

Penggunaan Fentanyl pada Pasien Sakit Kritis COVID-19

Fentanyl Use in Critically Ill COVID-19

Andi Muhammad Takdir Musba✉, Haizah Nurdin

Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

✉Korespondensi: takdir1974@gmail.com

ABSTRACT

Background: Pain is one of the major issue in intensive care unit (ICU) patients. Combination of pressor response resulted from pain and oxygenation impairment in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) may be deleterious to the patient, which may hinder their recovery. Opioid is often used to treat pain in ICU. However, its side effects, particularly the immunosuppressive effect in COVID-19 remained unclear. Opioid was considered to exacerbate COVID-19 infection and can cause respiratory depression effect in critically ill COVID-19 patients, but still controversial.

Case: Female, 53-years-old, who was treated in intensive care unit with COVID-19 confirmed bilateral pneumonia. The patient was given intravenous fentanyl opioid continously as analgesia during the treatment of ventilatory support with endotracheal intubation and mechanical ventilator. The patient received fentanyl opioid for more than a week until she was deliberated from mechanical ventilation and then extubated. After the extubation, patient received oxygen therapy with high flow nasal cannula (HFNC) till no more oxygen supplementation. The patient was discharged from the intensive care unit after 14 days of treatment.

Discussion: By using fentanyl opioid analgesia in this patient, a good analgesia was achieved. The assessment of analgesia during mechanical ventilation was using behaviour pain scale and was seen a good response in this patient. The patient didn't experience worsening infections as feared by the use of opioids in critical patients, so that the possible role of opioid immunosuppression is not significant.

Conclusion: The use of opioid fentanyl could provide good analgesia in critically ill COVID-19 patients with good patient's outcome.

Keywords: analgesia; COVID-19; critically ill; immune system; opioid

ABSTRAK

Latar Belakang: Nyeri merupakan salah satu masalah utama pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU). Kombinasi antara *pressor response* akibat nyeri dengan gangguan oksigenasi pada *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) dapat berdampak negatif pada pasien, sehingga menghambat pemulihannya. Opioid sering digunakan untuk mengatasi nyeri di ICU. Namun, efek sampingnya, terutama efek immunosupresif pada pasien COVID-19 masih belum jelas. Opioid dianggap berpotensi memperburuk infeksi COVID-19 dan dapat menyebabkan efek depresi pernapasan pada pasien COVID-19 yang sakit kritis, namun masih kontroversial.

Kasus: Wanita, 53 tahun dirawat di unit perawatan intensif dengan pneumonia bilateral yang terkonfirmasi COVID-19. Pasien diberikan fentanyl intravena secara kontinyu sebagai analgesia selama perawatan bantuan pernapasan dengan intubasi endotrakeal dan ventilator mekanis. Pasien menerima opioid fentanyl selama lebih dari seminggu sampai lepas dari ventilasi mekanis dan kemudian diekstubasi. Setelah ekstubasi, pasien mendapat terapi oksigen dengan *high flow nasal cannula* (HFNC) hingga tidak membutuhkan suplemen oksigen. Pasien keluar dari unit perawatan intensif setelah 14 hari perawatan.

Pembahasan: Dengan menggunakan analgesia opioid fentanyl pada pasien ini, analgesia yang baik dapat tercapai. Penilaian analgesia selama ventilasi mekanis menggunakan *behaviour pain scale* dan terlihat respons yang baik pada pasien ini. Pasien tidak mengalami infeksi yang semakin parah seperti yang ditakutkan dengan penggunaan opioid pada pasien kritis, namun kemungkinan peran immunosupresif dari opioid masih perlu ditelusuri lebih lanjut.

Kesimpulan: Penggunaan opioid fentanyl dapat memberikan analgesia yang baik pada pasien COVID-19 yang sakit kritis dengan luaran pasien yang baik.

