



# High Alert Drugs in Pain Management

**Jidapha Ngoenkratok Pharm D.**

Clinical risk management and HA unit ,Pharmacy  
HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center  
Srinakharinwirot University

# Outline



01

## High Alert Drug

02

## Pain Management

✓ *Pharmacological Method*

03

## Opioids Mechanism

✓ *Painkiller*

04

## Strong opioids (morphine, pethidine, fentanyl) --- **HAD**

✓ *Administration*

✓ *Adverse Effects and Monitoring (Respiratory depression, Sedation ,  
Constipation, Nausea and Vomiting and Other)*

# High alert drug (HAD)

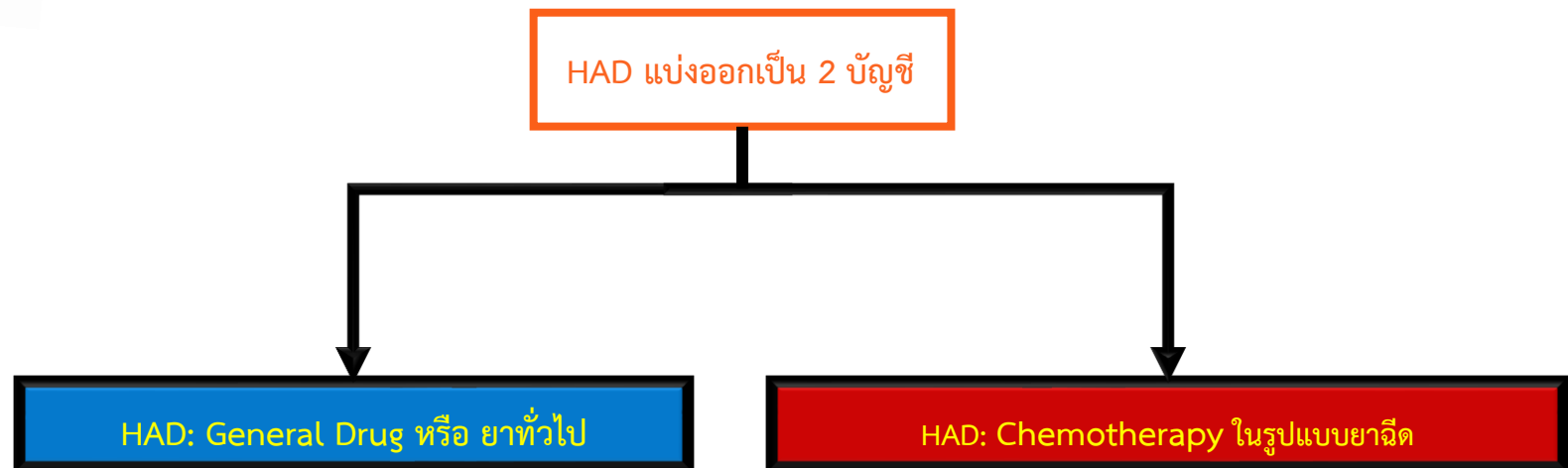


กลุ่มยาความเสี่ยงสูง (High Alert Drugs) คือ

กลุ่มยาที่มีโอกาสสูงที่จะเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย เนื่องจาก

- มีดัชนีการรักษาแคบ
- มีผลข้างเคียงร้ายแรงต่ออวัยวะสำคัญ เช่น สมอง หัวใจ ไต ฯลฯ

รายการยาที่ประกาศเป็น High Alert Drugs ในศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ ซึ่งรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงและรายงานอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาที่ผ่านมา (ระดับ F ขึ้นไป)



# รายการยาที่ประกาศเป็น High Alert Drugs (HAD) ในศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ (มติจากที่ประชุมความปลอดภัยด้านยา วันที่ 6 กุมภาพันธ์ 2563)

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ความแรง
<b>1. กลุ่ม Adrenergic agonists ได้แก่</b>		
● Adrenaline	-	1mg/ml/amp หรือ 1:1,000/amp
● Norepinephrine	Norpin®	4mg/4ml/amp
● Dopamine	Inopin 250®	250mg/10ml/amp
● Dobutamine	Dobutel®	250mg/5ml/vial
<b>2. กลุ่ม Electrolytes ได้แก่</b>		
● Calcium Gluconate	-	Ca <sup>2+</sup> ion 4.65mEq/10ml/amp
● Potassium Chloride(KCl)	-	K <sup>+</sup> ion 20mEq/10ml/amp
● Dipotassium Phosphate( K <sub>2</sub> HP O <sub>4</sub> )	-	K <sup>+</sup> ion 20mEq/20ml/amp
● Magnesium Sulfate (MgSO <sub>4</sub> )	- Magfifty®	10%MgSO <sub>4</sub> : 1g/10ml/amp 50%MgSO <sub>4</sub> : 1g/2ml/amp มี Mg <sup>2+</sup> ion 8.12mEq /amp
<b>3. กลุ่ม Anticoagulants ได้แก่</b>		
● Heparin (Unfractionated)	Nuparin®	25,000IU/5ml/vial
● Warfarin	Orfarin®	3mg/tab, 5mg/tab
<b>4. กลุ่ม Thrombolytic agents ได้แก่</b>		
● Streptokinase	Thromboflux™	1.5MU/vial
● Alteplase(rt-PA)	Actilyse®	50mg/vial
<b>5. กลุ่ม Insulin injections ได้แก่</b>		
● Aspart	Novorapid® PF	100U/ml(3ml/cartridge)
● Regular insulin	Actapid® HM Actapid® HM PF	100U/ml(10ml/vial) 100U/ml(3ml/cartridge)
● 70% NPH + 30% Regular insuline	Mixtard® 30 HMPF	100U/ml(3 ml/cartridge)
● 70% Protamine aspart + 30% Aspart	Novomix® 30 PF	100U/ml(3 ml/cartridge)

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ความแรง
<b>6. กลุ่ม Anticonvulsants ได้แก่</b>		
● Phenytoin	Dilantin® infatab Dilantin® extended Dilantin® oral suspension Dilantin® injection Fenitona® injection	50 mg/tab 100 mg/cap 125 mg/5ml (237ml/bottle) 250 mg/5 ml/vial 100 mg/2 ml/amp
● Phenobarbital	Phenobarbital tablet Fenobarb® injection	60 mg/tab 200 mg/ml
● Carbamazipine	Antafit® tablet	200 mg/tab
● Valproic acid	Depakine® injection Depakine® solution Depakine® Chrono	400 mg/4 ml 200 mg/ml 500 mg, 200 mg /Tablets
<b>7. กลุ่ม Narcotic injection ได้แก่</b>		
● Morphine sulfate	-	10 mg/ml/amp
● Pethidine HCl	-	50 mg/ml/amp
<b>8. กลุ่ม Antiarrhythmic agent เดแก่</b>		
● Digoxin	Toloxin® tablet Lanoxin® Elixir Lanoxin® injection	0.25mg/tab 0.05 mg/ml(60 ml/bottle) 0.5 mg/2 ml/amp
9. Theophylline	Nuelin SR®	200 mg/tab
10. Hypertonic saline 3% Sodium chloride (3%NaCl) 500 ml	-	-
<b>11. Oxytocin injection</b>		10 IU/ml/amp
<b>12. กลุ่ม Neuromuscular blocking agents ได้แก่</b>		
● Atracurium besilate	Notrixum®	10 mg/ml(5 ml/amp)
● Thiopental sodium	Anesthal®	1,000 mg/vial
● Cisatracurium besylate	Nimbex®	2 mg/ml(5 ml/amp)
13. Terbutaline injection	-	0.5 mg/ml/amp
<b>14. กลุ่มยา Psychotropic drug</b>		
● Clozapine	Clopaze®	25, 100 mg/Tablets
● Lithium Carbonate	Lithium Capsule	300 mg / capsule (IR form)

