

阿片类药物引起呼吸抑制的危险因素及预防研究进展*

李娜 陆宇晗[△] 于文华 马晓晓

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所护理部, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要 呼吸抑制是阿片类药物最严重的不良反应之一, 一旦发生危及生命, 预防呼吸抑制对于阿片类药物的安全使用非常重要。本文对阿片类药物引起呼吸抑制的发生率、危险因素及预防措施进行综述, 以期临床医护人员提供借鉴, 从而提高阿片类药物临床使用的安全性。

关键词 阿片类药物; 呼吸抑制; 危险因素; 预防

阿片类药物作为控制中重度疼痛主要的药物之一, 广泛应用于住院病人中。阿片类药物在缓解疼痛的同时也带来了许多药物不良反应, 如恶心、呕吐、便秘及呼吸抑制 (opioid induced respiratory depression, OIRD)。虽然 OIRD 的发生率低, 但是一旦发生可能会造成严重的不良后果甚至死亡。有研究^[1,2]发现, 术后发生 OIRD 的病人与未发生病人相比, 住院时长、花费显著增加, 给病人及家属带来严重的负担。但在临床工作中 OIRD 常被医护人员忽略。目前国内尚未有学者对 OIRD 的发生率、危险因素及预防措施进行综述, 所以本文对其进行总结, 以期临床医护人员提供借鉴, 提高阿片类药物临床使用的安全性。

一、概述

1. 阿片类药物引起呼吸抑制的定义

2011 年美国疼痛治疗护理协会 (the American Society for Pain Management Nursing, ASPMN) 发布的《监测阿片类药物引起呼吸抑制指南》将 OIRD 定义为: 呼吸频率下降 (< 8 次/分或 < 10 次/分), 动脉血氧饱和度下降 (< 90%) 或呼气末二氧化碳升高^[3]。2016 年美国麻醉师协会发布的《阿片类药物用于轴索止痛相关性呼吸抑制的预防、监测与诊疗实践指南》将 OIRD 定义为: 呼吸频率降低 (< 10 次/分), 动脉血氧饱和度下降 (< 90%) 或高碳酸血症 (动脉血二氧化碳分压 > 50 mmHg)^[4]。2014 年中国发布的《成人手术后疼痛处理专家共识》将 OIRD 定义为: 呼吸频率 ≤ 8 次/分或氧饱和度 < 90% 或出现浅呼吸^[5]。目前虽然不同的指南和专家共识对 OIRD 的定义存在细微的差别, 但都

把呼吸频率和氧饱和度作为重要指标。

2. 阿片类药物引起呼吸抑制的发生率

以使用纳洛酮逆转呼吸抑制作为 OIRD 的统计标准, Rosenfeld 等^[6]调查了某三级医院纳洛酮使用情况发现, 外科术后病人 OIRD 的发生率为 0.38%, 内科病人 OIRD 的发生率为 0.2%, 使用病人自控镇痛泵 (patient-controlled analgesia, PCA) 和硬膜外阿片类药物注射病人发生 OIRD 的风险分别为 1.21% 和 1.31%; Gordon 等^[7]发现, 术后 OIRD 的发生率为 0.53%; Weingarten 等^[8]调查术后麻醉恢复室的术后病人发现, 麻醉恢复期病人 OIRD 的发生率为 0.25%; Ramachandran 等^[9]回顾某医院过去 6 年间手术病人, 发现 0.038% 的病人发生呼吸抑制需使用纳洛酮来逆转。Cepeda 等^[10]对纳入 8855 名使用阿片类药物病人的队列研究进行二次分析发现 OIRD 的发生率为 1.5%。综上可知, OIRD 的发生率大致为 0.2%~1.5%, 尽管 OIRD 的发生率很低, 但一旦发生可能会给病人带来许多严重后果。一项研究发现^[1], 与未发生阿片类药物相关不良反应的病人相比, 发生阿片类药物相关不良反应的病人住院时长增加 55%, 住院费用增加 47%, 30 天内再住院风险增加 36%, 住院期间的死亡率增加 3.6 倍, 给病人和医疗机构都造成沉重的负担。

