

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۶، شماره ۲، زمستان ۱۳۹۴

## عارضه ناشایع اسهال شدید همراه با مصرف پچ پوستی فنتانیل در

### بیماران سرطانی: گزارش موردی

فرناد ایمانی<sup>۱</sup>، پوپک رحیم‌زاده<sup>۲</sup>، کریم همتی<sup>۳\*</sup>



۱. استاد بیهوشی، فلوشیپ درد دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲. دانشیار بیهوشی، فلوشیپ درد دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳. دانشیار بیهوشی، فلوشیپ درد دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ پذیرش: ۹۴/۵/۹

تاریخ بازبینی: ۹۴/۴/۹

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۲۶

#### چکیده

**زمینه و هدف:** درمان درد سرطانی یک مشکل عمده برای پرسنل بهداشتی درمانی است. یکی از مهمترین جنبه‌های درد سرطانی، ارایه مراقبت‌های تسکین بخش به بیماران است. امروزه مطالعات مختلفی اثربخش بودن پچ پوستی فنتانیل را نشان داده‌اند. پچ پوستی فنتانیل ممکن است با عوارض ذیل همراه باشد: خواب‌آلودگی، گیجی، خارش، مشکلات تنفسی شدید و تهدید کننده حیات و اسهال. این عوارض عمدتاً در ۷۲ ساعت اول و هر زمانی که دوز دارو افزایش پیدا کند دیده می‌شوند.

**معرفی بیمار:** در این مقاله ما به معرفی سه بیمار می‌پردازیم که دچار اسهال شدید متعاقب مصرف پچ فنتانیل پوستی شدند و این در حالی است که هیچ کدام از عوارض شایع مرتبط با دارو در ۷۲ ساعت اول دیده نشدند.

**واژه‌های کلیدی:** پچ فنتانیل، عارضه ناشایع، بیمار سرطانی

#### مقدمه

تسکین بخش به بیماران است. امروزه مطالعات مختلفی اثربخش بودن پچ پوستی فنتانیل را نشان داده‌اند. پچ پوستی فنتانیل ممکن است با عوارض ذیل همراه باشد: خواب‌آلودگی، گیجی، خارش، مشکلات تنفسی شدید و تهدید کننده حیات و اسهال. این عوارض عمدتاً در ۷۲ ساعت اول و هر زمان که دوز دارو افزایش پیدا کند دیده می‌شوند<sup>(۱)</sup>.

سرطان یک بیماری شایع و یکی از علل قابل توجه مرگ و میر در کشورمان است. یکی از مشکلات عمده این بیماران درد قابل توجه‌ای است که گاهی اوقات ضمن عدم پاسخ درمانی به داروهای رایج باعث بروز عوارض ناخواسته دیگری می‌شود<sup>(۱)</sup>. درمان درد سرطانی یک مشکل عمده برای پرسنل بهداشتی درمانی است. یکی از مهمترین جنبه‌های درد سرطانی، ارایه مراقبت‌های

نویسنده مسئول: کریم همتی، دانشیار بیهوشی، فلوشیپ درد دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

