

Comparison of Two Sedation Protocols for Postoperative Intensive Care Unit Care after Head and Neck Reconstructive Surgery: Midazolam/Morphine versus Remifentanyl Sedation

Nak-Joon Lee¹, Jeon Yeob Jang¹, Sung Yong Choi¹, Ki Nam Park¹,
Chung-Hwan Baek¹, Jun Seo Park², Sook Hyun Park² and Han-Sin Jeong¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; and ²Surgical Intensive Care Unit, Samsung Comprehensive Cancer Center, Seoul, Korea

두경부 재건술 후 중환자실 환자 관리에 있어 미다졸람 기반의 진정 프로토콜과 레미펜타닐 기반의 진정 프로토콜의 비교

이낙준¹ · 장전엽¹ · 최성용¹ · 박기남¹ · 백정환¹ · 박준서² · 박숙현² · 정한신¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후-두경부외과학교실, ¹ 삼성서울병원 암센터 수술중환자실²

Received September 13, 2013

Revised October 29, 2013

Accepted October 29, 2013

Address for correspondence

Han-Sin Jeong, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University
School of Medicine,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu,
Seoul 135-710, Korea
Tel +82-2-3410-3579
Fax +82-2-3410-3879
E-mail hansinjeong@gmail.com

Background and Objectives In head and neck reconstructive surgery, the stability of vital signs is important for patient recovery and flap outcome. We aimed to determine the better sedation protocol by comparing two protocols, namely, midazolam/morphine (MM)-based and remifentanyl (RF)-based sedation protocols, in the immediate postoperative settings of head and neck reconstructive surgery.

Subjects and Method We retrospectively reviewed the medical data of patients who underwent reconstructive surgery after the ablation of head and neck cancer involving MM sedation (n=34) or RF sedation (n=28). Parameters related to vital signs, flap outcomes, occurrence of delirium, length of stay and nursing burden were compared between the groups.

Results The length of stay at the intensive care unit and flap outcomes were similar in the two groups. However, blood pressure as measured by frequency of variation was more stable in the RF group than in the MM group. In addition, the number of medical calls from the attending nurse due to the fluctuation of vital signs was less in the RF group than in the MM group.

Conclusion RF-based sedation for the postoperative intensive care unit care after head and neck reconstructive surgery is more effective in cases where vital signs are less stable. This type of sedation may decrease the nursing burden for these patients.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(3):172-7

Key Words Free flap · Head and neck surgery · Postoperative care · Reconstruction · Sedation.

서론

두경부 재건 수술은 두경부 암 수술 후 발생하는 해부학적, 기능적인 결손의 회복에 매우 중요하다.¹⁻³⁾ 재건에 이용된 피판의 성공적인 안착을 위하여 수술 후 피판에 대한 면밀한 관

찰이 필수적이다.^{4,5)} 재건 수술 후 중환자실에서의 환자 관리가 필요한지에 대하여 논란은 있으나, 기도의 유지, 혈압을 포함한 활력징후에 대한 관찰 및 중재 뿐만 아니라 피판의 상태에 대한 관찰을 위하여 중환자실에서의 진정 치료가 필요한 경우가 있다.⁶⁻⁸⁾

중환자실에서 가장 흔히 쓰이는 진정 프로토콜은 미다졸람과 모르핀(midazolam/morphine, MM)을 이용한 진정 프로토콜이다. 그러나, 이 프로토콜은 저혈압 등 활력징후의 불안정, 너무 깊은 진정에 의한 피판 검진의 어려움, 긴 약물 반감기에 의한 기관 발관의 지연, 섬망을 포함한 정신과적인 문제들과 마약성 진통제들과의 상호 작용 등 부작용을 가지고 있다.⁹⁻¹²⁾ 반면, 레미펜타닐(remifentanyl, RF)과 같은 속효성 진통제를 기반으로 한 진정 프로토콜은 기관 발관까지의 시간을 줄이고 이에 따라 중환자실 재실 기간도 줄일 수 있다는 보고^{13,14)}와 함께, 뇌신경에 수술 후에 보다 좋은 예후를 보였다는 보고가 있다.^{15,16)}

