

Mekanik solunum desteği uygulanan çocuklarda sedasyonun sağlanmasında midazolamın etkinliği

Metin KARABÖCÜOĞLU

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Acil Pediatri ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

Özet

Ağır hasta çocuklarda uygun sedasyon, travma, cerrahi, hastalık, ya da yoğun bakım işlemlerine bağlı korku, endişe ve ağrıyı azaltır. Gerek doktorlar gerek merkezler arasında uygulanacak olan ajanın seçimi, uygulama yolu ve uygulama sıklığı açısından farklılıklar vardır. Bu çalışmanın amacı, çocuk yoğun bakım ünitemizde mekanik solunum desteği sırasında kullanılan midazolamın sedasyon sağlamadaki etkinliğini belirlemektir.

Mekanik solunum desteği uygulanan toplam 71 çocuk olgu geriye dönük olarak incelenmiştir.

Ortalama solunum desteği süresi 8.7 ± 12 (2-82) gündür. Ortalama midazolam dozu 0.33 ± 0.25 (0.1-1.4) mg/kg/saat olup, sedatif etkisi genel olarak yeterli bulunmuştur. En sık karşılaşılan sorun 2-3 günlük infüzyondan sonra hızla tolerans gelişmesidir.

Midazolamın çocuk yoğun bakım ünitelerinde kısa süreli uygulamalarda güvenli ve etkin bir sedasyon sağladığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Sedatifler, midazolam, mekanik solunum desteği

Giriş

Sedasyon, çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) uygulanan tedavilerin vazgeçilmez bir parçasıdır. ÇYBÜ'de sedasyon, küçük ağırlı girişimlerde kısa süreler için ya da mekanik solunum desteği (MSD) sırasında hastanın uzun süre rahatlatılması gibi nedenlerden dolayı gerekebilmektedir (19). ÇYBÜ'de izlenen çocuklar için ailelerinden ayrılmış olmak, yabancı yüzlerle yabancı ortamlarda bulunmak, tanımadıkları pek çok aletin bulunması, sürekli gü-

Adres: Dr. Metin Karaböcüoğlu, İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Acil Yoğun Bakım Ünitesi, Çapa, İstanbul
Yayına Kabul Tarihi: 17.12.2000

Summary

The efficacy of midazolam sedation in mechanically ventilated pediatric patients

Appropriate administration of sedatives in critically ill pediatric patients reduces anxiety, agitation, and pain associated with surgery, trauma, illness, and routine intensive care unit procedures. Prescription of sedatives and analgesics varies considerably among physicians and centers with respect to agent of choice, frequency of administration, and method of administration. The purpose of this retrospective study was to evaluate the efficacy of midazolam sedation during mechanical ventilation of children in our pediatric intensive care unit.

Total of 71 pediatric patients who were mechanically ventilated were reviewed. Mean ventilation time was 8.7 ± 12 (2-82) days. The mean dose of midazolam was 0.33 ± 0.25 (0.1 to 1.4) mg/kg/hour and there was general satisfaction with the sedation achieved. The most common problem was the rapidly developing tolerance after 2 to 3 days of midazolam infusion.

In conclusion, short term use of midazolam infusion provides a safe and effective sedation in the pediatric intensive care setting.

Key words: Sedatives, midazolam, artificial ventilation

rültü, sürekli aydınlık ve uygulanan ağırlı girişimler gibi pek çok neden korku ve endişe kaynağıdır (5,11).

Uygun sedasyon sayesinde hastaların çok daha etkin bir şekilde tedavi edilebildikleri ve sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (5,11,12). Hastaya sedasyon uygulama kararı alındığında öncelikle kullanılacak ilaç ve uygulama şekli belirlenmelidir. Genelde ilk seçenek benzodiazepinlerdir ancak ilaçların bulunabilirliği, fiyatları ve merkezin önceki deneyimleri gibi etkenler, ilaç seçim ve uygulama şeklinde merkezler arasında büyük farklılıklara yol açabilmektedir (4,5,10,11,20).