二、阿片类药物引起呼吸抑制的危险因素

1. 年龄

Cepeda 等^[10]对一项纳入 8855 名阿片类药物使用者的研究数据进行二次分析发现, 随着病人年龄的增长 OIRD 的发生率也逐渐上升: 16~45 岁病人 OIRD 的发生率为 0.6%, 61~70 岁、71~80 岁及

* 基金项目: 北京市属医院科研培育计划项目 (PX2017052)

[△] 通讯作者 陆宇晗 lu_yuhan@sina.com

80 岁以上阿片类药物使用者 OIRD 的发生率分别为 1.6%、2.8% 和 3.2%。Gorton 等^[7] 调查了 1 0511 名手术病人, 并对术后发生呼吸抑制需要使用纳洛酮逆转的 56 名病人进行体重、性别和种族配对, 发现发生呼吸抑制病人的平均年龄 (60 岁) 显著大于未发生病人的平均年龄 (51 岁)。Kessler 等^[1] 的研究发现, 年龄 ≥ 65 岁是发生 OIRD 的危险因素。综上研究可知, 高龄可能是阿片类药物使用者发生呼吸抑制的危险因素, 但目前对年龄段的界定尚不完全一致。

2. ASA 分级 (American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS)

ASA 分级是美国麻醉师协会于麻醉前根据病人的体质状况对手术危险性进行分级。Weingarten 等^[8] 对 413 名在术后麻醉恢复室使用纳洛酮逆转呼吸抑制的病人进行调查发现, ASA-PS 为 I-II 级的病人发生 OIRD 相较于未发生 OIRD 的病人, OR 值 (odds ratio, OR) 为 1.00。而 ASA-PS III 级以上病人发生 OIRD 的风险是未发生 OIRD 病人的 1.44 倍 (OR 1.44; 95%CI 1.08-1.92), 即病人术前身体状况越差, 术后发生呼吸抑制的风险越高。一项纳入 84 1424 病人的系统综述和 Meta 分析发现^[11], ASA-PS I-II 级和 III 级以上病人, 发生 OIRD 的 OR 值分别为 0.97 (95%CI 0.69-1.36) 和 0.93 (95%CI 0.72-1.19), 提示病人的身体状况可能不是 OIRD 的危险因素。身体状况是否为 OIRD 的危险因素, 目前的研究尚存在争议, 需进一步验证。

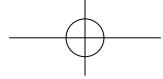
3. 合并症相关因素

(1) 睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea, OSA): Weingarten 等^[8] 对 413 名在术后麻醉恢复室中因呼吸抑制或过度镇静使用纳洛酮进行逆转的病人进行调查发现, 合并 OSA 的病人较未患 OSA 的病人更易发生呼吸抑制 (OR 1.74; 95%CI 1.22-2.48)^[8]; 该研究者另外一项研究调查了 135 名转术出麻醉恢复室 48 h 内因呼吸抑制或过度镇静使用纳洛酮逆转的病人发现, 合并 OSA 的病人发生呼吸抑制的风险是未合并 OSA 病人的 2.45 倍 (OR 2.45; 95%CI 1.27-4.66)^[12]。一项研究^[9] 回顾了某医院 2000 年至 2007 年间 8 7650 名术后使用自控镇痛泵和硬膜外自控镇痛泵的病人, 其中 32 例发生阿片类药物相关危及生命呼吸事件 (opioid-related life-threatening critical respiratory event, LT-CRE), 使用阿片类药物病人中合并 OSA 人群发生 LT-CRE 的风险是未患 OSA 人群的 17 倍 (OR 16.9; 95%CI 8.3-34.5)。综上研究可知, OSA 是 OIRD 发生的高危因素, 这可能与患 OSA 病人对阿片类药物的敏感性增加有关^[13]。

