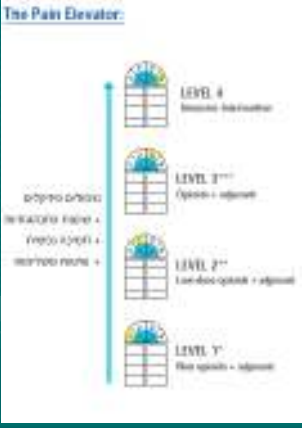

אופיואידים – אמיתות ואגדות

פרופ' פסח שורצמן
שירות שבוך כאב – שירותי בריאות כללית – מחוז דרום
החטיבה לבריאות בקהילה
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
באר-שבע



The Pain Elevator:



Immediate Release Opioids

- MIR (morphine sulphate)
- MSP(morphine sulphate)
- Percocet (oxycodone+..)
- Percodan (oxycodone+..)
- Oxycod (oxycodone)
- Aqtic(Fentanyl)
- Nopan (buprenorphine)
- Morphine (morphine hydrochloride)
- Palladone (Hydromorphone)
- Fentanyl
- Fentora (FBT-Fentanyl Buccal Tablets)

שאלה 1

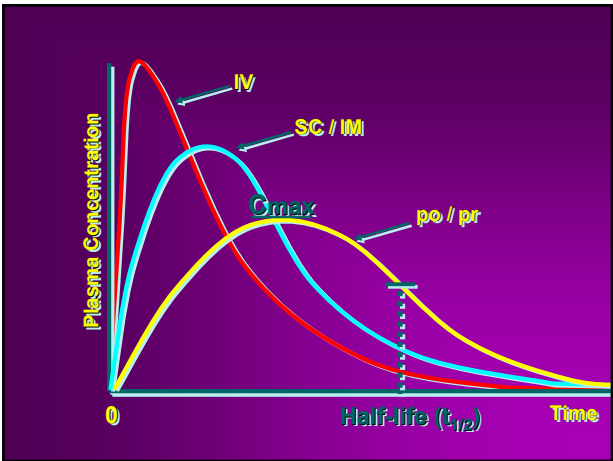
- אופיואידים קיצרי טווח מגיעים לשיא פעילותם תוך?
 1. שעה
 2. שעתיים
 3. 4 שעות
 4. חצי שעה

שאלה 2 הצבע נכון/לא נכון

- המנה תוך ורידית הינה שלישי מהמנה דרך הפה?
- מנה תוך ורידית הינה חצי מהמנה התת עורית

Opioid pharmacology . . .

- C_{max} after
 - po ≈ 1 h
 - SC, IM ≈ 30 min
 - IV ≈ 6 min
- half-life at steady state
 - po / pr / SC / IM / IV $\approx 3-4$ h



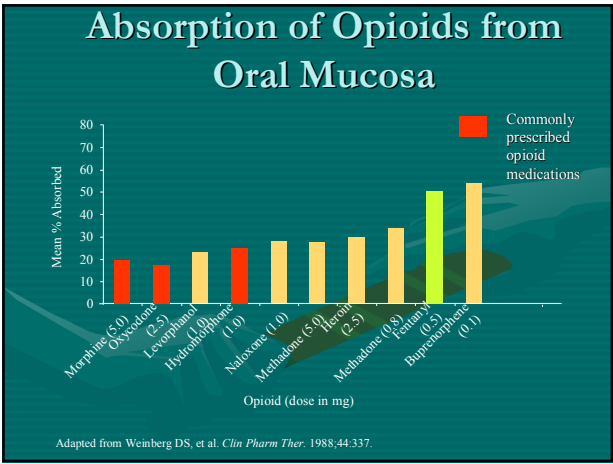
... Opioid pharmacology

- Steady state after 4–5 half-lives
 - steady state after 1 day (24 hours)
- Duration of effect of “immediate-release” formulations (except methadone)
 - 3–5 hours po / pr
 - shorter with parenteral bolus

Actiq®
(oral transmucosal fentanyl citrate)

ACTIQ® 400 mcg ACTIQ® fentanyl

בהליכי רישום



ACTIQ Indication

- ACTIQ was FDA approved in April, 1999
- ACTIQ is indicated in the US for the management of breakthrough cancer pain in patients with malignancies who are already receiving and who are tolerant* to opioid therapy for their underlying persistent cancer pain.