하지만, 두경부 재건 수술 후에 중환자실 환자 관리에 있어서 MM과 RF 기반의 진정 프로토콜을 비교한 자료는 심장 이식술 병력이 있는 두경부 수술 환자에서 RF를 이용한 진정 프로토콜이 효과적이었다는 증례 보고¹⁷⁾만 있을 뿐 충분한 연구 결과가 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 두경부 재건 수술 후 중환자 관리에서 두 진정 프로토콜을 비교 분석하여, 두경부 재건 수술 환자의 중환자 진정 치료에서 유효한 진정 프로토콜을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

본원에서 2010년 1월부터 2012년 10월까지 두경부 암 제거 후 재건 수술을 받은 환자들의 의료 기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 연구 시작 이전에 기관윤리심의위원회로부터

승인을 받아 진행하였다.

암 및 재건 수술 후 중환자실로 옮겨지면 그 즉시 통증과 불안 등의 증상 개선을 위해 다음날 아침까지 진정제를 주사하였다. 평균 진정 기간은 약 12시간이었다. MM과 RF 중 어느 프로토콜을 이용할 것인지는 환자가 수술 받은 시기에 따라 달라졌다. MM은 2010년부터 2011년까지 이용되었고 2012년 이후부터는 RF를 이용하였다. 프로토콜의 자세한 방법^{18,19)}은 Fig. 1에 명시하였다.

MM을 사용한 군의 34명과 RF를 사용한 군 28명의 환자들에 대하여 나이, 성별, 기저 질환의 유무 및 종류, 질환의 상태, 재건 종류, 수술 시간, 미국 마취과 협회에서 제정한 수술 전 환자 상태에 대한 분류 점수(American Society of Anesthesiologists physical classification system score, ASA score) 등을 의무 기록을 이용하여 비교하였다. 또한 두 군 간의 중환자실 재실 기간과 총 재원 기간도 비교하였다.

혈압은 연속적 혈압 감시장치를 이용하여 측정하였고 혈압의 변화는 진정 시간 동안의 평균 수축기압과 이완기압을 구한 후 이를 기준으로 계산하였다. 수술 후 혈압의 유지는 우선 수축기 혈압이 정상치 혹은 수술 전 수치 범위에 드는 것을 목표로 하였고, 그 외에 80 mm Hg 이하로 떨어지거나, 중환자실 입실시보다 20~30 mm Hg 이상 변동이 있으면 담당 의사에게 전화통보를 하도록 하여, 경과 관찰, 수액 증량 혹은 약물 투여를 하도록 하였다. 활력 징후의 안정성을 비교하기 위해 저자들은 평균 혈압에서 20 mm Hg 안에 있는 것을 '안정된 혈압'이라고 정의했고 평균 심박동수에서 20/분 안에