Kata Kunci: analgesia; COVID-19; opioid; pasien kritis; sistem imun

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan salah satu masalah utama pada pasien yang dirawat di ICU.¹ Tatalaksana *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) saat ini mencakup terapi suportif. Gagal napas akibat *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) adalah penyebab utama dari mortalitas pasien COVID-19.² Hal tersebut mendorong keputusan untuk dilakukan intubasi pada beberapa pasien COVID-19, terutama yang dirawat di ICU. Intubasi endotrakeal masih menjadi salah satu tindakan invasif yang paling umum dilakukan dan menyebabkan rasa nyeri yang signifikan, hingga menghasilkan stimulasi sistem saraf simpatis dan pelepasan katekolamin.³

Peningkatan laju nadi dan tekanan darah yang dihasilkan dikenal dengan fenomena yang dinamakan *pressor response*. Takikardia dan hipertensi menyebabkan gangguan keseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen ke otot miokard.⁴ Jika fenomena tersebut dikombinasikan dengan gangguan oksigenasi pada pasien COVID-19, maka dapat terjadi iskemia organ multipel yang akan menghambat pemulihan pasien.⁵ *Pressor response* dapat dikurangi melalui beberapa metode, dimana pemberian opioid intravena menjadi strategi yang paling sering digunakan.^{4,6-8} Oleh karena itu, opioid dapat dianggap sebagai

komponen penting dalam pencegahan nyeri pada pasien COVID-19.⁹

Penggunaan opioid dapat menimbulkan beberapa efek samping, dimana yang paling dikhawatirkan adalah depresi napas.¹⁰ Selain itu, opioid juga diketahui memiliki efek immunosupresif.¹⁰ Morbiditas dan komplikasi dari COVID-19 lebih sering ditemukan pada orang tua dan pasien dengan gangguan sistem imun, yang menitikberatkan pentingnya respons imun dalam menangkal infeksi serta meminimalisir tingkat mortalitas.¹¹ Dengan mempertimbangkan faktor-faktor tersebut, pemberian terapi opioid pada infeksi COVID-19 telah menjadi dilema bagi beberapa klinisi di perawatan intensif. Meskipun hingga saat ini masih belum ada hubungan yang jelas antara penggunaan opioid dan eksaserbasi gejala COVID-19, namun studi-studi sebelumnya terkait efek immunosupresif opioid mendorong hipotesis bahwa opioid berpotensi memperburuk infeksi COVID-19 terutama pada keadaan penyalahgunaan opioid.¹² Hingga saat ini belum dapat dipastikan efeknya pada penggunaan sebagai analgesia pada kondisi kritis.

Sepanjang pengetahuan penulis, laporan kasus ini adalah studi yang pertama yang membahas tentang penggunaan opioid terutama fentanyl pada pasien COVID-19 yang sakit kritis. Kami melaporkan satu kasus dan meninjau kepustakaan yang tersedia untuk topik terkait.

KASUS

Wanita berusia 53 tahun dengan massa indeks tubuh 21,78 kg/m² dikonsul ke ICU karena dispnea persisten sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit, disertai demam dan batuk kering sejak 7 hari sebelum masuk rumah sakit. Pada pemeriksaan fisik, pasien subfebris (suhu: 37,9°C) dan takipnea (laju napas:

32 kali/menit). Didapatkan SpO₂ 99% dengan pemberian oksigen 50 liter per menit dan fraksi oksigen 100% menggunakan *high flow nasal cannula* (HFNC). Pemeriksaan laboratorium awal adalah sebagai berikut: neutrofil, 80,4%; limfosit, 17,7%; SGOT, 57 U/L; SGPT, 76 U/L, laktat serum, 4.9 mmol/L; ferritin, >1200/ng/ml. Analisis gas darah menunjukkan alkalosis respiratorik terkompensasi sebagian (pH: 7,50, pCO₂: 34,5 mmHg, HCO₃: 21,2 mmHg, BE: -3 mmol/L). X-ray toraks menunjukkan pneumonia bilateral. Pasien didiagnosis dengan *impending* gagal napas, terkonfirmasi COVID-19 dengan pneumonia bilateral. Pasien diterapi dengan levofloxacin 750 mg/12 jam/IV, azithromycin 500 mg/24 jam/oral, N-acetylcysteine 200 mg/8 jam/oral, asetaminofen 1 gram/6 jam/IV, vitamin C 500 mg/8 jam/oral, dan vitamin B *complex* 1 tablet/24 jam/oral. Terapi plasma konvalesen juga diberikan secara bersamaan.