پست الکترونیک: khematy@gmail.com

## معرفی بیماران

### بیمار ۱:

بیمار اول یک خانم ۱۷ ساله مبتلا به سرطان دوطرفه پستان با متاستاز به ستون فقرات بود که در خرداد ماه سال ۹۳ در بخش خون بیمارستان رسول اکرم (ص) تهران بستری شد. بیمار مورد شناخته شده سرطان پستان از ۲ سال قبل بودند. علت مراجعه بیمار به بیمارستان درد شدید (معیار دیداری درد بیش از ۸) به علت متاستاز به ستون فقرات و ریه بود. بیمار با شرایط فوق در بخش خون بستری تا شیمی درمانی و درمان درد صورت گیرد. بعد از مشاوره‌ی سرویس انکولوژی و با در نظر گرفتن شرایط بیمار برای ایشان از پیچ‌های پوستی ۲۵ میکروگرمی در ناحیه عضله دلتوئید استفاده شد. دوازده ساعت پس از استفاده از پیچ فنتانیل بیمار دچار اسهال شدید شد. پس از ویزیت، بیمار دفع اسهال آبکی بیش از ۱۰ بار را ذکر می‌کردند. در تاریخچه بیمار سابقه اسهال را ذکر نمی‌کردند. هیچ کدام از عوارض دیگر دارو دیده نشد. با توجه به مشکلات بیمار پیچ پوستی فنتانیل از ناحیه دلتوئید برداشته شد. در ۱۲ ساعت بعدی بیمار به‌طور مرتب ویزیت شد و کاهش قابل توجه تعداد دفع بیمار و بازگشت به حالت نرمال دیده شد. با توجه به محدود بودن زمان اسهال در این مدت از داروی ضد اسهال برای کنترل تعداد دفعات اجابت مزاج استفاده نشد. با توجه به تداوم درد بیمار، از انفوزیون فنتانیل وریدی و آپوتل برای درمان درد استفاده شد.

### بیمار ۲:

بیمار دوم خانم ۴۵ ساله مبتلا به آدنوکارسینوم تخمدان با متاستاز به کبد بود که در شهریورماه ۹۳ در بخش انکولوژی بیمارستان رسول اکرم (ص) بستری شدند. بیمار مورد شناخته شده سرطان تخمدان از ۳/۵ سال قبل بودند. علت مراجعه بیمار به بیمارستان درد شدید (معیار دیداری درد بیش از ۷) ناشی از متاستازهای متعدد سرطانی به کبد بود. بیمار با شرایط فوق در بیمارستان بستری تا

ضمن شیمی درمانی نسبت به درمان درد اقدام شود. با توجه به مشاوره‌ی همکاران بخش انکولوژی و با توجه به در نظر گرفتن شرایط بالینی بیمار و عدم پاسخ درمانی به پتدین عضلانی، از پیچ‌های پوستی ۵۰ میکروگرمی در ناحیه عضله دلتوئید استفاده شد. ۱۰ ساعت پس از استفاده از دارو، بیمار از دفع بیش از ۸ بار اسهال آبکی و بدون سابقه قبلی شاکی بود. هیچ کدام از عوارض دیگر دارو دیده نشد. با توجه به شکایات بیمار پیچ پوستی از ناحیه دلتوئید جدا شد. همانند بیمار قبلی در ویزیت‌های ۱۲ ساعت بعدی کاهش تعداد دفعات اجابت مزاج و بهبود مشکلات گوارشی دیده شد. با توجه به محدود بودن زمان اسهال در این مدت از داروی ضد اسهال برای کنترل تعداد دفعات اجابت مزاج استفاده نشد. با توجه به تداوم درد بیمار، جهت کاهش درد برای بیمار بلاک شبکه هیپوگاستریک فوقانی انجام شد. با توجه به کاهش قابل توجه درد بیمار، برای تداوم درمان ضد درد ترامادول روزی یک قرص داده شد.

### بیمار ۳:

بیمار سوم آقای ۵۵ ساله مبتلا به اسکواموس سل کارسینوم ریوی از ۲ سال قبل بود که از ۶ ماه قبل متاستاز به ستون فقرات کمری هم به مشکلات بیمار اضافه شده است. بیمار در خرداد ماه ۹۳ در بیمارستان رسول اکرم (ص) بستری شدند. بیمار در بخش انکولوژی بیمارستان رسول اکرم (ص) بستری شدند تا شیمی درمانی و درمان درد انجام شود. با توجه به شدت درد بالای بیمار (معیار دیداری درد بیش از ۸) و مشاوره‌ی انجام شده توسط سرویس انکولوژی با بخش درد بیمار ویزیت شد. با توجه به عدم پاسخ بیمار به پتدین عضلانی و متادون خوراکی و با توجه به شرایط بالینی بیمار از فنتانیل ۲۵ میکروگرمی در آغاز به‌عنوان داروی ضد درد استفاده شد. چهارده ساعت پس از شروع درمان ضد درد بیمار از اسهال شدید شاکی بودند. بیمار اجابت مزاج آبکی بیش از ۸ بار بدون سابقه قبلی را ذکر می‌کردند. با توجه به شکایات