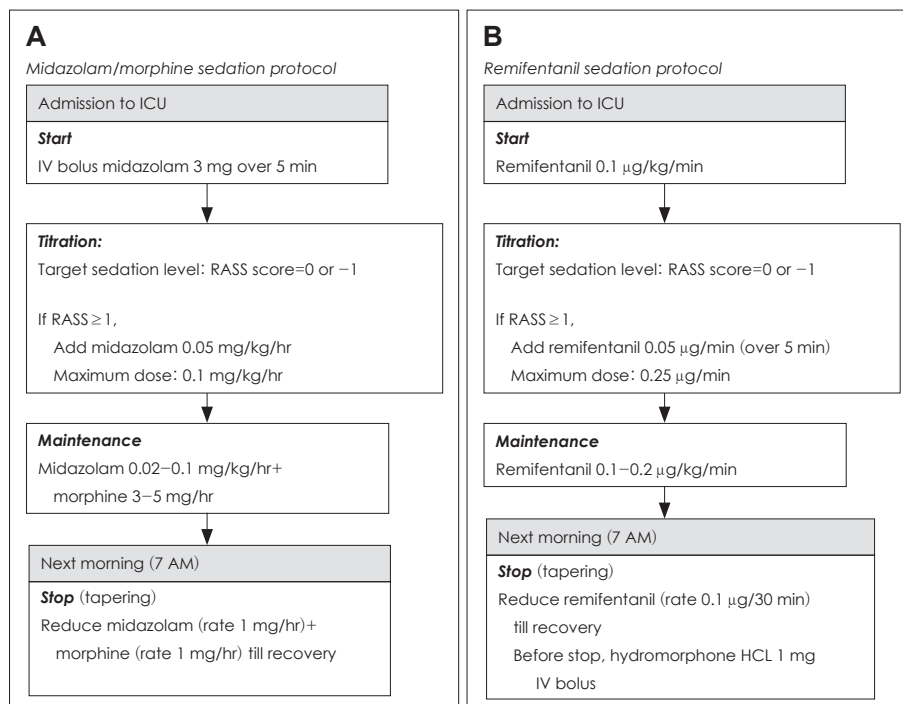


Fig. 1. Sedation protocols used in the study. Midazolam and morphine sedation protocol (A). Remifentanyl sedation protocol (B). RASS: Richmond agitation sedation scale. ICU: intensive care unit.

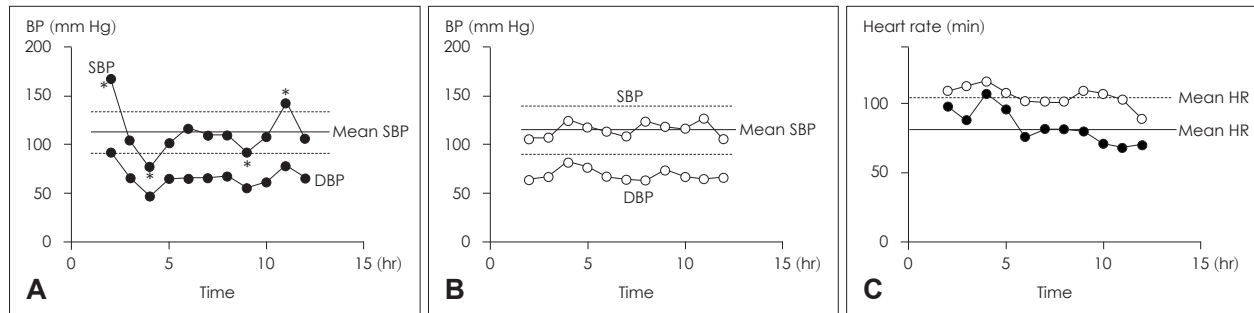


Fig. 2. Changes of vital signs and measurement of variation. Representative plot of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) during MM-based sedation. The frequency (No./day) of BP fluctuation more than 20 mm Hg (asterisk, frequency=4 in this case) was recorded (A). Change of blood pressure in RF-based sedation (B). Variation of heart rate (HR). The black circles indicate data of MM-based sedation and the open circles indicate data of RF-based sedation (C). MM: midazolam/morphine, RF: remifentanyl.

있는 것을 ‘안정된 심박동수’라고 정의했다(Fig. 2). 저자들은 각각 수축기압이 평균 수축기압보다 20 mm Hg 이상 올라가거나 떨어지는 횟수와 이완기압이 평균 이완기압보다 20 mm Hg 이상 올라가거나 떨어지는 횟수를 세었다.

그 후 20 mm Hg에서 벗어난 횟수를 총 진정된 시간으로 나누어 비교하였다. 심박동수에 대해서는 박동수가 평균 심박동수에 대해 20/분 이상 차이 난 횟수가 드물어 진정 시간으로 나누지 않고 총 진정 기간 동안의 변동 횟수 자체로 비교하였다.

간호사와 의료진의 부담을 알아보기 위해 중환자실에서의 진정 기간 동안 환자의 활력징후 이상 변동과 관련된 중환자실 간호사와 해당 의료진 간의 의료 통보 횟수를 세었다. 또한 혈압 안정, 통증 완화 또는 기타 불편감에 대해서 추가한 약이나 수액 등의 사용 횟수를 조사하였다. 섬망(delirium)은 다양한 형태로 발생할 수 있기 때문에 보다 객관적인 평가를 위하여 환자의 폭력성 혹은 불안감에 대하여 정신과 협진을 통해 확인을 받고 이에 대해 약물을 사용한 경우에 국한하여 그 횟수를 기록하였다.