(2) 肺部疾病: 多位学者的研究支持肺部疾病是手术病人发生呼吸抑制的危险因素^[11,12,14]。Taylor 等^[15] 的研究显示, 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 病人术后发生 OIRD 的风险是未患 COPD 病人的 5 倍 (OR 5.09; 95%CI 1.05-24.64)。肺部疾病病人使用阿片类药物后更易发生 OIRD。

(3) 心脏、血管疾病: Pawasauskas 等^[14] 对社区医院发生呼吸抑制需要纳洛酮逆转的 65 名病人进行病例对照研究, 结果发现患有心脏疾病病人用药后发生 OIRD 的风险是未患心脏疾病病人的 5.8 倍 (OR 5.829; 95%CI 2.687-12.642)。Taylor 等^[15] 对术后发生 OIRD 的 62 名病人进行病例对照研究, 结果发现患心脏疾病的病人术后发生 OIRD 的风险与未患心脏疾病病人的风险无统计学差异 (OR 2.04; 95%CI 0.96-4.33)。Zedler 等^[16] 对 7234 名使用阿片类药物后发生 OIRD 的病人进行回顾性病例对照研究, 结果发现心衰病人发生 OIRD 的风险是未患心衰病人的 2 倍 (OR 2.06; 95%CI 1.74-2.44)。但 Taylor 等^[15] 的研究发现, 是否患充血性心衰与病人术后发生 OIRD 无统计学差异 (OR 0.48; 95%CI 0.09-2.74)。Zedler 等^[16] 对使用阿片类药物后发生 OIRD 的病人进行调查, 结果显示合并脑血管疾病病人使用阿片类药物后发生 OIRD 的风险是未合并脑血管疾病病人风险的 2.5 倍 (OR 2.52; 95%CI 2.18-2.92); 此研究还发现, 患周围血管疾病病人与未患周围血管疾病病人发生 OIRD 的风险无统计学差异 (OR 0.91; 95%CI 0.72-1.14)。Herzig 等^[17] 对美国 286 家医院的非手术阿片类药物使用者进行回顾性队列研究, 结果发现患周围血管疾病病人发生 OIRD 的风险是未患周围血管疾病病人的 1 倍 (调整 RR 1.11; 95%CI 1.11-1.12)。综上研究可知, 心脏疾病和脑血管疾病是否为 OIRD 的危险因素, 目前的研究结果尚存在争议, 需要研究进一步验证。

(4) 肝肾疾病: 一项研究^[14] 调查了 2011 年至 2012 年间因 OIRD 使用纳洛酮逆转的 65 名病人, 调查发现患肾脏疾病病人发生 OIRD 的风险是未患肾脏疾病病人的 6 倍 (OR 6.024; 95%CI 2.565-14.194)。一项病例对照研究调查了使用处方阿片后发生 OIRD 的病人, 同样发现伴肾功能受损的肾脏疾病病人发生 OIRD 的风险是对照组的 2 倍 (OR 2.17; 95%CI 1.83-2.57)^[16]。Zedler 等^[18] 对 817 名发生呼吸抑制的病人进行回顾性调查发现, 中重度肝脏疾病是 OIRD 的危险因素。但有研究者^[7] 发现肝、肾功能的异常与术后 OIRD 的发生无明显关



系。研究结果存在差异可能与各研究纳入病人时未明确定义肝肾疾病的标准有关。肝肾功能异常可能是 OIRD 的危险因素,可能由于肝肾为阿片类药物代谢的重要器官,严重的肝肾功能损伤使阿片类药物代谢异常,造成药物在人体内过量蓄积,从而导致呼吸抑制的发生^[19]。

