
Editorial

Respiratory depression with patient-controlled analgesia

Alan D. Baxter FRCA FRCPC

The increased interest in pain management by physicians in general and anaesthetists in particular over the last two decades, along with advances in our knowledge of nociceptive mechanisms, has led to the introduction of acute pain services. Many are based primarily on patient-controlled analgesia (PCA), which has been shown to provide superior analgesia than conventional intramuscular opioid analgesia, and is perceived as being safer with fewer logistic problems in monitoring and general patient management than techniques based on intraspinal opioids. Mishaps associated with PCA have been reported occasionally, but their relative infrequency tends to reinforce this perception of the safety of the technique. The cases reported by Etches in this issue of the *Journal* draw attention to the occurrence of respiratory depression in patients receiving PCA, and he suggests some factors which may increase patient susceptibility to this problem.

The reported incidence of respiratory depression with opioids administered by various routes depends on the definition of the problem. Only a small percentage, 0.25–0.4%, of patients receiving epidural morphine in a survey of Swedish practice required naloxone,¹ while with other routes of opioid administration^{2,3} an incidence of 0.2–0.9% has been reported. Mild CO₂ retention has occurred with both epidural and PCA morphine,⁴ while oxygen desaturation was similar (though more marked with PCA) in patients receiving epidural morphine or PCA meperidine.⁵ While the above reports of life-threatening events may underestimate the true incidence, available data would suggest that the overall risk of severe respiratory depression from appropriate doses of opioids is similar (<1%) regardless of the route of administration.

The factors increasing the potential for respiratory depression can be divided into "patient related" and "technique related." The former are relevant regardless of route of administration and include advanced age, head injury, sleep apnoea syndrome, obesity, respiratory failure, con-

current use of sedative medication, hypovolaemia and renal failure. Many of these factors have been incriminated in contributing to respiratory depression from opioids administered by routes other than PCA, for example the increased likelihood of respiratory depression from intraspinal opioids (admittedly with higher doses than currently used) reported in patients who were elderly or had impaired pulmonary function.¹ Respiratory depression from epidural morphine is more severe after pretreatment with chlordiazepoxide,⁶ and diminished opioid excretion with renal dysfunction with potential for accumulation of metabolites of morphine⁷ and meperidine⁸ are well known. The message is simply that some patients are at increased risk, and in our quest for optimal analgesia we must ensure appropriate prescription and monitoring regardless of the route of opioid administration.

For PCA specifically, factors related to technique include operator error, inadequate patient teaching, injection by relatives, equipment failure, and the use of a continuous infusion, described here by Etches and previously in other reports.⁹ While opioid infusions have been found to be efficacious in producing analgesia in some studies,^{10,11} their adverse respiratory effects in spontaneously-breathing patients have also been documented.^{12,13} Frequent dosage adjustments¹⁴ are required to allow for the variability in opioid requirements among patients and in opioid requirements of the individual patient with diurnal variation¹⁵ and activity. When used with PCA, if the infusion rate is close to or above that required for analgesia without any demand doses, then this must erode the safety margin provided by the titratability inherent in the use of PCA. Use of nocturnal infusions have failed to improve analgesia or quality of sleep,¹³ and potentiation of the respiratory depressant effects of opioids by sleep has been described.¹⁶ With an increased incidence of respiratory depression (5%)⁹ with continuous infusion plus PCA, there seems to be little justification for the routine use of this combination in patients naïve to opioids. Infusions do not appear to add to the quality of analgesia¹⁷ with PCA, and would seem to be better reserved for the occasional patient who has demonstrated tolerance

From the Department of Anaesthesia, Ottawa University and Ottawa General Hospital, Smyth Road, Ottawa, Ontario K1H 8L6.

or high PCA opioid requirements. Although data are lacking, it would seem especially unwise to combine risk factors, for example by the use of infusions with PCA in high-risk patients such as the elderly. If infusions are used then they should be at a sub-analgesic rate, and perhaps oxygen supplementation and/or an enhanced level of monitoring, e.g., oximetry, should be used. It should be noted that the transdermal route is equivalent to an infusion and dose-dependent respiratory depression occurs.¹⁸

While patients require opioid loading at initiation of PCA, it is important to remember the variation in opioid requirements among patients.¹⁹ If part or all of the loading dose is given intraoperatively, patients who have low requirements may be "overloaded." In several of Etches's patients the intraoperative dose was considerable and may have been a factor in the occurrence of postoperative problems.