# Pain Management

## ✓ การจัดการความปวดโดยไม่ใช้ยา (Non-Pharmacological Method)

- การรักษาด้วยวิธีทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู ได้แก่ การบริหารกล้ามเนื้อและข้อ  
การรักษาด้วยความร้อนหรือความเย็น และการกระตุ้นไฟฟ้า เป็นต้น

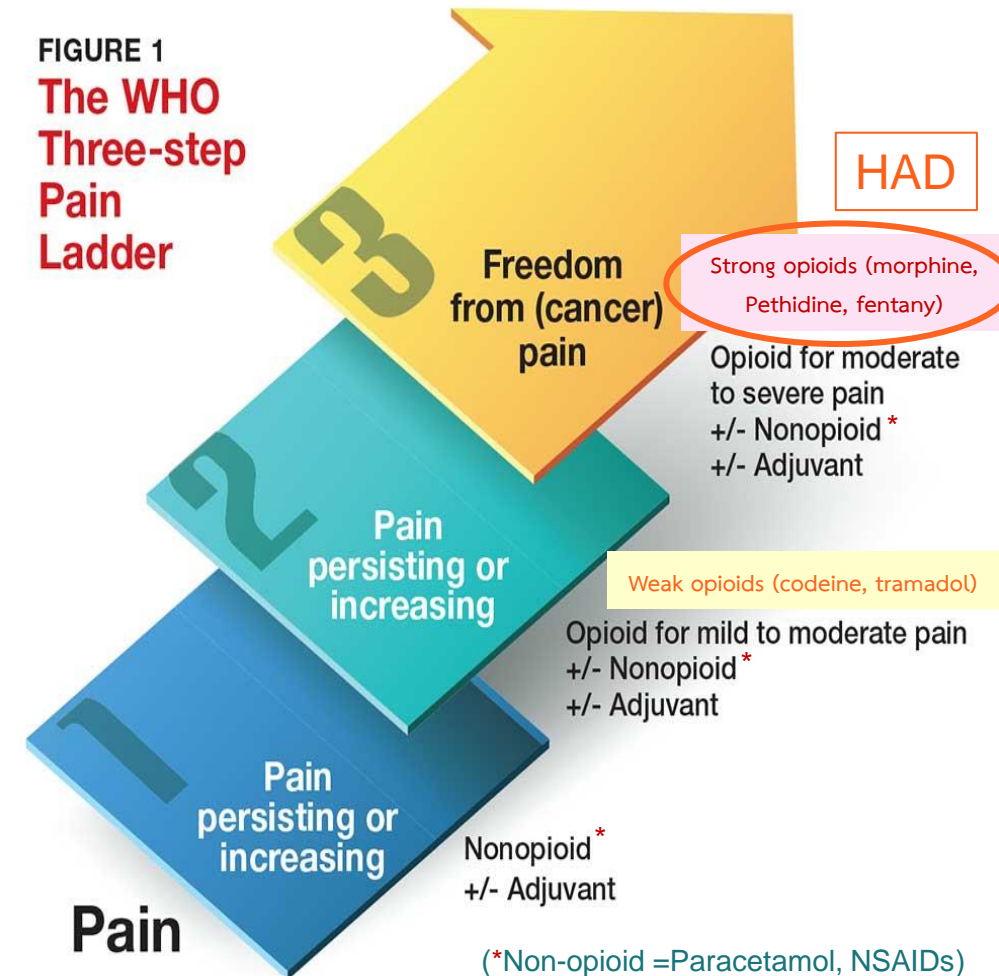
- การบำบัดทางจิตวิทยา (psychotherapy) เช่น การเบี่ยงเบนความสนใจ

ออกจากความปวด ได้แก่ กิจกรรมบำบัด ร้องเพลง สกดยืด สมာธิ เป็นต้น

## ✓ การจัดการความปวดโดยใช้ยา (Pharmacological Method)

- WHO three-step Pain Ladder

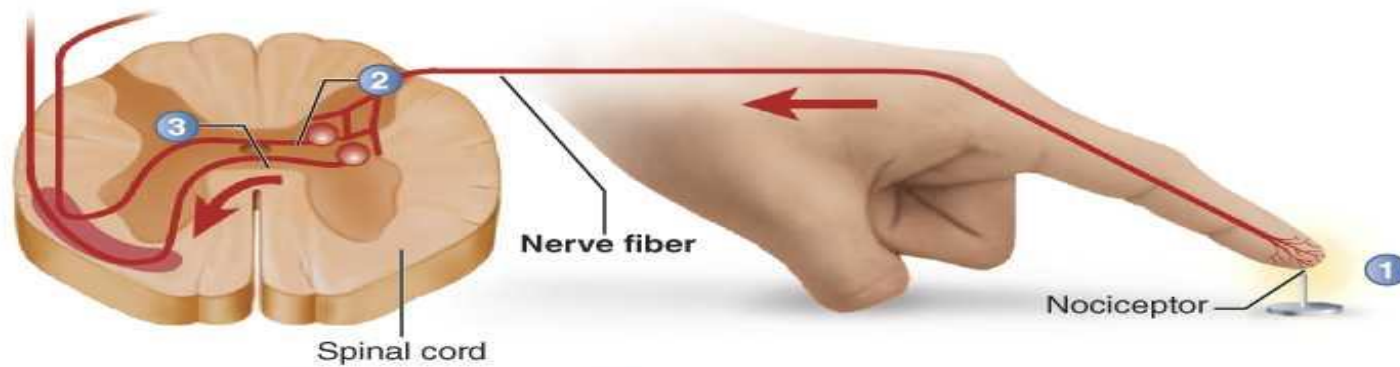
FIGURE 1  
The WHO  
Three-step  
Pain  
Ladder