(5) 糖尿病: 一项病例对照研究^[8]对 413 名发生术后 OIRD 的病人进行配对调查发现,糖尿病是病人发生 OIRD 的危险因素 (OR 1.82; 95% CI 1.28-2.60)。一项队列研究^[17]对非手术阿片类药物使用者进行调查发现,糖尿病病人发生严重阿片类药物相关不良事件的风险更高,其中伴慢性并发症的糖尿病病人发生 OIRD 的风险较未伴并发症的病人风险略高。但有研究^[7]发现,病人术后 OIRD 的发生与糖尿病无关。糖尿病是否为 OIRD 的危险因素,目前的研究尚不一致,还需进一步讨论。

4. 生活因素

ASPMN 发布的指南提出,每年吸烟超过 20 包与 OIRD 发生有关^[3]。Pawasauskas 等^[14]对某社区医院的一年间因呼吸抑制而使用纳洛酮的 65 名病人进行病例对照研究,结果发现吸烟病人发生 OIRD 的风险是不吸烟病人的 4.7 倍 (OR 4.7421; 95% CI 2.114-9.245)。Ramachandran 等^[9]对术后发生 OIRD 的病人进行调查,结果显示吸烟与 OIRD 的发生无显著联系。吸烟是否为 OIRD 的危险因素,目前的研究结果存在争议,可能由于各研究未对病人吸烟时长、吸烟量进行明确的限定,不同研究纳入病人的吸烟史存在较大的差异,导致研究结果差异较大。

5. 药物相关因素

(1) 阿片类药物用量: 一项调查 2010~2012 年间使用阿片类药物病人的巢式病例对照研究^[18]发现,随着阿片类药物剂量的增加,发生 OIRD 的风险逐渐增加,每日等剂量吗啡 ≥ 100 mg 人群发生 OIRD 风险是对照组病人的 4.1 倍 (OR 4.1; 95% CI 2.6-6.5)。Nadpara 等^[20]对阿片类药物使用者进行调查发现,相对服用每日等剂量吗啡 20~50 mg (OR 0.96; 95% CI 0.81-1.15) 和 50~100 mg (OR 1.35; 95% CI 1.13-1.62) 的病人,每日等剂量吗啡用药 ≥ 100 mg (OR 2.31; 95% CI 1.90-2.81) 的病人发生 OIRD 的风险更高。因此,阿片类药物用量可能是 OIRD 的危险因素。

(2) 与镇痛方式有关: Cashman 等^[21]对 162 项研究的数据进行二次分析后发现,术后使用 PCA 与硬膜外镇痛病人 OIRD 的发生率分别为 1.2% 和 1.1%, 高于肌肉注射阿片类药物的病人。Rosenfeld 等^[6]的研究与此研究结果相似。但一项对术后病人

OIRD 危险因素的 Meta 分析发现,使用 PCA 的病人和硬膜外镇痛病人发生呼吸抑制的 OR 值分别为 0.9 (95% CI 0.34-2.38)、0.71 (95% CI 0.34-1.48), 即 PCA 和硬膜外镇痛方式不是呼吸抑制发生的危险因素^[11]。因此,镇痛方式是否为 OIRD 的危险因素,目前的研究结果尚不一致,还需要研究进一步论证。

(3) 联合使用中枢神经系统抑制药物: 抗惊厥药物与阿片类药物联合使用可能是 OIRD 的危险因素。Cavalcante 等^[22]回顾了某医院从 2010 年至 2014 年间腹腔镜术后转入麻醉恢复室病人的病历发现,术前单次使用加巴喷丁的病人发生 OIRD 的风险是未使用病人的 1.47 倍 (OR 1.47; 95% CI 1.22-1.76)。Deljou 等^[23]发现术前长期使用加巴喷丁的病人术后发生 OIRD 的风险更高,研究还发现,术后发生呼吸抑制的风险与加巴喷丁的剂量有关,加巴喷丁服用剂量越高则术后阶段需使用纳洛酮的风险越大。

