구에서 행한 12,200 이상의 세션 중에 15건만이 문제가 있다고 보고되었다(283, 391, 416-418, 422-429). 보고된 건수에 대한 발생률은 산출될 수 없었는데, 이유는 위험에 처한 환자의 수 또는 환자 당 실시된 재활/운동 세션 수에 대한 정보가 많은 연구에서 일관적이지 않고 명확하게 보도되지 않았다.

안전사고 및 피해 건수의 대다수는 호흡과 관련이 있었는데, 이중 저산소증이 4건 발생하여 산소농도의 증가가 필요했고(423, 429), 비계획적 발관도 3건 있었다(285). 3건의 근골격

계 문제가 발생했는데, 1건은 낙상(427), 1건은 아킬레스 건 파열(418), 나머지 1건은 다발성 관절통 악화였다(416). 심혈관성 건수는 2건이었는데; 하나는 고혈압 위기(391) 과 다른 하나는 실신이였다(416). 전반적으로, 재활/운동 중재와 관련된 환자의 피해는 드물었고; 이러한 결론은 최근의 한 메타분석에 의해 뒷받침 된다(430).

개시를 위한 지표

질문: 성인 중환자의 임상소견에서 재활/운동 중재(침상 또는 침대 밖에서 수행)의 안전한 개시를 뒷받침하는 지표는 어떤 것이 있는가?

권고등급 없는 제안: 안전하게 재활/운동 중재를 시작할 수 있는 주요 지표로는 안정적인 심혈관, 호흡기 및 신경학적 상태들이 포함된다.

승압제 사용 또는 기계환기는 재활/운동 중재 동안 환자를 안정화 시키는데 필요한 것일 수 있기 때문에 중재를 시작하는데 장애가 되지 않는다.

Table 1. 신체 재활 또는 병상/밖 운동 개시와 중지를 위한 안전성 기준에 대한 요약

시스템	재활/운동 세션 시작 ^a	재활/운동 세션 중단 ^a
시스템	다음의 모든 지표들이 포착되면 신체 재활 또는 운동을 "시작"할 수 있음	다음의 지표 중 하나라도 포착되면 신체 재활 또는 운동을 "중단"해야 함
심혈관	<ul style="list-style-type: none"> • 심박수가 60~130 회/분 • 수축기 혈압이 90~180 mm Hg, 또는 • 평균 동맥압이 60~100 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • 심박수가 <60 회/분 감소하거나 >130 회/분 증가 • 수축기 혈압이 <90 mmHg 감소하거나 >180 mmHg 증가, 또는 • 평균 동맥압이 <60 mmHg 감소하거나 >100 mmHg 증가
호흡기	<ul style="list-style-type: none"> • 호흡수가 5~40 회/분 • Spo2 ≥88% • FIO2 <0.6 및 호기말양압 <10 • 기도 (기관내관 또는 기관절개술) 가 적절하게 확보되어 있음 	<ul style="list-style-type: none"> • 호흡수가 <5 회/분 감소하거나 또는 >40 회/분 증가 • Spo2 < 88% 감소 • 기도 확보가 적절하지 않거나 우려될 때 (기관내관 또는 기관절개술)
신경학적	<ul style="list-style-type: none"> • 목소리에 반응하여 눈을 뜰 수 있음 <p>또한, 다음 임상소견은 없어야 함:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 새로운/증후성 부정맥 • 심근 허혈에 대한 우려와 흉통 • 불안정한 척추 손상 또는 병변 • 불안정한 골절 • 활성 또는 조절되지 않은 위장관 출혈 	<ul style="list-style-type: none"> • 지시사항을 따르지 못하거나, 심한 감정기복, 격렬함 또는 불안감과 같은 의식 변화 <p>또한 다음과 같은 임상소견 또는 반응이 발생하여 임상적으로 관련이 있는 경우:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 새로운/증후성 부정맥 • 심근 허혈에 대한 우려와 흉통 • 인공 호흡기 비 동시성 • 낙상 • 출혈 • 의료기기 제거 또는 오작동 • 환자가 보고하거나 임상의사가 관찰한 고통
기타	<p>다음의 경우 운동을 시행할 수도 있음:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 대퇴부 정맥관/동맥관 삽입 상태 (고관절 운동은 피해야 하는 femoral sheath는 제외) • 지속적인대체요법 진행 중 • vasoactive 약물 주입 	

Spo₂ = 산소 포화도

^a발표 된 임상연구와 전문가 의견을 토대로 작성되었지만 임상적 판단을 대체해서는 안 된다. 모든 임계값은 개별 환자의 증상, "정상" 수치, 병원내에서의 최근 경향, 임상의사가 정한 목표 또는 타겟, 필요에 따라, 해석, 수정되어야 한다.

문헌적 근거: 2,774명의 환자가 참여한 17개의 연구에서 (283, 391, 407, 408, 413, 416–418, 424–426, 429, 431–435) 신체적 재활/운동 중재의 안전한 개시시점을 조사하면서 심혈관계, 호흡기계 또는 신경학계 기준을 보고했다(Supplemental Table 36, 디지털 콘텐츠 45, <http://links.lww.com/CCM/D803>). 전술된 연구들의 데이터를 요약하고, 전문가의 의견을 수렴하여 재활/운동 중재를 안전하게 개시하기 위한 심혈관계, 호흡기계, 신경계 및 기타 기준의 권고 범위를 결정하였다(Table 1). 이러한 변수들은 임상연구를 기반으로 하며 임상에 적용되어 전문가에 의해 인정되었지만, 임상적 판단을 대신해서는 안 된다. 모든 임계값은 개별 환자의 임상증상, 예상수치, 병원에서의 최근 경향 및 임상가가 정한 목표 또는 타켓의 관점에서 필요에 따라 해석, 수정되어야 한다.

중단을 위한 지표

질문: 성인 중환자의 임상소견 중에서 재활/운동 중재(침상 내 또는 침상 밖에서 수행) 중단을 뒷받침하는 지표는 어떤 것이 있는가?

권고등급 없는 제안: 재활/운동 중재 중단 시점을 판단할 수 있는 주요 지표에는 전에 없었던 심혈관계, 호흡기계 또는 신경계의 적 불안정성이 포함된다.

낙상이나 의로기기 이탈/오작동 및 환자의 통증 같은 경우들도 중지 지표가 되기도 한다.

문헌적 근거: 재활/운동 중재의 중단 시점에 대한 지표를 14개의 연구에서 보고했는데(283, 391, 407, 408, 413, 416, 418, 424, 425, 429, 431–434), 이 연구들에 등록된 환자는 모두 2,617명이었다(Supplemental Table 37, 디지털 콘텐츠 46, <http://links.lww.com/CCM/D804>). 심혈관계, 호흡기계, 신경계의 불안정 상태에 적용할 수 있는 구체적인 중단 기준은 파악되었다. 전술된 연구들의 데이터를 요약하고, 전문가의 의견을 수렴하여 재활/운동 중재를 중단하기 위한 심혈관계, 호흡기계, 신경계 및 기타 관련 기준을 표와 같이 결정하였다(Table 1). 이러한 변수들은 임상연구를 기반으로 하며 임상에 적용되어 전문가에 의해 인정되었지만, 임상적 판단을 대신해서는 안 된다.

부족한 근거: 중환자실 기반 재활/운동 분야는 초기 단계에 있으며 관련 문헌은 급속하게 발전하고 있는 중이다. 많은 연구 문제들이 아직도 해결되지 않고 있다. 향후 연구의 중요한 방향은 중재의 유형, 시기, 빈도, 기간 및 강도에 따라 환자 결과에 나타나는 차이에 대해 파악하는 것을 포함한다. 중재를 제공하는 전문성/인력훈련을 포함한 중재 제공 방식에 대해서 추가 조사가 필요하다. 재활/운동 중재 후 환자 상태(예, 중환자실 입실 이전 기능적 상태, 섭망 및 진정상태, 근육소모 및 신경 및 근육 기능 장애)가 결과에 미치는 영향에 대해서도 조사할 필요가 있다. 이러한 요인들은 재활/운동 중재로부터 가장 큰 효과를 얻을 수 있는 중환자의 하위 그룹을 식별하는데 도움이 될 수 있다. 또한 재활/운동 중재 시 환자의 경험을 평가할 수 있는 방법이 필요한데, 특히 비언어적 소통의 중환자에게 필요한 평가방법이 요구된다. 중재의 세부사항(예, 시

기, 빈도, 기간 및 강도), 잠재적인 안전 사고 및 단기 및 장기 결과의 보고가 표준화 될 수 있다면 연구와 연구 환경 간의 비교가 용이할 것이다. 마지막으로, 향후 연구는 재활/운동 중재의 효과를 평가할 수 있는 가장 유효하고 효율적인 방법을 결정하기 위해 단기 및 장기 결과 지표의 측정 특성(measurement properties)을 지속적으로 평가해야 한다.

수면 장애

수면 불량은 중환자들이 보편적으로 호소하는 문제이자 고통의 원인이다(436, 437). 중환자 실에서의 수면 장애는 심각할 수 있으며 특징으로는 수면 분절, 비정상적인 일주기 리듬, 가벼운 수면 증가(N1+N2 단계), 서파 감소(N3 단계) 및 빠른 안구 운동(REM) 수면이 있다(438–440). 약물, 중병, 섭망, 뇌 관류 및 수면의 상호 작용은 복잡하지만 중요하기에 관련 연구가 증가하고 있다. 이 섹션에서 사용된 수면 관련 용어집은 Supplemental Table 38(디지털 콘텐츠 47, <http://links.lww.com/CCM/D805>)에 수록되었으며, 일반 수면 및 수면다원검사를 통해 규명된 수면 구조에 대한 개요는 Supplemental Table 39(디지털 콘텐츠 48, <http://links.lww.com/CCM/D806>)에 수록되었다.

정서적 고통과 더불어 수면장애는 중환자실 섭망(441–443), 오랜 기계환기 적용기간(444), (444), 면역 기능 저하(445) 및 신경인지 기능 장애(446)에 기여하는 것으로 가정되었다. 수면은 성인 중환자의 회복에 영향을 줄 수 있는 잠재적으로 조절 가능한 인자이므로, 이 주제가 처음으로 본 지침서에 포함되면서, 4개의 재현 가능한 질문 및 6개의 서술형 질문을 통해 기술되었다(Supplemental Table 40 [디지털 콘텐츠 49, <http://links.lww.com/CCM/D807>])의 우선순위 주제목록 및 Supplemental Table 41 [디지털 콘텐츠 50, <http://links.lww.com/CCM/D808>] 투표결과 참조). 수면장애 그룹을 위한 권고를 확정하기 위해 사용된 문헌적 근거 요약과 근거에서 결정까지를 나타내는 표는 Supplemental Table 42(디지털 콘텐츠 51, <http://links.lww.com/CCM/D809>)에 수록되었고, 모든 메타 분석에 사용된 숲그림 (forest plots)은 Supplemental Figure 9(디지털 콘텐츠 52, <http://links.lww.com/CCM/D810>)에 수록되었다.

특징

중증 질환 vs 건강한 상태.

질문: 중환자의 수면은 건강한 성인의 정상 수면과 어떻게 다른가?

권고등급 없는 제안: 총 수면시간(total sleep time, TST) 및 수면 효율은 보통 정상일 수 있다.

수면분절이 있고, 얇은 수면 시간(N1+N2 단계) 및 주간 수면 시간(야간 수면 대비)의 비율이 더 높다.

깊은 수면(N3 및 REM 수면) 시간 비율은 더 낮다.

주관적인 수면의 질이 감소한다.

문헌적 근거: 소규모 연구들에 따르면 환자 간 다양성이 상

당하지만, 중대 질병 중에도 총수면시간과 수면 효율은 정상이다(443, 447). 중대 질병 시, 얇은 수면(N1+N2 단계) 시간은 증가하고, 깊은 수면(N3+REM 수면 단계) 시간은 감소한다(438, 440, 448-450). 수면분절(예, 시간당 각성 및 깨는 횟수)는 건강한 사람보다 성인 중환자에서 더 높다(449, 451, 452). 중환자실 환경에 노출된 건강한 성인 중, 중환자실 환경에서 지낼수록 낮잠이 증가하여 총수면의 1/3을 차지하는 것으로 나타났다(453). 성인 중환자에서 전체 낮잠 시간의 비율은 57%나 높았다(444, 454). 중증 질환 시, 주관적인 수면의 질이 심각하게 변한다; 환자들은 중환자실에서의 수면의 질이 집에서의 수면보다 상당히 나쁜 것으로 평가한다(449, 455, 456).

섬망 vs. 비섬망.

질문: 섬망(비섬망과 대비)이 있으면 성인 중환자의 수면이 다를 수 있나?

권고등급 없는 제안: 섬망이 있더라도 TST, 수면 효율 또는 수면 분절에 영향을 미치지 않을 수 있다.

섬망의 영향이 얇은 수면(N1+N2) 시간 대 깊은 수면(N3) 시간 비율에 미치는 영향에 대해선 알려진 것이 없다.

섬망이 있으면 REM 수면이 낮아진다. 섬망은 일주기 수면-사이클 교란이 크고 주간수면이 증가한 것과 연관이 있다.

섬망이 환자가 자각한 주관적인 수면의 질에 영향을 주는지는 불분명하다.

문헌적 근거: 섬망은 중환자실에서 시행하는 대부분의 다기능 수면 검사에서 평가되지 않았다. 4개의 연구에서 검증된 선별도구로 평가해 섬망을 가진 것으로 판명된 성인 중환자에게 수면다원검사를 실시해 수면을 평가했다(443, 447, 457). 두 연구에서 진정제를 투여 받은 환자는 제외했다(443, 447). 총수면 시간과 수면 효율 면에서는 섬망과 비섬망 환자간에 유사했다(443, 447). 비침습적 환기 환자를 대상으로 한 작은 규모의 연구에서 섬망 상태 관계없이 수면분절 정도는 유사했다(443). 전술된 연구 중에서 얇은 수면 시간(N1+N2) (깊은 N3 수면에 대비)에 대한 섬망의 영향은 보고된 것이 없다. REM 수면의 양은 섬망 환자에서 유의하게 낮았다(443). 섬망이 있었던 날 수가 REM 수면 양이 매우 적은 환자에서 더 높았기에, REM 수면과 섬망 사이의 연관성이 있음을 시사했다(442). 한 연구에 따르면, 섬망은 주간수면이 총수면 시간에서 비율이 더 커지는 것으로 입증된 바와 같이 일주기 수면-사이클 교란이 심해지는 것과 관련이 있었다(443). 한 관찰연구에서는 환자가 보고한 주관적 수면의 질이 높을수록 섬망의 발생률이 낮았으며(312), 한 건의 무작위적 연구에서는 귀마개가 섬망을 줄이고 주관적 수면의 질도 개선했다(458). 한 개의 전후 수면의 질 개선 연구에서, 다중요소 수면 프로토콜 시행 전과 도중에 환자들은 자신들의 수면을 유사하게 평가했다. 하지만, 그 중재 프로그램 중에는 유의하게 적은 환자들이 혼수/섬망 증세를 보였다(459). 섬망이 있는 환자의 주관적 수면보고는 신뢰할 수 없을 수도 있다.

기계환기 vs. 비기계환기.

질문: 기계환기(비기계환기에 대비)에 의존하는 성인 중환

자의 수면은 다를 수 있나?

권고등급 없는 제안: 성인 중환자에게 기계환기를 사용하면 일반적인 수면에 비해 수면 분절, 구조 및 하루 주기 리듬(낮잠)을 악화시킬 수 있지만, 이러한 영향은 종종 가변적이고 아직 완전히 연구되지 않았다.

호흡부전 환자에서 기계환기 사용(비기계환기 기간에 대비)은 수면 효율을 높이고 수면 분절을 줄일 수 있지만 관련 데이터는 제한적이다.

문헌적 근거: 환기와 수면은 복잡하고 상호적 관계를 갖고 있다. 수면 중에는 산소 소비와 이산화탄소 생성이 감소하기 때문에 깨어있을 때와 비교하여 환기가 생리적으로 감소한다. 과도한 압력보조, 기계환기 비동시성 또는 알람은 각성 및 수면 방해할 수 있다. 상기 질문과 관련해 "기계환기"는 기계환기 적용 환자(침습적 및 비침습적)를 뜻하며, "비기계환기"는 호흡보조기 없이 숨을 쉬는 환자(예, 압력보조 없이 지속 기도양압을 받을 수 있는 환자). 수면다원검사를 사용한 연구에 한해만 평가되었다.