* Patients considered opioid tolerant are those who are taking at least 60 mg morphine/day, 50 mcg transdermal fentanyl/hour, or equianalgesic dose of another opioid for a week or longer

Pharmacodynamics – Onset of Pain Relief

- Once in the bloodstream, fentanyl is rapidly distributed to the CNS (a process with a 3- to 5-minute half-life)
- Onset of pain relief may begin while consuming an ACTIQ unit (within 15 minutes)
- Full pain relief may not be felt for up to 45 minutes after consuming an ACTIQ unit
- Longer or shorter consumption times may produce less efficacy than reported in ACTIQ clinical trials

ACTIQ Package Insert, May 2003.

Extended Release Opioids

- MCR (morphine sulphate)
- Morphex CR (morphine sulphate)
- Oxycontin (oxycodone)
- Durogesic, Fenta (Fentanyl Patch)
- Adolan (Methadone)
- Butrans (Buprenorphine patch)
- Journista (hydromorphone CR)

שאלה 3 נכון/לא נכון

- אם למישהו יש החרפה בכאב ניתן לתת לו MCR או OXYCONTIN להקלה מיידיית בכאב.
- יש לעדכן מינון METHADONE כל יומיים
- אם למישהו תופעות לוואי עקב מדבקת דורוגסיק יש להניח שאחרי 6 שעות הן יחלפו לחלוטין

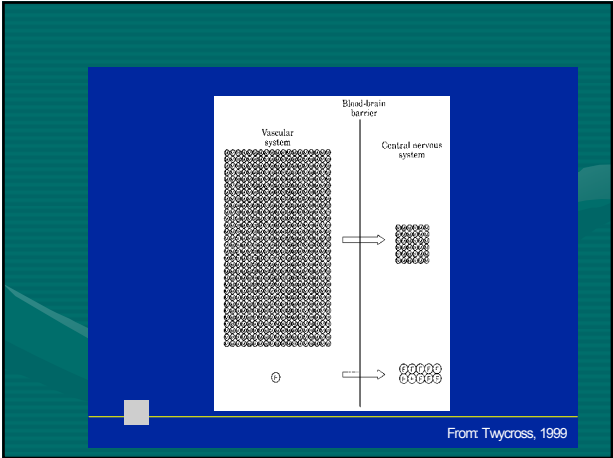
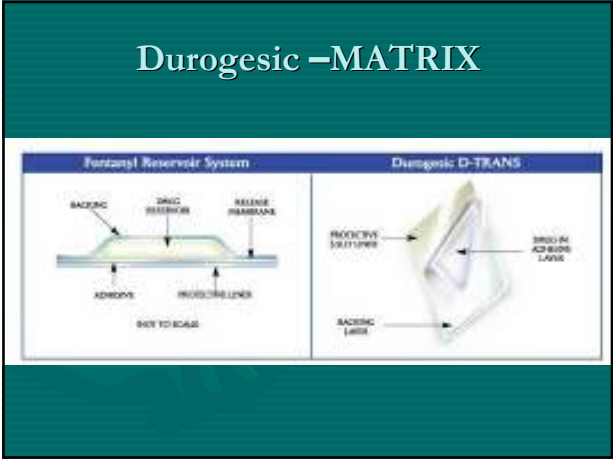
Routine oral dosing extended-release preparations

- Improve compliance, adherence
- Dose q 8, 12, or 24 h (product specific)
 - don't crush or chew tablets
 - may flush time-release granules down feeding tubes
- Adjust dose q 2–4 days (once steady state reached)

מבנה כימי של פנטניל :

CCN(CC)CCc1ccccc1

• משקל מולקולרי > 1000
• מסיסות בשומן



מטבוליזם של פנטניל :

- אין מטבוליזם עורי.
- המטבוליזם מתרחש בכבד.
- נורפנטניל - מטבוליט לא פעיל.
- 75% מהמטבוליט מופרש דרך הכליות.

יתרונות פרמקולוגיים של פנטניל :

- שחרור מועט של היסטמין.
- ללא גירוי עורי.
- יציבות קרדיווסקולרית.
- זיקה גבוהה לקולטני μ .
- יעילות גבוהה.