افزایش دمای ناحیه به علت تب، پتوهای گرم کننده، گرمای محیط، استفاده از هوشبرهایی که ازودیلاتاسیون می دهند با خطر افزایش جذب سیستمیک دارو همراه هستند<sup>(۵،۴)</sup>. پچ فنتانیل تا ۷۲ ساعت دارو را آزاد می کند. فنتانیل یک مخدر صناعی با اثر بی دردی کوتاه اثر است<sup>(۶)</sup>. ویژگی های منحصر به فرد فنتانیل عبارتند از: مخدر قوی الاثر (۷۵ بار قوی تر از مورفین)، وزن مولکولی کم، محلول در چربی و قدرت جذب پوستی بالاتر نسبت به مورفین. این ویژگی ها باعث استفاده مناسب از شکل پوستی دارو می شود. هر پچ فنتانیل تا ۷۲ ساعت غلظت پلاسمایی مناسبی فراهم می کند. غلظت خونی دارو به تدریج افزایش پیدا می کند و این موضوع خطر عوارض را کمتر می کند. متابولیت های فنتانیل از نظر فارماکولوژیک فعال نیستند و تحت تاثیر متابولیسم گذار اول کبدی و یا جذب گوارشی هم قرار نمی گیرند. فنتانیل با تمایل بالا و به طور اختصاصی به گیرنده مو یک مخدری اتصال پیدا می کند. بنابراین عوارض ناهنجار ناشی از فعال شدن گیرنده مو دو مثل تهوع، استفراغ و یبوست که با مصرف مورفین دیده می شود با این دارو دیده نمی شود. همچنین عوارض ناشی از تجمع متابولیت ها هم دیده نمی شود<sup>(۶)</sup>. در هر سه بیمار معرفی شده ما از پچ فنتانیل تولیدی شرکت کرن فارما فنتانیلو ماتریکس (اسپانول) با تاریخ انقضای پایان سال ۲۰۱۵ استفاده نمودیم. اداره درد سرطانی یکی از اهداف طب تسکینی است<sup>(۷)</sup>. امروزه تحقیقات مختلفی اثربخش بودن آنالژزی مخدر در درمان درد سرطانی را نشان داده اند که حداقل باعث می شود استانداردهای مناسبی از طرف دولت ها در این زمینه طراحی و به کار گرفته شود<sup>(۸)</sup>. درد یک علامت شایع و دردساز است و یک مشکل عمده در بیماران سرطانی است<sup>(۹)</sup>. میزان شیوع درد در بیماران سرطانی ۱۴ تا ۱۰۰٪ است و در ۷۰٪ از بیماران در فاز حاد بیماری اتفاق می افتد. براساس مقالات منتشر شده این درد در ۹۰-۶۰٪ از بیماران در مراحل پیشرفته سرطان اتفاق می افتد<sup>(۱۰،۱۱)</sup>. اغلب بیماران سرطانی در سیر بیماری

بیمار پچ پوستی فنتانیل از ناحیه دلتوئید برداشته شد. در شانزده ساعت بعد بیمار چندین بار ویزیت شد و کاهش قابل توجه تعداد دفعات اجابت مزاج و برگشت به حالت نرمال دیده شد. با توجه به محدود بودن زمان اسهال در این مدت از داروی ضد اسهال برای کنترل تعداد دفعات اجابت مزاج استفاده نشد. با توجه به تداوم درد بیمار استفاده از مخدر خوراکی و تزریق هم زمان پتدین عضلانی جهت کنترل درد توصیه شد.