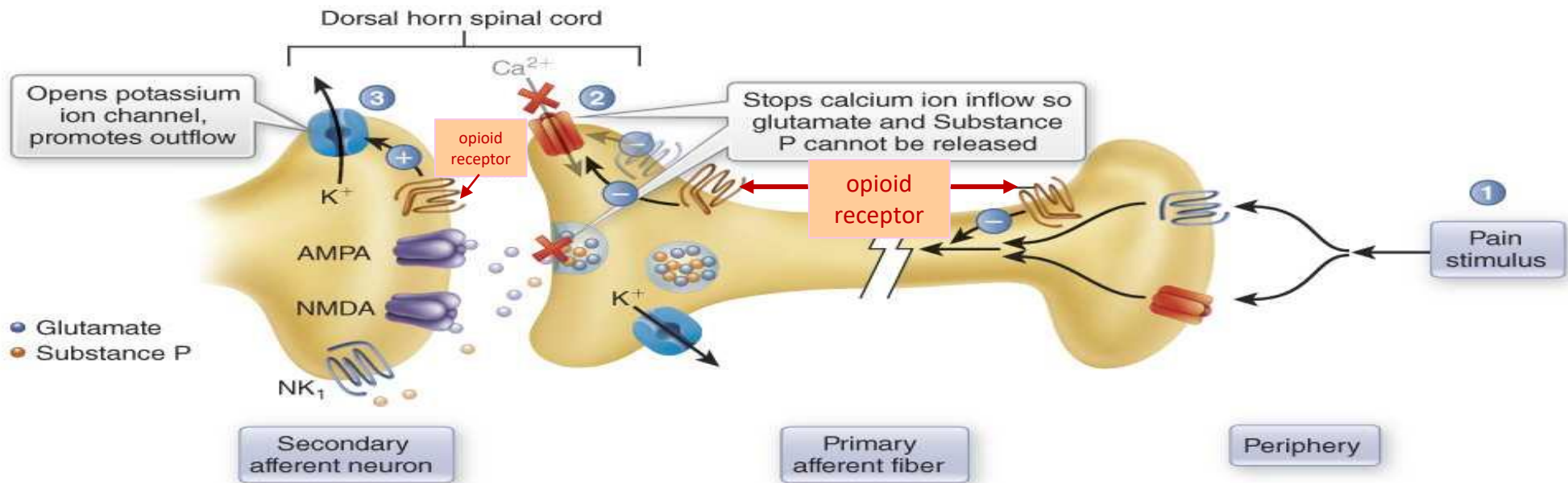
Source: World Health Organization. 2017.<sup>12</sup>

# Opioids Mechanism

Painkiller



(a) 1 Peripheral nociceptors, 2 Presynapse, and 3 Postsynapse correspond to the same areas in part (b)



(b) Activity at the mu receptors

# Opioid receptors

Classification of Opioid Receptors				
	Mu <sub>1</sub> <sup>a</sup>	Mu <sub>2</sub> <sup>a</sup>	Kappa	Delta
<b>Effect</b>	★ Analgesia (supraspinal, spinal) Euphoria Low abuse potential Miosis  Bradycardia Hypothermia Urinary retention	★ Analgesia (spinal) Depression of ventilation Physical dependence  Constipation (marked)	★ Analgesia (supraspinal, spinal) Dysphoria, sedation Low abuse potential Miosis  Diuresis	★ Analgesia (supraspinal, spinal) Depression of ventilation Physical dependence  Constipation (minimal)  Urinary retention
<b>Agonists</b>	Endorphins <sup>b</sup> Morphine Synthetic opioids	Endorphins <sup>b</sup> Morphine Synthetic opioids	Dynorphins	Enkephalins
<b>Antagonists</b>	Naloxone Naltrexone Nalmefene	Naloxone Naltrexone Nalmefene	Naloxone Naltrexone Nalmefene	Naloxone Naltrexone Nalmefene

<sup>a</sup>The existence of specific mu<sub>1</sub> and mu<sub>2</sub> receptors is not supported based on cloning studies of μ receptors.  
<sup>b</sup>μ receptors seem to be a universal site of action for all endogenous opioid receptors.  
 Adapted from Atcheson R, Lambert DG. Update on opioid receptors. *Br J Anaesth.* 1994;73:132-134.

**Table : Opioids with their selectivity for different opioid receptors**

Opioid	RECEPTOR TYPE			
	MOP	KOP	DOP	NOP
<i>Endogenous</i>				
Beta-endorphin	+++	+++	+++	-
Leu-enkephalin	+	-	+++	-
Dynorphin A& B	++	+++	+	+
N/OFQ	-	-	-	+++
<i>Clinical drugs</i>				
<b>Agonists</b>				
Morphine	+++	+	+	-
Pethidine	+++	+	+	-
Diamorphine	+++	+	+	-
Fentanyl	+++	+	-	-
<b>Partial agonists</b>				
Buprenorphine	++	+	-	-
Pentazocine	-	++	-	-
<b>Antagonists</b>				
Naloxone	+++	++	++	-
Naltrexone	+++	++	++	-

+ = low affinity; ++ = moderate affinity; +++ = high affinity; - = no affinity.



# Morphine inj. (HAD)

ความแรง :10 mg/ml (1 ml/amp)

Dosage : Acute Pain

Adult

- IM, SC: ขนาดเริ่มต้น 5-10 mg ทุก 4 ชั่วโมง และสามารถให้ได้ขนาด 5-20 mg ทุก 4 ชั่วโมง อาจปรับขนาดยาตามความจำเป็นและการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย
- IV: เริ่มใช้ขนาด 2.5-5 mg ทุก 3-4 ชั่วโมง
- Epidural: Bolus ขนาด 2-5 mg ให้ซ้ำๆ 3-5 นาที , Infusion rate 0.3-0.9 mg/hr ขนาดสูงสุดไม่เกิน 10 mg/day

\*\* Epidural/Intrathecal ใช้ **preservative-free solution**\*\*



การบริหารยา

- กรณี IV push ให้เจือจางยาด้วย SWFI หรือ NSS 4-5 ml ฉีดยาอย่างช้าๆ นานกว่า 4-5 นาที (Conc. 0.5-5 mg/ml)
- กรณี IV infusion ให้เจือจางด้วย D5W หรือ NSS ให้มีความเข้มข้น 0.1-1 mg/ml ให้ด้วยอัตราเร็ว 1-10 mg/hr Max rate 80 mg/hr

# Pethidine inj. (HAD)

ความแรง : 50 mg/ml (1 ml/amp)

Dosage : Acute Pain

- เด็ก : IM,SC,IV 1-1.5 mg/kg/dose q 3-4 hr (max dose : 100 mg/dose)
- ผู้ใหญ่ : IM,SC,IV 50-150 mg/dose q 3-4 hr (IM, SC ไม่ต้องเจือจางยา)

การบริหารยา

- กรณี IV push ให้เจือจางยาด้วย SWFI 5 ml (Conc. 10 mg/ml) ฉีดยาช้าๆ นานกว่า 5 นาที
- กรณี IV infusion ให้เจือจางด้วย D5W หรือ NSS ให้มีความเข้มข้น 1 mg/ml ให้ด้วยอัตราเร็ว 1-10 mg/hr Max rate 35 mg/hr

*เมื่อให้ยามากกว่า 48 ชม. และได้รับยาสะสมมากกว่า 600 mg/24 ชม. เสี่ยงต่อ*

*ไตทำงานบกพร่อง (renal dysfunction)*

*กดการทำงานของสมอง และกดการหายใจ (CNS and respiratory depression)*



# Fentanyl inj.

ความแรง : 100 mcg/2ml (2 ml/amp)