각각의 이식된 피판은 적어도 한 시간에 한번 중환자실 간호사와 의료진에 의하여 관찰되었다. 피판의 완전 실패는 어떤 합병증이던지 이식술 시행이 다시 필요했던 경우로 정의하였고 부분 실패는 이외에 피판 탐험술이 필요했던 경우로 정의하였다. 피판 이식의 실패는 두 군으로 나누어 이식된 피판의 괴사나 부분 괴사 등의 이식을 받은 부위에 발생한 합병증과 공여부 혈종, 감염, 창상 열개 등 공여부 합병증으로 구분하였다.

대부분의 자료는 평균±표준 편차나 횟수(빈도 혹은 %)로 표시하였다. 두 그룹 간에 통계적인 비교는 독립된 통계 분석법에 의하여 카이제곱검정, 피셔(Fisher) 정확검정, 윌콕슨(Wilcoxon) 순위합 검정 및 본페로니(Bonferroni) 교정을 이용하여 시행하였다. 양측 p 값이 <0.05 일 때 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

두 진정 프로토콜 간의 나이, 성별, 기저 질환의 유무 및 종류, 수술 전 환자 상태(ASA) 점수, Tumor-Node-Metastasis (TNM) 병기, 경부 수술의 종류, 암의 위치, 결손의 크기, 재건 피판의 종류, 기관 절개 유무, 수술 시간 등을 비교하였을 때 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1).

모든 환자들을 수술 후 2일 동안 중환자실에서 관찰하였기 때문에 중환자실 재원 기간은 다르지 않았다. 두 진정 프로토콜의 평균 진정 기간은 각각 13시간과 12.5시간으로 유의한 차이를 보이지 않았고 총 재원 일수에도 차이를 보이지 않았다(Table 2). 즉 MM 또는 RF 기반의 진정은 환자의 임상적 회복에 차이를 보이지 않았다. 이것은 이식된 피판의 예후에서도 유사하여, 피판의 생존 혹은 실패 모두 두 군에서 비슷하였다.

다음으로 활력 징후의 안정성을 비교하였다. 수축기 혈압의 변동은 MM군에서 RF군에 비해 통계적으로 유의하게 빈번하였다(Table 3). RF군에서는 평균 수축기 혈압에서 20 mm Hg 이상 변한 것이 평균 1.58번이었다. 반면, MM군에서는 평균 수축기 혈압에서 20 mm Hg 이상 변한 것이 평균 4.74번이었다($p=0.005$). RF군에서 이완기 혈압과 심박동수의 변화도 좀 더 안정된 경향성을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

또한, MM 그룹에서 더 많은 의료 통보가 있음을 확인할 수 있었다. 항정신성 약물과 기타 다른 약제의 사용은 각 군 간에 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 두경부 재건 수술을 시행 받은 환자를 대상으로 수술 후 중환자실 환자 관리 중 MM과 RF 기반의 진정 프로토콜을 비교 분석하였다. 이는 이러한 환자들에서 피판

의 관찰, 통증의 완화, 활력 징후의 안정성이 예후에 매우 중요한 인자이기 때문이다.⁷⁾

레미펜타닐은 대수술 후에 중환자실 치료에 있어 좀 더 좋

은 약제로 알려져 있다.¹³⁻¹⁶⁾ 이는 아마도 레미펜타닐 정주 후에 히스타민의 분비가 없어서 히스타민에 의한 활력징후의 변동이 적은 것에 기인하는 것으로 생각된다.²⁰⁾ 결과적으로 다른