3개의 수면다원검사 연구가 구별이 확실한 기계환기 및 비기계환기 그룹을 비교 하였고(451, 454, 461), 이 중 두 연구에서는 기계환기 전후에 동일한 환자를 평가 하였다(451, 454). 기계환기 중, 수면 지속시간은 정상 수면에 비해 낮은 것으로 보고되었고(241, 443, 448, 453, 454, 462-464), 정상(438, 465), 또는 정상보다 높음(466, 467)으로 보고되었다. 각성 지수는 환기 동안 낮았으며(460), 수면 분절은 비기계환기 때 보다는 NIV 시 더 낮았다(243, 443, 448, 453, 454, 462-464).

수면 분절은(비기계환기 대비) 기계환기 적용 시(449) 특히 NIV 에서 높아졌다(454). 성인 중환자에서 N3단계 수면 시간 비율이 감소했다(0-27%) (438, 439, 448, 449, 453, 462, 464, 467-473). 또한 REM 단계 수면 시간 비율도 감소했다(0-14%) (241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464-473). 기계환기 동안 수면 한 시간당 수면 분절(각성과 수면이 깎)이 18~35번 일어났다(241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464-474). 호흡 관련 각성이 성인 중환자 수면 분절의 주요 요인으로 의심되어 왔는데, 한 연구가 수면 중 19%의 각성과 깎을(11-30) 유발했다고 보고했다(241, 438, 440, 448, 450, 451, 453, 454, 460, 462, 464-474). 여러 연구에 따르면, 기계 환기에 의존한 성인 중환자들의 낮잠 시간 비율은 36%~57%로 비기계환기 환자들의 비율보다 높았다(438, 440, 443, 450, 453, 454, 470).

성인 중환자에서 기계환기(비기계환기 대비)을 비교 한 결과, 3개의 연구에서 기계환기 적용 중 총수면시간 이 더 높았다(241, 436, 438), 반면 한 연구에서는 차이가 없었다(461). 기관 절개술을 시행 한 환자에서는 기계환기 적용 중 수면효율의 중간값(사분위수)가 비 기계환기 적용 시 보다 더 높았다(451). 두 연구에서 기계적 환기 적용 중(비기계환기 대비) 수면분절이 유의하게 낮았는데(472, 473), 한 연구에서는 차이가 없음을 보여주었다(451). 두 연구에서는 수면 단계에서 유의한 차이가 없었으며, 한 연구에서는 비 NIV 기간에 비해 NIV 기간 중에 감소된 얇은 수면(N1 단계) 및 증가된 깊은 수면(3

Table 2. 자가 보고된 환자수면을 방해하는 요인들

환경적 인자	생리적 및 병태생리적 인자
소음 (447, 453, 454, 480, 483-488, 490, 491)	통증 (454, 483-486, 488, 490, 491)
조명 (241, 453, 454, 480, 482-484, 486-488)	불편함 (454, 483, 486, 488, 490)
침상에서의 편안함 (483, 486-488)	너무 덥거나 추운 느낌 (484, 486, 488)
다른 침상에서의 움직임 (483, 486, 487)	호흡곤란 (484, 491)
방문자 (임상의 또는 가족) (483)	기침 (484, 491)
병실환기 시스템(483)	갈증 (484, 486) 및 배고픔 (486, 488)
임상의 손 소독 (483)	오심 (484, 488)
나쁜 냄새(486, 488)	요강/소변기를 사용해야 하는 경우 (486, 488)
치료와 관련된 인자	심리적 인자
간호케어 (447, 453, 480, 482-484, 486, 488, 491)	불안/걱정/스트레스 (483, 484, 486, 489-491)
환자에 적용되는 절차(447, 453, 480, 482, 483, 487, 488)	두려움 (485, 486, 489)
기초건강측정 (442, 448, 475, 477, 481, 483)	낮선 환경 (485, 488, 491)
진단 테스트 (447, 453, 480, 483)	시간 지남력장애 (454, 486)
약물투여 (447, 453, 480, 482)	외로움 (488, 491)
라인/카테터로 인한 운동성 제한 (454, 486, 488)	프라이버시 부족 (485, 488)
모니터용 의료장비 (454, 486, 488)	환자복장 (486, 488)
산소마스크 (486, 488)	수면의식이 불가능 (483)
기관내관 (491)	간호사의 이름을 모름 (486)
소변 카테터 (486)	의학용어를 모름 (486)

단계 및 REM 수면)으로 향상된 수면 구조를 나타냈다(454).

부족한 근거: 중대 질병, 섭망 및 기계환기가 수면의 질에 미치는 영향을 설정하기 위해서는 대규모의 추가 연구가 필요하다. 섭망의 체계적인 평가는 수면다원검사 기록(472)과 병행하여 수행되어야 한다(472). 연구마다 수면 매개 변수에는 상당한 변동성이 보고되었다. 이러한 불일치성 요인으로 몇몇 요소가 보고되었는데 그 중에는 총 녹음시간, 녹음 품질, 검사자의 경험 (비정형 수면 구별), 수면 분석 기준(예, Rechtschaffen et Kales vs Drouot-Watson rules) (457, 475, 476), 질병 중증도, 수면다원검사 당일까지 입원기간, 진정제 종류와 진정의 깊이 그리고 섭망의 유무가 포함된다. 판정 규칙과 녹음작업(예, 소음수준 및 정신상태에 대한 체계적인 녹음)이 조화를 이루고 동질 집단의 환자를 연구하는 것이 중환자가 경험하는 수면 변화의 발생률을 평가하는 데 도움이 될 수 있다. 수면 분절을 평가할 때는 잠재적인 수면 방해 요인에 대한 자세한 데이터가 중요하다. 대규모 동질 환자 그룹에서 수면 장애가 임상적으로 관련된 단기 및 장기 치료 결과에 미치는 영향에 대해선 아직도 불확실하다. 마지막으로, 하루 주기 리듬 교란을 평가할 수 있는 신뢰성 도구는 아직 확인되지 않았다.

비정형/해리성(Unusual/Dissociated) 수면 발생률

질문: 성인 중환자에서 비정형 또는 해리성 수면 패턴의 발생률은?

권고등급 없는 제안: 비정형 또는 해리성 수면 패턴의 발생은 상당히 가변적이고 환자의 특성에 좌우된다.

문헌적 근거: 주기적 구조(cyclic organization)가 없는 델타(δ) 파, K 복합체의 부재 및 N2 단계 수면의 결정적인 뇌파로 간주되는 수면방출을 특징으로 갖은 비정형 수면은 진정요법을 받은 환자에서 처음 보고되었다(438). 병리학적인 각성은 종종 비정형 수면과 관련이 있으며 특징으로는 비 반응성으로 느려진 뇌파 및 뇌파 리듬과 행동적 각성의 해리가 있다. Rechtschaffen 및 Kales 뇌파 판정 규칙에 포함되지 않은 비정형 수면 중, 행동적으로 깨어있는 환자의 뇌파는 δ 또는 θ 파(수면을 나타냄)이고, 혼수상태의 환자의 뇌파는 α - β 파(각성을 나타냄)을 보인다(457, 476).

11개의 연구가 비정형 수면기준을 충족시키는 비정상적 수면 뇌파 패턴을 보고했다(438, 440, 443, 450, 457, 464, 476-481). 의식하 진정요법을 안 받거나 가볍게 받은 중환자실 환자에서 비정상 수면 뇌파 패턴 발생률은 23~31 %였다(440, 443, 450, 457, 480). 이러한 비정상적인 뇌파 패턴의 요인으로 알려진 인자(예, 진정/마약성진통제 투여, 섭망, 혼수상태 또는 패혈증, 간질 병력)을 갖는 환자를 기준에 따라 제외했을 때, 비정형 수

면의 발생률은 0%가 되었다(464). 진정상태의 환자에서 적어도 하나의 해리성 뇌파 패턴(해리성 각성 또는 수면)을 보인 발생률은 60~97% 이며(438, 476, 481), 단 하나의 비정상 수면 뇌파 패턴의 발생률은 50~70%이다(475, 481). 비정상 수면 뇌파 패턴에 영향을 미치는 것으로 알려진 인자(예, 진정, 패혈증 및 섬망) 들의 가변성이 연구들 간의 상이한 발생률을 설명할 수도 있다(438, 440, 457, 476).

부족한 근거: 성인 중환자의 수면 기록은 기존 알려진 접근 방식 및 특정 기준을 사용하여 새로운 비정상 또는 해리성 수면 패턴을 식별하기 위해 주의 깊게 관찰해야 한다(457, 476). 이러한 비정상적인 패턴을 가진 환자의 임상적 특성과 중환자실 입원기간 동안과 그 이후에 연관된 메커니즘 및 치료 결과에 대해서 연구되어야 한다.

위험인자

중환자실 입원 전.

질문: 중증 질병 발병 전에 존재했던 위험요소 중 어떤 것이 중환자실 성인환자 수면의 질에 영향을 미치는가?

권고등급 없는 제안: 불량한 수면이 원래 있거나 집에서 수면제를 사용하는 환자는 중환자실에서 수면장애를 보일 가능성이 더 크다.

문헌적 근거: 중환자실에서 수면의 질에 영향을 주는지 결정하기 위해, 관찰된 중대 질병 전에 존재했던 인자들은 여성, 나이, 자가 보고된 수면 불량, 가정에서 수면제의 정기적 사용 및 특정 질병 전 컨디션(예, 고혈압, 당뇨병, 암 및 갑상선 질환)이다(Supplemental Table 43, 디지털 콘텐츠 53, <http://links.lww.com/CCM/D811>). 이 중 “가정에서의 수면불량”(459, 482, 483) 및 “가정에서의 수면제 정기적 사용”(450, 482) 이 중환자실에서 낮은 수면의 질과 연관이 있는 인자로서 하나 이상의 연구에서 지속적으로 보고 되었다.

중환자실 중환자실 입원 중.

질문: 중환자실 내 위험요소 중 어떤 것이 중환자실 성인환자 수면의 질에 영향을 미치는가?

권고등급 없는 제안: 통증, 환경적인 자극, 진료와 관련된 방해 요인, 심리적 요인, 호흡기 인자 및 약물은 각각 중환자실에서 수면의 질에 영향을 미친다.

문헌적 근거: 12개의 관찰 연구에서 중환자실에서 환자가 느끼는 수면 장애를 초래하는 자가보고 된 요인들이 중증도(수면을 방해 받은 정도) 또는 발생률(수면불량 보고 빈도)에 따라 보고 되었다(455, 456, 460, 482, 484-492) (Supplemental Table 44, 디지털 콘텐츠 54, <http://links.lww.com/CCM/D812>). 환자들이 수면 장애 요인으로 가장 빈번하게 언급한 것은 소음, 통증 및 불편감, 부동/움직임 제한, 간호 중재 및 걱정/불안/두려움 이었다(449, 455, 456, 482, 484-490, 492, 493). 4개의 연구(449, 456, 482, 492) 에서 7가지 외인성(환경성) 요인으로 인한 수면 교란의 경중을 평가하기 위해 “Sleep in the Intensive Care Unit 설문지”(455)를 사용했고, 수집된 데이터는 1-10 척도로(1는 비 교란, 10 유의한 교란) 측정되었다. 수면 교란의 외

부 요인 중 소음, 조명 및 간호 중재(예, 목욕)가 가장 많았다. 상위 상위 3위를 포함한 7가지 요인 모두가 10-점 수면 교란 척도에서 5점 이하로 평가 되었다(455, 482, 484). 중환자실 환자들에게 0-4 척도를 이용하여 35개의 내인성 및 외인성 요인을 평가하도록(각 요인이 얼마만큼 수면에 방해가 되었는지를 기준으로) 하였을 때, 주요 내재적 요인은 통증, 편안할 수 없는 상태, 침대 및 치료 절차였다(456, 485-490, 492, 493). 환자들이 보고한 위험 요소들의 목록은 Table 2에 요약되었다.

수면 방해 인자에 대해 확인하는 것 외에도, 다른 연구에서는 수면다원검사 또는 액티그래피를 사용하여 객관적으로 수면을 측정하고, 위험 요소들과 다양한 수면 측정법을 상호 관련시키고자 시도 하였다. 단 변량 분석에서 수면 교란과 상호 관련이 있는 요인으로는 질병 중증도(494), 섬망(442, 443), 저산소혈증 및 알칼리증(494), benzodiazepine(442) 또는 propofol 투여(464), 환자-기계환기 비동시성(454), 자발적(vs 기계적으로 지원) 호흡(452) 그리고 자발적 기계환기 모드(vs 제어 모드) (472, 495) 가 있다. 소음은 일시적으로 각성과 상호관계가 있지만 모든 각성의 10-17%에 만 영향을 미쳤다(449, 455, 482, 484). 한 연구만이 다변수 분석을 포함하고 있으며, 기관내관(예, 기계환기 적용) 사용은 향상된 수면의 질을 말하는 것 같다고 했다(460). 개별적으로 환자의 수면은 다양한 위험 인자(예, 일부 환자는 다른 환자보다 소리에 더 민감하게 대응), 환자 스스로가 부여하는 의미 또는 관련성(예, 일부 환자는 가까이 있는 간호사의 말을 듣고 편안해지는 반면 다른 환자는 귀찮게 느낌) 그리고 환자의 내적성향(예, 유사한 상황인데, 걱정, 두렵고 또는 불편하게 느끼는 감수성) 에 따라 다르게 영향을 받을 수 있다.

부족한 근거: 설문지와 인터뷰를 이용한 연구는 환자 중심적이지만 회상을 편향시키고, 진정, 섬망, 치매 또는 급성 뇌 손상으로 자가보고가 불가능한 환자들은 제외한다. 또한 환자는 미세각성으로 심하게 분절된 수면을 가질 수 있지만 환자가 완전히 잠에서 깬 상태가 아니라 수면을 방해하는 요인을 식별 할 수 없을 수도 있다. 수면다원검사를 사용한 연구는 표준 기준으로 분석될 수 있는 연구로 제한되며, 비정상적인 뇌파 또는 낮은 수준의 뇌파 신호를 가진 환자들은 제외한다. 수면다원검사서 판명된 수면 장애와 다양한 요인을 연관시킨 연구들은 인과관계가 아닌 연관성만 입증했는데 연관성도 단변량 분석에서 대체로 약했다.

치료결과

질문: 중환자실 입원 중 수면 변화와 하루주기 리듬 변화는 중환자 치료 결과에 영향을 미칠 수 있는가?

권고등급 없는 제안: 성인 중환자에서 수면의 질과 섬망 발생과 연관성이 존재하지만 인과관계는 확립되지 않았다.

성인 중환자에서 수면의 질과 인공 호흡 기간, 중환자실 재원기간과 중환자실 사망률과의 관련성은 아직 확실하지 않다.

중환자의 수면의 질 및 일주기 리듬 변화가 중환자실 퇴원 후의 치료 결과에 미치는 영향을 알 수 없다.

문헌적 근거: 몇몇의 연구가 이러한 질문의 답을 구하는데 도움이 된다(Supplemental Table 45, 디지털 콘텐츠 55, <http://links.lww.com/CCM/D813>). 수면불량은 종종 중환자실 섬망의 잠재적으로 조절 가능한 위험 요인으로 간주된다; 여러 연구가 그런 관계를 평가했다. 심각한 수면 부족 상태에 있는 성인 중환자는 정신적 상태가 변할 확률이 30% 높다(441). 이후의 수면다원검사 연구들이 이 연관성을 뒷받침했다(442, 451). 심한 REM 박탈(442, 451) 및 하루주기 수면-사이클 교란(주간 수면의 비율이 높아진 것으로 증명)을 경험하는 성인 중환자는 섬망을 경험할 가능성이 높다(451). 불량한 수면의 질 또한 심장 외과적 중환자실 섬망에 대한 독립적 위험인자로 밝혀졌다(496). 또한, 수면 개선 프로토콜을 포함한 다학제 번들에 대한 전,후 관찰연구들이 섬망 유병률이 감소하는 것을 보였다(312, 454). 반면 한 연구에서만 증재요법으로 수면효율이 개선되었다(312). 수면의 질과 섬망 발생과의 연관성이 존재하지만, 수면 불량이 섬망의 원인인지는 아직 알려지지 않았다.