镇静药与阿片类药物联合使用可能是 OIRD 的危险因素。Deljou 等^[23]的研究还发现,术前使用苯二氮草类镇静药物的病人术后发生 OIRD 的风险会增大 (OR 2.64; 95% CI 1.42-4.94)。一项对 3 6166 名阿片类药物使用者的巢式病例对照研究^[20]发现,同时服用苯二氮草类药物的人群发生 OIRD 的风险更高 (OR 1.38; 95% CI 1.11-1.71)。

6. 其他因素

肥胖、物质滥用、手术时间过长、转移性恶性肿瘤都可能是 OIRD 的危险因素^[17,18,20]。

三、预防措施

1. 药物个体化

对于 OIRD 高危人群应谨慎使用阿片类药物^[24]。美国疾病控制与预防中心 (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 发布的《阿片类处方药治疗慢性疼痛指南》中提出: 尽可能避免阿片类药物与苯二氮草类药物同时服用。必须联合使用时, Gupta 等^[25]认为阿片类药物剂量应进行滴定, 谨慎使用。美国麻醉师协会发布的《阿片类药物用于轴索止痛相关性呼吸抑制的预防、监测与诊疗实践指南》指出, 使用轴索镇痛时, 须选用最低有效剂量的阿片类药物且慎用镇静催眠类药物或胃肠外途径给予阿片类药物^[4]。

2. 加强对病人镇静水平的评估

(1) 选择合适的镇静水平评估工具: 越来越多的证据提示过度镇静是 OIRD 发生的先兆,《监测阿片类药物引起呼吸抑制指南》推荐选用合适的镇静水平评估工具监测病人镇静水平, 以及早发现并采取措施预防 OIRD 的发生^[3], 常见的评估工具如下。

Ramsay 量表是 Ramsay 等^[26]于 1974 年编制, 用于评估危重症病人使用镇静剂后的镇静水平。Ramsay 量表将镇静水平分为 1~6 级, 从 1 级到 6 级病人镇静水平递增。量表的 Cronbach's α 系数为 0.828, 内部一致性较好; 具有良好评定者间的信度。

Richmond 躁动镇静量表 (richmond agitation and Sedation Scale, RASS) 是由 Sessler 等^[27]于 2002 年共同制定, 用于评估成人重症监护室 (ICU) 病人镇静水平, 用于评估晚期癌症病人的躁动和镇静水平。RASS 量表把焦虑、躁动分为 4 个等级, 镇静状态分为 5 个等级, 以及 1 个平静状态。RASS 量表评定者间信度较好, 与 Ramsay 量表和镇静躁动量表 (sedation-agitation scale, SAS) 的校标关联效度良好^[27]。

POSS 量表是由 Chris Pasero 于 1994 年编制, 用于评估阿片类药物引起的镇静水平。POSS 量表把镇静分为 5 个等级, 每级的镇静水平都有推荐相应的临床措施。POSS 量表的 Cronbach's α 系数为 0.903。研究者用情景模拟的方式比较, 护士分别使用 the Inova Health System Sedation Scale (ISS), Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) 和 Pasero Opioid-Induced Sedation Scale (POSS) 这三种量表同时评估病人镇静水平和采取措施的正确性, 并对护士的满意度进行调查, 调查发现三种量表中使用的 POSS 量表对镇静水平评估和干预措施的正确率最高, 由于其简单易操作等优点, 被调查者对 POSS 量表的满意度最高^[28]。

SAS 由 Riker 等^[29]于 1994 年研制, 用于评估躁动状态的 ICU 病人使用镇静药物后意识水平变化。量表分为 7 个等级, 包括为 3 个等级躁动水平、3 个等级镇静水平以及 1 个等级平静状态。用于评估 ICU 病人的镇静躁动水平。量表具有良好的评定者间信度 (加权 $K = 0.82$)。

评估工具各有优缺点, 应该根据评估人群与评估重点进行合理选择。

(2) 评估镇静的时机: 研究发现手术病人 OIRD 多发生于术后 24 h 内, 夜间更易发生^[6,9,12,15]。ASPMN 发布的指南提出, 应在术后 24 h 内加强对病人镇静水平和呼吸状态的评估^[3]。因此, 手术病人术后 24 h 需加强巡视和监测。

