

Olgu Sunumu

Kanser Ağrısı İçin Kullanılan Transdermal Fentanile Bağlı Atriyoventriküler Tam Blok

Derya TOK *, Aslı DEMİR **, Elif Hande ÖZCAN *, Fatih Mehmet UÇAR *, Kumral ÇAĞLI *, Ümit KARADENİZ **

ÖZET

Son dönem kanser hastalarında ağrı sağaltımı yaşam kalitesi açısından büyük önem taşır. Bir rezervuardan sabit hızda fentanil salınımını sağlayan transdermal fentanil yamaları kanser ağrıların giderilmesinde kullanılan etkin ve pratik bir tedavi yöntemidir. Bu makalede, 78 yaşındaki son dönem akciğer kanseri olan erkek hastada fentanil yama tedavisine bağlı geliştiği düşünülen atriyoventriküler tam blok olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *transdermal fentanil, kanser ağrısı, atriyoventriküler tam blok*

SUMMARY

Complete Atrioventricular Block Associated with Transdermal Fentanyl Treatment for Cancer Pain

Cancer pain management is very important in terms of quality of life in patients with end-stage cancer. Transdermal fentanyl patch delivers a constant rate fentanyl from a reservoir which is an effective and practical way for relieving cancer pain. In this report we present a 78-year-old male patient with end-stage lung cancer who developed complete atrioventricular block likely due to the fentanyl patch treatment.

Key words: *fentanyl transdermal, cancer pain, complete atrioventricular block*

GİRİŞ

Konjenital veya edinsel atriyoventriküler (AV) tam blok, atriyal uyarının tamamının ventriküllere iletilmemesi ile karakterize olup, yetişkinlerde en sık ilaç toksisitesi, koroner arter hastalığı ve AV nodun dejeneratif hastalığına bağlı olarak gelişir ⁽¹⁾.

Kanser hastalarının palyatif bakımın en önemli amacı kanser ağrısının azaltılması veya giderilmesidir. Bu amaçla güçlü analjezik etkinliğe sahip opioidler kanser ağrısının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sentetik bir opioid agonisti olan Fentanil pasif diffüzyonla sistemik dolaşıma geçer ve bir rezervu-

ardan sabit hızda ilaç salınımını sağlayan transdermal yama aracılığı ile uygulanabilir ⁽²⁾. Günümüzde sıklığı giderek artan transdermal kullanım ile daha az yan etki ile daha iyi ağrı kontrolü sağlanmakta ve bu sayede hastaların yaşam kalitesi artmaktadır ^(3,4). Transdermal fentanil (TDF) kullanımının en sık görülen yan etkileri sedasyon, bulantı-kusma ve kabızlıktır ⁽⁵⁾. Bu sunumda, son dönem akciğer kanseri nedeniyle transdermal fentanil tedavisi uygulanan bir hastada akut gelişen, hemodinamiyi bozan ve fentanil tedavisinin kesilmesi ile kendiliğinden normal sinüs ritmine dönen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yetmiş sekiz yaşında erkek hasta, baş dönmesi ve nefes darlığı yakınması ile acil servisimize başvurdu. Başvuru anında bilinç açık, arter kan basıncı 80/60 mmHg ve kalp atım hızı 30 dk⁻¹ idi. Hasta kaşektik görünümündeydi. Vücut kitle indeksi 17.7 olarak hesaplanan hastada son altı ayda % 12 ağırlık kaybı vardı. Çekilen elektrokardiyografide AV tam blok

Alındığı tarih: 08.08.2012

Kabul tarihi: 02.09.2012

* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

** Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Kliniği

Yazışma adresi: Aslı Demir, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kızılay Sokak No: 4 Sıhhiye 06100 Ankara