Transdermal Fentanyl

• Generally leveling	12-24 h
• Peak level	24-48 h
• After removal (50% falling)	17 h
• Range	13-22 h

שלב 12



בתוספת למדבקת דורוגסיק יתכן והרופא ירשום לך משכך כאבים קצר טווח לתקופות קצרות שבהן מתגבר הכאב. דאגי לרשום את כל התרופות הנוספות. שנטלת בכדי להקל על הכאב ולדווח על כך לרופא.

שלב 11



לאחר הצמדת המדבקה הראשונה יתכן ותצטרקי ליטול תרופות לשיכוך כאבים עד אשר המדבקה תתחיל לפעול ביעילות. משך הזמן הדרוש לכך הוא בין 12 ל-24 השעות הראשונות.

שלב 13



אם הרופא ימצא לנכון להעלות את מיבון מדבקת דורוגסיק, יתכן ותצטרקי להדביק יותר ממדבקה אחת.

הנחיות למרשם



The document contains detailed instructions for the use of the patch, including information about the medication, dosage, and potential side effects. It is presented in a professional, medical format with a stethoscope and a patch illustration.







שלב אחרון



יתרונות הטיפול עם דורוג'סיק
איכות חיים טובה יותר:

- רמה קבועה ותרפואיטית למשך 72 שעות בדם המאפשרת שינוך כאבים יציב וממושך.
- גורם לפחות עצירות, בחילות, והקאות.
- טיפול שאינו פולשני.
- מאפשר שינת לילה רצופה.
- מאפשר תפקוד יום יומי רגיל, ללא צורך "להסתכל בשעון" לקראת המינון הבא, ונמנעת החרדה מפני כאב חוזר.

Routine oral dosing long-half-life opioids

- Dose interval for methadone is variable (q 6 h or q 8 h usually adequate)
- Adjust methadone dose q 4–7 days

Guidelines for analgesic drug therapy

- "By the Elevator"
- "By the clock"
- "By the appropriate route"
- "By the patient/family"

שאלה 4

- עם החרפת הכאב מידי פעם ניתן לתת מנת הצלה
 1. כל 4 שעות
 2. כל שעתיים
 3. עד כל שעה לפי הצורך
 4. כל רבע שעה

שאלה 5

- מינון מנת ההצלה הוא:
 1. 10-20% מסך המנה ל-24 שעות
 2. שווה ערך למורפין 30 מ"ג
 3. 5% מהמנה היומית

Routine oral dosing immediate-release preparations

- Codeine, hydrocodone, morphine, hydromorphone, oxycodone
 - dose q 4 h
 - adjust dose daily
 - mild / moderate pain ↑ 25%–50%
 - severe / uncontrolled pain ↑ 50%–100%
 - adjust more quickly for severe uncontrolled pain

Using Opioids for Breakthrough Pain

- Patient must feel in control, empowered
- Use aggressive dose and interval

Patient Taking Short-Acting Opioids:

- 50 - 100% of the q4h dose given q1h prn

Patient Taking Long-Acting Opioids:

- prn
 - with short-acting opioid preparation 10 - 20% of total daily dose given q1h

Breakthrough dosing

- Use immediate-release opioids
 - 5%–15% of 24-h dose
 - offer after C_{max} reached
 - po / pr ≈ q 1 h
 - SC, IM ≈ q 30 min
 - IV ≈ q 10–15 min
- Do NOT use extended-release opioids

Equianalgesic doses of opioid analgesics

SC / IV / IM (mg)	Analgesic	po / pr (mg)
60	Codeine	100
-	Hydrocodone	15
1.5	Hydromorphone	4
5	Morphine	15
-	Oxycodone	10

Morphine Oral to Fentanyl Skin Patch Conversion

Oral Morphine, mg/24h	Fentanyl patch mg/hr
25-75	25
76-120	50
121-160	75
161-210	100
211-250	125
251-300	150

Methadone Equianalgesic

MOR/Methadone ORAL MORPHINE

- 3:1 < 100 mg
- 5:1 100-300
- 10:1 300-600
- 12:1 600-800

... Changing opioids

- Cross-tolerance
 - start with 50%–75% of published equianalgesic dose
 - more if pain, less if adverse effects
- Methadone
 - start with 10%–25% of published equianalgesic dose

Changing routes of administration

- $SC = IV = 1/3 PO$

Clearance concerns

- Conjugated by liver
- 90%–95% excreted in urine
- Dehydration, renal failure, severe hepatic failure
 - ↓ dosing interval, ↓ dosage size
 - if oliguria or anuria
 - STOP routine dosing of morphine
 - use ONLY prn

Not recommended . . .

