

บางครั้งจึงต้องอาศัยอาการแสดง เช่น สีหน้า, ท่าทางและการเคลื่อนไหว รวมทั้ง physiological signs เช่น tachycardia, hypertension และ tachypnea เป็นต้น

ส่วนการประเมินภาวะความกังวลและ sedation ของผู้ป่วยมีการประเมินโดยใช้ scale หลายแบบ ที่นิยมและใช้ได้ทั้ง medical และ surgical ICU ได้แก่ 6-point Ramsay scale (RS) ซึ่งเป็นตัวเลขบอกถึง motor response ที่เกิดขึ้นตามระดับความลึกของภาวะ sedation นอกจากนี้ยังมี Motor Activity Assessment Scale (MAAS) และ Sedation-Agitation Scale (SAS) ดังตารางที่ 1 ซึ่งทั้ง 3 วิธีนี้มีข้อเสีย คือ ไม่สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ muscle relaxant ปัจจุบันได้มีการพัฒนา Richmond Agitation - Sedation Scale (RASS) ซึ่งมี 10 ระดับ (ตารางที่ 2) scale ดังกล่าวนี้นับว่ามี validity และ interrater reliability ค่อนข้างสูง^{7,8} สามารถใช้ประเมินการเปลี่ยนแปลงของสภาวะ sedation ของผู้ป่วยใน ICU ได้เช่นเดียวกับ RS

นอกจากนี้ยังมีการใช้ bispectral index (BIS) ซึ่งบอกถึงความสัมพันธ์ของ cortical และ subcortical region โดยจะบ่งชี้ถึงระดับความรู้สึกตัว เครื่องมือนี้มีการนำมาใช้ติดตามระดับของ sedation ในผู้ป่วย ICU แต่ยังไม่มีความมั่นใจว่าจะช่วยเปลี่ยนแปลง outcome ของผู้ป่วยจึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นมาตรฐานในผู้ป่วย ICU⁹

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาระงับปวด (analgesics) และยานอนหลับ (sedatives)

1. เพื่อระงับปวด ซึ่งอาจเกิดจากแผลผ่าตัด, การทำ invasive procedure, endotracheal suctioning และ mechanical ventilation เป็นต้น
2. ลดความกังวล อาจเกิดจากความเจ็บปวดหรือเกิดขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับความปวดก็ได้ กรณีนี้ควรให้ยาในกลุ่ม sedatives
3. กรณีที่ผู้ป่วยหายใจไม่สัมพันธ์กับเครื่องช่วยหายใจ เนื่องจากมี dyspnea หรือมีอาการไอมาก การให้ยาในกลุ่ม opioids จะช่วยลดอาการไอ และลด respiratory drive ลง
4. ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ respiratory failure หรือ shock การให้ยาในกลุ่มนี้จะช่วยลด oxygen consumption และช่วยให้เกิดภาวะสมดุลของ oxygen delivery และ consumption
5. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ neuromuscular blocking agent ต้องให้ sedation ควบคู่ไปด้วยเพื่อให้เกิด complete amnesia
6. ผู้ป่วยที่มี disorientation หรือ delirium ซึ่งอาจเกิดจากยา โรคที่เป็นอยู่ หรือ psychotic behavior ก็ตาม ควรให้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยสงบก่อน แล้วจึงแก้ไขสาเหตุต่อไป

หลักในการพิจารณาให้ยาระงับปวด และยานอนหลับ

1. กรณีที่มีการทำหัตถการใดที่มีความเจ็บปวดควรให้ยาระงับปวด หรือใช้ local หรือ regional analgesia แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาประเภท sedative อยู่แล้วก็ตาม การให้ยาระงับปวดร่วมด้วยจะช่วยลดปริมาณของ sedative ที่ใช้ลงได้
2. การให้ยาเพื่อผู้ป่วยหลับ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ใส่ท่อช่วยหายใจ ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี unsecured airway และผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด pulmonary aspiration