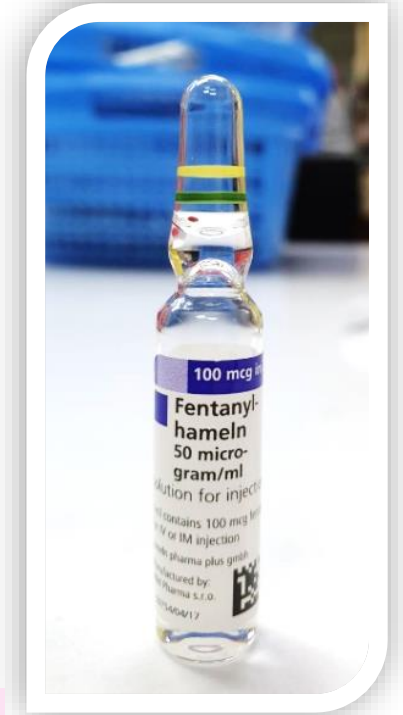
Dosage : Acute Pain

- เด็ก : IV push : 1 – 4 mcg/ kg/ dose อาจสามารถให้ซ้ำได้ ทุก 2 – 4 นาที  
IV infusion : 1 – 5 mcg/ kg/ hr
- ผู้ใหญ่ :
  - IV Push : Post-op =
    - IM : 50-100 mcg every 1 to 2 hours as needed
    - IV : 25-50 mcg every 5 minutes (moderate pain) or 50 to 100 mcg every 2 to 5 minutes (severe pain) until pain is relieved
    - Non Post-op = IV, IM : 25-50 mcg or 0.35-0.5 mcg/kg every 30 to 60 minutes as needed
  - IV infusion : เริ่มต้น 25 - 50 mcg/hour titrate every 30 to 60 minutes to clinical effect  
หรือ 0.7 to 10 mcg/kg/hour

การบริหารยา

- กรณี IV push ไม่ต้องเจือจาง หรือ เจือจางยาด้วย NSS/D5W Conc.  $\leq$  10 mcg/ml ฉีดยาอย่างช้าๆ นานกว่า 4-5 นาที
- กรณี IV infusion ให้เจือจางด้วย D5W หรือ NSS ให้มีความเข้มข้น 5 mcg/ml หรือ 10 mcg/ml (MAX. 20 mcg/ml)

Fentanyl 50 mcg/1ml , 2 ml	
5: 1	Fentanyl 500 mcg + NSS/D5W up to 100 ml
10 : 1	Fentanyl 1,000 mcg + NSS/D5W up to 100 ml



# *Adverse Effects and Monitoring*

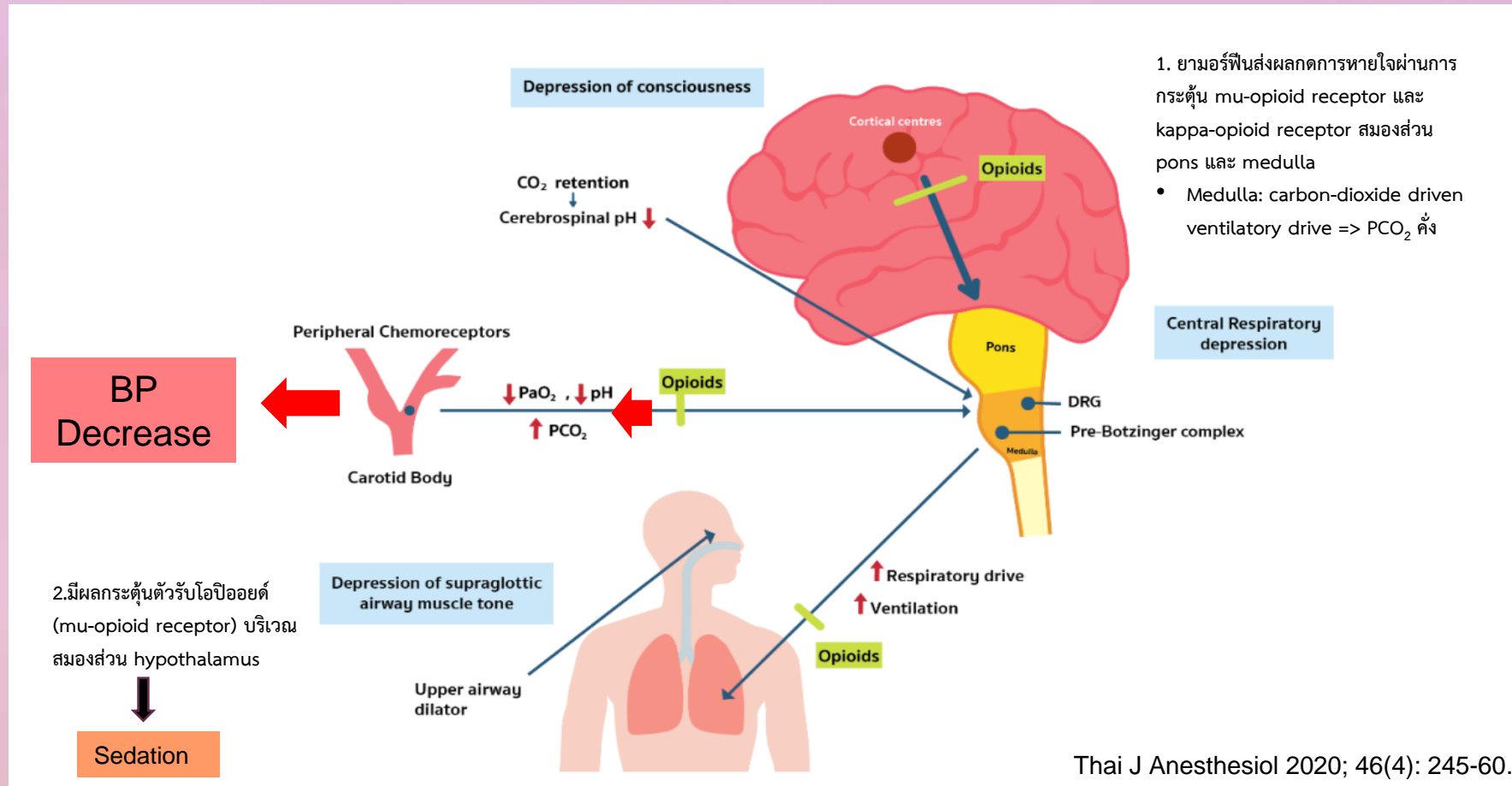


# Opioid receptors

Classification of Opioid Receptors				
	Mu <sub>1</sub> <sup>a</sup>	Mu <sub>2</sub> <sup>a</sup>	Kappa	Delta
<b>Effect</b>	Analgesia (supraspinal, spinal) Euphoria Low abuse potential Miosis Bradycardia Hypothermia Urinary retention	Analgesia (spinal) Depression of ventilation Physical dependence Constipation (marked)	Analgesia (supraspinal, spinal) Dysphoria, sedation Low abuse potential Miosis Diuresis	Analgesia (supraspinal, spinal) Depression of ventilation Physical dependence Constipation (minimal) Urinary retention
<b>Agonists</b>	Endorphins <sup>b</sup> Morphine Synthetic opioids	Endorphins <sup>b</sup> Morphine Synthetic opioids	Dynorphins	Enkephalins
<b>Antagonists</b>	Naloxone Naltrexone Nalmefene	Naloxone Naltrexone Nalmefene	Naloxone Naltrexone Nalmefene	Naloxone Naltrexone Nalmefene

<sup>a</sup>The existence of specific mu<sub>1</sub> and mu<sub>2</sub> receptors is not supported based on cloning studies of μ receptors.  
<sup>b</sup>μ receptors seem to be a universal site of action for all endogenous opioid receptors.  
 Adapted from Atcheson R, Lambert DG. Update on opioid receptors. *Br J Anaesth.* 1994;73:132-134.