Pada hari perawatan ke-4, pasien mengalami perburukan klinis. Pasien kemudian diintubasi dengan ventilator mekanik dengan strategi proteksi paru (*mode volume control-assist control* [VC-AC], FiO₂ 100%, *peak end-expiratory pressure* (PEEP) 10 cmH₂O, laju napas 20 kali per menit, volume tidal [VT] 400 cc). SpO₂ pasien stabil pada 97% dengan pengaturan ini. Fentanyl 40 µg/jam/IV diberikan melalui *syringe pump* untuk analgesia. Pada hari perawatan ke-5, dosis fentanyl diturunkan menjadi 30 µg/jam/IV. Tidak ada perubahan bermakna pada parameter hemodinamik. Pada hari perawatan ke-10, pasien takikardi (laju nadi: 114 kali per menit), kemudian dosis asetaminofen dinaikkan menjadi 1 gram/6 jam/IV, sementara mode ventilator diubah menjadi *synchronized intermittent mechanical ventilation-pressure control*

(SIMV-PC). Pada hari perawatan ke-10, pernapasan pasien sudah membaik dan pasien dapat disapih dari ventilator kemudian diekstubasi. Pemberian fentanyl dihentikan, sementara asetaminofen 500 mg/6 jam/IV tetap dilanjutkan. Pemberian oksigen dilanjutkan menggunakan HFNC dengan pengaturan aliran oksigen 30 liter per menit dan fraksi oksigen 70%, kemudian diturunkan menjadi 20 liter per menit dengan fraksi oksigen 50% pada esok harinya. Pasien perlahan bisa lepas dari suplementasi oksigen dan bisa mentoleransi pernapasan dengan udara ruangan. *Behavioral pain scale* (BPS) tidak pernah melewati 3 sepanjang perawatan. Pada hari perawatan ke-14, pasien dipindahkan dari ICU ke bangsal biasa dengan perbaikan klinis yang signifikan.

PEMBAHASAN

Menurut pedoman *pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption* (PADIS), opioid adalah pilihan lini pertama untuk analgesia di ICU.¹³ Opioid dipilih karena potensinya, efek sedatif, sifat ansiolitik, dan dapat diberikan melalui berbagai rute.^{5,14} Opioid menghasilkan efeknya dengan mengikat 3 tipe reseptor opioid utama (μ , δ dan κ).¹⁵ Reseptor opioid banyak diekspresikan di pusat kontrol pernapasan, termasuk batang otak (contohnya di kompleks pre-Botzinger, kemoreseptor pusat). Pusat yang lain termasuk insula, thalamus, dan *anterior cingulate cortex* juga mengekspresikan reseptor opioid.¹⁶ Reseptor-reseptor ini memiliki *ligand* endogen termasuk endorfin, enkefalin, dinorfin, dan endomorfina.¹⁷ Reseptor opioid perifer terletak terutama di bronkiolus dan dinding alveolus di jalan napas.¹⁸ Sistem opioid endogen mengatur beberapa efek fisiologis, termasuk nyeri, respons stres, nafsu makan, termoregulasi dan kontrol

pernapasan.¹⁹ Oleh karena reseptor opioid terdapat di pusat pernapasan, maka opioid dapat menimbulkan efek samping berupa depresi napas.²⁰