비 약물적 수면증진 프로토콜을 포함하는 다중요소 섬망 예방 프로토콜의 사용은 짧은 섬망 지속시간과 길어진 비 기계환기 날짜 수와 연관이 있었다(497). 하지만 이 연구는 수면을 측정하지 않아 이러한 치료 결과와 수면의 관계에 대해선 명확하지 않다. 비정상적인 수면(주간수면 시간 증가, REM 감소)은 NIV를 실패하고 삽관 및 기계환기 적용이 필요할 가능성이 높다(443). 중등도/중증의 TBI 환자에 대한 소규모 연구에서 휴식 활동주기를 더 이상적으로 통합하였을 때(주간 활동 $\geq 80\%$) 중환자실 및 입원기간 단축과 연관이 있었다(498). 비정상적인 수면이 낮은 NIV 실패의 원인으로 느껴지는 환자들에서, 중환자실 입원은 더 길어졌고, 중환자실과 중환자실 병원 사망률은 더 컸다(443). 한 수면의 질 개선 연구에서 사용된 방법은 섬망을 감소시키기는 해도 사망률에는 차이가 없었다(459). 최근에 발생된 TBI를 가진 환자에서 체계화된 수면 패턴이 존재하면 생존율이 향상될 수 있다고 예측 가능하다(479). 많은 연구에서 중환자실 퇴원 후 수면 장애가 지속된다는 것을 발견했지만, 중환자실 수면이 중환자실 퇴원 후 경과에 미치는 영향에 대해 평가한 연구가 문헌에는 없다.

부족한 근거: 현재까지의 연구들로는 중환자의 수면 변화와 섬망 발생, 기계환기 적용기간, 중환자실 재원기간 및 사망률 같은 중요한 치료결과의 관계를 완전히 설명할 수 없다. 또한 수면변화와 이러한 치료 결과 간에 연관성 여부 자체도 확인하기 어렵다. 수면 불량은 면역 시스템, 혈당 조절 및 달리 건강한 사람들의 심리적 건강에도 악영향을 미칠 수 있으므로, 이러한 인자에 대한 임상적 결과와 성인 중환자의 다른 결과에 대해 이해하는 것이 매우 중요하다. 이러한 치료 결과와 연관된 여러 요인들을 통제하면서, 치료 결과 평가와 신뢰적인 중환자실 침상에서의 수면 측정을 병행하는 연구가 필요하다. 또한, 중환자실 수면이 중환자실 퇴원 후 결과에 미치는 영향을 입증하기 위한 연구가 필요하다.

모니터링

질문: 성인 중환자의 수면을 임상적으로 평가하기 위해 생리

학적인 모니터링이 정기적으로 시행되어야 하는가?

권고: 성인 중환자에게 생리학적인 수면 모니터링을 임상목적으로 정기적으로 시행하지 말 것을 권고한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

기타 생리적 모니터링이란 환자가 잠들었는지 깨어 있는지를 결정하기 위해 액트그래피, BIS, 뇌파 검사 및 수면다원검사를 사용하는 것을 말한다. 그러나 검증된 평가도구(예, Richards Campbell Sleep 설문지) 나 비공식적인 주관적인 침상 평가도구를 사용해 환자가 느끼는 수면을 모니터링하는 것은 포함하지 않는다.

문헌적 근거: 수면장애 질문을 위해 선택된 5가지 중요한 치료결과(섬망발생, 기계환기 적용기간, 중환자실 재원기간, 중환자실 사망률 및 환자 만족도)에 대해선 연구된 바가 없다. 다른 치료 결과에 대한 생리학적 수면 모니터링의 역할에 대해서 평가한 관찰 연구들은 있다(Supplemental Table 46, 디지털 콘텐츠 56, <http://links.lww.com/CCM/D814>). 급성 관상동맥 중후군 환자에서 수면장애에 대한 연구에서 주목할 만한 연구는 없었다. 기계 환기를 시행하는 환자들에 대한 소규모 연구에서 움직임(액트그래피로 측정)을 간호사의 수면 및 진정 평가와 비교했을 때(501), 사지 움직임은 신경지표와 상관관계가 있는 것이 밝혀졌다. 비 외상성(479) 및 외상성 뇌병증(480)을 가진 환자의 수면다원검사의 뇌파 기록을 사용한 결과 인식요소(recognized elements)는 좋은 예후와 연관이 있었다. 마지막으로 기계환기를 시행하는 급성 호흡부전 중환자실환자의 기계적 환기 보조 방법을 최적화하기 위해 수면다원검사를 사용할 수 있다는 연구가 있었다(443, 502, 503). 그러나 수면다원검사의 이러한 잠재적인 역할에도 불구하고 중환자실에서의 정기적인 사용은 용이하지 않다.

패널 팀은 대부분의 관련 기법을 실시하는데 필요한 높은 비용 외 질 높은 문헌이 부족하다는 사실에 이 권고안을 택하게 되었다. 앞서 언급되었듯이 생리학적 모니터링과 해석과 관련해서는 상당한 제한점이 있다. 또한, 선택되지 않은 중환자실집단을 대상으로 한 수면 모니터링연구는 없으므로 현재 데이터의 일반화 가능성에 대해선 의문을 제기한다.

정기적인 생리적 수면 모니터링은 권고되지 않지만, 임상 의사는 환자의 수면에 대해 정기적으로 탐색하고 Richards Campbell Sleep 설문지 또는 비공식적 침상 평가방법을 사용해 모니터 해야 한다는 것을 강조한다. Richard-Campbell Sleep 설문지는 성인 중환자가 순간 집중력과 지남력이 있을 경우 자신의 수면에 대한 인식을 평가하기 위해 사용할 수 있는 유효하고 신뢰할 수 있는 도구로 알려졌다(504).

수면장애는 중환자가 경험하는 가장 흔한 스트레스 중 하나로 간주된다(435, 437). 환자의 수면에 대해 묻는 것은 환자와 그 가족을 위한 배려이며, 동시에 중환자실에서 스트레스를 줄이기 위한 첫 증재 절차이기도 하다. 간호사가 관찰한 수면(439, 448, 505, 506)은 수면다원검사 판정과 비교했을 때 총수면시간을 과대 평가했다. 간호사와 환자의 수면의 질에 대한 인식을 비교하면 간호사가 환자의 수면질에 대한 인식을 과대 평가하는 것이 보고되었다(485, 492, 505, 507).

부족한 근거: 중환자의 수면을 가장 잘 측정하는 방법에 대해서는 끊임없이 논쟁이 이어지고 있다(476, 508). 중환자실에서 뇌의 활동을 정기적으로 모니터링 하는 것은 여전히 어려운 과제이다. 수면 모니터링 문제는 뇌의 전기활동(즉, 뇌파) 하나로 수면 단계, 일주기 활동 및 수면장애 호흡을 결정하기에는 불충분하기 때문에 더욱 복잡해질 수 밖에 없다. 중환자실에서 수면 모니터링을 위한 단순하고, 일반화될 수 있는 시스템이 존재하고 이 시스템이 중환자실의 생리적 변화에도 무관하고 중환자실 환경에서 정기적으로 사용할 수 있도록 지속적으로 유지 수 있다면 수면과 중환자실 치료 결과의 관계에 대한 이해를 더 한층 높일 수 있을 것이다. 건강한 사람과는 대조적으로 중환자는 자연적인 수면/기상 상태뿐 아니라 진정 약물 및 섭망으로 인한 불면증 상태 및 뇌파 패턴에 다양성을 갖는다. 진정제로 유도된 수면이 자연 수면과 동일한 회복 효과를 제공하는지 여부는 알려져 있지 않았다. 수면 측정 및 분류에 대한 최선의 방법을 결정하고 개별 요소(수면, 진정제, 질병 유발 뇌병증) 또는 이 요소들의 조합이 어떻게 환자 만족도를 비롯한 환자 결과에 영향을 미치는지 알아내기 위해서는 대규모 연구가 필요하다. 수면다원검사의 비용과 시간이 많이 걸리는 이유가 수면 측정과 수면 결과에 대한 연구를 어렵게 만들고 있다. 제한된 뇌파계측 및 프로세스된 뇌파계측과 같은 측정법은 귀중한 데이터를 제공할 수 있지만, 이러한 방법들을 검증하기 위해서는 수면다원검사와 비교 연구가 필요하다.

수면개선을 위한 비약물 중재

본 세션 질문을 통해 평가된 기계환기 모드에 대한 설명과 문헌을 식별하고 데이터를 요약하는 데 사용된 방법들에 대해선 (Supplemental Digital Content 47, <http://links.lww.com/CCM/D815>)에 수록되었다.

기계환기 모드.

질문: 중환자의 수면을 개선하기 위해 야간에 assist-control mode (vs pressure support mode)가 사용되어야 하는가?

권고: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 야간에 assist-control mode (vs pressure support mode)을 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 이 질문과 관련해서 패널 팀이 대단히 중요 또는 중요하다고 고려되는 많은 치료결과 중 다수는 문헌에서 평가 또는 보고되지 않았다. 3개의 연구의 결과(n=61) (469, 472, 473) 에 의하면 assist-control ventilation (vs pressure support mode)가 수면효율의 증가와 연관이 있었다(MD, 18.33%; 95% CI, 7.89–28.76; 중등도 수준). 두 연구의 결과에서(472, 473) (n=41) assist-control ventilation이 1단계에서의 총수면시간 비율(MD, 0.31%; 95% CI, -5.17 to 5.79; 낮은 수준) 또는 2단계에서의 총수면시간 비율(MD, 5.29%; 95% CI, -4.38 to 14.97; 매우 낮은 수준)의 변화와는 연관이 없었지만 REM 수면 시간이 더 길어진 것과는 연관이 있었다(MD, 2.79%; 95% CI, 0.53–5.05; 낮은 수준). 비록 근거의 질은 낮은 것으로 여기지만, 이 중재법의 잠재적 장점, 낮은 위험도 및 모든 인공 호흡기

에 assist-control ventilation이 있다는 사실을 감안할 때 수면 개선을 위해 야간에 assist-control ventilation을 사용할 것을 조건부로 권고한다. 그러나 assist-control mode에서 기계환기 설정을 최적화하려는 모든 노력에도 불구하고 환자가 부조화 상태가 지속되면, 임상 의사는 pressure control mode로 돌아갈 것인지 아니면 진정요법(propofol 및 benzodiazepine이 환자의 수면질과 동시성에 미치는 해로운 영향을 고려하면서)을 실시할 것인지를 사례별로 결정해야 한다.

질문: 중환자의 수면을 개선하기 위해 야간에 기계환기의 adaptive mode(vs pressure support mode)를 사용해야 하는가?

권고: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 야간 기계환기의 adaptive mode(vs pressure support mode) 사용에 대해선 권고를 제안하지 않는다(권고 사항 없음, 매우 낮은 수준의 근거)

문헌적 근거: 5개의 소규모, 무작위배정 교차 연구에서 주로 성인 중환자를 대상으로 pressure support 모드와 adaptive mode 모드를 비교하면서 치료결과를 평가했지만(패널 팀이 중요하다고 여기는 결과들), 결정적으로 영향을 받는 결과는 없었다. 조사된 adaptive mode는 다음과 같다: automatically adjusted pressure support (473), proportional assist ventilation (462), proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors (468, 471) 및 neutrally adjusted ventilator assist (465). 일부 중환자실에는 adaptive mode를 사용할 수 있는 기계환기 또는 훈련된 의료인이 없을 수도 있기 때문에 타당성 면에서도 문제가 있을 수 있다. 이러한 이슈와 관련 연구의 규모가 작고, 단일기관이다 보니 다른 기관에서의 타당성/유용성도 또한 우려되는 부분이 있다. 그래서 패널 팀은 야간 adaptive ventilation 환기 사용을 권고할 수 없다.

비침습적 기계환기-전용 호흡기.

질문: 비침습적 기계환기가 필요한 중환자의 수면을 개선하기 위해 비침습적 기계환기 전용 호흡기(비침습적 기계환기 기능이 있는 표준 중환자실 기계환기 대비)을 사용해야 하는가?

권고: 비침습적 기계환기가 요구되는 중환자의 수면을 개선하기 위해서 비침습적 기계환기 전용 호흡기 또는 표준 중환자실 기계환기를 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 이 질문에 대해서는 작은 규모의 무작위 연구 하나뿐이었다(454). 비침습적 기계환기 전용 호흡기와 표준 중환자실 기계환기 사용을 비교했을 때, 수면효율; 1단계, 2단계, 3/4단계 또는 REM 수면 시간 비율 또는 수면 분절 지수 면에서 차이가 없었다, 비침습적 기계환기를 사용 안 한 기간과 비교했을 때, 비침습적 기계환기 중 수면에서 수면 분절 지수는 감소하고 REM 및 3/4 단계 수면은 증가했다. 이러한 결과를 토대로, 급성과탄산호흡부전 환자는 비침습적 기계환기를 사용 안 할 때와 비교하여 수면의 질이 향상되었지만, 비침습적 기계환기가 필요한 중환자실환자에게는 타당성과 편의성에 따라 두 가지 인공 호흡기 중 하나를 사용할 것을 권고한다.

부족한 근거: assist-control mode 와 adaptive mode를 이용하여 보조된 호흡과 제어된 호흡을 유발하여 그에 따른 수면을

비교한 연구는 아직 발표되지 않았다. 수면다원검사를 이용하여 다양한 모드에서의 수면을 측정한 연구들이 있지만, 그 중 환자들이 자각한 자신들의 수면을 평가한 연구는 없다.

아로마 테라피/지압/음악

질문: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 야간에 아로마 테라피, 지압 또는 음악이 사용되어야 하는가?

권고: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 야간에 아로마 테라피, 지압 또는 음악을 사용하지 말 것을 제안한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거 [아로마 테라피 및 지압], 매우 낮은 수준의 근거[음악]).

문헌적 근거: 두 개의 소규모, 비맹검 연구(509, 510) 에서 의식이 있고 의사소통이 가능한 중환자실환자의 환자에서 수면을 개선하기 위해 아로마 테라피의 사용을 평가했다. 유해사례는 보고되지 않았지만, 통합분석 결과로 보면 환자 자가 보고된 수면의 질에 아무 영향을 미치지 못했으며(MD, 0.02 점, 95% CI, -0.36-0.41, 낮은 수준), 근거의 수준도 전반적으로 낮았다. 비록 저비용으로 행할 수 있는 중재이면서 일반적으로 안전하지만, 중환자실 집단에게 잠재적인 호흡 자극제 사용에 대한 약간의 우려와 수면에 대한 입증된 장점이 부족한 점에 미루어 중환자실에서의 아로마 테라피 사용은 권고하지 않는다.

규모 작은 한 대규모 무작위 연구(n=85) (511)는 중증도가 낮은 중환자실 환자에서 지압요법을 평가했다. 지압 훈련과정을 이수한 한 연구원은 오후 7~10시에서 6개의 경혈 자리에 각각 3분 동안 지압을 했을 때, 지압은 활동성으로 평가한 수면시간 증가(MD, 0.5hr; 95% CI, 0.09-0.91; 낮은 수준) 그리고 간호사가 평가한 수면시간 증가(MD, 1.1hr; 95% CI, 0.39-1.81; 낮은 수준) 및 Stanford Sleepiness Scale로 측정된 주간 졸음증 감소(MD, 0.4 points; 95% CI, 0.66-0.14; 낮은 수준)와 연관이 있었다. 단일기관 연구에 따른 높은 비뿔림의 위험성, 작은 샘플 사이즈, 임상적 지압훈련비 그리고 많은 기관에서 사용하는 요법은 아니라는 점에 근거하여 성인 중환자에서 수면 개선을 위한 지압사용은 권고하지 않는다. 그러나 숙련된 인력과 전문성을 갖춘 기관의 경우, 특히 환자가 요청할 경우 합리적인 중재법이 될 수 있다.

작은 규모의 한 대규모 무작위 연구(n=28) (512)에서는 피아노 연주(45분간 지속되고 진정효과가 있는 4곡)가 성인 중환자의 수면결과(야간시간 중 첫 2시간)에 미치는 효과를 평가했다. 음악은 수면질(Verran and Snyder-Halpern Sleep 척도로 평가) (MD, 48 points; 95% CI, 34.5-130.5; 매우 낮은 수준) 및 수면효율(수면 다원검사 평가) (MD, 2.3%; 95% CI, 27.3-32.0; 매우 낮은 수준)을 개선하는 효과를 보였다. 하지만 효과는 적은 편이다. 근거수준도 낮고 (비 맹검, 주변소음 제어 안됨) 및 이 중재법을 실시하기 위해 필요한 자원을 고려해, 성인 중환자의 수면개선을 위한 음악요법 사용은 권고하지 않는다. 음악은 중환자실에서 통증 및 불안을 감소(통증 섹션 참조)시키는 역할을 한다(133). 환자나 가족이 원하면 고려해 볼 수 있는 중재법이다.

소음 및 조명 차감

질문: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 야간에는 소음과 조명 차감 전략(이러한 전략 무사용 대비)이 사용되어야 하는가?