Bu çalışmanın amacı multidisipliner bir çocuk yo-

ğun bakım ünitesi olan İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde, MSD uygulanan olgularda, uygulanmış olan sedasyon yöntemlerinin ve midazolam sedasyonunun etkinliğinin, geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 1 Ocak 1999'dan 30 Eylül 2000'e kadar, İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, ÇYBÜ'ne yatırılarak, MSD uygulanan olgularda geriye dönük olarak yapılmıştır. Kayıtları düzenli bulunmayan ya da çelişkilerin olduğu olgular ile yatıştan itibaren MSD uygulandığı halde hiçbir tepki göstermeyen (tam arefleksi) ve sedatif ilaç gereksinimi duyulmamış olan olgular çalışmaya alınmamıştır. Çalışma süresince olguların sedatif ilaç gereksinimleri ÇYBÜ de görevli doktorlar tarafından belirlenmiş ve genel olarak ünitenin rutin protokolleri arasında yer alan ve Tablo I'de belirtilen değiştirilmiş Ramsey sedasyon skorlamasına göre yapılmıştır (15). Olguların MSD sırasında sedasyon skorlarının 2-3 düzeyinde tutulmasına çalışılmıştır.

Ünitemizde sedasyon gereksinimi doğan olgularda bir kontrendikasyon olmadığı durumlarda, midazolam 0.1 mg/kg/saat infüzyon şeklinde başlanmakta, gerektiğinde 0.1 mg/kg'lık ara dozlar uygulanmakta, yetmediği takdirde infüzyon hızı arttırılmaktadır. İnfüzyon hızının çok arttırılması gereken olgularda ya da midazolamın yeterli sedasyonu sağlamadığı olgularda barbitürat veya opiatlar eklenmektedir.

Çalışmaya alınan olgularda yaş, cinsiyet, tanı, MSD'de kalış süreleri, uygulanan ağırlı girişimler,

kullanılan sedatif ilaçlar, ilaçların dozları, veriliş süreleri ve karşılaşılan sorunlar kaydedilmiştir. Kısa süreli sedasyon olarak iki gün ve daha az sedasyon alma, tolerans gelişimi olarak, ilacın devamlı kullanılması ile etkinliğinin azalması ve aynı etkiyi elde etmek için gittikçe artan dozlara gereksinim duyulması kabul edilmiştir. Bağlılık ilacın kesilmesi ile geri çekilme sendromu olarak bilinen iritabilite, ajitasyon, otonom bulguların varlığı, nazal konjesyon, diyare gibi bulguların gelişmemesi için ilaca gereksinim duyulması olarak tanımlanmıştır.

Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda student-t testi kullanılmış ve 0.05 altındaki p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma döneminde, Acil Pediatri Kliniğine yatırılan 1420 olgudan 277'si ÇYBÜ'de izlenmiştir. 145 olguya MSD uygulanmış, kayıtları güvenilir bulunan 71 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların yaş ortalaması 31.9±48.5 ay (1 gün -190 ay) olup, 44 olgu erkektir. Olguların ortalama ağırlıkları 11.1±8.9 (2.7-37) kg'dır. Ortalama MSD süresi 8.7±12 (2-82) gündür. Yirmidört (% 34) olgu kaybedilmiştir.

Olgularımızın tanıları Tablo II'de, uygulanan MSD dışı ağırlı girişimler Tablo III'de, ve midazolama eklenmesi gereken sedatif ilaçlar ise Tablo IV'de

Tablo I. Ünitemizde kullanılan değiştirilmiş Ramsey sedasyon skorlaması.

Skor	Klinik Tanımlama
1	Sinirli, ajite, ağlayan ve/veya huzursuz hasta
2	Kooper, bilinci açık, sakin hasta
3	Uyandırılabilen ve emirleri yerine getirebilen hasta
4	Uyuyan, ağırlı uyarı veya yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5	Uyuyan, ağırlı uyarı veya yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6	Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen, komada ya da paraliz/derin sedasyondaki hasta
7	Belirgin psikotik reaksiyonları (halüsinasyonlar, deliryum) olan hasta

Tablo II. Mekanik solunum desteği uygulanan olgularımızın birincil tanıları.