Hubungan antara penggunaan opioid dan fungsi pernapasan pada pasien COVID-19 masih belum diteliti dengan baik, namun ada kemungkinan bahwa efek depresi napas oleh opioid dapat menghasilkan dampak positif terhadap gejala pasien dengan infeksi COVID-19. Opioid menurunkan dorongan untuk bernapas dengan mempengaruhi respons batang otak terhadap hipoksia dan hiperkapnia secara langsung.²¹ Agonis reseptor μ -opioid memodulasi proses pusat dispnea yang serupa dengan pengurangan nyeri, seperti peningkatan aliran darah otak regional di *anterior cingulate cortex*, amygdala, thalamus, dan batang otak.¹⁵ Area-area otak tersebut teraktivasi selama dispnea. Opioid juga memodulasi rasa kesulitan bernapas dengan berikatan pada reseptor opioid perifer di jalan napas.¹⁵ Sedangkan, pada pasien yang tidak tersedasi, opioid dapat mengurangi dispnea dengan mengurangi rasa cemas yang terjadi sebagai respons terhadap kesulitan bernapas.¹⁵ Studi terbaru menunjukkan bahwa opioid menghasilkan perbaikan signifikan pada intensitas dispnea.²² Namun, studi lain menyatakan bahwa penggunaan opioid dapat menghasilkan depresi pernapasan hingga menimbulkan hipoksemia. Risiko depresi pernapasan terkait opioid meningkat pada kondisi hipoksemia akibat pneumonia, sehingga pasien COVID-19 yang menggunakan opioid memiliki peningkatan risiko terhadap luaran pernapasan yang buruk.¹² Penggunaan opioid sebagai analgesia pada pasien-pasien yang terintubasi dan mendapat sokongan ventilasi mekanik diharapkan jauh dari efek samping depresi napas, mengingat perawatan

dengan alat bantu napas serta beberapa prosedur intermitten di ICU mengakibatkan rangsangan nyeri.²³

Pemberian opioid secara akut dan kronis diketahui memiliki efek inhibitorik terhadap respons imun humoral dan selular, termasuk produksi antibodi, aktivitas *natural killer* (NK)-*lymphocyte*, ekspresi sitokin, dan aktivitas fagositik.^{24,25} Opioid mengganggu fungsi makrofag dengan menghambat proliferasi sel progenitor makrofag, menghambat sekresi sitokin yang menyebabkan penurunan kemotaksis, mengurangi kemampuan makrofag dalam melawan patogen, dan menghambat produksi nitrit oksida. Pada sistem imun adaptif, opioid mempengaruhi sel T dan sel B, yang mana keduanya mengekspresikan reseptor μ -opioid.²⁶ Opioid juga mengaktivasi jaras desenden dari aksis *hypothalamic/pituitary/adrenal* (HPA) dan sistem saraf simpatis, sehingga meningkatkan produksi glukokortikoid di perifer yang bersifat immunosupresif, sedangkan aktivasi sistem saraf simpatis di organ limfoid meningkatkan pelepasan noradrenalin.²⁷ Glukokortikoid dan noradrenalin mempengaruhi leukosit dan memiliki efek modulasi negatif terhadap sistem imunnya.²⁷ Telah dilaporkan bahwa tidak semua opioid menyebabkan efek yang sama terhadap modulasi sistem imun. Opioid dapat dibagi menjadi opioid yang lebih immunosupresif, misalnya kodein, methadone, morfin, fentanyl, dan remifentanyl, dan opioid yang kurang immunosupresif, misalnya buprenorphine, hydromorphone, oxycodone dan tramadol.²⁷ Dalam studi *in vitro* dan pada hewan coba ditemukan opioid dapat menyebabkan terjadinya immunosupresif pada sistem imun adaptif dan bawaan namun hal ini masih perlu dijelaskan