Table 1. Subject characteristics

	MM group (n=34)	RF group (n=28)	p value
Age (mean±SD, yrs)	56.6±14.2	53.1±10.4	0.28
Gender (M:F)	19:15	21:7	0.12
ASA score	1.63±0.55	1.58±0.55	0.86
1	15	13	
2	17	14	
3	2	1	
Underlying disease			
Hypertension (Y:N)	15:19	8:20	0.29
Diabetes mellitus (Y:N)	27:7	25:3	0.49
Heart disease (Y:N)	0:34	1:27	0.45
Tumor staging (TNM)			
T1/T2/T3/T4a	8/6/7/13	7/7/5/9	0.60
N0/N1/N2/N3	15/5/14/0	12/8/7/1	0.30
Neck dissection			0.53
None	0	4	
One side, selective	12	7	
One side, comprehensive	13	10	
Both sides	9	7	
Defect sites			0.45
Oral cavity	28	19	
Oropharynx	3	4	
Larynx & hypopharynx	0	1	
Sino-nasal cavity	2	0	
Others	1	4	
Defect size (mean±SD, cm ²)	11.2±4.5	12.7±4.1	0.63
Type of flap			0.83
Anterolateral thigh flap	9	8	
Radial forearm flap	22	19	
Fibular flap	3	1	
Tracheotomy (No., %)	13 (38.2%)	9 (32.1%)	0.62
Operation time (mean±SD, min)	682±137	651±158	0.13

ASA: American Society of Anesthesiologists physical status classification system, MM: midazolam/morphine, RF: remifentanyl, SD: standard deviation, TNM: Tumor-Node-Metastasis

Table 2. Comparison of hospital stays and flap outcomes between two groups

	MM group (n=34)	RF group (n=28)	p value
Duration of care			
ICU stay (mean±SD, hours)	49.4±16.3	43.8±13.1	0.44
Duration of sedative drug usage (mean±SD, hours)	13.0±3.9	12.5±3.2	0.50
Total hospital stay (mean±SD, days)	26.3±13.1	21.5±9.1	0.22
Flap outcomes			
Flap failure rate	14.7% (5/34)	7.1% (2/28)	0.44
Total failure (No.)	3	1	0.62
Partial failure (No.)	2	1	1.00

MM: midazolam/morphine, RF: remifentanyl, ICU: intensive care unit, SD: standard deviation

Table 3. Variation of vital signs and need of medications

	MM group (n=34)	RF group (n=28)	p value
Vital signs			
BP (frequency of more than 20 mm Hg above or below mean BP)	4.74/day, SBP	1.58/day, SBP	0.005
	1.15/day, DBP	0.79/day, DBP	0.17
HR (No. of subjects with HR variation of more than 20/min)	8/34 (23.5%)	4/28 (14.3%)	0.36
Medical call from attending nurses (due to the instability of vital signs)	1.35/day	0.71/day	0.035
Medications			
Extra medication beyond routine prescription (frequency)	1.53/day	1.14/day	0.38
Antipsychotic drug usage for delirium management (No. of subjects)	3/34 (8.8%)	3/28 (10.7%)	1.00

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MM: midazolam/morphine, RF: remifentanyl, BP: blood pressure, HR: heart rate

진정 약물과 비교할 때 레미펜타닐은 혈류역학적 변동이 적다고 알려져 있다. 또 레미펜타닐 정주 후에 발생하는 혈류역학적 변동은 용량에 비례하는데 대체로 중환자실에서 사용하는 용량은 혈류역학적 변동을 초래하는 용량에 비하면 매우 적은 것으로 되어 있다.²¹⁾ 또한, 레미펜타닐은 다른 진정성 약물에 비해 신경학적 회복이 빨라 타 약제에 비해 활력 징후의 안정성이 보장된다.

급성 뇌 손상이나 뇌수술 후 기계 환기를 받고 있는 환자들은 대상으로 한 연구에서 신경학적 반응이 관찰되는 평균 시간이 레미펜타닐을 사용한 군에서 펜타닐이나 모르핀 등을 사용한 군보다 더 짧았다.¹⁵⁾ 따라서, 본 저자들은 두경부 재건 수술 후 환자에게 레미펜타닐을 사용하는 것이 더 좋은 결과를 가져올 수 있을 것이라는 가설을 세울 수 있었다.