Hastalık	Sayı	%
Sepsis-septik şok	26	37
Pnömoni	22	31
MSS enfeksiyonu-ensefalopati	25	35
Metabolik hastalıklar	14	20
Cerrahi MSS hastalıkları	13	18
Kalp hastalığı ve yetersizliği	18	25
Kalp-solunum durması	10	14
Erişkin tipi sıkıntılı solunum sendromu	6	11
Çoklu organ yetersizliği sendromu	12	17
Endokrinolojik hastalıklar	2	3
Anestezi sonrası	6	8
İmmün yetersizlik	5	7
Diğer hastalıklar	10	14
Toplam	71	100

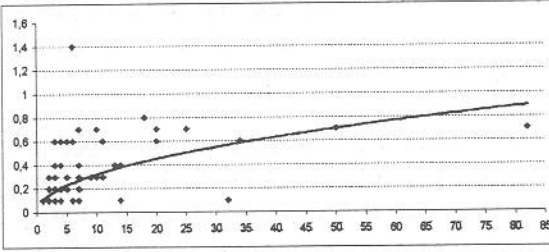
Tablo III. Olgularımızda mekanik solunum desteği dışında uygulanan ağırlı girişimler.

Girişim	Olgu Sayısı	%
Nazogastrik sonda	71	100
Mesane sondası	62	87
Suprapubik kateter takılması	2	3
Periton diyalizi	2	3
Santral venöz kateter takılması	42	59
Toraks tüpü takılması	7	10
Trakeostomi	5	7
Eksternal ventriküler şant	5	7
Subdural aspirasyon	2	3
Eklemler ponksiyonu	2	3

Tablo IV. Olgularımızda midazolam ile birlikte kullanılmış olan diğer sedatif ilaçlar.

İlaç ismi	Olgu Sayısı	%	Doz
Fenobarbital	35	49	10-20 mg/kg yükleme 5-7 mg/kg/gün idame
Fentanil	24	34	3-5 µg/kg gerektiğinde 2-3 µg/kg ² /saat infüzyon
Meperidin	5	7	1-2 mg/kg gerektiğinde
Tiyopental	5	7	5 mg/kg yükleme dozu 2-3 mg/kg/saat infüzyon
Diazepam	3	4	0.3-0.5 mg/kg gerektiğinde
Ketamin	9	13	1-2 mg/kg gerektiğinde

Midazolam dozu
mg/kg/saat



Şekil 1. Mekanik solunum desteği süresine göre uygulanan midazolam infüzyon hızları.

özetlenmiştir.

Yirmialtı (% 37) olguda midazolam tek başına kullanılmıştır, bu olguların ortalama yatış süresi 3.7 ± 2.6 (1-11) gün bulunurken, midazolamın diğer sedatif ilaçlarla birlikte kullanıldığı 45 olguluk grupta ortalama MSD süresi 11.1 ± 13.9 (2-82) gün bulunmuştur ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Midazolam dozu bütün grup göz önüne alındığında 0.33 ± 0.25 (0.1-1.4) mg/kg/saat bulunurken, kısa süreli sedasyon uygulanan olgularda ortalama midazolam dozu 0.15 ± 0.07 (0.1-0.3)

mg/kg/saat bulundu ve iki grup arasındaki bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Üç gün ve daha kısa süre ile sedasyon uygulanan 25 olguda ortalama midazolam dozu 0.17 ± 0.12 (0.1-0.6) mg/kg/saat bulunurken üç günden daha uzun süre sedasyon uygulanan 46 olguda midazolam dozu 0.41 ± 0.26 (0.1-1.4) mg/kg/saat olarak bulundu (Şekil 1) ($p < 0.001$).

