

## تعیین سطح خونی کاربامازپین در بیماران و مسمومین و بررسی رابطه آن با علائم بالینی و آزمایشگاهی

نویسندگان:

دکتر محمد عبدالمهی

متخصص سم‌شناسی و داروشناسی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ناصر جلالی

متخصص سم‌شناسی و دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر رضا احمدپور

دکتر داروساز

### خلاصه:

روشی که ما برای اندازه‌گیری غلظت کاربامازپین در خون بیماران بکار بردیم روش اسپکتروفتومتریک بود. اساس این روش اندازه‌گیری، تشکیل مشتق ۹-متیل‌آکریلین<sup>(۱)</sup> از کاربامازپین می‌باشد که در طول موج ۲۵۸ nm جذب دارد. زمان لازم برای انجام این آزمایش ۴۰ دقیقه است که زمان مناسبی برای اندازه‌گیری غلظت کاربامازپین در اورژانس مسمومین می‌باشد. دقت، حساسیت و صحت این روش (در محدوده اندازه‌گیری) قابل قبول می‌باشد. در طی مدت سه ماه (از ۲۰ فروردین تا ۲۰ تیرماه سال ۱۳۷۵) ۵۷ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که آنها را میتوان بدو گروه تقسیم بندی کرد:

گروه اول شامل ۲۵ نفر (۱۴ نفر زن و ۱۱ نفر مرد با میانگین سنی ۲۹ سال)، بیمارانی بودند که دوز درمانی کاربامازپین را دریافت می‌کردند و تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی مصرف دارو در آنها بررسی شد. گروه دوم نیز شامل ۳۲ بیمار بود که بعلت مسمومیت با کاربامازپین به بخش مسمومین بیمارستان لقمان انتقال یافته بودند. میانگین سنی این بیماران ۲۲ سال بوده و ۱۱ نفر از این بیماران را مردان و ۲۱ نفر را زنان تشکیل می‌دادند. ۳۴٪ از این بیماران نیز سابقه صرع داشتند و تمامی آنها دوز سمی دارو را به قصد خودکشی مصرف کرده بودند. میانگین دوز داروی مصرف شده در این بیماران ۳ گرم بود و ۷۱/۸ درصد از آنها داروهای دیگری نیز به همراه کاربامازپین مصرف کرده بودند و علائم مسمومیت بصورت زیر در تمام آنها کاملاً مشخص بود: دوبینی و نیستاگموس<sup>(۲)</sup> ۷۱/۸ درصد، عدم هماهنگی حرکات عضلات ۶۲/۵ درصد، اختلالات تونوس عضلانی ۳۱/۲ درصد، میدریازیس<sup>(۳)</sup> ۵/۸ درصد، کاهش سدیم خون ۶/۲ درصد و اختلالات کار کبد ۴۳/۷ درصد. همچنین می‌توان گفت که در این بیماران اندازه‌گیری سریع غلظت کاربامازپین با روش پیشنهادی می‌تواند مسمومیت با این دارو را پیش بینی و تأیید نموده و در تشخیص و درمان این بیماران تأثیر مثبتی داشته و اندیکاسیون چارکوه‌مپروفوزیون را نیز مشخص نماید.

کلمات کلیدی: کاربامازپین، مسمومیت، غلظت خونی

۱- 9-methyl actidine

۲- Nystagmus

۳- Mydriasis

مقدمه:

اصول پیش بینی شده پیش می‌رود؟ زمان لازم برای رسیدن به پیک سرمی دلخواه چقدر است؟ و این سؤال که غلظت دارو در خون بیشتر از محدوده درمانی است یا کمتر از آن؟

از طرف دیگر ممکن است بیمارانی که به اورژانس انتقال می‌یابند به علت حملات تشنجی در آنجا بستری شده باشند و شاید این بیماران هر دو علائم مسمومیت و یا عدم مصرف دارو را نشان دهند. برخلاف سایر بیماران، اثر داروی تجویز شده در بیمارانی که در اتاق اورژانس هستند نامشخص می‌باشد زیرا ممکن است این بیماران داروهای دیگری مثل کاربامازپین نیز مصرف کرده باشند که جذب و متابولیسم داروی تجویز شده را تغییر بدهد (۳). در نتیجه ما به یک روش سریع، قابل اطمینان، ساده و حساس برای تعیین مقدار کاربامازپین در خون بیماران اورژانس نیاز داریم.

روشهای مختلفی برای اندازه‌گیری غلظت سرمی کاربامازپین معرفی شده که عبارتند از:

۱- کروماتوگرافی مایع با کارایی عالی (۱،۱۰).

High Performance Liquid Chromatography, (HPLC)

کاربامازپین مشتق ایمینودی بنزیل‌ها<sup>(۱)</sup> بوده و داروی انتخابی در درمان حملات تشنجی تونیک - کلونیک و پارشیال کمپلکس می‌باشد (۱۵). کاربامازپین داروی ضد صرع انتخابی برای دخترها و خانمهای جوان بوده (۱۴) و در درمان درد عصب سه قلو و سردردهای میگرنی مقاوم به درمان نیز بکار می‌رود (۷).

هیچ ارتباطی بین دوز مصرفی و غلظت پلاسمایی کاربامازپین وجود ندارد (۱۶). غلظت درمانی کاربامازپین در خون  $4-12 \mu\text{g/ml}$  می‌باشد. بعضی اشخاص غلظت سرمی  $16 \mu\text{g/ml}$  را نیز بدون بروز عوارض نامطلوب دارو تحمل می‌کنند اما معمولاً عوارض نامطلوب دستگاه عصبی در غلظت‌های خونی بالاتر از  $9 \mu\text{g/ml}$  بروز می‌کنند (۱۶).