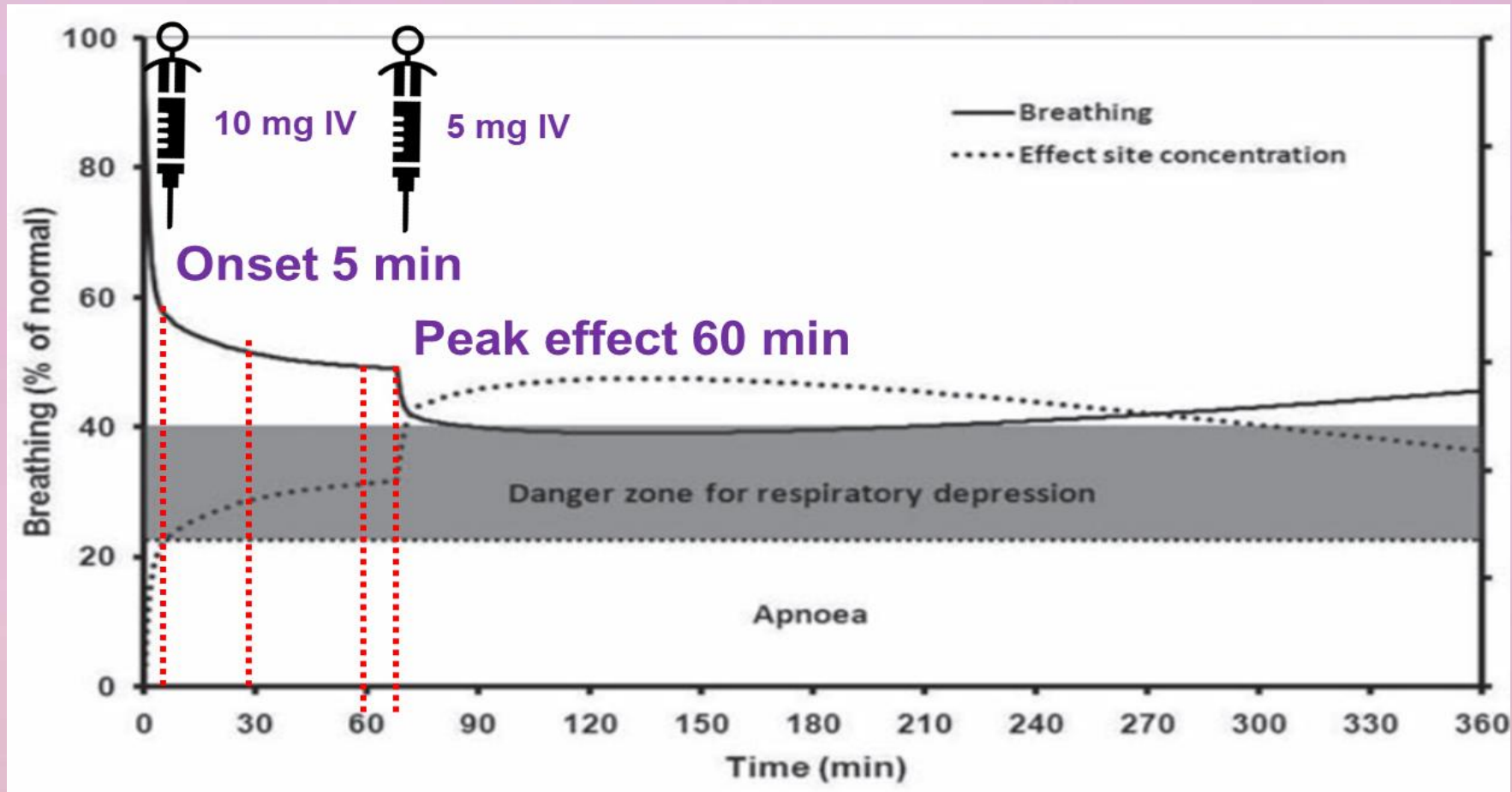
# Mechanism of respiratory depression & Sedation



1. ยามอร์ฟินส่งผลการหายใจผ่านการกระตุ้น mu-opioid receptor และ kappa-opioid receptor สมองส่วน pons และ medulla