ตารางที่ 1 Scales used to monitor sedation in patients in ICU

Score	Response
Ramsay sedation scale	
1	Anxious or restless or both
2	Co-operative, oriented and tranquil
3	Responding to commands
4	Brisk response to stimulus
5	Sluggish response to stimulus
6	No response to stimulus
Motor activity assessment scale	
6	Dangerously agitated and uncooperative. No external stimulus is required to elicit movement, and patient is pulling at tubes or catheters or thrashing from side to side or striking at staff or trying to climb out of bed and does not calm down when asked
5	Agitated. No external stimulus is required to elicit movement and attempting to sit up or moves limbs out of bed and does not consistently follow commands (e.g. will lie down when asked but soon reverts back to attempts to sit up and move limbs out of bed)
4	Restless and co-operative. No external stimulus is required to elicit movement and patient
3	picking at sheet or tubes or uncovering self and follows commands Calm and co-operative. No external stimulus is required to elicit movement and patient is adjusting sheets or clothes purposefully and follows commands
2	Responsive to touch or name. Opens eyes or raises eyebrows or turns head toward stimulus or moves limbs when touched or name is loudly spoken
1	Responsive only to noxious stimuli. Opens eyes or raises eyebrows or turns head toward stimulus or moves limbs with noxious stimulus (suctioning or 5 seconds of vigorous orbital, sternal or nail bed pressure)
0	Unresponsive. Does not move with noxious stimulus (suctioning or 5 seconds of vigorous orbital, sternal or nail bed pressure)
Sedation-agitation scale	
7	Dangerous agitation. Pulling at endotracheal tube, thrashing, climbing over bed rails
6	Very agitated. Does not calm, requires restraints, bites endotracheal tube
5	Agitated. Attempts to sit up but calms to verbal instructions
4	Clam and co-operative. Follows commands
3	Sedated. Difficult to arouse, follows simple commands
2	Very sedated. Arouses to stimuli but does not follow commands
1	Unarousable. Minimal or no response to noxious stimuli

ตารางที่ 2 The Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Score	Term	Description	
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff	
+3	Very agitated	Pulls or removes tube (s) or catheter (s); aggressive	
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement, fights ventilator	
+1	Restless	Anxious but movements not aggressive or vigorous	
0	Alert and calm		
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening (eye opening/eye contact) to voice (> 10 seconds)	Verbal stimulation
-2	Light sedation	Briefly awakens with eye contact to voice (< 10 seconds)	
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to voice (but no eye contact)	
-4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation	Physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation	
Procedure for RASS Assessment			
1. Observe patient			
	• Patient is alert, restless, or agitated		Score 0 to +4
2. If not alert, state patient's name and say to open eyes and look at speaker			
	• Patient awakens with sustained eye opening and eye contact.		Score -1
	• Patient awakens with eye opening and eye contact, but not sustained		Score -2
	• Patient has any movement in response to voice but no eye contact.		Score -3
3. When no response to verbal stimulation, physically stimulate patient by shaking shoulder and/or rubbing sternum.			
	• Patient has any movement to physical stimulation		Score -4
	• Patient has no response to any stimulation		Score -5

3. ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ และใช้เครื่องช่วยหายใจ อาจต้องการยานอนหลับและยาลดความกังวลร่วมกับ การระงับปวด ควรทำการประเมินความต้องการยาของผู้ป่วย และสถานะของระบบหายใจ และหลอดเลือด เพื่อ ปรับระดับของยาให้เหมาะสม

4. ควรใช้ neuromuscular blocking agent เมื่อจำเป็นเท่านั้น ไม่ควรใช้ยากลุ่มนี้เพียงเพื่อต้องการให้ ผู้ป่วยอยู่นิ่งๆ และหยุดหายใจ เพื่อทำการควบคุมการหายใจ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาระงับปวดและยานอนหลับ เพียงพอก็อาจควบคุมการหายใจได้โดยไม่ต้องให้ neuromuscular blocking agent ในกรณีที่จำเป็นต้องใช้ neuro-muscular blockade ควรให้ sedation เพื่อให้เกิด amnesia ร่วมด้วยเสมอ

5. ในการให้ยา sedation และ analgesics เป็นระยะเวลานาน ควรมีการประเมินผู้ป่วยเป็นระยะ เพื่อ ปรับขนาดของยาและกรณีที่หยุดยาควรระวังการเกิด withdrawal syndrome โดยเฉพาะยาในกลุ่ม opioids และ sedatives

ชนิดของยาที่ใช้

1. Analgesics

1.1 Morphine

เป็นยาตัวแรกที่แนะนำให้ใช้ใน ICU ออกฤทธิ์ที่ μ -receptor และเป็น water soluble จะออกฤทธิ์ช้ากว่า fentanyl (peak effect ที่ 30 นาที เทียบกับของ fentanyl ที่ 4 นาที) morphine มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยทำให้เกิด venodilatation¹⁰ และมีการลดลงของ mean arterial pressure เกิดมี reflex tachycardia ซึ่งอาจเป็นผลจากการหลั่ง histamine ด้วย โดยทั่วไปมักให้เข้าทางหลอดเลือดดำที่ละน้อยจนได้ผลที่ต้องการ ขนาดที่ใช้ประมาณ 2-10 mg. ในผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลานานอาจใช้ continuous infusion ในขนาด 10-40 μ g/kg/hr. โดยอาจให้ร่วมกับ sedatives ตัวอื่นๆ

adverse effect ของ morphine ได้แก่ sedation, คลื่นไส้ อาเจียน และกระตุ้นการหลั่งสาร histamine ทำให้เกิด hypotension, tachycardia และอาจเกิด bronchospasm ในผู้ป่วยที่มี hyperreactive airway

morphine มี elimination half-life 2-4 ชั่วโมง ถูกกำจัดที่ตับโดยมี active metabolite คือ morphine-6-glucuronide ซึ่งอาจมีการสะสมในร่างกายและทำให้มี excessive sedation ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มี renal failure¹¹