lebih jauh efeknya dalam kondisi klinik pada manusia.²³

Patogenesis dan respons imun terhadap virus COVID-19 masih belum jelas, namun dianggap melibatkan kedua imunitas adaptif dan bawaan. COVID-19 dapat menyebabkan badai sitokin, yaitu respons imun yang tidak terkontrol yang memperberat progresivitas penyakit dan menyebabkan cedera organ.²⁸ Mortalitas pasien COVID-19 juga berhubungan secara negatif terhadap jumlah limfosit pasien. Zeng dkk. menunjukkan bahwa sel T *helper* dan *supressor* pada pasien COVID-19 cenderung lebih rendah pada pasien dengan infeksi COVID-19 berat. Presentase sel T *helper naive* meningkat, sementara sel T *helper memory* berkurang pada kasus yang berat. Temuan ini menandakan bahwa virus COVID-19 dapat melawan sistem imun.²⁹ Hingga saat ini masih belum diketahui apakah obat dengan mekanisme immunosupresif seperti opioid menimbulkan efek positif atau negatif pada infeksi COVID-19, dan belum diketahui apakah opioid memiliki dampak terhadap progresivitas atau risiko infeksi COVID-19.¹² Selain itu, nyeri dapat memiliki efek immunosupresif, sehingga penggunaan opioid untuk mengurangi nyeri dianggap dapat meningkatkan respons imun.¹¹ Secara keseluruhan, opioid harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan infeksi COVID-19, karena immunomodulasi akibat opioid dapat menjadi signifikan ketika terdapat faktor-faktor immunosupresif lain.²⁷ Banyaknya jenis opioid dengan karakteristik farmakodinamik dan farmakokinetik yang berbeda memungkinkan para klinisi dapat memilih jenis opioid yang tepat dan sesuai untuk digunakan pada pasien kritis COVID-19.

Karakteristik opioid yang ideal digunakan meliputi efek yang cepat, mudah dititrasi, tidak terakumulasi, dan murah. Fentanyl adalah turunan *phenylpiperidine* sintetik dengan onset kerja yang cepat. Fentanyl memiliki potensi analgesik sebesar 100 kali lipat dari morfin dan digunakan untuk anestesia dan manajemen nyeri akut. Obat ini adalah agonis reseptor- μ .³⁰ Fentanyl banyak dipilih untuk pasien sakit kritis karena memiliki onset dan waktu paruh yang pendek, tidak menyebabkan pelepasan histamin, menimbulkan sedikit perubahan hemodinamik, serta tidak mempengaruhi inotropi jantung.⁵ Dosis pemberian fentanyl secara intermiten adalah 0,35-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{IV}$ setiap 0,5-1 jam, sementara dosis infusnya adalah 0,7-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{IV}$.³¹ Telah dilaporkan bahwa penggunaan fentanyl dosis rendah (1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BB}$) akan menyebabkan pemulihan efek penekanan sistem imun (*natural killer cell cytotoxicity* [NKCC]) lebih cepat dibandingkan dengan penggunaan dosis tinggi.¹⁷ Namun, tetap harus diperhatikan bahwa pemberian fentanyl secara bolus dapat berkaitan dengan rigiditas dinding dada, yang dapat mengurangi *compliance* dinding dada yang mengakibatkan gangguan pada ventilasi spontan. Hal ini dapat mempersulit penggunaan *assisted ventilation*.³¹ Laporan kasus ini menunjukkan penggunaan opioid fentanyl dengan dosis yang rendah (30-40 μg perjam) pada pasien COVID-19 yang dikombinasi dengan penggunaan asetaminofen dapat menurunkan kebutuhan opioid itu sendiri, sesuai dengan konsep multimodal analgesia. Hal ini memberikan efek analgesia yang adekuat (dinilai dengan BPS) tanpa efek samping yang signifikan dengan perbaikan dan pemulihan pasien dari kondisi infeksi.