- Medulla: carbon-dioxide driven ventilatory drive => PCO<sub>2</sub> คั่ง

# Simulation of the effects on respiration that result from intravenous administration of morphine

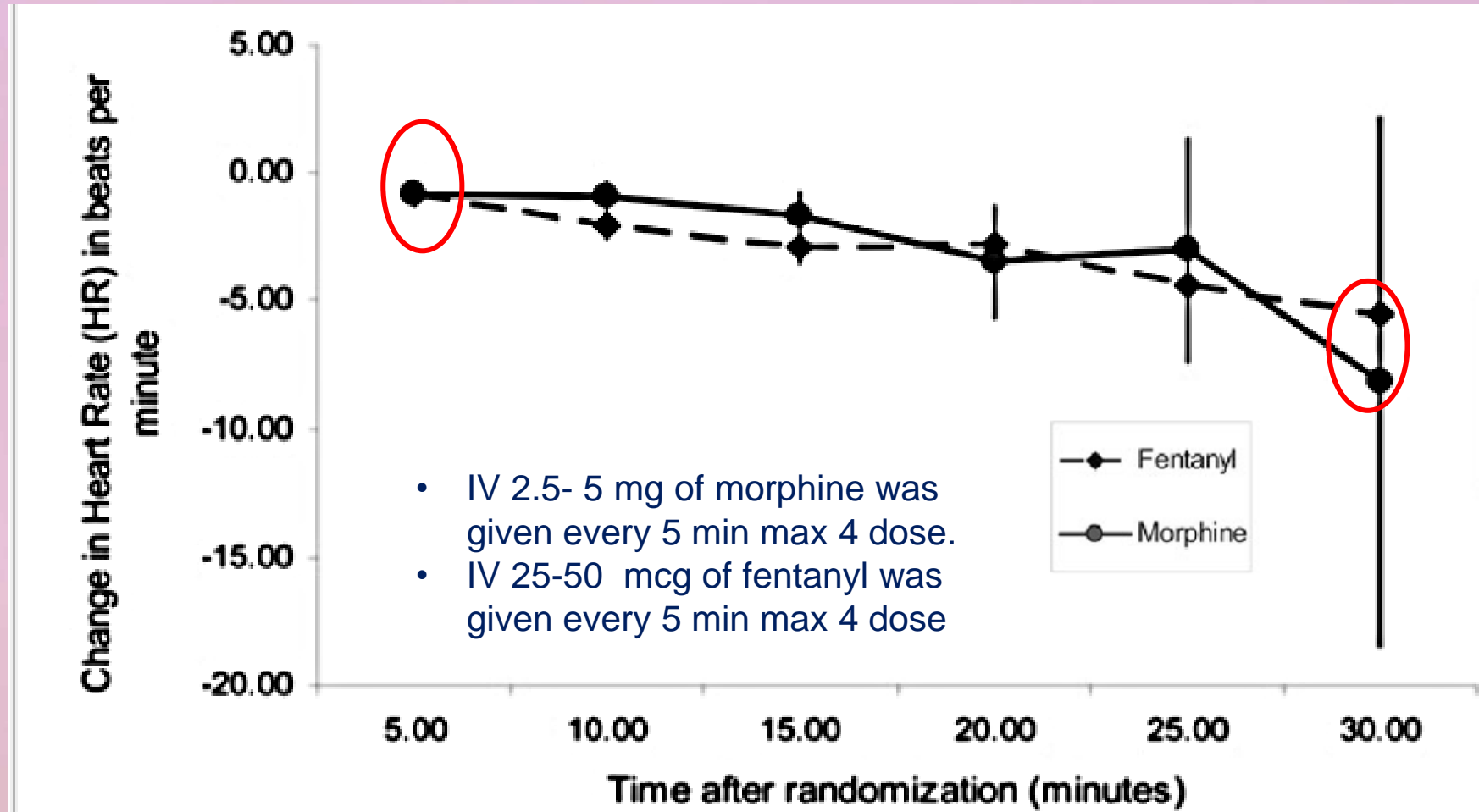


# The onset of respiratory depression following different routes of application

<b>Route of application of Morphine</b>	<b>Onset of Respiratory depression</b>
Intravenous	2-5 min
Intramuscular/SC /Oral	> 15-30min
Epidural	> 8h
Intrathecal	> 8h



# Progression of change in Heart Rate



# Monitoring

## Notify แพทย์เมื่อ

- RR < 10 ครั้ง/นาที
- O<sub>2</sub> sat < 95%
- BP < 90/60 mmHg
- HR < 60 bpm
- Sedation Score  $\geq$  2
- Pinpoint pupils (< 2 mm)

## ความถี่ : ติดตาม BP HR RR Sedation score

- IV push : ก่อน-หลังให้ยา 15 นาที จากนั้นตาม Routine ward care หรือ Post-op order
- IV infusion : ทุก 1 ชม. x 4 ครั้ง จากนั้น ทุก 4 ชม.
- SC, IM : วัดทุก 15 นาที x 4 ครั้ง และต่อไปทุก 30 นาที x 2 ครั้ง

## **Sedation score**

- 0 = ไม่ง่วงเลย อาจนอนหลับตา แต่รู้ตัว ตื่นอยู่ พูดคุยโต้ตอบ ได้อย่างรวดเร็ว.
- 1 = ง่วงเล็กน้อย นอนหลับๆ ตื่นๆ ปลุกตื่นง่าย ตอบคำถามได้อย่างรวดเร็ว.
- 2 = ง่วงพอควร อาจหลับอยู่ แต่ปลุกตื่นง่าย ตอบคำถามได้ช้าหรือไม่ช้าก็ได้ แต่พูดคุย ได้สักครู่ ผู้ป่วยจะอยากหลับมากกว่าคุย ด้วย หรือมีอาการสับสนให้เห็น.
- 3 = ง่วงอย่างมาก ปลุกตื่นยากมาก หรือไม่ตื่น ไม่ได้ตอบ .
- S = ผู้ป่วยกำลังหลับพักผ่อน สามารถปลุกตื่นได้ไม่ยาก เมื่อโดนกระตุ้นจะตื่นง่าย ไม่ต้องการยาแก้ปวด

# ยาแก้พิษ (Antidote) คือ Naloxone

- ความแรง 0.4 mg/mL/ amp
- ขนาด 0.4-2 mg ( เด็ก 0.01 mg/kg/dose) IV, IM, SC  
ให้ซ้ำได้ทุก 2-3 นาที หยุดแก้ เมื่อ RR > 10 ครั้ง/นาที  
(ขนาดยารวมไม่เกิน 10 mg)
- เตรียม Naloxone เจือจางด้วย NSS/SWI ให้ได้ 0.1 mg/mL
- Bolus : over 30 sec
- Infusion: 3-5 mcg/kg/hr

## Recommended Dosing for Opioid Overdose in Adults

0.4-2 mg of naloxone with doses repeated up to every 2-3 min as needed, up to 10 mg<sup>a</sup>

## Onset of Action


IV: within ~2 min  
IM and SC: 2-5 min

## Duration of Action

30-120 min, depending on route




## Rebound Opioid Overdose

  $T_{1/2} = 30 - 80 \text{ mins}$

Expect rebound opioid overdose after 1 hour of last naloxone dose:

1. Give a second dose of naloxone at the dose of the initial response
2. If ongoing doses are needed, consider naloxone infusion of 1/3 of the effective dose, run over 1 hour


### Post Naloxone Care

 At least 2 hours observation for recurrent opioid toxicity

**SAFE DISCHARGE CRITERIA** | for adverse events within 24 hours

- Gait is normal, baseline
- SpO2 greater than 92% on RA
- Respiration Rate between 10 and 20
- Temperature between 35.0°C and 37.5°C
- Heart Rate between 50 and 100
- Glasgow Coma Scale of 15