There may also be a role for techniques which may have an opioid-sparing effect when used with PCA. Etches mentions briefly the perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have been described as having a morphine-sparing effect.²⁰ It will be interesting to see, with more extensive application of this approach, if there is a reduction in the occurrence of respiratory depression with the lower doses of opioids. Decreased PaCO₂ and increased PaO₂ have been reported in patients receiving NSAIDs after thoracotomy, suggesting less respiratory depression accompanying reduced pain and morphine requirements.²¹ These drugs, of course, bring their own problems, with risks of renal dysfunction, gastric irritation, bleeding from platelet dysfunction, and aspirin-induced asthma, all to be considered in the individual patient and put in overall perspective.

Similarly, pre-emptive analgesic techniques²² may have a place in reducing opioid requirements. Peripheral nerve blocks have long been used for postoperative analgesia, and recently it has been suggested that these may be more effective if performed prior to the surgical stimulus. There is good experimental evidence that pre-emptive regional anaesthesia produces a reduction in post-injury pain behaviour; some clinical studies have shown a reduction in postoperative pain and analgesic requirements, but many have been unable to confirm this benefit. Further well-controlled trials using PCA requirements as an analgesic marker are required to evaluate this technique further and its impact on respiratory function.

Finally Etches emphasizes the importance of a well-developed infrastructure with appropriate patient monitoring, follow-up, and nursing education etc. To this one might add control of prescribing of PCA to those knowledgeable in its nuances, and also the restriction of prescription of other sedatives and hypnotics while PCA is in use.

With intraspinal opioids, documentation of problems such as respiratory depression lead to changes in technique including use of lower doses of morphine and trials of more lipophilic agents. Hopefully the same sequence will occur with PCA, with avoidance of predisposing factors, appropriate dose selection, and increased monitoring for high-risk patients.

Dépression respiratoire et PCA

Depuis une vingtaine d'années, la question de la douleur de plus en plus attire l'attention de la profession médicale et des anesthésistes en particulier. Cet intérêt qui coïncide avec l'approfondissement de nos connaissances de la nociception, a favorisé l'implantation de services de traitement de la douleur aiguë. La PCA en constitue l'arme principale et il a été démontré qu'elle produisait une analgésie de qualité supérieure à l'analgésie intramusculaire aux morphiniques. Elle offre plus de sécurité et se prête moins aux problèmes logistiques du monitoring et de la prise en charge du patient que les techniques intraspinales aux morphiniques. On rapporte occasionnellement des mésaventures avec la PCA mais comme elles sont peu fréquentes, on a tendance à oublier que cette technique présente des dangers. Dans ce numéro du Journal, les observations d'Etches nous rappellent que la possibilité de dépression respiratoire sous PCA est réelle. L'auteur suggère aussi que certains facteurs pourraient rendre le patient plus sensible à cette complication.

L'incidence de la dépression respiratoire rapportée lorsque des morphiniques sont administrés par différentes voies, repose sur la définition même de la dépression respiratoire. Dans un relevé de l'expérience suédoise, un faible pourcentage des patients (0,25 à 0,4%) sous épidurale à la morphine a besoin de naloxone,¹ alors qu'avec les autres voies d'administration^{2,3} l'incidence est de 0,2 à 0,9%. Une légère rétention de CO₂ survient aussi bien avec la morphine épidurale qu'avec la morphine en PCA,⁴ alors que l'incidence de la désaturation en oxygène est identique (bien que plus marquée avec la PCA) chez des patients sous morphine ou mépéridine épidurale.⁵ Il est possible que l'incidence des complications soit en réalité sous-évaluée mais les données actuelles suggèrent que le risque absolu de dépression respiratoire avec des doses efficaces de morphine est le même (<0,1%), quelle que soit la voie d'administration.

Les facteurs qui augmentent le risque de dépression respiratoire peuvent être reliés soit au patient, soit à la technique. Les premiers surviennent avec toutes les voies d'administration et comprennent l'âge, les traumatismes crâniens, le syndrome d'apnée du sommeil, l'obésité, la défaillance respiratoire, l'usage de sédatifs, l'hypovolémie et l'insuffisance rénale. Plusieurs de ces facteurs sont reconnus pour contribuer à la dépression respiratoire des morphiniques administrés par d'autres voies que la PCA, ex. la dépression respiratoire des morphiniques intraspinaux (à des doses supérieures à celles qu'on utilise présentement) rapportée chez des patients âgés ou chez des insuffisants respiratoires.¹ La dépression respiratoire de la morphine épidurale est plus grave lorsqu'elle coïncide avec un pré-traitement du chlordiazépoxide⁶ ou avec la baisse d'excrétion de l'insuffisance rénale, par l'accumulation des métabolites de la morphine⁷ et de la mépéridine.⁸ Le message est simple: certains patients présentent un risque élevé; à la poursuite de l'analgésie optimale, nous devons nous assurer que la posologie et le monitoring sont adéquats, quelle que soit la voie d'administration du morphinique.