- Meperidine
 - poor oral absorption
 - normeperidine is a toxic metabolite
 - longer half-life (6 hours), no analgesia
 - psychotomimetic adverse effects, myoclonus, seizures
 - if dosing q 3 h for analgesia, normeperidine builds up
 - accumulates with renal failure

Not recommended . . .

- Propoxyphene
 - no better than placebo
 - low efficacy at commercially available doses
 - toxic metabolite at high doses

. . . Not recommended

- Mixed agonist-antagonists
 - pentazocine, butorphanol, nalbuphine, dezocine
 - compete with agonists → withdrawal
 - analgesic ceiling effect
 - high risk of psychotomimetic adverse effects with pentazocine, butorphanol

שאלה 6 נכון/לא נכון

• ניתן לרשום אופיואידיים ל- 10 ימים בלבד

15. הגבלות ההספקה

(א) רוקח לא יספק סם מסוכן—

(1) על-פי מרשם רופא בצורה הגולמית של הסם
(2) יותר מפעם אחת על-פי אותה אסמכתה.
(3) על-פי מרשם רופא לאחר 15 יום מתאריך המרשם ובכמות העולה על המנות ל- 10 ימים.

(ב) על אף האמור בתקנות משנה (א) רשאי רוקח לספק כמות סמים ל- 31 ימים, אם הרופא הורה על כך במרשם בכתב ידו, באופן ברור, וציון הסיבה להגדלת הכמות.

הנחיות לרישום מרשם עבור תכשיר אופיואידי על פי תקנות הרוקחים

מרשם רופא ישא את חותמת הרופא, מספר רישונו ומען מרפאתו או מרפאת המוסד הרפואי בו הוא מועסק. רצוי להוסיף מס' טלפון בו ניתן להשיגו.

על הרופא לכתוב בכתב ידו, באותיות דפוס ובאופן ברור וקריא או להדפיס

מרשם עם לוגו של מוסד מוכר את הפרטים הבאים:

- שם המטופל, מענו ומס' תעודה מזהה, בצירוף שם התעודה.
- שם התכשיר, ריכוז ליחידת מינון וצורת המינון, כשהם מופיעים גם

ראויותיה דפוס למוניטור

רשימת רוקחים מחוזיים:

שם	תפקיד	מספר הרישוי	שם רישוי	שם רישוי
02-020001	רוקח סניף	02-020001-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020002	רוקח סניף	02-020002-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020003	רוקח סניף	02-020003-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020004	רוקח סניף	02-020004-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020005	רוקח סניף	02-020005-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020006	רוקח סניף	02-020006-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020007	רוקח סניף	02-020007-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020008	רוקח סניף	02-020008-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020009	רוקח סניף	02-020009-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף
02-020010	רוקח סניף	02-020010-02	מר. ישראל סגן	רוקח סניף

שאלה 8

• אפיואידים מפריעים לנהיגה

Opioids and driving

Chronic morphine use was associated with

- Slower reaction times
- more mistakes
- slower ability to process visual information

NON STATISTICALLY SIGNIFICANT!!!

Driving

- Studies have shown that cognitive function, including the ability to drive and operate machinery, is preserved in patients taking stable, moderate doses of opioids for chronic pain. However, cognitive function may be impaired for up to seven days after an increase in the dose.