### بحث

پچ فنتانیل ترانس درمال از سال ۱۹۹۰ توسط سازمان غذا و داروی امریکا تایید شده است و امروزه در بالغ بر ۵۰ کشور جهان استفاده می شود<sup>(۱)</sup>. استفاده از پچ فنتانیل ترانس درمال باعث آزاد شدن مداوم و طولانی مدت (تا ۷۲ ساعت) داروی مخدر می شود. برخی از ویژگی های دارو که باعث تحمل بهتر دارو توسط بیمار، موثر بودن و ایمن بودن نسبی آن نسبت به سایر داروها می شوند عبارتند از: عدم نیاز به تجویز مکرر دارو، پیک پلاسمایی کمتر در مقایسه با سایر روش ها و عدم وجود متابولیسم گذار اول کبدی<sup>(۲،۳)</sup>. در بیماران با درد سرطانی، تمایل به استفاده از این دارو باعث بی دردی موثر و طولانی مدت می شود. چهار شکل دارویی مختلف از این دارو وجود دارد که عبارتند از: ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میکروگرم در ساعت. پچ فنتانیل برای رسیدن به سطح پایدار خونی به یک زمان ۲۴ تا ۷۲ ساعت نیاز دارد و پس از برداشتن پچ دارو، جذب فنتانیل پوستی باقی مانده تا چند ساعت ادامه پیدا می کند. پس از برداشتن پچ فنتانیل حدوداً ۱۷ ساعت طول می کشد تا غلظت پلاسمایی دارو ۵۰٪ کاهش پیدا کند. بنابراین تا چندین ساعت پس از برداشتن پچ دارو احتمال تداخل دارویی با هوشبرها، خواب آورها و مخدرهای دیگر وجود دارد. بنابراین بلافاصله پس از برداشتن دارو احتمال تداخلات دارویی از بین نمی رود. جذب دارو به مقدار زیادی تحت تاثیر جریان خون ناحیه ای است که پچ چسبانده شده است. بنابراین

غلظت سرمی دارو به تدریج افزایش پیدا می‌کند و پیک غلظت پلاسمایی دارو ۴۸-۱۲ ساعت پس از استفاده اولیه به دست می‌آید. براساس تحقیقات قبلی انجام شده به هنگام تغییر مقدار داروی مورد نیاز از یک دارو به داروی دیگر ممکن است با مشکلاتی روبرو شویم<sup>(۱۱)</sup>.

### نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب ارائه شده در این گزارش موردی مشخص شده است که پچ فنتانیل ممکن است با عوارض شدید گوارشی همراه باشد. با توجه به اینکه مکانیسم دقیق این اسهال شدید مشخص نمی‌باشد بررسی دقیق و کنار گذاشتن سایر علل بایستی انجام شود. این گزارش موردی به خوبی مشخص می‌کند که به هنگام استفاده از پچ فنتانیل بایستی بیماران به خوبی تحت نظر گرفته شوند زیرا یک عارضه ناشایع مثل اسهال می‌تواند قبل از ایجاد بی‌دردی مناسب تحمل بیمار را مختل و مانع از ادامه درمان شود.

خود به مصرف مخدر نیاز دارند. کنترل درد سرطانی در اغلب بیماران با آنالژزیک‌های خوراکی انجام‌پذیر است. با این حال در برخی از بیماران حتی با دوز مناسب خوراکی درد کنترل نمی‌شود.

علت عمده این مشکل بروز عوارض قبل از ایجاد بی‌دردی مناسب و یا عدم ایجاد بی‌دردی مناسب علی‌رغم افزایش سریع و مناسب پلکانی دوز دارو است. برای شناسایی مناسب داروی مخدری که تعادل مناسبی بین اثرات و عوارض هم برقرار شود ممکن است به تغییر داروی مخدر نیاز پیدا شود. در برخی از بیماران عوارضی مثل تهوع، استفراغ، میوکلونوس و خواب‌آلودگی شدید ممکن است قبل از بروز بی‌دردی مناسب ایجاد شوند<sup>(۱۱)</sup>. فنتانیل یک داروی مؤثر در کنترل پاسخ‌های همودینامیک بیماران است. در مقایسه با سایر مخدرها، پچ فنتانیل با بی‌دردی مناسب‌تر و عوارض کمتری مثل یبوست، تهوع، استفراغ، میوکلونوس، دلیریوم و خواب‌آلودگی همراه است. این دارو کیفیت زندگی بیمار سرطانی را بهبود می‌بخشد.