1.2 Fentanyl

เป็นตัวเลือกที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตที่มี hemodynamic instability หรือผู้ป่วยที่แพ้หรือมีข้อห้ามต่อการใช้ morphine fentanyl เป็น synthetic opioid ซึ่งมีฤทธิ์มากกว่า morphine 80-100 เท่า fentanyl มี opioid receptor based adverse effect เหมือน morphine แต่ไม่มี histamine release ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า morphine¹² fentanyl เป็น lipid soluble จึงออกฤทธิ์เร็วและ duration สั้น เมื่อให้ในขนาดน้อยๆ โดยทั่วไปให้ทีละ 50-100 μ g จนได้ผลที่ต้องการ หรือใช้ continuous infusion 1-2 μ g/kg/hr pharmacokinetic ของ fentanyl ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่มี liver และ kidney dysfunction ส่วน metabolite ของมันอาจมีการสะสมในร่างกายได้ แต่จะเป็น inactive metabolite กรณีที่ใช้ขนาดสูงให้ระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี severe hepatic dysfunction

1.3 Hydromorphone

เป็น semi-synthetic opioid ซึ่งมีฤทธิ์แรงกว่า morphine 5-10 เท่า onset และ duration เหมือน morphine แต่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย ไม่มี histamine release ทำให้เกิดอาการคัน คลื่นไส้ อาเจียน และ sedation น้อยกว่า morphine¹³ จึงใช้แทน morphine ได้ดีในผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยง morphine hydromorphone ถูก metabolize ที่ liver ในผู้ป่วยที่มีภาวะ liver failure อาจทำให้ออกฤทธิ์ยาวนานกว่าปกติ

2. Sedatives

2.1 Benzodiazepine

นิยมใช้รักษาภาวะ anxiety ในผู้ป่วย ICU หลังจากที่ได้แก้ไขสาเหตุต่างๆ แล้ว เช่น ความปวด ภาวะ hypoxia, metabolic abnormalities, treatable neurological abnormalities, ภาวะติดเชื้อ และ renal หรือ liver failure เป็นต้น ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ GABA receptor ที่แนะนำให้ใช้ใน ICU ได้แก่ lorazepam, midazolam และ diazepam

2.1.1 Lorazepam

ออกฤทธิ์แรงกว่า diazepam 5-10 เท่า เหมาะที่จะใช้แทน diazepam ในกรณีที่ต้องการ prolonged treatment ของ anxiety ในผู้ป่วยวิกฤตผู้ใหญ่ lorazepam มี lipid solubility น้อยกว่าจึงออกฤทธิ์ช้ากว่า lorazepam เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยาวเมื่อเทียบกับ midazolam และทำให้เกิด hypotension น้อยกว่า ในขณะที่ทำให้มี anterograde amnesia เท่าๆ กัน metabolism ของยานี้เกิดที่ liver โดยถูก glucuronidate เป็น inactive metabolite จึงเป็น benzodiazepine ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคตับ¹⁴ ขนาดที่ใช้ 1-2 mg bolus และ continuous infusion ขนาดเริ่มต้น 1 mg/hr

2.1.2 Midazolam

เป็น short acting water-soluble benzodiazepine ซึ่งเป็น lipophilic ที่ physiologic pH และผ่าน blood brain barrier ได้เร็ว ออกฤทธิ์แรงกว่า diazepam 2-3 เท่า adverse effect ได้แก่ respiratory depression และ hypotension โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี hypovolemia หรือเมื่อให้ในขนาดสูง ถ้าให้ infusion เป็นเวลานานอาจเกิดการสะสมของ active metabolite ทำให้การออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น และอาจพบมี paradoxical agitation ได้¹⁵

ข้อควรระวังในการใช้ยานี้ คือ การเกิด drug interaction เมื่อให้ร่วมกับ erythromycin, propofol และ diltiazem จะทำให้เกิด unexpected sedation เนื่องจากมีการยับยั้ง cytochrome P450 และทำให้ metabolism ของ midazolam ช้าลง