Çalışmamızda sürekli midazolam infüzyonu alan 17 (% 24) olguda tolerans geliştiği düşünüldü, bu olguların ortalama MSD süresi olan 19.88 ± 20 (3-82) gün tüm grubun ortalama MSD süresinden anlamlı derecede uzundu ($p < 0.001$). Tolerans gelişen olgularda ortalama doz 0.7 ± 0.19 (0.6-1.4) mg/kg/saat idi ve tüm gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

İki hastamızda sedatif ilaçlar azaltılırken hipertansiyon gelişmesine karşın bağımlılık geliştiği hiç bir olguda kanıtlanamadı. Bir olguda ÇYBÜ'den çıktuktan sonra yaklaşık bir ay kadar süren otistik davranışlar gözlemlendi.

Tartışma

Çocuk ve yenidoğanlarda ağrı, korku ve endişenin kalp hızını, solunum sayısını ve kas aktivitesini dolayısıyla metabolik aktiviteyi ve oksijen tüketimini artırdığı bilinmektedir (14). Hormonal çalışmalar yeterli anestezi verilmeden cerrahi girişim uygulanan yenidoğan ve süt çocuklarında katekolaminler, büyüme hormonu, glukagon, kortizol, aldosteron ve diğer kortikosteroidlerin arttığını, insülin salınımının azaldığını göstermiştir (1). Bunların sonucunda hiperglisemi, yağ ve karbonhidrat depoları kullanılmaya başlamasıyla laktat, piruvat ve keton cisimcikleri artarak metabolik asidoz ortaya çıkar. Yine ameliyat sonrası yapılan çalışmalar, uygun analjezi kullanılmadığı takdirde protein yıkımının arttığını ve azot dengesinin negatifleştiğini göstermiştir (8). Stres ve ağrıdan kaynaklanan uzamış hiperglisemi ve hiperlaktatemi plazma osmolaritesini hızla yükseltip hiperosmolar bir durum yaratarak, renal ve serebral korteks üzerine olumsuz etkiler yapar (3). Analjezi ve sedasyonun çocuk yoğun bakım ünitesinde uygun kullanımı, bu istenmeyen metabolik bozuklukları kontrol edebileceği gibi var olan katabolik durumun düzelmesine de katkıda bulunur.

Trakeal entübasyon ve MSD uygulanan olgularda uyanık oldukları zaman doku karbondioksitinde düşüş, taşikardi, taşipne, sistemik kan basıncı ve kafa içi basınçta artışlar gösterilmiştir (3). Bizim olgularımızın tümünde ağrılı girişimler esnasında analjezi uygulanmıştır. Bu uygulamalarda ağrı skorlamasının kullanılmamasının başlıca nedeni, bu hasta grubunda kolay uygulanabilir ve geniş kabul gören bir skorlama sisteminin olmayışdır (7). En sık kullanılan McGrath yüz skalası da ancak 5 yaş üzerindeki olgularda uygulanabilmektedir.

ÇYBÜ'deki olguların uygun şekilde sedatize edilmesi, hem solunum cihazına uyum için hem de istenmeyen reflekslerin baskılanması ve iyi bir bakım için ön koşuldur. Sedasyon gerektiğinde diğer çalışmalarda önerildiği gibi ünitemizde de öncelikle benzodiazepinler kullanılmaktadır (5,11,17,20). Ülkemizde bulunan benzodiazepinlerden midazolam, diazepam oranla dört kat daha güçlüdür, suda erir ve damar içi uygulamalarda ağrısızdır, tromboflebit yapma olasılığı çok daha düşüktür, hızlı etkilidir, yarılanma süresi daha kısadır ve bilinci etkilemez (2,13). Bu nedenlerden dolayı ünitemizde ilk ilaç olarak midazolam tercih edilmektedir.