3. 加强对病人的通气状况监测

《监测阿片类药物引起呼吸抑制指南》推荐对阿片类药物使用者监测其指脉氧和二氧化碳图^[3]。Lam 等^[30]的系统综述和 Meta 分析显示, 对术后病人进行指脉氧监测可以及早发现病人血氧饱和度下降, 但指脉氧监测也存在缺陷。Fu 等^[31]的研究发现,

当病人吸氧时, 即使病人发生呼吸抑制, 指脉氧的读数不会有变化, 往往导致病人病情延误。而二氧化碳图不仅在氧饱和度下降前就可以预警病人出现不良通气状况, 且不受吸氧的影响。综上可知, 医护人员可以通过指脉氧、二氧化碳图等医疗手段监测病人的通气状况, 二氧化碳图更为可靠。

4. 多学科联合管理

Meisenberg 等^[32]对医务人员 OIRD 的知识掌握程度进行调查, 并根据调查结果制定一系列干预措施, 包括把 POSS 量表引入电子病历系统、对新护士进行疼痛管理和 POSS 量表的培训、制定 OIRD 高危病人药物剂量调整策略等。Durham 等^[33]为了提高阿片类药物用药安全, 建立多学科干预团队包括护理、药剂科、呼吸治疗科以及电子信息等。提高阿片类药物用药安全, 仅靠某一学科的努力是不够的, 需要借鉴国外经验建立多学科团队, 提高阿片类药物使用者用药安全。

综上所述, OIRD 可能危及病人的生命安全, 医务人员可通过识别高危人群、个体化给药、密切监测镇静程度和通气状况、建立多学科团队等措施预防其发生, 保障病人用药安全。鉴于目前国内医务工作者仍缺乏对 OIRD 的关注, 未来应加强对医务人员的培训, 借鉴国外的 OIRD 管理相关经验, 提高阿片类药物使用安全。本研究仅查阅中英文数据库, 其他语言相关研究未纳入, 可能存在局限性。

参 考 文 献

- [1] Kessler ER, Shah M, Gruschkus SK, *et al.* Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system: Opioid-related adverse events and their impact on clinical and economic outcomes[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(4):383-391.
- [2] 陈国良, 丛梅, 王梅, 等. 慢性疼痛病人生活质量及其相关因素分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(7):524-528.
- [3] Jarzyna D, Jungquist CR, Pasero C, *et al.* American society for pain management nursing guidelines on monitoring for opioid-induced sedation and respiratory depression[J]. *Pain Manag Nurs*, 2011, 12(3):118-145.e10.
- [4] Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration: An updated report by the american society of anesthesiologists task force on neuraxial opioids and the American society of regional anesthesia and pain medicine[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(3):535-552.