## References

- Hemati K, Zaman B, Hassani V, Imani F, Dariaie P. Efficacy of Fentanyl Transdermal Patch in the Treatment of Chronic Soft Tissue Cancer Pain. *Anesth Pain Med*. 2015 February; 5(1): e22900.
- Ripamonti CI. Pain management. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23( Suppl 10);294-301.
- Kim JH, Kim M, Sung CW, Kim HS, Jang HJ, Shin YC, et al. High-dose fentanyl patch for cancer pain of a patient with cholangiocarcinoma. *Korean J Intern Med*. 2010 Sep;25(3):337-40.
- Durand C, Alhammad A, Willett KC. Practical considerations for optimal transdermal drug delivery. *Am J Health Syst Pharm*. 2012 Jan 15;69(2):116-24.
- Wohlrab J, Kreft B, Tamke B. Skin tolerability of transdermal patches. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011 Jul;8(7):939-48.
- Park JH, Kim JH, Yun SC, Roh SW, Rhim SC, Kim CJ, et al. Evaluation of efficacy and safety of fentanyl transdermal patch (Durogesic D-TRANS) in chronic pain. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jan;153(1):181-90.
- Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, Nouri KH,

- Burton AW, Toro MP, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician* 2012 Jul;15(3): 39-58.
8. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 2008 Sep;1138:278-98.
  9. Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell L. Psychological approaches to understanding and treating disease related pain. *Annu Rev Psychol* 2005;56:601-30.
  10. ESMO Guidelines Working Group, Jost L. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2007 Apr;18 Suppl 2:92-4.
  11. Nomura M, Kamata M, Kojima H, Hayashi K, Kozai M, Sawada S. Six- versus 12-h conversion method from intravenous to transdermal fentanyl in chronic cancer pain: a randomized study. *Support Care Cancer* 2011 May;19(5):691-5

## An uncommon complication of Severe diarrhea with transdermal fentanyl patch in cancerous patients: case series

Farnad Imani<sup>1</sup>, Poupak Rahim Zadeh<sup>2</sup>, Karim Hemati<sup>\*3</sup>

1. Professor of Anesthesia, Pain Fellowship, Iran University of Medical Sciences.
2. Associate Professor of Anesthesia, Pain Fellowship, Iran University of Medical Sciences.
3. Associate Professor of Anesthesia, Pain Fellowship, Ilam University of Medical Sciences.

### ABSTRACT

**Aims and background:** Cancer pain is a major problem for the health care providers. One of the most important aspects of cancer pain is palliative care management. Recently, different research finding shows the efficacy of opioid analgesics such as fentanyl transdermal patch in chronic pain management. Transdermal Fentanyl patches may cause side effects such as drowsiness, dizziness, itching, life-threatening or serious breathing difficulties and diarrhea, mainly during the first 72 hours of patient's treatment initiation and any time when the drug's dose is increased.

**Case report:** We report three cases of severe diarrhea associated with Fentanyl patches during the first 72 hours of patient's treatment, however no other common side effect of this drug was observed in these patients..

**Keywords:** Fentanyl patch, uncommon complication, cancerous patients

► Please cite this paper as:

Imani F, Rahim Zadeh P, Hemati K. [An uncommon complication of Severe diarrhea with transdermal fentanyl patch in cancerous patients: case series (Persian)]. JAP 2015;6(2):77-82.

**Corresponding Author:** Karim Hemati, Associate Professor of Anesthesia, Pain Fellowship, Ilam University of Medical Sciences, Ilam

**Email:** khematy@gmail.com