e-mail: zaslidem@yahoo.com

tespit edildi. Hipotansif olan hasta kardiyologlar tarafından acil olarak kateter laboratuvarına alındı ve transfemoral yolla sağ ventrikül apeksine geçici pil elektrodu yerleştirildi. Aynı seansta "iskemiye bağlı AV tam blok" olasılığı açısından hastaya selektif sağ-sol koroner anjiyografi yapıldı. Sağ koroner arterin kronik tam tıkalı olduğu, ancak sol koroner arteriyel sistemden gelen kollaterallerle yeterli şekilde dolduğu, sol ön inen arterde ise % 40 darlık olduğu tespit edildi. Koroner yoğun bakım ünitesinde takibe alınan hastanın medikal özgeçmişinde 2 yıl önce akciğer kanseri (adenokarsinom) tanısı aldığı, kemoterapi ve radyoterapi gördüğü ve son 6 aydır ağrı tedavisi için 3 günde bir yenilenen transdermal fentanil ($100 \mu\text{g}$ saat⁻¹) kullandığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, kan elektrolit değerleri, troponin I düzeyleri normal olarak saptandı. Albümin düzeyi düşük ($2,4 \text{ g dL}^{-1}$) bulundu. Transtorasik ekokardiyografide orta düzeyde mitral yetmezliği ve hafif düzeyde triküspit yetmezliği tespit edilirken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 60 olarak ölçüldü. İleti sistemini etkileyen başka ilaç kullanmayan, olayı indükleyecek başka bir patolojisi bulunmayan ve akut koroner sendrom olasılığı dışlanan hastada, TDF'ye bağlı AV tam blok olabileceği olasılığı düşünülerek yama bandı çıkarıldı, ancak literatürde bu ihtimali destekleyen bildirimlere rastlanmadı. AV tam blok, pil ile kontrol altına alındığından ve tanı kesinliğine dair literatür desteği olmadığından naloksan uygulaması düşünülmedi. TDF tedavisinin kesilmesini takip eden 3. günde hastanın normal sinüs ritmine dönmesi üzerine geçici pil elektrodu çıkarıldı. İki gün süreyle telemetri ile takip edilen hasta, herhangi bir kardiyak iletim sorunu görülmemesi üzerine ağrı merkezine başvurması önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bu makalede, akciğer kanserine bağlı ağrının tedavisi amacı ile TDF uygulanan hastada gelişen ve TDF'nin kesilmesi ile kendiliğinden düzelen bir AV tam blok olgusu sunuldu.

Yeni başlayan AV tam blok medikal acil bir durumdur. Atriyoventriküler nod iletiminin çeşitli ajanlarla baskılanması veya nodun kendisinin infiltrasyonu, dejeneratif fibrozisi veya iskemisine bağlı olarak gelişebilmektedir⁽¹⁾. Nod iletimini etkileyen tek bir ilacın aşırı dozu veya beta adrenerjik bloker veya kal-

siyum kanal blokeri gibi ajanların birlikte kullanımı AV tam bloğa neden olabilmektedir. En sık AV blok yapan ilaçlar beta blokerler, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, antiaritmik ilaçlar (amiodaron, kinidin, propafenon gibi) ve digoksidir⁽⁶⁾. Çeşitli ender ilaç grupları da tek başına veya yukarıda belirtilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında AV blok nedeni olabilmektedir. Fentanilin ise kardiyovasküler sistem üzerine etkileri oldukça azdır. Anestezi indüksiyon ve idamesinde inhalasyon ajanlarıyla birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinuzal bradikardi nedeni olabilir. Fentanil kullanımına bağlı bradikardinin nedeni kesin olarak bilinmemekte ancak santral vagal stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir⁽⁷⁾. Hayvan çalışmalarında $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ dozundaki fentanilin kalp atım hızında % 8-20 oranında azalma yaptığı gösterilmiştir⁽⁸⁾. Aynı dozda, sistemik vasküler dirençte % 8'lik bir düşmeye neden olmasına rağmen, arter kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ dozunda ise kalp atım hızında % 12-18 oranında azalma ve beraberinde arter kan basıncında % 20'lik bir düşme gözlenmiştir^(9,10). Literatürde anestezi indüksiyonu için fentanil kullanımını takiben gelişmiş ender bradikardi olguları mevcuttur^(11,12), ancak TDF kullanımına bağlı iletim bozukluğuna rastlanmamıştır.

Transdermal fentanil farmakokinetiğinin ileri yaş, kaşeksi, hipoalbuminemi varlığı gibi kişiye özgü durumlarda değişmesi ilacın kan düzeyinde bireysel farklılıklara neden olabilmektedir. Mercadante ve ark.⁽¹³⁾ geriatrik hastaların opioid yan etkilerine ve opioid toksisitesine daha yatkın olduğunu göstermişlerdir. Artan yaş ile gelişen ilaç dağılım hacmindeki artma, böbrek ve karaciğer fonksiyonundaki azalma (50 yaşın üstünde kardiyak indeksde her yıl % 1 azalmaya ve vasküler direnç artışına bağlı olarak) geriatrik hasta grubunda artan opioid yan etki sıklığının en önemli nedenlerini oluşturmaktadır^(14,15). Ayrıca akciğer kanserli olgularda deriden absorpsiyonun diğer kanser türlerine göre daha az olduğu ve bunun da doz titrasyonunu etkilediği gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Bir dış merkezde kanser tedavisi ve ağrısı açısından izlenen bu hastada son 6 ay içerisinde yaklaşık 10 kg kayıp olmasına rağmen, TDF dozunda değişikliğe gidilmemiş olması, ileri yaş ve akciğer kanserine bağlı az emilimin neden olduğu ilaç düzeyi dengesizlikleri AV tam blok gelişmesinde etkili olmuş olabilir. Ayrıca hastada TDF'ye bağlı solunum depresyonu, sedasyon