- [5] 徐建国. 成人手术后疼痛处理专家共识 [J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(9):911-917.
- [6] Rosenfeld DM, Betcher JA, Shah RA, *et al.* Findings of a naloxone database and its utilization to improve safety and education in a tertiary care medical center[J]. *Pain Pract*, 2016, 16(3):327-333.
- [7] Gordon DB, Pellino TA. Incidence and characteristics of naloxone use in postoperative pain management: A critical examination of naloxone use as a potential quality measure[J]. *Pain Manag Nurs*, 2005, 6(1):30-36.
- [8] Weingarten TN, Chong EY, Schroeder DR, *et al.* Predictors and outcomes following naloxone administration during Phase I anesthesia recovery[J]. *J Anesth*, 2016, 30(1):116-122.
- [9] Ramachandran SK, Haider N, Saran KA, *et al.* Life-threatening critical respiratory events: A retrospective study of postoperative patients found unresponsive during analgesic therapy[J]. *J Clin Anesth*, 2011, 23(3):207-213.
- [10] Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, *et al.* Side effects of opioids during short-term administration: Effect of age, gender, and race[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(2):102-112.
- [11] Gupta K, Nagappa M, Prasad A, *et al.* Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: A systematic review and Meta-analyses[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(12):e024086.
- [12] Weingarten TN, Herasevich V, Mcglinch MC, *et al.* Predictors of delayed postoperative respiratory depression assessed from naloxone administration[J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(2):422-429.
- [13] Brown KA, Laferriere A, Lakheeram I, *et al.* Recurrent hypoxemia in children is associated with increased analgesic sensitivity to opiates[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(4):665-669.
- [14] Pawasauskas J, Stevens B, Youssef R, *et al.* Predictors of naloxone use for respiratory depression and oversedation in hospitalized adults[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71(9):746-750.
- [15] Taylor S, Kirton OC, Staff I, *et al.* Postoperative day one: A high risk period for respiratory events[J]. *Am J Surg*, 2005, 190(5):752-756.
- [16] Zedler BK, Saunders WB, Joyce AR, *et al.* Validation of a screening risk index for serious prescription opioid-induced respiratory depression or overdose in a US commercial health plan claims database[J]. *Pain Med*, 2018, 19(1):68-78.
- [17] Herzig SJ, Rothberg MB, Cheung M, *et al.* Opioid utilization and opioid-related adverse events in nonsurgical patients in US hospitals[J]. *J Hosp Med*, 2014, 9(2):73-81.
- [18] Zedler B, Xie L, Wang L, *et al.* Risk factors for serious prescription opioid-related toxicity or overdose among veterans health administration patients[J]. *Pain Med*, 2014, 15(11):1911-1929.
- [19] Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A, *et al.* The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 29(3):289-297.
- [20] Nadpara PA, Joyce AR, Murrelle EL, *et al.* Risk factors for serious prescription opioid-induced respiratory depression or overdose: Comparison of commercially insured and veterans health affairs populations[J]. *Pain Med*, 2018, 19(1):79-96.
- [21] Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: Evidence from published data[J]. *Br J Anaesth*, 2004, 93(2):212-223.
- [22] Cavalcante AN, Sprung J, Schroeder DR, *et al.* Multimodal analgesic therapy with gabapentin and its association with postoperative respiratory depression[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1):141-146.
- [23] Deljou A, Hedrick SJ, Portner ER, *et al.* Pattern of perioperative gabapentinoid use and risk for postoperative naloxone administration[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(4):798-806.
- [24] Brant JM, Stringer L, Jurkovich LR, *et al.* Predictors of oversedation in hospitalized patients[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(18):1378-1385.
- [25] Gupta K, Prasad A, Nagappa M, *et al.* Risk factors for opioid-induced respiratory depression and failure to rescue: A review[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(1):110-119.
- [26] Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, *et al.* Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone[J]. *Br Med J*, 1974, 2(5920):656-659.
- [27] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, *et al.* The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(10):1338-1344.
- [28] Nisbet AT, Mooney-Cotter F. Comparison of selected sedation scales for reporting opioid-induced sedation assessment[J]. *Pain Manag Nurs*, 2009, 10(3):154-164.
- [29] Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 1994, 22(3):433-440.
- [30] Lam T, Nagappa M, Wong J, *et al.* Continuous pulse oximetry and capnography monitoring for postoperative respiratory depression and adverse events: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(6):2019-2029.
- [31] Fu ES, Downs JB, Schweiger JW, *et al.* Supplemental oxygen impairs detection of hypoventilation by pulse oximetry[J]. *Chest*, 2004, 126(5):1552-1558.
- [32] Meisenberg B, Ness J, Rao S, *et al.* Implementation of solutions to reduce opioid-induced oversedation and respiratory depression[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(3):162-169.
- [33] Durham ML, Egan A, Jankiewicz A, *et al.* Addressing safe opioid monitoring practices using an interprofessional approach[J]. *J Nurs Adm*, 2017, 47(11):537-544.