KESIMPULAN

Laporan kasus ini menunjukkan bahwa opioid, dalam kasus ini fentanyl, relatif aman untuk diberikan pada pasien COVID-19 yang sakit kritis. Namun, diperlukan studi lebih lanjut untuk mengamati risiko yang berhubungan dengan penggunaan opioid jangka panjang, terutama pada sistem imun pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Altinbas A et al. Pain Management in Critical Patient. *Arch Clin Biomed Res.* 2016;1(5):242–9
2. Mehta P et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4
3. Bruder N et al. Consequences and Prevention Methods of Hemodynamic Changes During Laryngoscopy and Intratracheal Intubation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1992;11(1):57–71
4. Nooh N et al. Effect of remifentanyl on the hemodynamic responses and recovery profile of patients undergoing single jaw orthognathic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(8):988–93
5. Adam VN et al. Pain management in critically ill patients. *Period Biol.* 2015;117(2):225–30
6. Pouraghaei M et al. Comparison between the effects of alfentanil, fentanyl and sufentanil on hemodynamic indices during rapid sequence intubation in the emergency department. *Anesthesiol Pain Med.* 2014;4(1):1–6
7. Pournajafian A et al. Comparison of remifentanyl and fentanyl regarding hemodynamic changes due to endotracheal intubation in preeclamptic parturient candidate for cesarean delivery. *Anesthesiol Pain Med.* 2012;2(2):90–3

8. Mireskandari SM et al. Comparison of the effect of fentanyl, sufentanil, alfentanil and remifentanil on cardiovascular response to tracheal intubation in children. *Iran J Pediatr.* 2011;21(2):173–80
9. Lambert D. Opioids and the COVID-19 pandemic: does chronic opioid use or misuse increase clinical vulnerability? *Br J Anaesth [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.07.004>
10. Al-Hashimi M et al. Opioids and immune modulation: More questions than answers. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):80–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet153>
11. Cohen SP et al. Pain Management Best Practices from Multispecialty Organizations during the COVID-19 Pandemic and Public Health Crises. *Pain Med.* 2020
12. Schimmel J et al. Opioid Use Disorder and COVID-19: Biological Plausibility for Worsened Outcomes. *Subst Use Misuse [Internet]*. 2020;55(11):1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32657207>
13. Shang Y et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):1–24
14. McGrane S et al. Sedation in the intensive care unit. *Minerva Anestesiol.* 2012;78(3):369–80
15. Mahler DA. Opioids for refractory dyspnea. *Expert Rev Respir Med.* 2013;7(2):123–35
16. Niesters M et al. High-inspired oxygen concentration further impairs opioid-induced respiratory depression. *Br J Anaesth [Internet]*. 2013;110(5):837–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes494>
17. Moyano J et al. Opioids in the immune system: From experimental studies to clinical practice. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(2):262–9.
18. Devabhakthuni S et al. Analgosedation: A Paradigm Shift in Intensive Care Unit Sedation Practice. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):530–40
19. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth [Internet]*. 2008;100(6):747–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen094>
20. Hemmings HC et al. The good, the bad, and the ugly: the many faces of opioids. *Br J Anaesth.* 2019;122(6):705–7
21. Weil J V. et al. Diminished Ventilatory Response to Hypoxia and Hypercapnia After Morphine in Normal Man. *N Engl J Med.* 1975;1103–6
22. Clemens KE et al. Symptomatic Therapy of Dyspnea with Strong Opioids and Its Effect on Ventilation in Palliative Care Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(4):473–81
23. Drożdżal S et al. COVID-19: Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci.* 2020;10(7):1–10
24. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Front Immunol.* 2019;10(December):1–20
25. Plein LM et al. Opioids and the immune system – friend or foe. *Br J Pharmacol.* 2018;175(14):2717–25.
26. Mefford BM et al. Opioids and the

- immune system. *US Pharm.* 2020;45(3):HS-10
27. Franchi S et al. Do All Opioid Drugs Share the Same Immunomodulatory Properties? A Review From Animal and Human Studies. *Front Immunol.* 2019;10:1–11
28. Azmi NU et al. Cytokine Storm in COVID-19: An Overview, Mechanism, Treatment Strategies, and Stem Cell Therapy Perspective. *Pharm Sci Res.* 2020;7(4):1–11
29. Zeng Q et al. Mortality of COVID-19 is Associated with Cellular Immune Function Compared to Immune Function in Chinese Han Population Qiang. *medRxiv.* 2020;1–15
30. Lopez B et al. Anesthetics. In: *Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology. 7th ed.* China: Wolters Kluwer; 2019
31. Ammar MA et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *J Intensive Care Med.* 2020