En ce qui concerne la PCA, les facteurs de risque reliés à la technique comprennent les erreurs humaines, le manque de préparation du malade, la manipulation du pousse-seringue par la famille et l'utilisation de la perfusion continue, rapportée ici par Etches et avant lui par d'autres auteurs.⁹ Bien que la perfusion continue de morphine puisse s'avérer efficace pour l'analgésie,^{10,11} ses effets respiratoires défavorables en respiration spontanée sont aussi prouvés.^{12,13} Il faut ajuster constamment la posologie¹⁴ pour faire face à la variabilité des besoins individuels en morphiniques, et chez un même patient, composer avec les variations diurnes¹⁵ et les activités physiques. En association avec la PCA, si la perfusion fournit la dose nécessaire ou plus que celle-ci pour produire une analgésie sans injections additionnelles à demande, la marge de sécurité inhérente à la PCA que lui procure sa « titrabilité » diminue. Les perfusions nocturnes n'améliorent ni l'analgésie ni la qualité du sommeil¹³ et de plus, une potentialisation des effets dépresseurs des opiacés par le sommeil a été décrite.¹⁶ Avec l'augmentation de l'incidence de la dépression respiratoire (5%)⁹ causée par les perfusions continues associées à la PCA, on ne trouve pas, semble-t-il, de justification pour l'usage systématique de cette combinaison chez des patients « vierges » aux morphiniques. Avec la PCA, les perfusions continues ne semblent rien ajouter à la qualité de l'analgésie et il serait plus logique de les réserver au rare patient qui a développé un haut degré de tolérance aux morphiniques ou dont les besoins sont élevés. Même si nous ne possédons pas de données précises sur ce sujet, il n'est pas sage d'accumuler les facteurs de risque, ex.

en utilisant perfusions et PCA chez des malades à risque comme les vieillards. Si une perfusion doit être mise en marche, elle doit l'être à une vitesse hypo-analgésiante, et avec supplément en oxygène et un monitoring plus poussé comme l'oxymétrie pulsée. Il faut aussi se rappeler que la voie transdermique équivaut à une perfusion et qu'une dépression respiratoire proportionnelle à la dose est toujours possible.¹⁸

Bien qu'il soit nécessaire d'administrer une dose de charge de morphinique à l'initiation de la PCA, il est important de tenir compte de la variabilité des besoins individuels. Si une portion ou toute la dose de charge est administrée pendant l'intervention chirurgicale, les patients à besoins moindres seront peut-être surchargés. Chez plusieurs des patients d'Etches, la dose péroperatoire a été considérable, ce qui a pu être un facteur important pour la survenue de difficultés postopératoires.

On peut aussi trouver une place pour les techniques à effet d'épargne.²⁰ Etches mentionne brièvement l'utilisation postopératoire des AINS pour lesquels on a décrit sur la morphine un effet d'épargne.²⁰ Avec une plus grande expérience, il sera intéressant de vérifier si, avec les AINS, l'incidence de la dépression respiratoire diminue avec des doses inférieures de morphiniques. Une baisse de la PaCO₂ et une augmentation de la PaO₂ ont été notées chez des thoracotomisés, ce qui suggère une dépression respiratoire moins importante avec soulagement de la douleur et diminution des besoins en morphine. Ces drogues peuvent toutefois poser des problèmes particuliers dont il faut tenir compte, comme le risque de dysfonction rénale, l'irritation gastrique, la saignement par dysfonction plaquettaire, et l'asthme de l'aspirine.