Midazolamın tek başına kullanıldığı 26 olgunun ortalama yatış süresinin, midazolamın diğer sedatif ilaçlarla birlikte kullanıldığı 45 olguluk gruptan anlamlı olarak uzun bulunması, kısa süreli MSD uygulanan olgularda sedasyon için midazolamın tek başına yeterli olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Rosen ve arkadaşlarının ÇYBÜ'de 55 olgu ile yaptıkları çalışmada da midazolam dozu 0.12 mg/kg/saat olarak başlanmış ve 48 saatten uzun süre infüzyon gereken olgularda dozu iki katına (0.24 mg/kg/saat) çıkartmak gerekmiştir (16). Bu çalışmada ortalama sedasyon süresi 74 saattir ve bizim çalışmamızdan daha kısa olmasına karşılık sadece %10 olguda sedasyonun yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Booker ve arkadaşlarının yine ÇYBÜ'de 50 olgu ile yaptıkları çalışmada ise midazolam dozunun 0.12 mg/kg/dk ile başlanıp yaklaşık 48 saat içinde 0.6 mg/kg/saat kadar çıkılması gerektiği belirtilmektedir (3). Bu çalışmaya alınan olgular açık kalp ameliyatı sonrası izlenen olgulardır ve hepsinde beraberinde morfin infüzyonu da uygulanmıştır. Ancak yine de, Rosen ve Booker'ın çalışmalarındaki benzer şekilde bizim çalışmamızda da midazolama hızla tolerans

gelişmiş ve dozun arttırılması gerekmiştir. Tolerans gelişen olgulara uygulanan doz, diğer olguların yaklaşık 2-3 katı kadardır. Uzun süreli sedasyon gerektiren olgularda yüksek doz midazolam uygulaması yoğun bakım maliyetlerini arttırmaktadır. Literatürde oral lorazepamın, bu tip olgularda damar içi midazolama bir seçenek oluşturabileceği yönünde çalışmalar bulunmakla birlikte, bu ilaç ülkemizde yoktur (9,19).

Ünitemizde midazolamın yetersiz kaldığı durumlarda barbitürat olarak; kolay uygulanabilirliği, toksitesinin az olması, kan düzeyinin takip edilebilmesi ve çocuk hekimi olarak konvülsiyon tedavisinden dolayı alışkın olduğumuz bir ilaç olduğu için fenobarbital tercih edilmektedir. Çalışmamızda 35 olguda (20'sinde konvülsiyon nedeniyle) fenobarbital kullanılmıştır. Tiyopental uygulanan 5 olgunun üçünde uygulama status epileptikus tanısı ile 2'sinde ise midazolam ve fenobarbitale karşın yeterli sedasyon sağlanamaması nedeniyle yapılmıştır. Tiyopental uygulanan 5 olguda da hipotansiyon gelişmiş ve dopamin infüzyonu gerekmiştir.

Literatürde sedasyon için propofol kullanımından da bahsedilmektedir. Ama özellikle çocuk hastalarda uzun süreli kullanımda dirençli hipotansiyon yaptığı bildirildiği için bu ajan henüz ünitemizde kullanılmamaktadır (20).

Hekimler genellikle ağrı, ajitasyon ve endişeyi tek bir antite gibi kabul edip tek bir ilaç ile tedavi etme eğilimindedirler. Her ne kadar tek bir ilaç hastayı hareketsiz bırakıp ventilasyonuna izin verebilirse de, ilaç seçiminde öncelikle olgunun içinde bulunduğu olumsuz duruma hangi faktörün neden olduğu belirlenerek seçimin ona göre yapılması gereklidir (örneğin ağrı için narkotikler veya ajitasyon ve endişe için benzodiazepinler ya da barbitüratlar gibi). Neden bir kez saptandıktan sonra, ilaç seçimi ve uygulama şekli, olgunun yaşı, nedenin şiddeti ve zamanına göre yapılır. Örneğin yenidoğanlarda ağrı çok iyi belirlenemeyeceği için ameliyat sonrası dönemde sürekli infüzyon şeklinde analjezi tercih edilebilir. Ama daha büyük çocuklarda aralıklı olarak analjezik verilebileceği gibi, ağrılı girişimlerden önce de (santral kateter takılması, kemik iliği aspirasyonu, göğüs tüpü yerleştirilmesi vs.) analjezik ilaç verilebilir. Çalışmamızda gereken durumlarda

analjezik olarak fentanil, meperidin ve ketamin kullanılmıştır.