권고: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 소음, 조명 차감 전략을 사용할 것을 권고한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 두 건의 대규모 무작위 연구(458, 513) 및 2개의 관찰연구(514, 515)는 눈가리개 사용 여부에 관계없이 귀마개를 통해 야간의 중환자실소음과 조명을 감소시키는 전략을 평가했다. 심장 수술 후 중환자실에서 첫 밤을 지내는 동안 귀마개와 눈가리개(대조군 대비) 사용은 수술 전 수면질을 유지하게 하였다(513). 성인 중환자에게 귀마개를 적용하였더니(무사용 대비) 환자의 자가보고 수면 질이 향상했고 섬망은 감소했다(458). 2개의 중환자실관찰 연구(n=164)의 통합분석 결과에 따르면, 귀마개의 적용(무사용 대비)은 4시간 이상의 수면을 취하는 비율이 증가하는 것과 연관이 있었다(RR, 1.2; 95% CI, 0.64-2.24; 낮은 수준) (513, 515). 비 맹검 연구이며, 환자집단의 중증도가 심하지 않았고, 일부 환자는 귀마개를 계속 끼고 있지 못하였기에 근거의 전반적 수준은 낮다. 눈가리개 여부와 상관없이 귀마개는 모든 중환자실에서 수면질을 개선하고 섬망을 줄이기 위해 적용 할 수 있는 저렴한 비용의 중재법이라는 것을 나타낸다. 일반 환자가 쉽게 잠들지 못하면 혹시 이 중재법이 필요한지 물어야 하고, 귀마개는 항상 아침에 제거해야 한다.

부족한 근거: 중환자실에서의 수면 개선을 목적으로 하는 비 약물적 전략은 중증도가 높은 중환자실환자를 포함한 대규모 무작위 연구에서 평가되어야 하며, 이러한 중재가 수면 질에 미치는 효과를 엄격하게 평가해야 한다. 또한 중재결과로 중환자실에서 가장 많은 혜택을 받을 수 있는 환자그룹에 대해서도 자세히 설명되어야 한다.

수면개선을 위한 약물중재

중환자실에서 자연스런 수면을 촉진시키는 어려움 때문에, 환자와 그 가족은 수면유도 약물을 요구할 수 있다. 의료진은 수면을 촉진시키고자 하는 환자나 가족의 요구를 고려해야 하지만, 이러한 요구는 때때로 중환자의 안전성과 효능에 대해 제대로 테스트되지 않은 약물투여로 이어질 수 있고, 결과적으로 실제로 수면을 촉진하기보다는 다약제와 섬망의 위험을 증가시킬 수도 있다. 약물적 중재법은 약물 유형/분류에 의해 고려되었고, 패널 팀은 수면촉진 효과에 대해서만 검토하였다.

질문: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 수면유도 약물(즉, melatonin, dexmedetomidine 또는 propofol)이 사용되어야 하는가?

Melatonin.

권고: 성인 중환자의 수면개선을 위한 방법으로 melatonin 사용과 관련해서는 권고할 사항이 없다(권고 없음, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: melatonin의 야간 투약을 평가한 3개의 소규모, 위약대조, 무작위 연구(n=60)가 검토되었다. 첫 번째 연

구에서 만성 호흡부전을 가진 12명의 중환자실에서 야간에 melatonin 10mg을 투여했지만(위약 대비) 수면의 질과 양(BIS로 평가) 모두에서 유의하지 않은 개선이 있었을 뿐이다(516). 유사한 16명의 환자집단에게 야간 melatonin 3mg(또는 위약)을 투여하고 액티그래피를 이용해 수면을 평가한 두 번째 대규모 무작위 연구도 유사한 결론에 도달했다(517). 세 번째 연구에서, 만성 호흡부전으로 중환자실에 입원한 32명의 환자에게 melatonin 3mg(또는 위약)을 투여하여 비교했는데, 병상 간호사가 평가한 "관찰된 야간수면" 지속기간에 눈에 띄는 차이가 없었다(518). 수면다원검사가 아닌 BIS, 액티그래피 또는 주관적인 간호 척도를 사용하여 중환자실의 수면을 평가하는 단계는 이전 지침서에서 강조되었다.

미국에서 melatonin의 제조는 식약청의 규제를 받지 않는다; 제품의 품질과 일관성에 대한 우려로 인해 많은 병원들이 그들 의약품목록에 이 약물을 등록하지 않았다(519). 그러나, melatonin은 비교적 적은 부작용(예, 경미한 진정 및 두통)과 관련이 있으며 저렴하다. 패널 팀은 장점과 단점이 균형을 이루고 있고, 질 높은 문헌이 부족하기 때문에 어떤 권고도 하지 않기로 결정했다.

FDA가 승인한 melatonin 수용체 작용제인 ramelteon을 노인의 섬망 예방 약물로 평가한 연구가 있었지만 이 분석에는 포함되지 않았다(520). 그 연구에서 소수의 환자들 모두 심한 중환자였지만, 주관적인 수면의 질에는 주목할 만한 향상은 없었다. melatonin과 유사하게, 이 약물에도 유해사례는 거의 없지만, 수면 촉진효과는 입증되지 않았으며, 가격도 melatonin보다 높다. 이 분석에 포함되지 않은 최근의 단일 센터, 이중 맹검, 위약 대조 대규모 무작위 연구에서, 섬망이 없는 성인 중환자에게 매일 밤 8시에 8mg의 ramelteon을 투여한 결과, 섬망이 감소했다는 보고가 있었다(521).

Dexmedetomidine.

권고: 수면개선을 위한 방법으로 야간 dexmedetomidine 사용과 관련해서는 권고하지 않는다(권고 없음, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 2건의 무작위 연구(n=74)는 dexmedetomidine이 진정요법을 필요로 하는 기계환기 의존 중환자(470) 및 진정제의 지속 정주가 필요치 않는 기계환기 의존 중환자에서 미치는 효과를 평가했다(521). 두 연구에서 dexmedetomidine은 2단계 수면을 증가시키고(MD, 47.85% min; 95% CI, 24.05–71.64; 중등도 수준), 1단계 수면은 감소시켰다(MD, -30.37%; 95% CI, -50.01 to -10.73; 중등도 수준). 각각의 결과를 패널 팀은 바람직한 결과로 간주했다(470, 521). 그러나 어느 연구에서도, 수면 분절이 감소하거나, 회복수면 단계로서 질병을 회복하는데 잠재적으로 가장 중요한 깊은 수면이나 렘 수면은 증가하지 않았다. 이 분석에 포함되지 않은 세 번째 관찰연구에서는 dexmedetomidine을 기계환기 의존 중환자에게 야간에 투여했을 때, 결과를 수면구조와 관련시켜 입증하면서 보존된 주간-야간 사이클링을 보고했다(522). 근거 프로파일에는 포함되지 않았지만 최근 발표된 이중 맹검, 위약 대조 대규모 무작위 연구에서는 100명의 섬망이 없는 중환자에게 저 용량

dexmedetomidine을 투여했는데, 실험, 위약그룹 간 Leeds Sleep Evaluation 설문지 점수에서 유의한 차이가 없었다(370).

수면촉진만을 목적으로 한다면 야간 사용을 조건부로 권고할 수도 있었지만, 높은 비용, 혈액학적 부작용 및 기존 연구의 일반화 가능성을 포함한 임상적 우려가 있어 권고되지 않았다. 진정제 정주가 혈액학적으로 안정적이면, 중환자에게 야간 dexmedetomidine 사용은 수면구조를 향상시킬 수 있는 가능성에 비추어 볼 때 합리적인 선택일 수 있다(523). 중환자를 위한 진정제 선택에 대한 좀 더 자세한 평가는 진정제 섹션을 참조하기 바란다.

Propofol.

권고: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 propofol을 사용하지 않을 것을 권고한다(조건부 권고, 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 두 건의 대규모 무작위 연구는 propofol을 benzodiazepine과 비교했고(454, 524), 한 연구는 propofol을 위약과 비교하였다(525). 위약과 비교했을 때 주목할 만한 수면 개선은 일어나지 않았다. 또한 propofol은 REM 억제, 혈액학적 부작용 및 호흡 억제와 연관이 있기에 때로는 기계적 환기가 필요하다. 중환자의 수면을 개선할 목적만으로는 propofol을 사용하지 말 것을 권고하지만, 그렇다고 절차적 또는 지속적인 진정이 필요한 환자에게 사용되는 것까지 포함시키지 않는다.

중환자의 수면을 개선하기 위한 목적으로 투여되는 다른 약물에는 삼환계 항우울제, 비정형 항정신병제 및 benzodiazepine 및 benzodiazepine 수용체 작용제와 같은 수면제가 포함된다. 현재 중환자의 수면을 촉진시키는 데 도움이 되는 약물을 권고하기에는 정보가 충분하지 않다. 비록 부작용에 대해선 잘 설명되어 있지만, 수면촉진 측면에서의 장점은 알려져 있지 않다.

부족한 근거: 중환자의 수면 촉진만을 목적으로 야간에 투여되는 약물에 대해 대규모 샘플로 통제된 디자인으로 시행한 연구는 부족하다. 특히 삼환계 항우울제나 비정형 항정신병제와 같이 수면촉진을 위해 흔히 사용되는 약물의 경우, 섬망을 촉발시킬 가능성이 낮고, 혈액학적 및 호흡 억제작용이 적고 또한 별도의 진정효과가 있기 때문에 수면촉진이 가능할 수 있다. 그러나 이러한 약물은 환자집단에서 효능을 평가하기 위해 엄격하게 연구하여, 과연 유익성이 잠재적인 유해성을 능가할 수 있는지 결정해야 한다.

수면 촉진 프로토콜

질문: 성인 중환자의 수면을 개선하기 위해 수면-촉진 프로토콜이 사용되어야 하는가?

권고: 성인 중환자의 수면촉진을 위해 다중요소 프로토콜을 사용할 것을 제안한다(조건부 권고, 매우 낮은 수준의 근거).

문헌적 근거: 프로토콜은 여러 중재방법을 하나의 임상진료 지침서로 통합할 수 있는 일반적인 방법인데(526), 중환자의 수면개선을 위해 아래 명시된 것도 프로토콜에 속한다. 이 세션에 적절한 수면촉진 프로토콜은 아래에서 설명대로 구성

요소에 따라 다양해질 수 있다(459, 527-529). 모든 프로토콜에는 환자가 사용할 수 있고 원하면 중단 할 수 있는 귀마개와 눈가리개를 제공하며, 이 중 두 개의 프로토콜은 편안한 음악도 포함 하고 있다(459, 526). 이렇게 복잡하게 여러 중재법을 병용하는 두 개의 프로토콜 중에서, 하나는 수면패턴을 바꾸고 그리고/또는 섬망을 촉발시키는 것으로 알려진 진정제 사용을 제지하는 약물적 지침을 명시하고, 5 개월의 기간에 걸쳐 단계별로 시행할 수 있는 중재법을 소개했다(459). 모든 연구에서 프로토콜은 모든 중환자실환자에게 적용되었으며, 불량한 수면 상태를 갖은 것으로 알려진 환자를 하위그룹으로 조사하지 않았다.

조사된 주요 치료결과는 수면단계, 수면기간, 수면분절, 일주기 리듬, 섬망, 기계환기 적용기간, 사망률, 재원기간(중환자실 및 병원) 및 환자 경험이었다. 현재 발표된 데이터에는 상기 질문과 관련된 치료결과를 보고한 연구가 4개가 있는데 하나는 대규모 무작위 연구(527) 이고 3개는 관찰연구이다(459, 528, 529) (Supplemental Table 48 디지털 콘텐츠 58, <http://links.lww.com/CCM/D816>). 심장 절개 수술환자를 대상으로 한 소규모 대규모 무작위 연구에서, 귀마개, 눈가리개 및 편안한 음악이 자가보고 된 수면의 질을 개선했다(528). 3개의 관찰 전, 후 연구 중에서, 하나는 혼합된 중환자실집단에서 수면개선이 나타났으나(529), 다른 두 개의 연구에서는 수면개선이 없었다(459, 528). 세 연구의 통합분석에서 수면촉진 프로토콜 사용은 섬망 유병률을 전반적으로 감소시켰다 (RR, 0.62, 95 % CI, 0.42-0.91, 매우 낮은 수준). 한 연구는 Hu 등(527)에서 사용된 중재방법과 유사하게 귀마개, 눈가리개 및 음악을 사용한 반면, 다른 두 개의 연구는 좀 더 복잡한 프로토콜을 사용했는데, 상기 중재법 외에도 환경적 변화 또는 케어 클러스터링이라 불리는 중재로서 밤사이 방해와 이른 아침의 움직임 최소화 하는 것을 목적으로 했다(459, 529). 한 연구는 특히 약물학적 지침서를 사용했는데, 섬망이 없는 환자에게 zolpidem을 투여하고, 섬망이 있는 환자에게 haloperidol 또는 비정형 항정신병 약물을 투여했다(459). 치료경과에 대한 약물의 영향을 최소화하기 위해, Patel 등(529)은 등록 전 24시간 동안 진정제를 복용한 환자들은 제외시켰다. 하지만 어떤 중재 또는 중재 병용이 수면개선 및 섬망 감소에 효과적인지는 전술된 연구들에서 식별될 수 없다. 혼재된 위험, 부정확성 및 잠재적 비뚤림의 위험성 때문에 전반적인 근거의 질이 낮거나 매우 낮다. 패널 팀은 잠재적인 장점(예, 섬망감소) 및 최소한으로 예상되는 유해성에 근거하여 조건부 권고를 한다. 그러나 패널 팀은 다각적인 임상진료 프로토콜을 시행하고 유지하려면 자원이 집중적으로 필요하다는 것도 인지했다(530).

부족한 근거: 향후 연구는 수면개선과 섬망 감소에 어떤 중재 또는 병용중재가 효과적인지에 대해 조사해야 한다. 검토한 연구들에서 섬망의 감소에 대한 효과는 있지만, 수면질에 대한 효과는 미흡하였다는 사실에 주목하여, 위에서 권고 한 바와 같이, 성인 중환자의 수면 평가에 대한 더 많은 연구가 필요함을 강조한다. 실증된 진료지침을 실천하는 과학에 관련된 출판물은 수천 건이 되지만, 성인 중환자의 수면 개선에 대해

서는 비교적 적다. 이 주제에 대해선 추가 조사를 할 필요가 있다. 검토된 연구에서 사망률, 중환자실 입실기간 및 기계환기 적용기간이 보고되었지만 수치가 너무 작아 결론을 이끌어 낼 수 없었다. 이러한 치료결과 외에도 환자의 경험과 환자중심의 중장기 결과(수면의 질, 심리적 건강 및 자율적 생활과 같은 삶의 질 결정요인)는 아직 연구되지 않고 있다.

수면에 대한 결론 현재까지의 연구는 지속적으로 환자 및 중환자실 요인으로 인해 중환자의 수면은 불량하다고 주장해 왔다. 이 집단에서 수면개선의 중요성은 대규모 무작위 연구에 의해 입증되지는 않았지만 직관적으로 알 수 있으며, 적어도 치료결과 중에서 중환자 실 삶의 질을 향상시키는 중요한 안위 척도(comport measure)로 간주될 수 있다. 단지 소수의 중재 연구만이 발표된 가운데, 현재까지의 데이터는 수면개선을 위해선 비약물적 요법을 우선으로 하는 다각적인 프로토콜 접근이 환자에게 더 양호한 야간 수면을 할 수 있는 기회를 제공할 수도 있다고 한다. 향후 연구에서는 수면 측정방법을 개선하고, 환자 중심의 결과를 목표로 한 중재법을 시행하는 것에 집중할 필요가 있다. 수면 습관은 건강한 사람이라도 개인에 따라 매우 다양하다; 그러므로 보다 개별화 된 접근이 고려해야 한다.

요약

이 지침서를 작성한 저자들은 공식 및 비공식 공동 연구자들의 지원을 받기도 하면서 수 천 시간을 투자해 마침내 3.5년 만에 이 지침서를 발간하게 되었다. Society of Critical Care Medicine로부터 인정받은 전문가로서, 우리는 우리가 택할 수 있었던 가장 엄격하고, 투명한 프로세스를 통해 성인 중환자 치료를 위해 임상 의사가 필요로 하는 최신 정보를 제공하는데 목적을 두었다(531, 532). 이러한 프로세스가 반드시 정보 제공자와 사용자 간의 수용성을 이끌어내는 것이 아니기에(533), 우리는 환자 중심의 통증, 진정, 섬망, 부동 및 수면장애의 임상 관련 질문들을 풀어나갈 수 있는 방도를 세웠다. 세계 대륙에서 많은 전문직을 대표하는 우리가(534) 갖춘 다양성을 기반으로(약물 중재 관점에서) 지리적으로나 근무하는 병원의 조직문화에 따라 상이한 임상적 접근 및 치료 관행에 대해 활발한 논의를 하게 되었다. 오직 영어로 된 출판물로 제한하여 검토한 것이 아니기 때문에, 우리의 권고를 뒷받침하는 근거는 전 세계의 문헌으로부터 수집된 것이다.