gibi santral sinir sistemi yan etkileri görülmeden doğrudan kardiyak yan etkinin görülmesi yaşla beraber kalp atım hızında oluşan değişiklikler veya altta yatan koroner arter hastalığı nedeniyle gelişebilir. Atriyoventriküler tam blok ile başvuran ve özellikle yaşlı hastalarda kullanılan ilaçlar çok dikkatli sorgulanmalı ve AV blok ile ilişkili olabilecek ilaçların tamamı kesilmelidir. Olguların % 41'inde blok nedeni olabilecek ilaçların kesilmesini takiben kısa sürede AV bloğun düzeldiği görülmüştür⁽⁶⁾. Bu olguda her ne kadar başlangıçta fentanilin kan düzeyi bakılmamış olsa da TDF'nin kesilmesini takiben 3. günde AV tam blok tamamen düzeldiğinden, hastada AV blok nedeni olabilecek başka bir patoloji bulunmadığından ve TDF serum düzeyinin ilaç kesilmesini takiben 72. saatte % 85 oranında temizlendiği bilindiğinden etiyolojide "TDF kullanımı" olasılığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, günümüzde ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan TDF'nin kronik kullanım yan etkileri hakkında sınırlı bilgi olduğu, özellikle yaşlı, kaşektik ve fentanil metabolizmasını etkileyecek organ yetmezliğine sahip hastalarda gerekli TDF dozunun güncellenmesi gerektiği, ayrıca hastaların kardiyak iletim anormallikleri açısından da takip edilmesinin yararlı olacağı düşüncesindedir.

KAYNAKLAR

1. **Hayes DL, Zipes DP.** Cardiac pacemakers and cardioverter-defibrillators. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. Heart Disease. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.p.775-810.
2. **Öztürk T, Karadibak K, Çatal D, Çakan A, Tuğsavul F, Çırak K.** Akciğer kanserli hastaların tedavisinde transdermal fentanil ve yavaş salımlı morfinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2008;20:20-25. PMID:19085178
3. **Allan L, Hays H, Jensen NH, et al.** Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154-1158. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7295.1154> PMID:11348910 PMCID:31593
4. **Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C, De Conno F.** Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients Italy. *Support Care Cancer* 2006;14:400-407. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-005-0918-0> PMID:16485087
5. **Van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW.** Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* 2003;19:457-469. <http://dx.doi.org/10.1185/030079903125002045> PMID:14594516
6. **Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al.** Drug-induced atrioventricular block: prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:105-108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.057> PMID:15234417
7. **Alvarez L, Escudero C, Carmona JA, et al.** Effect of fentanyl on cardiac automaticity and conduction: direct or mediated action? *Eur Heart J* 1992;13:1277-1281. PMID:1396840
8. **Arndt JO, Mikat M, Parasher C.** Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* 1984;61:355-361. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-198410000-00001> PMID:6091503
9. **Erdine S.** Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000, 3-162.
10. **Güzeldemir E.** Ağrı ve tedavisi, İstanbul 2002;4-33.
11. **Hilgenberg JC, Johantgen WC.** Bradycardia after intravenous fentanyl during subarachnoid anesthesia. *Anesth Analg* 1980;59:162-163. <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-198002000-00019> PMID:7189340
12. **Sebel PS, Bovill JG, Boekhorst RA, Rog N.** Cardiovascular effects of high-dose fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;26:308-315. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1982.tb01772.x> PMID:7124305
13. **Mercadante S, Arcuri E.** Pharmacological management of cancer pain in the elderly. *Drugs Aging* 2007;24(9):761-776. <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200724090-00004> PMID:17727305
14. **Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al.** Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8(4):287-313. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x> PMID:18503626
15. **Boger RH.** Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006;20:17-23.
16. **Solassol I, Caumette L, Bressolle F, et al.** Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol Rep* 2005;14:1029-1036. PMID:16142368