2.1.3 Diazepam

นิยมใช้กันแพร่หลายในผู้ป่วยวิกฤต เนื่องจากออกฤทธิ์เร็ว และมีการกดการหายใจ และระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากมี metabolism โดย hepatic microsomal enzyme และได้ active metabolites คือ N-desmethyl diazepam และ oxazepam ทำให้เกิด prolonged sedation ในผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่มี impaired hepatic และ renal function ขนาดที่ใช้ 2.5-5 mg. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ไม่แนะนำให้ใช้เป็น continuous infusion

2.2 Propofol

เป็นยานอนหลับที่ออกฤทธิ์ดี แต่ไม่มีฤทธิ์ระงับปวด เมื่อใช้ continuous infusion จะได้ผลดีในแง่ของ sedation และตื่นเร็วเมื่อหยุดยา เหมาะที่จะใช้เป็น short term sedation ใน ICU โดยสามารถหยุดยาและประเมินผู้ป่วยเป็นระยะๆ ได้ การให้เป็น bolus dose อาจเกิด hypotension และ myocardial depression ได้ ส่วนผลของ propofol solution เป็น egg-white lipid emulsion ซึ่งให้พลังงาน 1 kcal ต่อ 1 ml. ของ emulsion ในผู้ป่วยที่ได้ parenteral nutrition ร่วมด้วยจึงควรมีการปรับจำนวนพลังงานที่ให้แต่ละวันด้วย

ข้อเสียของ propofol คือเวลาฉีดจะทำให้ปวด โดยเฉพาะถ้าให้ในหลอดเลือดขนาดเล็ก และอาจทำให้เกิด metabolic acidosis, rhabdomyolysis และ cardiovascular collapse ได้^{16,17}

Propofol ไม่แนะนำให้ใช้เป็น ICU sedation ในเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี เนื่องจากมีรายงานการเกิด propofol infusion syndrome ซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิตในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ propofol ขนาดสูงกว่า 4 mg/kg/hr. และในผู้ป่วยที่ได้รับเป็นเวลานานกว่า 48 ชม.¹⁸

ขนาดที่ใช้สำหรับ continuous infusion คือ 0.05-0.2 mg/kg/min

2.3 Haloperidol

เป็น butyrophenone antipsychotic drug ซึ่งใช้รักษา delirium ในผู้ป่วยวิกฤต โดยใช้ฉีดเข้าหลอดเลือด 2 mg. เริ่มต้นและให้ซ้ำทุก 15-20 นาที จนกว่าผู้ป่วยจะสงบ

adverse effect คือ hypotension และอาจเกิด prolong QT interval ซึ่งนำไปสู่ torsades de pointes ได้¹⁹ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด arrhythmia เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติ cardiomyopathy ผู้ป่วยที่ดื่มสุราจัด หรือได้รับยาอื่นที่ทำให้เกิด prolong QT อยู่แล้ว ได้แก่ amiodarone หรือ procainamide

2.4 Dexmedetomidine

เป็น α_2 agonist ที่ออกฤทธิ์สั้น ซึ่งเริ่มนำมาใช้ใน ICU สามารถออกฤทธิ์ sedation ได้ดีโดยมีการลด minute ventilation น้อยมาก นอกจากนี้ยังสามารถลด stress response ต่อ surgery และมีฤทธิ์ระงับปวดด้วย จึงสามารถลด analgesic requirement ลงได้ ฤทธิ์ของ sedation คล้ายคลึงกับ propofol และตื่นเร็วใกล้เคียงกัน cardiovascular response ก็เหมือนกันแต่พบว่า dexmedetomidine ไม่ทำให้ heart rate เร็วขึ้น จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อ myocardial ischemia²⁰

3. Neuromuscular blocking agent

มีที่ใช้ใน ICU กรณีที่ผู้ป่วยมี severe hypoxemia และ oxygen requirement สูง เพราะการใช้ muscle relaxant จะช่วยลด oxygen consumption และช่วยให้ ventilation ดีขึ้น

3.1 Atracurium และ Cisatracurium

เป็น neuromuscular blocking agent ที่ออกฤทธิ์สั้นเนื่องจากมี plasma clearance โดย Hofmann elimination และ ester hydrolysis atracurium ทำให้มี histamine release แต่ cisatracurium ไม่มี histamine release และถูก metabolise ด้วย plasma esterase จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาแก้ฤทธิ์เสมอไป