שאלה 9

האם אופיואיד יש אופיואיד אחד שטוב מהאחר
האם תופעת לוואי עם אופיואיד אחד מעידה על תופעות לוואי עם אחר

כן/לא

לא

שאלה 10

1. קיימת בעיה לרשום ולתת אופיואידים לאורך זמן
2. ניתן לרשום אופיואידים עד שנה
3. ניתן לרשום אופיואידים ללא הגבלת זמן

Tolerance

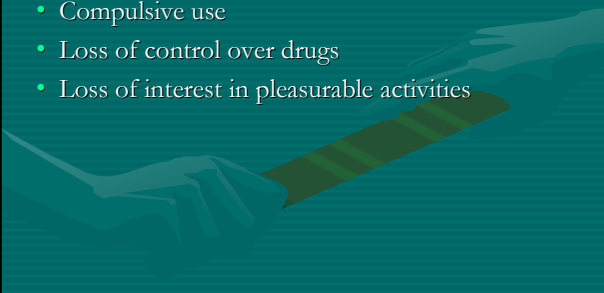
- Reduced effectiveness to a given dose over time
- Not clinically significant with chronic dosing
- If dose is increasing, suspect disease progression

Tolerance

- Tolerance to Side Effects occurs in 1st few months
 - nausea
 - fatigue
 - dizziness
 - CNS effect
 - respiratory depression
 - myoclonus
- Tolerance to constipation does not occur

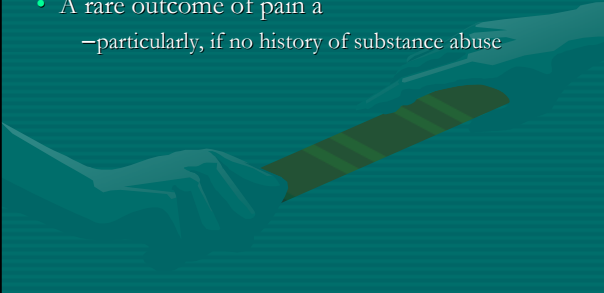
Addiction . . .

- Psychological dependence
- Compulsive use
- Loss of control over drugs
- Loss of interest in pleasurable activities



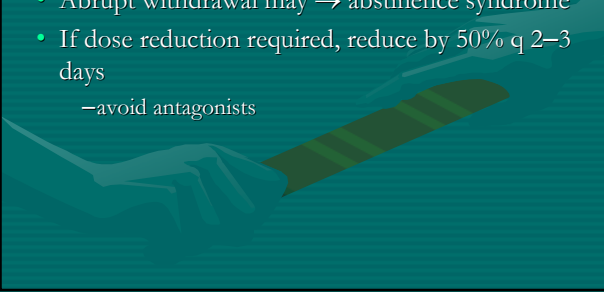
Addiction . . .

- Continued use of drugs in spite of harm
- A rare outcome of pain a
–particularly, if no history of substance abuse



Physical dependence

- A process of neuroadaptation
- Abrupt withdrawal may → abstinence syndrome
- If dose reduction required, reduce by 50% q 2–3 days
–avoid antagonists



Side Effects of Opioids

- Nausea
- Vomiting
- Sedation
- Constipation
- Urinary retention
- Pruritus
- Dysfunction of erection
- Endocrinological changes
- Respiratory depression

Other Side Effects

- Confusion
- Hallucinations
- Night mares
- Urinary retention
- Multifocal Myoclonus
- Dizziness
- Dysphoria

Long Term Opioids

- The reported length of treatment is up to six years.
- In most cases, doses are in a moderate range (up to 195 mg of morphine or morphine equivalent per day)
- In two reports, higher doses were used (up to 360 mg in 52 patients, and up to 2 g in 23 patients).

NEJM 13/11/2003

Opioids Induced Hormonal Changes

- Decrease libido
- Aggression
- Amenorrhea
- Irregular menses
- Galactorrhea

Avoiding side effects of opioid therapy Mandatory Co-Medication

term	Initially	Long
Laxatives	+	+
Antiemetics	+	-
Antihistamine	(+)	-
Anticholinregics	(+)	-

Abuse Rates

- 1/1000 cancer patients
- 3/2369 headache patients
- 0/10,000 burn patients
- 4/1182 hospitalized patients
- 3/133 rheumatoid arthritis patients
- 5-6/100 in general population

adapted from Mahowald, Snowmass Conference, 2000

Misconceptions and Realities of Opioid Therapy

- Addiction
- Physical Dependence
- Tolerance
- Diversion
- Respiratory Depression and Side Effects
- Dosing Regimen

Source: The Role of Opioids in Osteoarthritis, S.H.Roth, R.F.Reeder, Resident and Staff Physician, publication pending

Abuse

- Tampering with, improperly applying or improperly dosing an agent to achieve a non-medical or improper purpose with a significant risk of ill-effects or injury