De la même façon, certaines techniques « préventives »²² d'analgésie peuvent contribuer à diminuer les besoins en morphiniques. Les blocs nerveux périphériques ont été longtemps utilisés pour l'analgésie postopératoire, et récemment, on a proposé que ces blocs soient réalisés avant le stimulus chirurgical, parce qu'ils seraient plus efficaces si on les réalisait au préalable. Nous possédons une bonne évidence expérimentale que l'analgésie régionale préventive permet une réduction du comportement douloureux après une blessure; par contre, certaines études ont montré une diminution de la douleur postopératoire et des besoins analgésiques, mais d'autres n'ont pas confirmé cet effet bénéfique. Nous avons besoin d'essais bien contrôlés avec la PCA comme critère d'efficacité pour évaluer cette méthode et son impact sur la fonction respiratoire.

Finalement, Etches insiste sur l'importance d'une infrastructure bien rodée avec monitoring adéquat, suivi, éducation du service infirmier etc. De plus, il faudrait laisser le contrôle de la prescription de morphiniques à ceux

qui s'y connaissent, et restreindre l'usage des autres sédatifs et hypnotiques une fois la PCA en marche.

Avec les morphiniques intraspinaux, la compilation systématique des problèmes dont la dépression respiratoire, a produit des améliorations techniques comme l'utilisation de doses de morphine plus faibles et l'utilisation d'agents plus lipophiles. Nous espérons que la PCA évoluera dans le même sens par l'identification des facteurs prédisposants, par la sélection de la posologie la plus efficace et l'optimisation du monitoring chez les patients à risque.

References

- 1 Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982; 54: 479-85.
- 2 Miller RR, Greenblatt DJ (Eds). *Drug Effects in Hospitalized Patients: Experiences of the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1966-1975*. New York: J Wiley & Sons, 1976, 133-63.
- 3 Whipple JK, Ausman RK, Quebbeman EJ. Narcotic use in the hospital: reasonably safe? *Ann Pharmacother* 1992; 26: 897-901.
- 4 Rosenberg PH, Heino A, Scheinin B. Comparison of intramuscular analgesia, intercostal block, epidural morphine and on-demand-i.v.-fentanyl in the control of pain after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 603-7.
- 5 Brose WG, Cohen SE. Oxyhemoglobin saturation following cesarean section in patients receiving epidural morphine, PCA, or i.m. meperidine analgesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 948-53.
- 6 Van den Hoogen RHWM, Bervoets KJW, Colpaert FC. Respiratory effects of epidural morphine and sufentanil in the absence and presence of chordiazepoxide. *Pain* 1989; 37: 103-10.
- 7 Wolff J, Bigler D, Broen Christensen C, Rasmussen SN, Andersen HB, Tønnesen KH. Influence of renal function on the elimination of morphine and morphine glucuronides. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 353-7.
- 8 Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Rate of formation of norpethidine from pethidine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 255-7.
- 9 Fleming BM, Coombs DW. A survey of complications documented in a quality-control analysis of patient-controlled analgesia in the postoperative patient. *Journal of Pain and Symptom Management* 1992; 7: 463-9.
- 10 Church JJ. Continuous narcotic infusions for relief of postoperative pain. *BMJ* 1979; 1: 977-9.
- 11 Rutter PC, Murphy F, Dudley HAF. Morphine: controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief. *BMJ* 1980; 1: 12-3.
- 12 Catley DM, Thornton C, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985; 63: 20-8.
- 13 Parker RK, Holtmann B, White PF. Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1992; 76: 362-7.
- 14 Briggs GG, Berman ML, Lange S, Riker J, Rettenmaier M, DiSaia P. Morphine: continuous intravenous infusion versus intramuscular injections for postoperative pain relief. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 288-93.
- 15 Burns JW, Hodsmann NBA, McLintock TTC, Gillies GWA, Kenny GNC, McArdle CS. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 2-6.
- 16 Forrest WH Jr., Bellville JW. The effect of sleep plus morphine on the respiratory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1964; 25: 137-41.
- 17 Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushie JM, Mather LE. Variables of patient-controlled analgesia 2. Concurrent infusion. *Anaesthesia* 1989; 44: 11-3.
- 18 Sandler AN, Baxter AD, Samson B, et al. Post-operative analgesia with transdermal fentanyl: analgesic and respiratory effects. *Can J Anaesth* 1993; 40: A51.
- 19 Tamsen A, Hartvig P, Fagerlund C, Dahlström B. Patient-controlled analgesic therapy, part II: individual analgesic demand and analgesic plasma concentrations of pethidine in postoperative pain. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 164-75.
- 20 Dahl JB, Kehlet H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-12.
- 21 Pertunnen K, Kalso E, Heinonen J, Salo J. I.v. diclofenac in post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1992; 68: 474-80.
- 22 Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-9.