3.2 Pancuronium

เป็น long acting neuromuscular blockade ซึ่งขับออกทาง liver และ kidney จึงควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคตับและไต นอกจากนี้ยังทำให้เกิด tachycardia และ hypertension ไม่มี histamine release ขนาดที่ใช้ 0.05-0.1 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดเป็นครั้งคราว

3.3 Vecuronium

เป็น intermediate acting ซึ่งคล้ายคลึงกับ pancuronium แต่ออกฤทธิ์สั้นกว่า และไม่ทำให้เกิด tachycardia สามารถใช้เป็น continuous infusion แต่จะออกฤทธิ์นานกว่า atracurium และจำเป็นต้องใช้ยาแก้ฤทธิ์ กรณีที่ต้องการให้หมดฤทธิ์เร็ว เพื่อประเมินการหายใจในผู้ป่วย

สรุป

การใช้ยาระงับปวดและยานอนหลับในผู้ป่วย ICU ไม่มีสูตรสำเร็จสำหรับผู้ป่วยทุกคน เนื่องจากผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต มักมีสภาพร่างกายไม่ปกติ การให้ยาในกลุ่มนี้ต้องประเมินผู้ป่วย และเลือกยาที่เหมาะสมกับความ

ต้องการ และสภาพร่างกายของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังต้องมีการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน และมีการปรับระดับของยาเป็นระยะๆ จึงจะได้ผลดีและปลอดภัยต่อผู้ป่วย

ตารางที่ 3 Clinical practice guidelines for sedation and analgesia from the Society of Critical Care Medicine and American College of Critical Care Medicine ⁽⁹⁾

Pain

1. An assessment of pain and the response to therapy should be regularly assessed using an appropriate pain scale
2. Therapeutic plans and goals should be developed for all patients
3. Recommended intravenous opioids are : fentanyl for acute distress, fentanyl or hydromorphone for patients with haemodynamic instability or renal insufficiency, and morphine and hydromorphone for longer term therapy
4. Scheduled doses or continuous infusions are preferred over intermittent boluses
5. NSAIDs and acetaminophen can be useful adjuncts, but beware of renal insufficiency or gastrointestinal bleeding

Sedation

1. Treatment of pain and other reversible causes should be conducted before sedating an agitated patient
2. Like pain control, a treatment plan or goal should be established for each patient, and therapy should be assessed with a validated sedation scale
3. Midazolam or diazepam is useful for the acutely agitated patient
4. Propofol is preferred when rapid awakening is crucial, and triglyceride levels should be monitored after 2 days of continuous infusions
5. Lorazepam is recommended for longer infusions
6. Doses should be tapered daily to assess underlying mental status and sedation protocols can be helpful and beneficial
7. Haloperidol is the preferred agent for the treatment of delirium

เอกสารอ้างอิง

1. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, et al. Postoperative myocardial ischemia : therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 1992; 76(3) : 342-53.
2. Britton BJ, Hawkey C, Wood WG, et al. Stress : a significant factor in venous thrombosis? *Br J Surg* 1974; 61 (10) : 814-20.
3. Slade MS, Greenberg LJ, Yunis EJ, et al. Integrated immune response to standard major surgical trauma in normal patients. *Surg Forum* 1974; 25:425-7.
4. Moller IW, Dinesen K, Sondergard S, et al. Effect of patient-controlled analgesia on plasma catecholamine, cortisol and glucose concentrations after cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1988; 61(2):160-4
5. Bond M. Psychological and psychiatric aspects of pain. *Anaesthesia* 1978, 33:355-61.
6. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, et al. Pain measurement : an overview. *Pain* 1985; 22(1) : 1-31.
7. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale : validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:1338-44.
8. 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 (22): 2983-91.
9. Jacobi J, Fraser G, Coursin D, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30 (1) : 119-41.
10. Hsu HO, Hickey RF, Forbes AR. Morphine decreases peripheral vascular resistance and increase capacitance in man. *Anesthesiology* 1979; 50 (2):98-102.
11. Osborne R, Joel S, Slevin M. Morphine intoxication in renal failure : the role of morphine -6-glucuronide (letter). *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293:1101.
12. Stanley T, Webster L. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl -oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg.* 1978; 57:411-6.
13. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone : pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Concer* 2001; 9(2):84-96.
14. Greenblatt D, Shader R, Harmatz J. Benzodiazepines : a summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 11-6.
15. Hall R, Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11:99S-104S.
16. Badr AE, Mychaskiw II G, Eichhorn JH. Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology* 2001; 94(3):536-8.
17. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357:117-8.
18. Bray RJ. Propofol infusion for ICU sedation in children. *Anaesthesia* 2002; 57:521.
19. Sharma N, Rosman H, Padhi D, et al. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81:238-40.
20. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit : patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87:684-90.