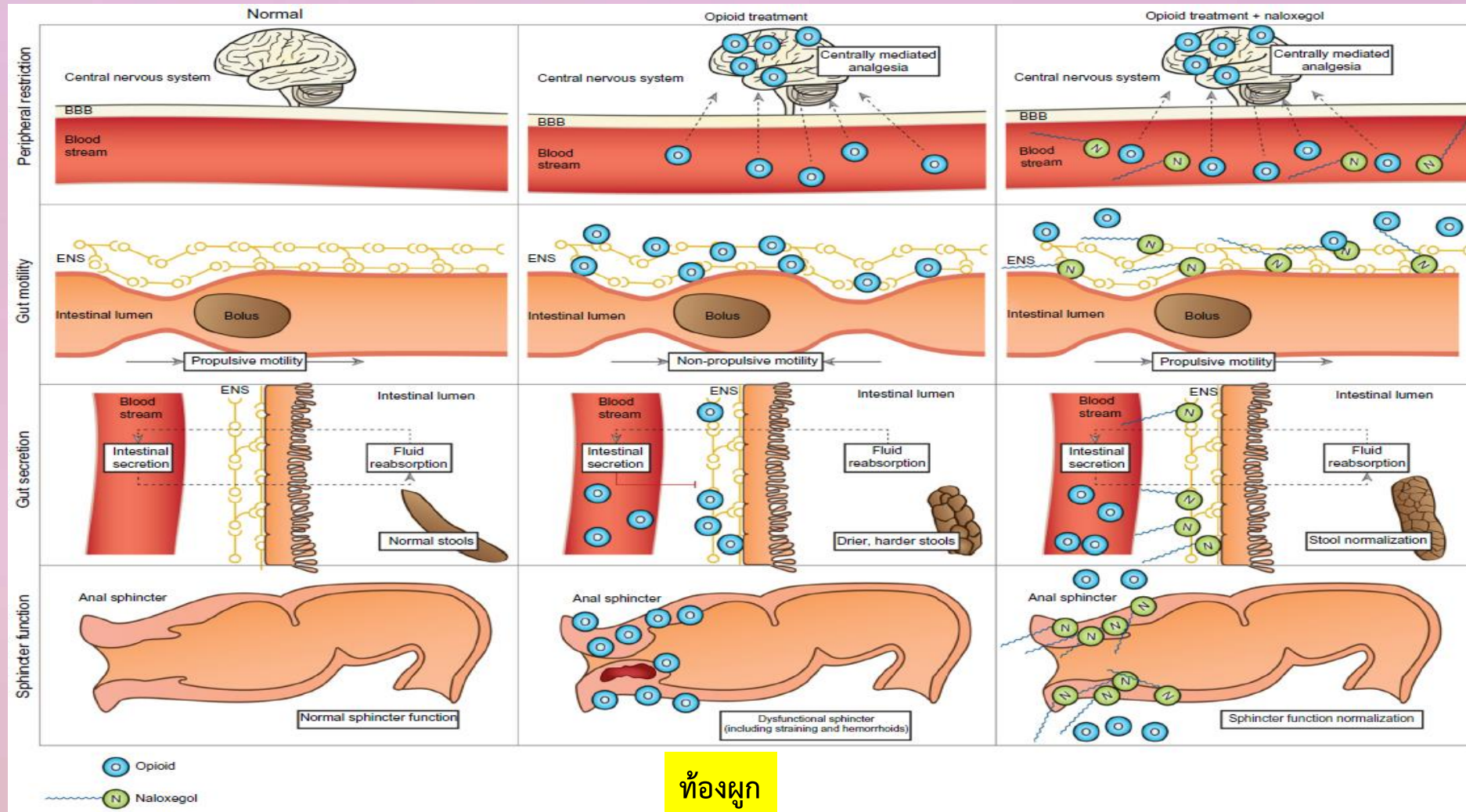
**99% Sensitivity & 40% Specificity**

 EMERGENCY SERVICES

- Naloxone มีค่า Half life สั้น ประมาณ 30-80 min
- ระวังการเกิด **Rebound opioid overdose** เกิดได้ที่ 1 ชั่วโมง หลังแก้ด้วย Naloxone ที่ทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น อาจพิจารณาใช้ infusion ต่อเลย โดยให้ขนาด 1/3 ของขนาด Naloxone สุดท้าย over 1 ชั่วโมง






# Opioid-Induced Constipation



ท้องผูก

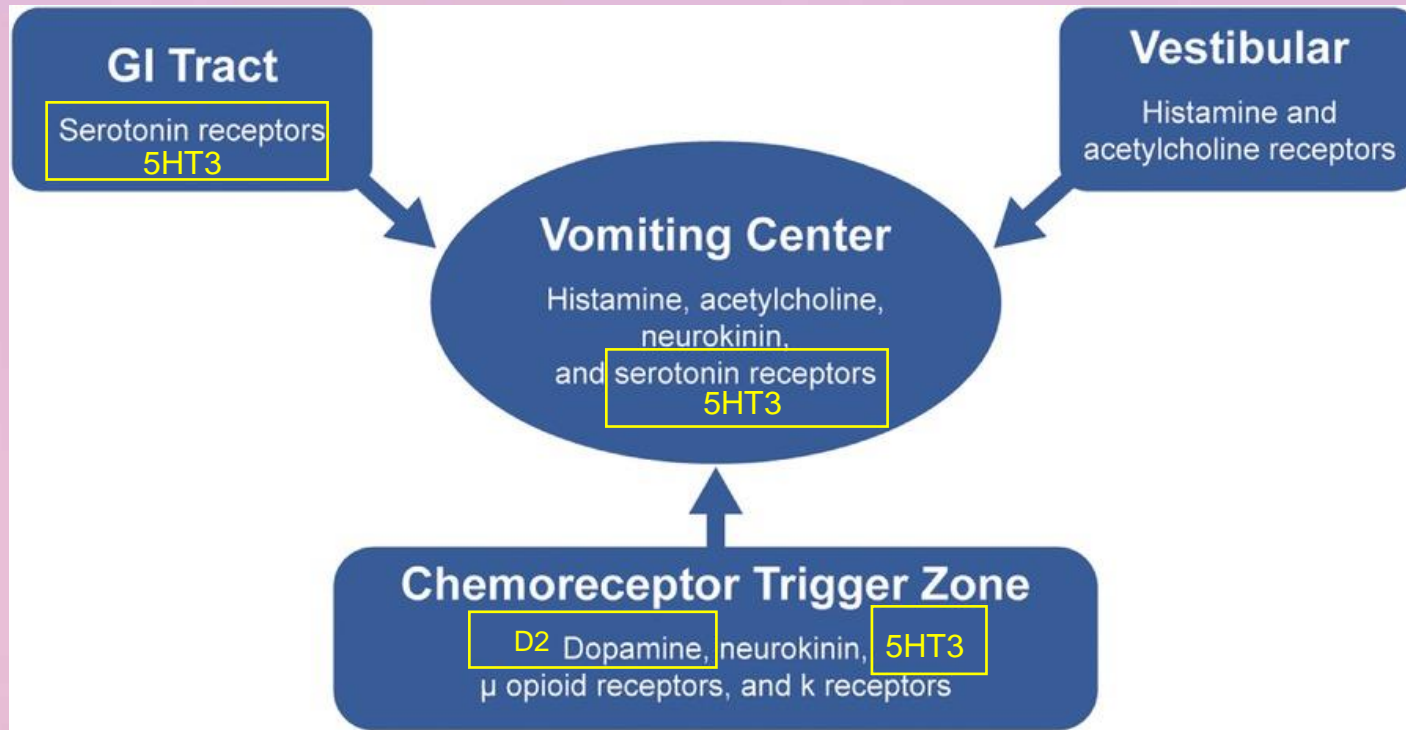
**TABLE 3. LAXATIVE THERAPIES FOR OPIOID-INDUCED CONSTIPATION**


Class	Generic Name (Trade Name)	
Bulk-forming	Methylcellulose (Citrucel) Psyllium (Metamucil)	
Lubricating	Mineral Oil	
Osmotic	Lactulose Magnesium hydroxide (Milk of Magnesia) Polyethylene glycol (MiraLax)	
Stimulant	Bisacodyl (Dulcolax) Senna (Senokot)	
Stool softener	Docusate sodium (Colace)	