권고에 대한 문헌적 근거가 확정되기까지는, 열띤 논쟁과 토론이 있었고, 최종적으로는 모든 패널멤버와 방법론적 전문가들이 제시한 병상에서의 치료경험 및 환자에게 최선일 수 있는 관점이 우선시 되었다. 지난 2013년 버전(재활/운동 및 수면) 이후 본 지침서 추가 된 섹션에서(1), 비교적 새로운 중환자 치료 연구영역에 대한 개념적 정의를 명확하게 기술하고자 했다. 또한 접근성을 높여, 중환자 치료 임상 의사들이 복잡한 환자관리를 추론할 때 이들을 쉽게 활용할 수 있도록 만들고자 했다. 우리는 섬망 환자에게 항정신병 약물을 투여하는 것과 같은 진부한 진료행위에 대해선 이의를 제기했다. 2013년

버전과 비교하여, 본 지침서에서는 확대된 중재법을 제안하기 위해 임상사들을 초대했는데(1); 하나의 예는 중환자실환자를 위한 다각적인 약물 및 비약물 통증보조 요법에 대해 고찰한 것이다. 문헌적 근거가 불충분하거나, 좁은 범위의 집단 또는 특정 중재(예, 시술 시 통증조절을 위한)로 제한된 경우 그리고 제기한 질문과 관련된 내용이 완전히 부재하는 경우, 임상사에게 어디에 불확실성이 존재하는지 알려주는 "부족한 근거"를 지침서에 포함하였고 충분한 정보를 제공하였다. 아울러 연구자들이 이러한 간극에 관심을 가질 수 있기를 기대한다.

본 지침서에는 제한점이 있기에 염두에 두고 있다. 많은 환자가 참여하는 무작위 연구에 대한 "좋은 근거" 찾을 때 주의 사항이 있다; 진료 오차(practice misalignment) (535) 및 진단 교란요인 (diagnostic confounders) (312) 는 가능한 한 고려되었다. 하지만 근거에 영향을 줄 가능성이 있는 "알려지지 않은" 요인이 존재할 수도 있다. 한 가지 예는 중환자 연구에서 노쇠(536) 에 대한 최근 총화를 소개한 것인데, 우리의 권고를 정당화 할 수 있는 많은 문헌에서 이 동반질환이 고려되지 않았기 때문에 우리도 고려할 수 없었다. 다른 하나는 모든 환자가 중환자실에 입원했지만, 중환자실 입원이유 및 질병의 중증도는 상당히 다양하기 때문에 개별적인 환자의 임상적 고찰에 따라 권고를 조정할 필요가 있다. 연구 과정과 결론에 따른 일정 수준의 불확실성이 임상진료에도 내재되어 있다(537). 우리의 의사 결정과 거듭되는 이노베이션을 투명하고 접근성 있게 하기 위해 탐구하다 보니, 방법론에 대해서는 본 지침서와 별도로 준비하도록 동기부여가 되었다(13).

마지막으로, 이와 같은 지침서를 개발했지만 사용에 대해선 확신할 수 없다(538). 통증조절과 진정효과를 위한 성과목표 달성과 관련해 실시된 일부 교육 프로그램과 피드백을 전향적으로 조사했을 때 실망스럽게도 효과적이지 않았다(3, 4). 우리는 본 지침서의 주제와 적절하면서도 다양한 보급 방법과 시도의 유효성과 제한점을 별도의 간행물에서 서술하여, 본 지침서에서 계속 진전될 교육 프로그래밍 및 품질향상 시도에 대해 알리는 도구로 남기고자 한다(2). 본 지침서는 우리가 수집한 정보와 그 정보 활용에 따른 격차를 해소하는 것 외에도 통증, 초조감, 섬망, 조기 운동 및 수면과 관련해 치료의 질을 구현하고자 하는 임상사, 이해관계자 및 의사 결정자에게 실질적인 지원을 제공하고, 우수한 의료 서비스를 확보, 제공하는데 있어 유용성이 알려진 중재법 사용을 장려할 수 있다고 믿는다.

ACKNOWLEDGMENTS

본 지침서에 직, 간접적으로 공헌해주신 많은 분들에 대해 알려드린다. Margaret McIvor, 추후 발생한 질병으로 인해 공헌이 중단된 중환자실 생존자; 학생, 피교육자 및 동료 (Julie C. Reid, PT, MSc; Anastasia Newman, PT, MSc; David J. Gagnon, PharmD; Lauren E. Payne, PharmD; Nicole Kovacic, PharmD; Kimia Honarmand, MD, MSc; Jamie Le, MD; Sindu

Mohan, MD; Peter J. Hurh, MD; Justin D. Dumont, DO, MS; M. Farhan Nasser, MD; Venkat R. Venna, MD; Aparna Nallagangula, MBBS; Kimberly J. Terry, PharmD; 그리고 Jeremy R. DeGrado, PharmD)는 초록 및 논문전체 선별을 도와주었고, 몇몇 저자가 감독했음; 권고에 등급책정, 지침서 개발 및 평가 그룹 멤버 (Fayez Alshamsi, MD)는 데이터분석에 도움을 주었고; Charlie Kishman, MSL, 2013년 PAD 지침서에 대한 공헌에 이어 문헌 검색을 시작했음; Matt Duprey, PharmD, 2017년 Hawaii 미팅에서 소중한 지원 제공했음; Lori Harmon 및 Sylvia Quintanilla는 연구 방향과 조직적 인프라를 제공했음; 그리고 Deb McBride는 카피라이트 및 최종본을 편집했음. 패널 공동저자들은 그들의 동료, 가족 및 친구들의 명시적, 비명시적 지원 없이는 참여할 수 없었을 것이다. 통증, 초조/진정, 섬망, 부동(재활/운동) 및 수면(장애)을 새롭게 망라 하기 위해 헌신할 수 있었던 것은 개인적 및 직업적 성공을 위한 가용시간을 반납했을 때 가능했다. 다른 책임을 기꺼이 떠맡아 주어 본 지침서가 완성될 수 있도록 간접적으로 도와준 모든 사람들에 대해 알리고 싶다. 마지막으로, 우리의 노력에 영감을 불어 넣고, 이번 학술적 노력을 실천할 수 있도록 독려했으며 또는 도전에는 대처할 수 있도록 도와준 모든 환자, 교사 및 동료에게 감사 드린다.

Society of Critical Care Medicine의 ICU Liberation initiative은 통증, 초조, 섬망 및 부동의 예방 및 관리와 관련된 자원 및 시행 도구를 전적으로 제공했다. 더 상세한 정보를 위해선 ICU Liberation Campaign 웹사이트를 참조 바람(<http://www.iculiberation.org/About/Pages/default.aspx>).

참고문헌

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al.: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263-306
2. Balas MC, Weinhouse, GL, Denehy L, et al.: Interpreting and implementing the 2018 Pain, Agitation (Sedation), Delirium, Immobility, and Sleep (Disruption) (PADIS) Clinical Practice Guideline. *Crit Care Med* 2018 (in press)
3. Walsh TS, Kydonaki K, Antonelli J, et al.: Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: a cluster randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4:807-817
4. Khan BA, Fadel WF, Tricker JL, et al.: Effectiveness of implementing a wake up and breathe program on sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2014; 42:e791-5
5. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, et al.: Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010; 111:451-463
6. Kamdar BB, Yang J, King LM, et al.: Developing, implementing, and evaluating a multifaceted quality improvement intervention to promote sleep in an ICU. *Am J Med Qual* 2014; 29:546-554
7. Balas MC, Burke WJ, Gannon D, et al.: Implementing the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle into everyday care: opportunities, challenges, and lessons learned for implementing the ICU Pain, Agitation, and Delirium Guidelines. *Crit Care Med* 2013; 41:S116-27
8. Hoyer EH, Friedman M, Lavezza A, et al.: Promoting mobility and reducing length of stay in hospitalized general medicine patients: A quality-improvement project. *J Hosp Med* 2016; 11:341-347
9. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW: Improving hospital survival and

- reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med* 2017; 45:171–178
10. Selva A, Sanabria AJ, Pequeño S, et al.: Incorporating patients' views in guideline development: a systematic review of guidance documents. *J Clin Epidemiol* 2017; 88:102–112
 11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
 12. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al.: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353:i2089
 13. Devlin JW, Skrobik Y, Rochweg B, et al: Methodological innovation in creating clinical practice guidelines: insights from the 2018 SCCM Pain, Agitation (Sedation), Delirium, Immobility and Sleep (Disruption) Guideline Effort. *Crit Care Med (in press)*
 14. Joint Commission: New and revised standards related to pain assessment and management. https://www.jointcommission.org/assets/1/18/Joint_Commission_Enhances_Pain_Assessment_and_Management_Requirements_for_Accredited_Hospitals1.PDF (assessed January 5 2018)
 15. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al.: A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007; 107:858–860
 16. Puntillo KA, Max A, Timsit J-F, et al.: Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:39–47
 17. Loeser JD, Treede R-D: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137:473–477
 18. Pain: clinical manual for nursing practice Pain: clinical manual for nursing practice Margo McCaffery Alexander Beebe Mosby Yearbook UK £17.25 0 7234 1992 2. *Nurs Stand* 1994; 9:55
 19. Merskey H, Bogduk N, International Association for the Study of Pain., et al.: Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
 20. Vervest AC, Schimmel GH: Taxonomy of pain of the IASP. *Pain* 1988; 34:318–321
 21. de Jong A, Molinari N, de Lattre S, et al.: Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care* 2013; 17:R74
 22. Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, et al.: The impact of pain assessment on critically ill patients' outcomes: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015; 2015:503830
 23. Puntillo KA, Naidu R: Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: two clinical conundra. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:506–512
 24. Macintyre PE, Huxtable CA, Flint SLP, et al.: Costs and consequences: a review of discharge opioid prescribing for ongoing management of acute pain. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42:558–574
 25. Yi P, Pryzbylkowski P: Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med* 2015; 16 Suppl 1:S32–6
 26. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, et al.: Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: a multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8:105–117
 27. Puntillo K, Weiss SJ: Pain: its mediators and associated morbidity in critically ill cardiovascular surgical patients. *Nurs Res* 1994; 43:31–36
 28. Al Sutari MM, Abdalrahim MS, Hamdan-Mansour AM, et al.: Pain among mechanically ventilated patients in critical care units. *J Res Med Sci* 2014; 19:726–732
 29. Navarro-García MA, Marín-Fernández B, de Carlos-Alegre V, et al.: Preoperative mood disorders in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and postoperative morbidity in the intensive care unit. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2011; 64:1005–1010
 30. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al.: Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. *Crit Care Med* 1996; 24:1953
 31. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al.: Detecting pain in traumatic brain injured patients exposed to common procedures in the ICU: Typical or atypical behaviors. *Clin J Pain* 2014; 30:960–969
 32. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, et al.: Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. *Crit Care Med* 2004; 32:421–427
 33. Faigles B, Howie-Esquivel J, Miaskowski C, et al.: Predictors and use of nonpharmacologic interventions for procedural pain associated with turning among hospitalized adults. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:85–93
 34. Stotts NA, Puntillo K, Bonham Morris A, et al.: Wound care pain in hospitalized adult patients. *Heart Lung* 2004; 33:321–332
 35. Stotts NA, Puntillo K, Stanik-Hutt J, et al.: Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults? [Internet]. *Acute Pain* 2007; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1366007107001258>
 36. Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, et al.: Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001; 10:252–259
 37. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, et al.: Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: a descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:20–27
 38. Puntillo K, Gélinas C, Chanques G: Next steps in ICU pain research [Internet]. *Intensive Care Med* 2017; 43(9):1386–88
 39. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, et al.: The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010; 151:711–721
 40. Gélinas C: Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:298–303
 41. Rahu MA, Grap MJ, Ferguson P, et al.: Validity and sensitivity of 6 pain scales in critically ill, intubated adults. *Am J Crit Care* 2015; 24:514–523
 42. Karahan A, Ersayın A, Yıldırım F, et al.: Comparison of three rating scales for assessing pain intensity in an intensive care unit. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 20:050–055
 43. Gélinas C: The Faces Pain Thermometer: a new tool for critically ill adults. *Perspect Infirm* 2007; 4:12–20
 44. Gélinas C, Klein K, Naidech A, et al.: Pain, sedation, and delirium management in the neurocritically ill: Lessons learned from recent research. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:236–243
 45. Terai T, Yukioka H, Asada A: Pain evaluation in the intensive care unit: observer-reported faces scale compared with self-reported visual analog scale. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:147–151
 46. Rahu MA, Grap MJ, Cohn JF, et al.: Facial expression as an indicator of pain in critically ill intubated adults during endotracheal suctioning. *Am J Crit Care* 2013; 22:412–422
 47. Paulson-Conger M, Leske J, Maidl C, et al.: Comparison of two pain assessment tools in nonverbal critical care patients. *Pain Manag Nurs* 2011; 12:218–224
 48. Gélinas C, Puntillo KA, Levin P, et al.: The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: a validation study in 28 countries. *Pain* 2017; 158:811–821
 49. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, et al.: Patients and ICU nurses' perspectives of non-pharmacological interventions for pain management. *Nurs Crit Care* 2013; 18:307–318
 50. Dehghani H, Tavangar H, Ghandehari A: Validity and reliability of behavioral pain scale in patients with low level of consciousness due to head trauma hospitalized in intensive care unit. *Arch Trauma Res* 2014; 3:e18608
 51. Yu A, Teitelbaum J, Scott J, et al.: Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: a multi-institutional study. *Crit Care Med* 2013; 41:2002–2007
 52. Echegaray-Benites C, Kapoustina O, Gélinas C: Validation of the use of the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) with brain surgery patients in the neurosurgical intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2014; 30:257–265
 53. Joffe AM, McNulty B, Boitor M, et al.: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in brain-injured critically ill adults. *J Crit Care* 2016; 36:76–80
 54. Lee J, Jung J, Noh JS, et al.: Perioperative psycho-educational intervention can reduce postoperative delirium in patients after cardiac