본 연구에서 이를 입증하기 위해 혈역학적 안정성을 비교하였다. 혈압 변동 및 맥박수 변동의 기준을 각각 20 mm Hg와 20/분으로 설정한 이유는 경험적으로 혈역학적 불안정성을 평가하는 데 있어 비특이적인 변화를 배제하면서도 민감도가 가장 높을 것으로 생각되었기 때문이다. 이는 통계학적 분석에서도 혈압 변동의 기준을 20 mm Hg로 설정하였을 경우 유의미한 차이를 보였다. 대상 환자들은 중환자실에 입실시 시간당 60 mL의 일정한 수액을 투여 받았으며, 20 mm Hg 이상의 혈압 변동이 없으면 혈압강하제를 투여 받지 않았음에도 불구하고 레미펜타닐 그룹이 유의미하게 혈압의 변동성이 낮았다. 또한 술 후 진통제는 양군에서 모르핀 계통을 사용하였으며 투여 횟수에도 차이가 없어(Table 3), 술 후 수축기 혈압의 변동에 있어서 진통제의 영향을 배제할 수 있었다. 이와 같이 레미펜타닐의 우월성이 RF 그룹에서 MM 그룹에서보다 현저히 적은 혈압 변동을 통해 입증되었다. RF 그룹에서 의료 통보도 더 적었고 이는 상대적으로 더 활력징후가 안정적이기 때문이라고 생각된다. 이런 자료들이 RF 기반 진정 프로토콜이 MM 진정 프로토콜보다 두경부 재건 수술 후의 환자 관리에 있어 더 유리하다는 점을 시사한다.

그러나 본 연구에서는 활력 징후의 안정성에 대한 긍정적인 효과가 피판의 예후 및 치료 결과에는 이어지지 못했다. 그 원인으로 중례의 부족과 피판의 결과에 진정 프로토콜의 종류 보다는 술기가 더 큰 영향을 미친다는 것을 생각해 볼 수 있을 것이다. 따라서, 레미펜타닐의 사용이 피판의 예후 및 결과에 미치는 영향을 보다 명확히 알기 위해서는 통일된 수술 술기를 적용한 대규모의 비교 분석 연구가 필요할 것으로 생각된다.

레미펜타닐을 이용한 진정 치료는 빠른 기관 발관이 가능하고 이로 인한 중환자실 재실 기간의 단축이 가능하다고 보고된 바 있다.^{13,14)} 이들 연구에서 중환자실 입실부터 기관 발관까지, 그리고 중환자실 퇴실까지의 기간이 레미펜타닐/프로포폴을 사용한 군에서 펜타닐/미다졸람을 사용한 군에서 보다 훨씬 짧았다.¹³⁾ 또 레미펜타닐을 이용한 진정 프로토콜에서 진정제 기반의 진정 프로토콜보다 기계 환기 기간이 더 짧았다.¹⁴⁾ 그러나 본 연구에서는 MM군과 RF군 간의 중환자실 재실 기간이 다르지 않았는데, 이는 피판 관찰 등의 용이성을 이유로 본원에서는 수술 후 48시간 동안 중환자실에서 관찰 후 일반 병동으로 전동하는 것을 원칙으로 하고 있기 때문이다. 게다가 약 1/3의 환자에서 기관 절개술을 시행하였기 때문에 정확한 기관 발관 시기를 측정하는 것도 어려움이 있었으며, 기계 환기로부터의 이탈(weaning) 또한 환자의 의식 및 호흡 상태를 민감하게 반영하지 못하고 수술 시행 다음날 일괄적으로 시행하였기 때문에 양군 간의 비교를 하지 못하였는데 이는 본 연구의 제한점이 되겠다.

레미펜타닐을 이용한 진정에서 섬망의 발생률이 다른 약물을 이용하는 것에 비해 적다고 보고된 바 있다. 한 연구에서 레미펜타닐 군과 비교하였을 때, 펜타닐 군에서 수술 후 현저하게 높은 섬망 발생률을 보고하였다.²²⁾ 다른 연구에서는 수술 후 혹은 외상 후에 중환자실 치료를 받은 환자들을 대상으로 섬망의 유병률과 위험 인자를 분석하였는데 그 결과 미다졸람의 사용이 섬망 발생의 위험인자로 나타난 바 있다.²³⁾

따라서, 저자들은 각각의 진정 프로토콜에서의 섬망의 유병률을 비교하고자 하였다. 그러나 분석하기에 충분한 숫자의 증례가 모이지 않았고 대상 환자군에서 섬망에 대한 정의가 일관되지 못했다.²⁴⁾ 따라서 저자들은 각 군에서 직접적 섬망 유병률의 차이를 분석하지 못하였고 단지 간접적인 비교(정신과 협진, 약 사용 등)만을 할 수 있었다.