- not recommended in debilitated patients
- must be taken with adequate fluid intake



# Opioid-induced Nausea and Vomiting



- Antagonists = ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง 
- Metoclopramide → D2
  - Ondansetron → 5HT3
  - Dexamethasone → กลไกไม่ชัดเจนแน่ชัด อาจลด Prostaglandin synthesis และลดการหลั่ง endogenous opioid



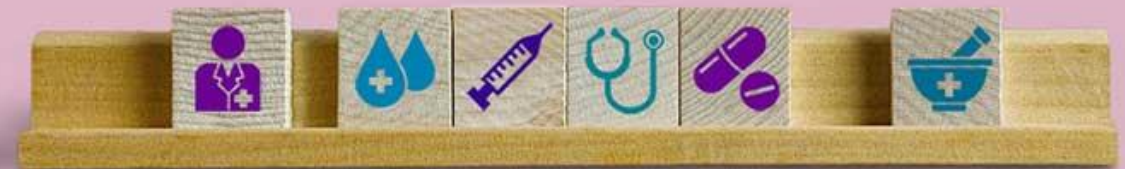
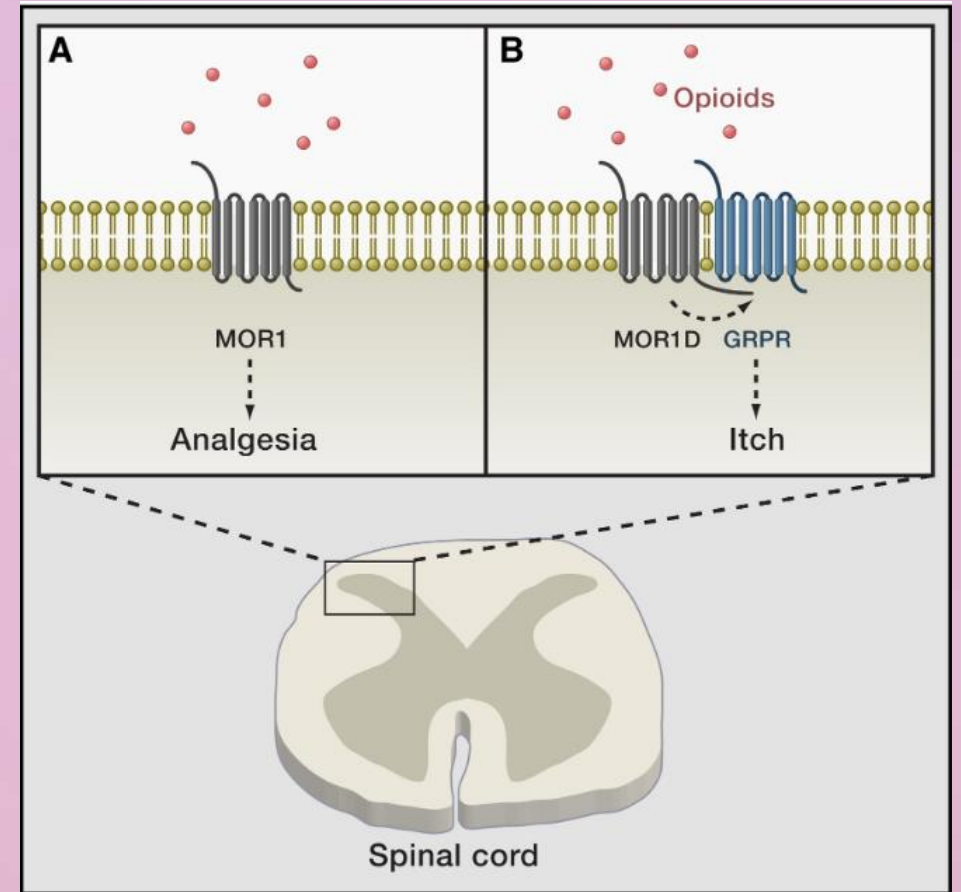
<p>Metoclopramide inj. 10 mg/2mL/amp</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose 10 mg iv q 6-8 hr (Max dose 60 mg/day)</li> <li>- IV push มากกว่า 1-2 min (<u>ไม่เจือจาง</u> หรือ เจือจาง conc. 0.2mg/ml)</li> <li>- IV infusion มากกว่า 15 min (dose &gt;10 mg + NSS/D5W 50 ml)</li> <li>- ผู้ป่วยอายุ มากกว่า 65 ปี หรือ CrCl &lt; 40 mL/min ให้ใช้ยาขนาด 5 mg ทุก 4-8 ชั่วโมง Max dose 30 mg/day</li> <li>- <b>ระวังในการใช้กับผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด extrapyramidal effect</b></li> </ul>
<p>Ondansetron inj. 8 mg/4mL/amp</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ใหญ่ 4-8 mg iv q 6-8 hr (max 16 mg/dose)</li> <li>- เด็ก 0.15 mg/kg iv q 4-8 hr (max 8 mg/dose)</li> <li>- IV push มากกว่า 2-5 min (<u>ไม่เจือจาง</u>)</li> <li>- IV infusion มากกว่า 15 min (เจือจาง NSS/D5W 50-100 ml)</li> <li>- ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation</li> <li>- การเกิด QT prolongation ขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent)</li> </ul>
<p>Dexamethasone inj. 4 mg/mL/amp</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose 4-8 mg iv</li> <li>- IV push มากกว่า 1-4 min (<u>ไม่เจือจาง</u>)</li> </ul>





# Opioid-induced Pruritus

- อาการคันเริ่มจากบริเวณที่ฉีดยาแล้วกระจายไปลำตัวและใบหน้า
- Epidural/Intrathecal เกิดอาการคันได้มากกว่า Intravenous
- Morphine จะพบได้บ่อยและเกิดนานกว่า Fentanyl
- Onset 3-7 ชั่วโมง
- มีหลายกลไก เช่น ผ่าน 5-HT<sub>3</sub> receptor, mu opioid receptor
- Ondansetron 4-8 mg iv หรือ Naloxone ใช้ป้องกันและรักษาอาการคันจากการให้ยาทาง intrathecal



# Opioid : True allergy vs Pseudo allergy

	True allergy	Pseudo allergy
Pathway	IgE or T cell mediated	Histamine-release from mast cells
Symptom	Itching/Rash/Agioedema/Anaphylaxis	Itching/Urticaria/Erythema /Flushing/Chill/Agioedema/Anaphylaxis
Management	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistamine</li> <li>• Stop and change opioid different chemical class</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistamine</li> <li>• Slowly push</li> <li>• Change opioids</li> </ul>
Incident	Less (<2%)	More



**\*\*ประเมิน Timeline การได้รับยาและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยร่วมด้วย เพื่อแยกชนิดการแพ้**





THANK YOU