- surgery: a pilot study. *Int J Psychiatry Med* 2013; 45:143–158
55. Li Q, Wan X, Gu C, et al.: Pain assessment using the critical-care pain observation tool in Chinese critically ill ventilated adults. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48:975–982
 56. Kwak E-M, Oh H: [Validation of a Korean translated version of the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) for ICU patients]. *J Korean Acad Nurs* 2012; 42:76–84
 57. Vázquez M, Pardavila M-I, Lucia M, et al.: Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care* 2011; 16:178–185
 58. Nürnberg Damström D, Saboonchi F, Sackey PV, et al.: A preliminary validation of the Swedish version of the Critical-Care Pain Observation Tool in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:379–386
 59. Liu Y, Li L, Herr K: Evaluation of Two Observational Pain Assessment Tools in Chinese Critically Ill Patients. *Pain Med* 2015; 16:1622–1628
 60. Puntillo KA, Neuhaus J, Arai S, et al.: Challenge of assessing symptoms in seriously ill intensive care unit patients: can proxy reporters help? *Crit Care Med* 2012; 40:2760–2767
 61. Bae KH, Jeong IS: [Pain perception of nurses and pain expression of patients in critical care units]. *J Korean Acad Nurs* 2014; 44:437–445
 62. Desbiens NA, Mueller-Rizner N: How well do surrogates assess the pain of seriously ill patients? *Crit Care Med* 2000; 28:1347–1352
 63. Aissaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, et al.: Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2005; 101:1470–1476
 64. Arbour C, Gélinas C: Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:83–90
 65. Boitor M, Martorella G, Arbour C, et al.: Evaluation of the preliminary effectiveness of hand massage therapy on postoperative pain of adults in the intensive care unit after cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:354–366
 66. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, et al.: Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med* 2009; 35:2060–2067
 67. Chen H-J, Chen Y-M: Pain assessment: validation of the physiologic indicators in the ventilated adult patient. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:105–111
 68. Gélinas C, Arbour C: Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? *J Crit Care* 2009; 24:628.e7–17
 69. Gélinas C, Johnston C: Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain* 2007; 23:497–505
 70. Kapoustina O, Echeagaray-Benites C, Gélinas C: Fluctuations in vital signs and behavioural responses of brain surgery patients in the Intensive Care Unit: are they valid indicators of pain? *J Adv Nurs* 2014; 70:2562–2576
 71. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al.: Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001; 29:2258–2263
 72. Siffleet J, Young J, Nikolett S, et al.: Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2007; 16:2142–2148
 73. Young J, Siffleet J, Nikolett S, et al.: Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:32–39
 74. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al.: Can fluctuations in vital signs be used for pain assessment in critically ill patients with a traumatic brain injury? *Pain Res Treat* 2014; 2014:175794
 75. Hadjistavropoulos T, Craig KD: A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. *Behav Res Ther* 2002; 40:551–570
 76. Broucqsaault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, et al.: Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS One* 2016; 11:e0147720
 77. Chanques G, Tari T, Ride A, Prades A, DeJong A, Carr J, Moinari N, Jaber S.: Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth* 2017;
 78. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, et al.: Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 2013; 27:659–668
 79. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, et al.: Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care* 2009; 24:472.e9–13
 80. Lukaszewicz A-C, Dereu D, Gayat E, et al.: The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2015; 120:1297–1300
 81. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, et al.: Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17:R161
 82. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al.: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104:1380–96, table of contents
 83. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, et al.: Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:527–531
 84. Memis D, Inal MT, Kavalci G, et al.: Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care* 2010; 25:458–462
 85. Cantais A, Schnell D, Vincent F, et al.: Acetaminophen-induced changes in systemic blood pressure in critically ill patients: results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2016; 44:2192–2198
 86. Beloeil H, Delage N, Nègre I, et al.: The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98:395–400, table of contents
 87. Payen J-F, Genty C, Mimoz O, et al.: Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care* 2013; 28:534.e7–12
 88. Kim K, Kim W-J, Choi D-K, et al.: The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study. *J Int Med Res* 2014; 42:684–692
 89. Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, et al.: Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011; 106:336–343
 90. Corbonnois G, Iohom G, Lazarescu C, et al.: Unilateral permanent loss of vision after nefopam administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:e113–5
 91. Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, et al.: Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:555–558
 92. Godier A, Babinet A, el Metaoua S, et al.: [A new cause of postoperative confusion syndrome: nefopam]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21:538–539
 93. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, et al.: Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain* 2016; 157:2854–2864
 94. Wang L, Johnston B, Kaushal A, et al.: Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth* 2016; 63:311–325
 95. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al.: The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:843–847
 96. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al.: Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 95:1719–23, table of contents
 97. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al.: The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005; 101:220–5, table of contents
 98. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, et al.: Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2011; 106:873–881
 99. Joshi SS, Jagadeesh AM: Efficacy of perioperative pregabalin in acute

- and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth* 2013; 16:180–185
100. Insler SR, O'Connor M, Samonte AF, et al.: Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:541–546
 101. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al.: Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009642
 102. Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:1182–1187
 103. Oberhofer D, Skok J, Neseck-Adam V: Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg* 2005; 29:446–449
 104. Wick EC, Grant MC, Wu CL: Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA Surg* 2017; 152:691–697
 105. Soriano SG: Neurotoxicity of ketamine: known unknowns. *Crit Care Med* 2012; 40:2518–2519
 106. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, et al.: Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111:1308–1316
 107. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al.: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
 108. Quenot J-P, Ladoire S, Devoucoux F, et al.: Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2031–2036
 109. Robinson BRH, Mueller EW, Henson K, et al.: An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma Acute Care Surg* 2008; 65:517
 110. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al.: Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:1691–1699
 111. 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; 36:427–433
 112. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al.: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
 113. Broscious SK: Music: an intervention for pain during chest tube removal after open heart surgery. *Am J Crit Care* 1999; 8:410–415
 114. Chan MF: Effects of music on patients undergoing a C-clamp procedure after percutaneous coronary interventions: a randomized controlled trial. *Heart Lung* 2007; 36:431–439
 115. Cooke M, Chaboyer W, Schluter P, et al.: The effect of music on discomfort experienced by intensive care unit patients during turning: a randomized cross-over study. *Int J Nurs Pract* 2010; 16:125–131
 116. Chiasson AM, Linda Baldwin A, McLaughlin C, et al.: The effect of live spontaneous harp music on patients in the intensive care unit. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:428731
 117. Kshetry VR, Carole LF, Henly SJ, et al.: Complementary alternative medical therapies for heart surgery patients: feasibility, safety, and impact. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:201–205
 118. Casey E, Lane A, Kuriakose D, et al.: Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1380–1385
 119. Ahlers SJGM, van Gulik L, van Dongen EPA, et al.: Efficacy of an intravenous bolus of morphine 2.5 versus morphine 7.5 mg for procedural pain relief in postoperative cardiothoracic patients in the intensive care unit: a randomised double-blind controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40:417–426
 120. Robleda G, Roche-Campo F, Sendra M-À, et al.: Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: a randomized controlled feasibility study. *Intensive Care Med* 2016; 42:183–191
 121. Akrofi M, Miller S, Colfar S, et al.: A randomized comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2005; 100:205–209
 122. Van Allen NR, Krafft PR, Leitzke AS, et al.: The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med Gas Res* 2012; 2:22
 123. Bryden FM, McFarlane H, Tunstall ME, et al.: Isoflurane for removal of chest drains after cardiac surgery. *Anaesthesia* 1997; 52:173–175
 124. Puntillo K, Ley SJ: Appropriately timed analgesics control pain due to chest tube removal. *Am J Crit Care* 2004; 13:292–301; discussion 302; quiz 303–4
 125. Singh M, Gopinath R: Topical analgesia for chest tube removal in cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:719–722
 126. Mosso-Vázquez JL, Gao K, Wiederhold BK, et al.: Virtual reality for pain management in cardiac surgery. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17:371–378
 127. Berger MM, Davadant M, Marin C, et al.: Impact of a pain protocol including hypnosis in major burns. *Burns* 2010; 36:639–646
 128. Asadzaker M, Fathizadeh A, Haidari A, et al.: The effect of foot and hand massage on postoperative cardiac surgery pain. *Indian J Nucl Med* 2011; 3:165–169
 129. Piotrowski MM, Paterson C, Mitchinson A, et al.: Massage as adjuvant therapy in the management of acute postoperative pain: a preliminary study in men. *J Am Coll Surg* 2003; 197:1037–1046
 130. Mitchinson AR, Kim HM, Rosenberg JM, et al.: Acute postoperative pain management using massage as an adjuvant therapy: a randomized trial. *Arch Surg* 2007; 142:1158–67; discussion 1167
 131. Jaber S, Bahloul H, Guétin S, et al.: Effects of music therapy in intensive care unit without sedation in weaning patients versus non-ventilated patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26:30–38
 132. Özer N, Karaman Özlü Z, Arslan S, et al.: Effect of music on postoperative pain and physiologic parameters of patients after open heart surgery. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:20–28
 133. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, et al.: Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:2335–2344
 134. Gorji HM, Nesami BM, Ayyasi M, et al.: Comparison of ice packs application and relaxation therapy in pain reduction during chest tube removal following cardiac surgery. *N Am J Med Sci* 2014; 6:19–24
 135. Sauls J: The use of ice for pain associated with chest tube removal. *Pain Manag Nurs* 2002; 3:44–52
 136. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, et al.: What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003; 105:151–157
 137. Houston S, Jesurum J: The quick relaxation technique: effect on pain associated with chest tube removal. *Appl Nurs Res* 1999; 12:196–205
 138. Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR: Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006; 35:269–276
 139. Aday AW, Dell'orfano H, Hirning BA, et al.: Evaluation of a clinical pathway for sedation and analgesia of mechanically ventilated patients in a cardiac intensive care unit (CICU): The Brigham and Women's Hospital Levine CICU sedation pathways. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2:299–305
 140. Awissi D-K, Bégin C, Moisan J, et al.: I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother* 2012; 46:21–28
 141. Dale CR, Bryson CL, Fan VS, et al.: A greater analgesia, sedation, delirium order set quality score is associated with a decreased duration of mechanical ventilation in cardiovascular surgery patients. *Crit Care Med* 2013; 41:2610–2617
 142. Degrado JR, Anger KE, Szumita PM, et al.: Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. *J Pain Res* 2011; 4:127–134
 143. Diby M, Romand J-A, Frick S, et al.: Reducing pain in patients undergoing cardiac surgery after implementation of a quality improvement postoperative pain treatment program. *J Crit Care* 2008; 23:359–371
 144. Egerod I, Jensen MB, Herling SF, et al.: Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: a two-phase interventional non-

- randomized pilot study. *Crit Care* 2010; 14:R71
145. Erdek MA, Pronovost PJ: Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:59–64
 146. Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, et al.: Impact of an analgesia-based sedation protocol on mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. *Anesth Analg* 2016; 123:903–909
 147. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al.: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
 148. Park G, Lane M, Rogers S, et al.: A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007; 98:76–82
 149. Sneyers B, Laterre P-F, Perreault MM, et al.: Current practices and barriers impairing physicians' and nurses' adherence to analgo-sedation recommendations in the intensive care unit—a national survey. *Crit Care* 2014; 18:655
 150. Tedders KM, McNorton KN, Edwin SB: Efficacy and safety of analgo-sedation with fentanyl compared with traditional sedation with propofol. *Pharmacotherapy* 2014; 34:643–647
 151. van Gulik L, Ahlers SJ, Brkic' Z, et al.: Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:900–905
 152. van Valen R, van Vuuren H, van Domburg RT, et al.: Pain management after cardiac surgery: experience with a nurse-driven pain protocol. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012; 11:62–69
 153. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al.: Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005; 9:R200–10
 154. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al.: Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004; 8:R268–80
 155. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al.: Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2009; 35:291–298
 156. Strom T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
 157. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al.: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
 158. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al.: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104:21–26
 159. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, et al.: Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 324:1386–1389
 160. 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; 166:1338–1344
 161. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al.: Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27:853–858
 162. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI: Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. *Drugs* 2012; 72:1881–1916
 163. MacKenzie M, Hall R: Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. *Can J Anaesth* 2017; 64:45–64
 164. Treggiari MM, Romand J-A, Yanez ND, et al.: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009; 37:2527–2534
 165. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al.: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
 166. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al.: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
 167. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al.: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499
 168. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al.: Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41:1983–1991
 169. Bugeo G, Tobar E, Aguirre M, et al.: The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:188–196
 170. Treggiari M: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:349–350
 171. Tanaka LMS, Azevedo LCP, Park M, et al.: Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R156
 172. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al.: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653
 173. Muller L, Chanques G, Bourgaux C, et al.: Impact of the use of propofol remifentanyl goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: the experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27:481.e1–8
 174. Samuelson KAM, Lundberg D, Fridlund B: Light versus heavy sedation during mechanical ventilation after oesophagectomy—a pilot experimental study focusing on memory. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1116–1123
 175. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al.: Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013; 39:910–918
 176. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, et al.: Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015; 19:197
 177. Shehabi Y, Bellomo R, Kadisman S, et al.: Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med* 2018 (ahead of press March 1)
 178. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al.: A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1326–1332
 179. Mehta S, Burry L, Cook D, et al.: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
 180. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, et al.: Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 2008; 12:R70
 181. Nassar Junior AP, Park M: Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. *Ann Intensive Care* 2014; 4:14
 182. Yiliaz C, Kelebek Girgin N, Ozdemir N, et al.: The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16:521–526
 183. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, et al.: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J* 1987; 294:397–400
 184. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, et al.: Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia* 1990; 45:322–326
 185. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, et al.: The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 1990; 16:312–316
 186. Roekaerts PM, Huygen FJ, de Lange S: Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:142–147
 187. Searle NR, Côté S, Taillefer J, et al.: Propofol or midazolam for seda-

- tion and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44:629–635
188. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al.: Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. *Br J Anaesth* 2001; 86:68–76
 189. Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, et al.: Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol versus midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *J Clin Nurs* 2008; 17:1510–1517
 190. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Murari T, et al.: A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:110–119
 191. Carrasco G, Molina R, Costa J, et al.: Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993; 103:557–564
 192. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al.: Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996; 24:932–939
 193. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al.: Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997; 23:1258–1263
 194. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, et al.: Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998; 86:1219–1224
 195. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, et al.: Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000; 28:3612–3619
 196. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al.: Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011; 37:933–941
 197. Zhou Y, Jin X, Kang Y, et al.: Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. *Crit Care* 2014; 18:R122
 198. Boeke A, Lauwers J, Schurink G: A pilot study to compare the use of propofol and midazolam for long-term sedation. *J Drug Dev* 1989; 2:71–72
 199. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, et al.: Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997; 25:33–40
 200. Costa J, Cabré L, Molina R, et al.: Cost of ICU sedation: comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clin Intensive Care* 1994; 5:17–21
 201. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al.: Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001; 119:1151–1159
 202. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, et al.: Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J Clin Diagn Res* 2014; 8:GC04–7
 203. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al.: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307:1151–1160
 204. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, et al.: A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med* 2015; 30:167–175
 205. Xu JB, Wang YZ, Shi QS: A combined protocol for dexmedetomidine used in prolonged sedation in intensive care unit. *Modern Medicine Journal of China* 2012; 14:20–22
 206. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:576–584
 207. Turnbull AE, Sepulveda KA, Dinglas VD, et al.: Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: an international modified delphi consensus study. *Crit Care Med* 2017; 45:1001–1010
 208. Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED, et al.: A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients. *Neurocrit Care* 2009; 11:20–27
 209. Yang KS, Habib AS, Lu M, et al.: A prospective evaluation of the incidence of adverse events in nurse-administered moderate sedation guided by sedation scores or Bispectral Index. *Anesth Analg* 2014; 119:43–48
 210. Mahmood S, Parchani A, El-Menyar A, et al.: Utility of bispectral index in the management of multiple trauma patients. *Surg Neurol Int* 2014; 5:141
 211. Fraser GL, Riker RR: Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy* 2005; 25:19S–27S
 212. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, et al.: Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1294–1298
 213. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, et al.: Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27:1499–1504
 214. Walder B, Suter PM, Romand JA: Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 2001; 27:107–114
 215. Frenzel D, Greim C-A, Sommer C, et al.: Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002; 28:178–183
 216. Mondello E, Siliotti R, Noto G, et al.: Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput* 2002; 17:271–277
 217. Nasraway SA SA Jr, Wu EC, Kelleher RM, et al.: How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30:1483–1487
 218. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, et al.: Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:18–22
 219. de Wit M, Epstein SK: Administration of sedatives and level of sedation: comparative evaluation via the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index. *Am J Crit Care* 2003; 12:343–348
 220. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al.: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983–2991
 221. Doi M, Morita K, Mantzaridis H, et al.: Prediction of responses to various stimuli during sedation: a comparison of three EEG variables. *Intensive Care Med* 2005; 31:41–47
 222. Tonner PH, Wei C, Bein B, et al.: Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005; 33:580–584
 223. Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, et al.: Comparison of electrophysiologic monitors with clinical assessment of level of sedation. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:46–52
 224. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, et al.: Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:329–336
 225. Turkmen A, Altan A, Turgut N, et al.: The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:300–304
 226. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chrzanoska H, et al.: Comparing entropy and the Bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monit Comput* 2007; 21:295–302
 227. Sackey PV, Radell PJ, Granath F, et al.: Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in ICU patients. *Anesth Intensive Care* 2007; 35:348–356
 228. Haenggli M, Ypparila-Wolters H, Bieri C, et al.: Entropy and bispectral index for assessment of sedation, analgesia and the effects of unpleasant stimuli in critically ill patients: an observational study. *Crit Care* 2008; 12:R119
 229. Lu C-H, Ou-Yang H-Y, Man K-M, et al.: Relative reliability of the auditory evoked potential and Bispectral Index for monitoring sedation level in surgical intensive care patients. *Anesth Intensive Care* 2008; 36:553–559
 230. Arbour R, Waterhouse J, Seckel MA, et al.: Correlation between the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index in ventilated patients in