비용적인 측면에서 볼 때 레미펜타닐은 미다졸람/모르핀 진정보다 국내 시판되고 있는 가격을 비교할 때 약 20배 가량 비싸다. 그러므로 진정 프로토콜을 결정할 때 비용 효과적인 면을 고려해야만 한다. 따라서 특별히 환자가 혈류역학적인 불안정이 있을 것이라고 예상 될 때는 혈류역학적으로 보다 안정적인 레미펜타닐을 이용한 진정 프로토콜을 사용하는 것이 더 좋을 것으로 판단된다.

결론적으로, RF 기반 진정 프로토콜은 MM 진정 프로토콜에 비해 두정부 재건 수술 후의 중환자실 관리에서 환자의 활력 징후를 보다 안정적으로 유지할 수 있는 진정 요법이라 할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Spiegel JH, Polat JK. Microvascular flap reconstruction by otolaryngologists: prevalence, postoperative care, and monitoring techniques. *Laryngoscope* 2007;117(3):485-90.
- 2) Choi EJ, Lee DW, Ji YB, Song CM, Kim JT, Ahn HC, et al. Comparative study of free flap reconstruction after total laryngopharyngectomy for hypopharyngeal cancer. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(9):569-73.
- 3) Lee JW, Oh SJ, Lee JK, Lee BJ, Lee JC, Wang SG. The usefulness of gastric pull-up reconstruction in advanced hypopharyngeal cancer surgery. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2009;52(1):57-61.
- 4) Wong CH, Wei FC. Microsurgical free flap in head and neck reconstruction. *Head Neck* 2010;32(9):1236-45.
- 5) Ahn SH. Early experience of free Flap Reconstruction for Head and Neck Defect. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2008;51(4):350-4.
- 6) Marsh M, Elliott S, Anand R, Brennan PA. Early postoperative care for free flap head & neck reconstructive surgery--a national survey of practice. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47(3):182-5.
- 7) Kruse AL, Luebbers HT, Grätz KW, Obwegeser JA. Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: a literature review. *Microsurgery* 2010;30(3):242-8.
- 8) Godden DR, Patel M, Baldwin A, Woodward RT. Need for intensive care after operations for head and neck cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37(6):502-5.
- 9) Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998;26(5):947-56.
- 10) Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S4.
- 11) Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S3.
- 12) Allak A, Nguyen TN, Shonka DC Jr, Reibel JF, Levine PA, Jameson MJ. Immediate postoperative extubation in patients undergoing free tissue transfer. *Laryngoscope* 2011;121(4):763-8.
- 13) Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care* 2006;10(3):R91.
- 14) Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, 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(3):R200-10.
- 15) Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, 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(4):R268-80.
- 16) Bauer C, Kreuer S, Ketter R, Grundmann U, Wilhelm W. [Remifentanyl-propofol versus fentanyl-midazolam combinations for intracranial surgery: influence of anaesthesia technique and intensive sedation on ventilation times and duration of stay in the ICU]. *Anaesthesist* 2007;56(2):128-32.
- 17) McLeod AD, Barker EV, Carapiet DA. Successful use of remifentanyl for major head and neck surgery in a heart-lung transplant recipient. *Br J Anaesth* 2004;93(3):473-4.
- 18) Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289(22):2983-91.
- 19) Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1338-44.
- 20) Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 1993;77(5):1031-40.
- 21) Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995;80(5):990-3.
- 22) Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke KD, et al. Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. *J Int Med Res* 2010;38(4):1225-32.
- 23) Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008;65(1):34-41.
- 24) Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, 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(12):1974-81.