Korku, gerginlik ve uykusuzluk ağrıyı artırır ve önlenmezse ağır hastalarda psikoza yol açabilir. Erişkin yoğun bakım ünitelerinde 3-5 günde gelişen yoğun bakım psikoza iyi bilinen bir durumdur⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda sadece 7 yaşındaki bir olguda 13 günlük MSD uygulamasından sonra otistik davranışlar gelişti ve bu tablo yaklaşık bir ay sürdü.

Sedatif ve analjezik ilaçlarla, özellikle de opioidler ile bağımlılık gelişmesi bilinen bir durumdur^(6,18). Çalışmamızda 2 olguda MSD'nin sonlanmasına yakın ilaçlar azaltılınca hipertansiyon gelişti ve etiyolojik neden gösterilemedi. Bu olgularda hipertansiyon antihipertansif ilaçlarla kontrol altına alınabilirdi için bunun bir bağımlılık bulgusu olup olmadığına karar verilemedi.

Bu çalışmanın en önemli bulgusu ÇYBÜ'lerinde sedasyon için, midazolamın özellikle kısa süreli uygulamalarda (2-3 günden kısa süren) genel olarak tek başına yeterli olduğunu ve güvenle uygulanabileceğini göstermesidir. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise midazolama kısa sürede tolerans gelişebileceğini ve doz artırımının zorunlu olduğunu ortaya koymasındır.

Sonuç olarak iyi bir yoğun bakım uygulaması için sedasyonun vazgeçilmez olduğu ve ülkemiz koşullarında midazolamın iyi bir seçenek olması karşılık tolerans gelişmesini önlemek için başka seçeneklere gereksinim duyulabileceği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Anand KJS, Hickey PR: Pain and its effect in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 317:1321, 1987
2. Blumer JL: Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 35:37, 1998

3. Booker PD, Beechey A, Lloyd-Thomas AR: Sedation of children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *Br J Anaesth* 58:1104, 1986
4. Christensen BV, Thunendborg LP: Use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/97. A national survey. *Intensive Care Med* 25:186, 1999
5. Durbin CG: Sedation in the critically ill patient. *New Horizons* 2:64, 1994
6. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P: Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 27:196, 1999
7. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B: Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 47:487, 2000
8. Greco CD, Berde CB: Pain management in children, in Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders 2000, p:306
9. Hadbavny AM, Hoyt JW: Promotion of cost-effective benzodiazepine sedation. *Am J Hosp Pharm* 50:660, 1993
10. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *JAMA* 266:2870, 1991
11. Mazzeo AJ: Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 11:9, 1995
12. Mirski MA, Muffelman B, Ulatowski JA, et al: Sedation for the critically ill neurologic patient. *Crit Care Med* 23:2038, 1995
13. Physicians' Desk Reference. 54th edition. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 2000, p:2678
14. Ponaman ML, Farrington E, Morriss FC: Analgesia and sedation, in Levin DL, Morriss FC (eds): *Essentials of Pediatric Intensive Care*. Missouri, Quality Medical Publishing Inc 1990, p:911
15. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, et al: Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 2:656, 1974
16. Rosen DA, Rosen KR: Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 17:S15, 1991
17. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 23:1596, 1995
18. Tobias JD, Rasmussen GE: Pain Management and sedation in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 12:1269, 1994
19. Tobias JD: Lorazepam versus midazolam for sedation. *Crit Care Med* 23:1151, 1995
20. Tobias JD: Sedation and analgesia in paediatric intensive care units: A guide to drug selection and use. *Paediatr Drugs* 2:109, 1999