- the intensive care unit. *Heart Lung* 2009; 38:336–345
231. Trouiller P, Fangio P, Paugam-Burtz C, et al.: Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:2096–2104
 232. Karamchandani K, Rewari V, Trikha A, et al.: Bispectral index correlates well with Richmond agitation sedation scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Anesth* 2010; 24:394–398
 233. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al.: Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010; 36:2081–2089
 234. Ogilvie MP, Pereira BMT, Ryan ML, et al.: Bispectral index to monitor propofol sedation in trauma patients. *J Trauma* 2011; 71:1415–1421
 235. LeBlanc JM, Dasta JF, Pruchnicki MC, et al.: Bispectral index values, sedation-agitation scores, and plasma Lorazepam concentrations in critically ill surgical patients. *Am J Crit Care* 2012; 21:99–105
 236. Yaman F, Ozcan N, Ozcan A, et al.: Assessment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:660–666
 237. Paliwal B, Rai P, Kamal M, et al.: Comparison between dexmedetomidine and propofol with validation of bispectral index for sedation in mechanically ventilated intensive care patients. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:UC01–5
 238. Prottengeier J, Moritz A, Heinrich S, et al.: Sedation assessment in a mobile intensive care unit: a prospective pilot-study on the relation of clinical sedation scales and the bispectral index. *Crit Care* 2014; 18:615
 239. Wang Z-H, Chen H, Yang Y-L, et al.: Bispectral index can reliably detect deep sedation in mechanically ventilated patients: a prospective multicenter validation study. *Anesth Analg* 2017; 125:176–183
 240. Regulations C of F: Conditions of Participation for Hospitals (42 CFR 482). 2011;
 241. Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, et al.: Patient comfort in the intensive care unit: A multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc* 2013; 15:213–219
 242. Benbenbishty J, Adam S, Endacott R: Physical restraint use in intensive care units across Europe: the PRICE study. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:241–245
 243. Burk RS, Grap MJ, Munro CL, et al.: Predictors of agitation in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2014; 23:414–423
 244. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, et al.: Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: a prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth* 2014; 61:619–630
 245. Chang L-Y, Wang K-WK, Chao Y-F: Influence of physical restraint on unplanned extubation of adult intensive care patients: a case-control study. *Am J Crit Care* 2008; 17:408–15; quiz 416
 246. Choi E, Song M: Physical restraint use in a Korean ICU. *J Clin Nurs* 2003; 12:651–659
 247. Curry K, Cobb S, Kutash M, et al.: Characteristics associated with unplanned extubations in a surgical intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008; 17:45–51; quiz 52
 248. Happ MB, Roesch T, Kagan SH: Communication needs, methods, and perceived voice quality following head and neck surgery: a literature review. *Cancer Nurs* 2004; 27:1–9
 249. Kandeel NA, Attia AK: Physical restraints practice in adult intensive care units in Egypt. *Nurs Health Sci* 2013; 15:79–85
 250. Krüger C, Mayer H, Haastert B, et al.: Use of physical restraints in acute hospitals in Germany: a multi-centre cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2013; 50:1599–1606
 251. Kwizera A, Nakibuuka J, Ssemogerere L, et al.: Incidence and risk factors for delirium among mechanically ventilated patients in an African intensive care setting: an observational multicenter study. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015:491780
 252. Langley G, Schmollgruber S, Egan A: Restraints in intensive care units—A mixed method study. *Intensive Crit Care Nurs* 2011/4; 27:67–75
 253. Liu J-J, Chou F-H, Yeh S-H: Basic needs and their predictors for intubated patients in surgical intensive care units. *Heart Lung* 2009; 38:208–216
 254. Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, et al.: Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14:R58
 255. Martin B, Mathisen L: Use of physical restraints in adult critical care: a bicultural study. *Am J Crit Care* 2005; 14:133–142
 256. Martín Iglesias V, Pontón Soriano C, Quintián Guerra MT, et al.: [Mechanical restraint: its use in intensive cares]. *Enferm Intensiva* 2012; 23:164–170
 257. Mehta S, Cook D, Devlin JW, et al.: Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015; 43:557–566
 258. Micek ST, Anand NJ, Laible BR, et al.: Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1260–1265
 259. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al.: Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13:R77
 260. Vance DL: Effect of a treatment interference protocol on clinical decision making for restraint use in the intensive care unit: a pilot study. *AACN Clin Issues* 2003; 14:82–91
 261. van der Kooi AW, Peelen LM, Raijmakers RJ, et al.: Use of physical restraints in dutch intensive care units: A prospective multicenter study. *Am J Crit Care* 2015; 24:488–495
 262. Akansel N: Physical restraint practices among ICU nurses in one university hospital in western Turkey [Internet]. 2014; Available from: <http://hypatia.teiath.gr/xmlui/handle/11400/1187>
 263. Leith BA: Canadian critical care nurses and physical restraints. *Off J Can Assoc Crit Care Nurs* 1999; 10:10–14
 264. Minnick AF, Fogg L, Mion LC, et al.: Resource clusters and variation in physical restraint use. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39:363–370
 265. Turgay AS, Sari D, Genc RE: Physical restraint use in Turkish intensive care units. *Clin Nurse Spec* 2009; 23:68
 266. Yönt GH, Korhan EA, Dizer B, et al.: Examination of ethical dilemmas experienced by adult intensive care unit nurses in physical restraint practices. *Holist Nurs Pract* 2014; 28:85–90
 267. Ismaeil MF, El-Shahat HM, El-Gammal MS, et al.: Unplanned versus planned extubation in respiratory intensive care unit, predictors of outcome. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014/1; 63:219–231
 268. Rose L, Burry L, Mallick R, et al.: Prevalence, risk factors, and outcomes associated with physical restraint use in mechanically ventilated adults. *J Crit Care* 2016; 31:31–35
 269. Minnick A, Leipzig RM, Johnson ME: Elderly patients' reports of physical restraint experiences in intensive care units. *Am J Crit Care* 2001; 10:168–171
 270. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al.: Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013; 41:405–413
 271. Yeh S-H, Hsiao C-Y, Ho T-H, et al.: The effects of continuing education in restraint reduction on novice nurses in intensive care units. *J Nurs Res* 2004; 12:246–256
 272. Michaud CJ, Thomas WL, McAllen KJ: Early Pharmacological treatment of delirium may reduce physical restraint use: a retrospective study. *Ann Pharmacother* 2014; 48:328–334
 273. Titworth WL, Hester J, Correia T, et al.: The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit. *J Neurosurg* 2012; 116:1379–1388
 274. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al.: Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370–1379
 275. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al.: Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27:859–864
 276. Slooter AJC, Van De Leur RR, Zaal IJ: Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol* 2017; 141:449–466
 277. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, et al.: The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017; 4 43(9): 1329–1339
 278. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, et al.: A systematic review of risk factors

- for delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2015; 43:40–47
279. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, et al.: Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Ann Surg* 2013; 257:1160–1167
 280. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, et al.: Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ* 2012; 344:e420
 281. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, et al.: Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): a multinational observational study. *Intensive Care Med* 2014; 40:361–369
 282. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, et al.: Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:1048–1056
 283. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al.: Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* 2014; 42:1024–1036
 284. Andrews L, Silva SG, Kaplan S, et al.: Delirium monitoring and patient outcomes in a general intensive care unit. *Am J Crit Care* 2015; 24:48–56
 285. Bigatello LM, Amirfarzan H, Haghghi AK, et al.: Effects of routine monitoring of delirium in a surgical/trauma intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74:876–883
 286. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, et al.: Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009; 13:R131
 287. Reade MC, Eastwood GM, Peck L, et al.: Routine use of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) by bedside nurses may underdiagnose delirium. *Crit Care Resusc* 2011; 13:217–224
 288. Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G, et al.: Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:2721–4; quiz 2725
 289. Han JH, Eden S, Shintani A, et al.: Delirium in older emergency department patients is an independent predictor of hospital length of stay. *Acad Emerg Med* 2011; 18:451–457
 290. van Eijk MMJ, van Marum RJ, Klijn IAM, et al.: Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1881–1885
 291. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, et al.: Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005; 33:1199–1205
 292. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al.: Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35:1276–1280
 293. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al.: Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161:2467–2473
 294. Grossmann FF, Hasemann W, Graber A, et al.: Screening, detection and management of delirium in the emergency department - a pilot study on the feasibility of a new algorithm for use in older emergency department patients: the modified Confusion Assessment Method for the Emergency Department (mCAM-ED). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22:19
 295. Svenningsen H, Egerod I, Dreyer P: Strange and scary memories of the intensive care unit: a qualitative, longitudinal study inspired by Ricoeur's interpretation theory. *J Clin Nurs* 2016; 25:2807–2815
 296. Bélanger L, Ducharme F: Patients' and nurses' experiences of delirium: a review of qualitative studies. *Nurs Crit Care* 2011; 16:303–315
 297. Granberg A, Engberg IB, Lundberg D: Acute confusion and unreal experiences in intensive care patients in relation to the ICU syndrome. Part II. *Intensive Crit Care Nurs* 1999; 15:19–33
 298. Granberg A, Bergbom Engberg I, Lundberg D: Patients' experience of being critically ill or severely injured and cared for in an intensive care unit in relation to the ICU syndrome. Part I. *Intensive Crit Care Nurs* 1998; 14:294–307
 299. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A: The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 2002; 43:183–194
 300. Storli SL, Lindseth A, Asplund K: A journey in quest of meaning: a hermeneutic-phenomenological study on living with memories from intensive care. *Nurs Crit Care* 2008; 13:86–96
 301. Gélinas C, Bérubé M, Chevrier A, Pun BT, Ely EW, Skrobik Y, et al.: Delirium assessment tools in adult critically ill: a psychometric analysis and systematic review. *Crit Care Nurse* 2018; 38(1): 38–49.
 302. Riker RR, Fugate JE: Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocrit Care*. 2014; 21 (Suppl 2):S27–37.
 303. Nisijima K, Yokoyama K, Yamauchi N, et al. Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: a single-center study in Japan. *Heart Lung* 2016;45(1):15–20.
 304. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al.: The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: a novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:851–857
 305. Tomicsek JE, Stollings JL, Pandharipande PP, et al.: Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20:378
 306. Marshall J, Herzig SJ, Howell MD, et al.: Antipsychotic utilization in the intensive care unit and in transitions of care. *J Crit Care* 2016; 33:119–124
 307. Herzig SJ, Rothberg MB, Guess JR, et al.: Antipsychotic medication utilization in nonpsychiatric hospitalizations. *J Hosp Med* 2016; 11:543–549
 308. Botha JA, Mudholkar P: The effect of a sedation scale on ventilation hours, sedative, analgesic and inotropic use in an intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2004; 6:253–257
 309. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, et al.: Implementation of the critical-care pain observation tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults: a before and after study. *Int J Nurs Stud* 2011; 48:1495–1504
 310. Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al.: How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1974–1981
 311. Luetz A, Weiss B, Boettcher S, et al.: Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care* 2016; 35:168–173
 312. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, et al.: Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:658–665
 313. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, et al.: Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013; 39:2171–2179
 314. Gusmao-Flores D, Martins JCS, Amorin D, et al.: Tools for diagnosing delirium in the critically ill: is calibration needed for the less sedated patient? *Intensive Care Med* 2014; 40:137–138
 315. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, et al.: Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:288–293
 316. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753–1762
 317. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al.: Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369:1306–1316
 318. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, et al.: Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R125
 319. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al.: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:1513–1520
 320. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al.: The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27:1892–1900

321. Lat I, McMillian W, Taylor S, et al.: The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009; 37:1898–1905
322. Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, et al.: Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1331–1337
323. Thomason JWW, Shintani A, Peterson JF, et al.: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9:R375–81
324. Alexander SA, Ren D, Gunn SR, et al.: Interleukin 6 and apolipoprotein E as predictors of acute brain dysfunction and survival in critical care patients. *Am J Crit Care* 2014; 23:49–57
325. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al.: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:955–962
326. Mu D-L, Wang D-X, Li L-H, et al.: High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14:R238
327. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al.: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33:66–73
328. Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM, et al.: Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med* 2013; 43:2657–2671
329. Wolters AE, Peelen LM, Welling MC, et al.: Long-term mental health problems after delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1808–1813
330. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al.: Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; 2:369–379
331. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, et al.: Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R28
332. Patel MB, Jackson JC, Morandi A, et al.: Incidence and risk factors for intensive care unit-related post-traumatic stress disorder in veterans and civilians. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1373–1381
333. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, et al.: Factual memories of ICU: recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission—a multicentre cohort study. *J Clin Nurs* 2007; 16:1669–1677
334. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AWM, et al.: Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012; 40:112–118
335. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, et al.: Patients' dreams in ICU: recall at two years post discharge and comparison to delirium status during ICU admission. A multicentre cohort study. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:264–273
336. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, et al.: Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2009; 18:3349–3357
337. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al.: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010; 38:2311–2318
338. Tsuruta R, Oda Y, Shintani A, et al.: Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: a multi-institutional prospective observational study. *J Crit Care* 2014; 29:472.e1–5
339. Caruso P, Guardian L, Tiengo T, et al.: ICU architectural design affects the delirium prevalence: a comparison between single-bed and multibed rooms. *Crit Care Med* 2014; 42:2204–2210
340. Guillaumondegui OD, Richards JE, Ely EW, et al.: Does hypoxia affect intensive care unit delirium or long-term cognitive impairment after multiple trauma without intracranial hemorrhage? *J Trauma* 2011; 70:910–915
341. Mardani D, Bigdelian H: Predictors and clinical outcomes of postoperative delirium after administration of dexamethasone in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Int J Prev Med* 2012; 3:420–427
342. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, et al.: Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33:1007–1013
343. Roberts B, Rickard CM, Rajbhandari D, et al.: Multicentre study of delirium in ICU patients using a simple screening tool. *Aust Crit Care* 2005; 18:6
344. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al.: Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146:295–300
345. Salluh J, Soares M, Teles JM, et al.: Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010; 14:R210
346. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, et al.: Delirium in postoperative non-ventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care* 2012; 2:51
347. Sharma A, Malhotra S, Grover S, et al.: Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:639–646
348. Simons KS, Workum JD, Slooter AJC, et al.: Effect of preadmission sunlight exposure on intensive care unit-acquired delirium: a multicenter study. *J Crit Care* 2014; 29:283–286
349. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, et al.: The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care* 2010; 14:R146
350. Yamaguchi T, Tsukioka E, Kishi Y: Outcomes after delirium in a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36:634–636
351. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al.: Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27:1297–1304
352. Lin S-M, Huang C-D, Liu C-Y, et al.: Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2008; 23:372–379
353. Balas MC, Happ MB, Yang W, et al.: Outcomes associated with delirium in older patients in surgical ICUs. *Chest* 2009; 135:18–25
354. Balas MC, Chaperon C, Sisson JH, et al.: Transitions experienced by older survivors of critical care. *J Gerontol Nurs* 2011; 37:14–25; quiz 26–7
355. Marquis F, Ouimet S, Riker R, et al.: Individual delirium symptoms: do they matter? *Crit Care Med* 2007; 35:2533–2537
356. Abraham CM, Obremskey WT, Song Y, et al.: Hospital delirium and psychological distress at 1 year and health-related quality of life after moderate-to-severe traumatic injury without intracranial hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95:2382–2389
357. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, et al.: Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care* 2013; 17:R257
358. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, et al.: Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014; 42:369–377
359. Norman BC, Jackson JC, Graves JA, et al.: Employment outcomes after critical illness: an analysis of the bringing to light the risk factors and incidence of neuropsychological dysfunction in ICU survivors cohort. *Crit Care Med* 2016; 44:2003–2009
360. Svenningsen H, Tonnesen EK, Videbech P, et al.: Intensive care delirium - effect on memories and health-related quality of life - a follow-up study. *J Clin Nurs* 2014; 23:634–644
361. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, et al.: Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012; 27:212–217
362. Veiga D, Luis C, Parente D, et al.: Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62:469–483
363. Lin S-M, Liu C-Y, Wang C-H, et al.: The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:2254–2259
364. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, et al.: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1092–1097
365. Klein Klouwenberg PMC, Zaal IJ, Spitoni C, et al.: The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349:g6652
366. Wang W, Li H-L, Wang D-X, et al.: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a

- randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731–739
367. Prakanrattana U, Prapaitrakool S: Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:714–719
 368. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, et al.: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388:1893–1902
 369. van den Boorgard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, et al.: Effect of prophylactic haloperidol on survival among critically ill adults at high risk for delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(7):680–690
 370. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW: Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(9):1147–1156
 371. Page VJ, Davis D, Zhao XB, et al.: Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:666–673
 372. Morandi A, Hughes CG, Girard TD, et al.: Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *Chest* 2011; 140:580–585
 373. Mather JF, Corradi JP, Waszynski C, et al.: Statin and its association with delirium in the medical ICU. *Crit Care Med* 2017; 45(9):1515–1522
 374. Billings FT 4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, et al.: High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:877–888
 375. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al.: Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390:267–275
 376. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, et al.: Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. *Am J Crit Care* 2017; 26:447–455
 377. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, et al.: Preventing ICU subsyndromal delirium conversion to delirium with low-dose IV haloperidol: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44:583–591
 378. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO: Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116:987–997
 379. Devlin JW, Smithburger P, Kane JM, et al.: Intended and unintended consequences of constraining clinician prescribing: the case of antipsychotics. *Crit Care Med* 2016; 44:1805–1807
 380. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al.: Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38:428–437
 381. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al.: Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1:515–523
 382. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al.: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419–427
 383. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al.: Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30:444–449
 384. Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, et al.: Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: an ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:203–212
 385. Page VJ, Casarin A, Ely EW, et al.: Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 1(7): 515–523
 386. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al.: Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1460–1468
 387. Ono H, Taguchi T, Kido Y, et al.: The usefulness of bright light therapy for patients after oesophagectomy. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27:158–166
 388. Taguchi T, Yano M, Kido Y: Influence of bright light therapy on postoperative patients: a pilot study. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:289–297
 389. Simons KS, Laheij RJF, van den Boogaard M, et al.: Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: A randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4:194–202
 390. Black P, Boore JRP, Parahoo K: The effect of nurse-facilitated family participation in the psychological care of the critically ill patient. *J Adv Nurs* 2011; 67:1091–1101
 391. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al.: Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:370–379
 392. Foster J, Kelly M: A pilot study to test the feasibility of a nonpharmacologic intervention for the prevention of delirium in the medical intensive care unit. *Clin Nurse Spec* 2013; 27:231–238
 393. Moon K-J, Lee S-M: The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2015; 52:1423–1432
 394. Colombo R, Corona A, Praga F, et al.: A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:1026–1033
 395. Hanison J, Conway D: A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Qual Improv Rep* 2015; 11:4(1)
 396. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, et al.: The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care* 2016; 31:206–211
 397. Denehy L, Lanphere J, Needham DM: Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med* 2017; 43:86–90
 398. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al.: Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014; 42:849–859
 399. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al.: Acute Outcomes and 1-Year Mortality of Intensive Care Unit-acquired Weakness. A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:410–420
 400. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, et al.: Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med* 2017; 45:446–453
 401. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, et al.: Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1214–1224
 402. Kamdar BB, Combs MP, Colantuoni E, et al.: The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU. *Crit Care* 2016;R20
 403. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al.: The research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2017; 43:1270–1281
 404. World Health Organization: Rehabilitation: key for health in the 21st century. World Health Organization; 2017.
 405. Amidei C: Mobilisation in critical care: a concept analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2012; 28:73–81
 406. Patman S, Sanderson D, Blackmore M: Physiotherapy following cardiac surgery: is it necessary during the intubation period? *Aust J Physiother* 2001; 47:7–16
 407. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al.: Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36:2238–2243
 408. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al.: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
 409. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al.: Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010; 14:R74
 410. Dantas CM, Silva PFDS, Siqueira FHT de, et al.: Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill

- patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24:173–178
411. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, et al.: Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care* 2013; 17:R156
 412. Ali MS, Talwar D, Jain SK: The effect of a short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients hospitalised with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56:13–19
 413. Dong Z-H, Yu B-X, Sun Y-B, et al.: Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 2014; 5:48–52
 414. Kayambu G, Boots R, Paratz J: Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:865–874
 415. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al.: Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care* 2015; 30:32–39
 416. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, et al.: A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1101–1110
 417. Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al.: Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2016; 315:2694–2702
 418. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al.: Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009; 37:2499–2505
 419. Yosef-Brauner O, Adi N, Ben Shahaar T, et al.: Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *Clin Respir J* 2015; 9:1–6
 420. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al.: A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1145–1152
 421. Burns KEA, Jacob SK, Aguirre V, et al.: Stakeholder engagement in trial design: survey of visitors to critically ill patients regarding preferences for outcomes and treatment options during weaning from mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1962–1968
 422. Stiller K, Phillips A, Lambert P: The safety of mobilisation and its effect on haemodynamic and respiratory status of intensive care patients. *Physiother Theory Pract* 2004; 20:175–185
 423. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, et al.: Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. *J Crit Care* 2010; 25:254–262
 424. Kho ME, Damluji A, Zanni JM, et al.: Feasibility and observed safety of interactive video games for physical rehabilitation in the intensive care unit: a case series. *J Crit Care* 2012; 27:219.e1–6
 425. Berney S, Haines K, Skinner EH, et al.: Safety and feasibility of an exercise prescription approach to rehabilitation across the continuum of care for survivors of critical illness. *Phys Ther* 2012; 92:1524–1535
 426. Damluji A, Zanni JM, Manthey E, et al.: Safety and feasibility of femoral catheters during physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013; 28:535.e9–15
 427. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, et al.: Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care* 2014; 29:395–400
 428. Berney S, Skinner EH, Denehy L, et al.: Development of a physical function outcome measure (PFIT) and a pilot exercise training protocol for use in intensive care. *Crit Care Resusc* 2009; 11:110
 429. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al.: Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010; 38:2089–2094
 430. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S, et al.: Safety of patient mobilization and rehabilitation in the ICU: systematic review with meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(5):766–777.
 431. Fowlow B, Price P, Fung T: Ambulation after sheath removal: a comparison of 6 and 8 hours of bedrest after sheath removal in patients following a PTCA procedure. *Heart Lung* 1995; 24:28–37
 432. Hildreth AN, Enniss T, Martin RS, et al.: Surgical intensive care unit mobility is increased after institution of a computerized mobility order set and intensive care unit mobility protocol: a prospective cohort analysis. *Am Surg* 2010; 76:818–822
 433. Hanekom S, Louw QA, Coetzee AR: Implementation of a protocol facilitates evidence-based physiotherapy practice in intensive care units. *Physiotherapy* 2013; 99:139–145
 434. Pires-Neto RC, Pereira AL, Parente C, et al.: Characterization of the use of a cycle ergometer to assist in the physical therapy treatment of critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:39–43
 435. Dickinson S, Tschannen D, Shever LL: Can the use of an early mobility program reduce the incidence of pressure ulcers in a surgical critical care unit? *Crit Care Nurs Q* 2013; 36:127–140
 436. Simini B: Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999; 354:571–572
 437. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al.: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752
 438. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al.: Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117:809–818
 439. Aurell J, Elmquist D: Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J* 1985; 290:1029–1032
 440. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al.: Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:451–457
 441. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL: The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 1980; 9:464–468
 442. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al.: Sleep disturbances in the critically ill patients: role of delirium and sedative agents. *Minerva Anestesiol* 2011; 77:604–612
 443. Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, et al.: Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38:477–485
 444. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al.: Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984–986
 445. Benca RM, Quinlan J: Sleep and host defenses: a review. *Sleep* 1997; 20:1027–1037
 446. Bryant PA, Trinder J, Curtis N: Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol* 2004; 4:457–467
 447. Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, et al.: Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60:59–68
 448. Beecroft JM, Ward M, Younes M, et al.: Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med* 2008; 34:2076–2083
 449. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, et al.: Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care* 2013; 17:R46
 450. Knauer MP, Yaggi HK, Redeker NS, et al.: Feasibility study of unattended polysomnography in medical intensive care unit patients. *Heart Lung* 2014; 43:445–452
 451. Roche-Campo F, Thille AW, Drouot X, et al.: Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically ill tracheostomized patients. *Crit Care Med* 2013; 41:1637–1644
 452. Drouot X, Bridoux A, Thille AW, et al.: Sleep continuity: a new metric to quantify disrupted hypnograms in non-sedated intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18:628
 453. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al.: Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:708–715
 454. Córdoba-Izquierdo A, Drouot X, Thille AW, et al.: Sleep in hypercapnic critical care patients under noninvasive ventilation: conventional versus dedicated ventilators. *Crit Care Med* 2013; 41:60–68
 455. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ: Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir*

- Crit Care Med* 1999; 159:1155–1162
456. Little A, Ethier C, Ayas N, et al.: A patient survey of sleep quality in the Intensive Care Unit. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:406–414
 457. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, et al.: A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med* 2012; 13:7–14
 458. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al.: The effect of ear-plugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 2012; 16:R73
 459. Kamdar BB, King LM, Collop NA, et al.: The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:800–809
 460. Elliott R, Rai T, McKinley S: Factors affecting sleep in the critically ill: an observational study. *J Crit Care* 2014; 29:859–863
 461. Friese RS, Diaz-Arastia R, McBride D, et al.: Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007; 63:1210–1214
 462. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al.: Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35:1048–1054
 463. Knauer MP, Malik V, Kamdar BB: Sleep and sleep disordered breathing in hospitalized patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:582–592
 464. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, et al.: Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1640–1646
 465. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, et al.: Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care* 2011; 1:42
 466. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, et al.: Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129:1468–1477
 467. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al.: Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:392–400
 468. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, et al.: Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1139–1147
 469. Toubanc B, Rose D, Glérant J-C, et al.: Assist-control ventilation versus low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1148–1154
 470. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al.: Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology* 2014; 121:801–807
 471. Alexopoulou C, Kondili E, Platakis M, et al.: Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2013; 39:1040–1047
 472. Andréjak C, Monconduit J, Rose D, et al.: Does using pressure-controlled ventilation to rest respiratory muscles improve sleep in ICU patients? *Respir Med* 2013; 107:534–541
 473. Cabello B, Thille AW, Drouot X, et al.: Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008; 36:1749–1755
 474. Parthasarathy S, Friese RS, Ayas NT: Biological validity to sleep measurements during critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:705–706
 475. RECHTSCHAFFEN, A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects [Internet]. *Public Health Service* 1968; [cited 2017 Aug 30] Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10023901533/>
 476. Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, et al.: Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Crit Care Med* 2013; 41:1958–1967
 477. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al.: Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2005; 128:2535–2545
 478. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL: Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause* 2011; 18:897–900
 479. Sutter R, Barnes B, Leyva A, et al.: Electroencephalographic sleep elements and outcome in acute encephalopathic patients: a 4-year cohort study. *Eur J Neurol* 2014; 21:1268–1275
 480. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al.: Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1798–1805
 481. Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, et al.: Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32:66–74
 482. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, et al.: Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:301–307
 483. McKinley S, Fien M, Elliott R, et al.: Sleep and psychological health during early recovery from critical illness: an observational study. *J Psychosom Res* 2013; 75:539–545
 484. Armutcu B, Celik T: Sleep quality of patients hospitalized in the coronary intensive care unit and the affecting factors. *International J of Caring Sciences* 2014; 7:324
 485. Simpson T, Lee ER, Cameron C: Patients' perceptions of environmental factors that disturb sleep after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 1996; 5:173–181
 486. Nicolás A, Aizpitarte E, Iruarizaga A, et al.: Perception of night-time sleep by surgical patients in an intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2008; 13:25–33
 487. Hofhuis JGM, Spronk PE, van Stel HF, et al.: Experiences of critically ill patients in the ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:300–313
 488. Ehlers VJ, Watson H, Moleki MM: Factors contributing to sleep deprivation in a multidisciplinary intensive care unit in South Africa. *Curationis* 2013; 36:E1–8
 489. Yinnon AM, Ilan Y, Tadmor B, et al.: Quality of sleep in the medical department. *Br J Clin Pract* 1992; 46:88–91
 490. Uğras GA, Oztekin SD: Patient perception of environmental and nursing factors contributing to sleep disturbances in a neurosurgical intensive care unit. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212:299–308
 491. Richards KC, Anderson WM, Chesson AL Jr, et al.: Sleep-related breathing disorders in patients who are critically ill. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 17:42–55
 492. Frisk U, Nordström G: Patients' sleep in an intensive care unit—patients' and nurses' perception. *Intensive Crit Care Nurs* 2003; 19:342–349
 493. Zhang L, Sha YS, Kong QQ, et al.: Factors that affect sleep quality: perceptions made by patients in the intensive care unit after thoracic surgery. *Support Care Cancer* 2013; 21:2091–2096
 494. Fanfulla F, Ceriana P, D'Artavilla Lupo N, et al.: Sleep disturbances in patients admitted to a step-down unit after ICU discharge: the role of mechanical ventilation. *Sleep* 2011; 34:355–362
 495. Parthasarathy S, Tobin MJ: Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1423–1429
 496. Zhang W-Y, Wu W-L, Gu J-J, et al.: Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 2015; 30:606–612
 497. Bryczkowski SB, Lopreato MC, Yonclas PP, et al.: Delirium prevention program in the surgical intensive care unit improved the outcomes of older adults. *J Surg Res* 2014; 190:280–288
 498. Duclos C, Dumont M, Blais H, et al.: Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28:472–482
 499. Van den Broecke S, Jobard O, Montalescot G, et al.: Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure. *Sleep Med* 2014; 15:1539–1546
 500. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, et al.: Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19:938–941
 501. Mistravetti G, Taverna M, Sabbatini G, et al.: Actigraphic monitoring in critically ill patients: preliminary results toward an "observation-guided sedation." *J Crit Care* 2009; 24:563–567
 502. BaHammam A, Syed S, Al-Mughairy A: Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. *Respir Med* 2005; 99:718–725
 503. Buckle P, Pouliot Z, Millar T, et al.: Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients. *Chest* 1992; 102:288–291
 504. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL: Measurement of sleep in

- critically ill patients. *J Nurs Meas* 2000; 8:131–144
505. Fontaine DK: Measurement of nocturnal sleep patterns in trauma patients. *Heart Lung* 1989; 18:402–410
 506. Edwards GB, Schuring LM: Pilot study: validating staff nurses' observations of sleep and wake states among critically ill patients, using polysomnography. *Am J Crit Care* 1993; 2:125–131
 507. Kamdar BB, Shah PA, King LM, et al.: Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care* 2012; 21:261–269
 508. Bridoux A, Thille AW, Quentin S, et al.: Sleep in ICU: atypical sleep or atypical electroencephalography? *Crit Care Med* 2014; 42:e312–3
 509. Cho M-Y, Min ES, Hur M-H, et al.: Effects of aromatherapy on the anxiety, vital signs, and sleep quality of percutaneous coronary intervention patients in intensive care units. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:381381
 510. Lytle J, Mwatha C, Davis KK: Effect of lavender aromatherapy on vital signs and perceived quality of sleep in the intermediate care unit: a pilot study. *Am J Crit Care* 2014; 23:24–29
 511. Chen J-H, Chao Y-H, Lu S-F, et al.: The effectiveness of valerian acupressure on the sleep of ICU patients: a randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud* 2012; 49:913–920
 512. Su C-P, Lai H-L, Chang E-T, et al.: A randomized controlled trial of the effects of listening to non-commercial music on quality of nocturnal sleep and relaxation indices in patients in medical intensive care unit. *J Adv Nurs* 2013; 69:1377–1389
 513. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, et al.: Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in post-anaesthesia care unit: a randomized study. *Br J Anaesth* 2014; 112:89–95
 514. Jones C, Dawson D: Eye masks and earplugs improve patient's perception of sleep. *Nurs Crit Care* 2012; 17:247–254
 515. Richardson A, Allsop M, Coghill E, et al.: Earplugs and eye masks: do they improve critical care patients' sleep? *Nurs Crit Care* 2007; 12:278–286
 516. Bourne RS, Mills GH, Minelli C: Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R52
 517. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, et al.: Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int* 2000; 17:71–76
 518. Ibrahim MG, Bellomo R, Hart GK, et al.: A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc* 2006; 8:187–191
 519. Erland LAE, Saxena PK: Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:275–281
 520. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al.: Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:397–403
 521. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, et al.: Effect of administration of ramelteon, a melatonin receptor agonist, on duration of stay in the ICU: a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2018 (ahead of press March 28)
 522. Wu X-H, Cui F, Zhang C, et al.: Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: a pilot randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 125:979–991
 523. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al.: Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 2012; 38:1982–1989
 524. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, et al.: Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 1996; 22:1186–1190
 525. Engelmann C, Wallenborn J, Olthoff D, et al.: Propofol versus flunitrazepam for inducing and maintaining sleep in postoperative ICU patients. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:212–219
 526. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, et al.: Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003; 15:31–45
 527. Hu RF, Jiang XY, Zeng YM, Chen XY, Zhang YH: Effects of earplugs and eye maskson nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Critical Care* 2010; 14: R66.
 528. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, Liang SY, Tung HH: Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients sleep quality in a surgical intensive care unit. *Journal of Clinical Nursing* 2011; 20:396–407
 529. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S: The effect of a multi-component multi-disciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 2014; 69:450–9
 530. Ahn HS, Kim HJ: Development and implementation of clinical practice guidelines: current status in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27 Suppl:S55–60
 531. Grol R: Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001; 39:1146–54
 532. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al.: Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318:527–530
 533. Nuckols TK, Lim Y-W, Wynn BO, et al.: Rigorous development does not ensure that guidelines are acceptable to a panel of knowledgeable providers. *J Gen Intern Med* 2008; 23:37–44
 534. Mehta S, Burns KEA, Machado FR, et al.: Gender parity in critical care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:425–429
 535. Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, et al.: Practice misalignments in randomized controlled trials: Identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg* 2010; 111:444–450
 536. Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al.: The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43:1105–1122
 537. Scotts A: Minimizing mistakes and embracing uncertainty. *PLoS Med* 2015; 2:e272
 538. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, et al.: Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci* 2012; 7:62