در سالهای اخیر اندازه‌گیری غلظت خونی کاربامازپین برای تنظیم دوز روزانه مورد نیاز هر بیمار کاربرد وسیعی یافته است. همچنین اندازه‌گیری غلظت خونی کاربامازپین، فاصله زمانی بین مصرف دارو و رسیدن به پیک پلاسمایی آن را نشان می‌دهد (۶،۱۳) و به این وسیله می‌توان به این سئوالات پاسخ داد که: آیا غلظت دارو نزدیک به پیک پلاسمایی مورد نظر می‌باشد یا خیر؟ آیا نیمه عمر دارو طبق

آندوژن را نیز حذف می‌کند. در این مقاله شرح کامل این روش برای اندازه‌گیری غلظت سرمی کاربامازین در بیماران و مسمومین آورده شده است.

ما برای ارزیابی کارایی این روش، بیماران مسموم با این دارو را انتخاب کرده و رابطه بین علائم بالینی مسمومیت و غلظت خونی کاربامازین در آنها را شرح داده‌ایم.

#### مواد و دستگاههای مورد نیاز:

- پودر دارویی کاربامازین، فنی توئین، دیازپام، فنوباریتال، والپروات سدیم، کلردیازپوکساید، کلونازپام، آسپرین و استامینوفن به ترتیب از شرکتهای داروسازی رامین، لقمان، سبحان، دارویخش، پارس دارو و آریا تهیه شدند.

- محلول استوک<sup>(۱)</sup> کاربامازین، ۲۰۰ mg/l در دی کلرومتان.

- سود (NaOH)، ۱ مولار.

- اسیدکلریدریک (HCl)، ۴ مولار.

- بافر فسفات (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)، ۰/۲۵ مولار

با  $PH = 6/8$

- سرم خون انسانی عاری از دارو، تهیه شده از سازمان انتقال خون ایران.

- n-هپتان (N-Heptan)، مرک، آلمان.

- لوله آزمایش درب دار به

۲- کروماتوگرافی گاز-مایع (۲،۱۲)

Gas - Liquid Chromatography, (GLC)

۳- ایمنواسی به روش پولاریزاسیون

فلوئورسانس (۹،۱۱)

Fluorescence Polarization

Immunoassay, (FPIA)

۴- روش اسپکتروفتومتریک

ماوراء بنفش (۴،۵)

Ultraviolet Spectrophotometric

method, (UV)

HPLC و GLC روشهای پیچیده و

پرهزینه‌ای بوده و در هر دو به یک فرد متخصص برای انجام آزمایش و تفسیر نتایج حاصله نیاز است و در نتیجه در بسیاری از مراکز اورژانس و بیمارستانها قابل استفاده نمی‌باشند. روش FPIA نیز برای بیماران بسیار پرهزینه می‌باشد. از طرف دیگر روشهای مذکور به یک آزمایشگاه مجهز نیاز دارند و بنابراین برای اندازه‌گیری غلظت دارو بطور معمول مناسب نمی‌باشند.

روش اسپکتروفتومتری، روش ساده، حساس، دقیق و سریع برای اندازه‌گیری کاربامازین در خون بیماران می‌باشد. این روش قابل اطمینان و بسیار کم هزینه تر از روشهای قبلی بوده و اندازه‌گیری مشتق ۹-متیل آکریدین حاصل از کاربامازین در این روش، تداخلات با سایر داروها و مواد

شود. سپس ۴ ml اسیدکلریدریک ۴ مولار به آن اضافه کرده و در درجه حرارت خشک ۱۵۰ درجه سانتیگراد بمدت ۱۰ دقیقه قرار داده تا مشتق ۹-متیل آکریدین از کاربامازین حاصل گردد. در مرحله آخر برای حذف ناخالصیهای آندوژن، ۲ ml، ن-هپتان به لوله آزمایش مذکور اضافه کرده و تکان داده و سپس سانتریفوژ می‌کنیم و پس از جدا کردن لایه ن-هپتان رویی، جذب محلول زیرین را در طول موج ۲۵۸ nm در مقابل بلانک (شاهد) اسیدی می‌خوانیم.

انتخاب بیماران: در این تحقیق ۵۷ بیمار در دو گروه مجزا مورد مطالعه قرار گرفتند که ۲۵ نفر از بیماران (با میانگین سنی ۲۹ سال) تحت درمان با این دارو بودند و غلظت خونی دارو در آنها با روش مذکور اندازه‌گیری شد و عوارض نامطلوب دارو در این بیماران مورد بررسی قرار گرفت. ۳۲ نفر از بیماران مورد مطالعه (بامیانگین سنی ۲۲ سال) را نیز مسمومین با این دارو تشکیل می‌دادند که در آنها غلظت خونی دارو با

۱- «تمام تکان دادنها با سرعت ۲۰۰ بار در دقیقه به عرض ۴ سانتیمتر و بمدت ۳ دقیقه و تمام سانتریفوژها با دور ۵۰۰۰ rpm بمدت ۲ دقیقه انجام شده است.»

ابعاد ۱۶×۱۰۰ میلی‌متر با پوشش تفلونی. استاندارددها: ابتدا محلول استاندارد ۲۰۰ µg/ml کاربامازین را ساخته و سپس غلظتهای:

(۸۰ و ۶۰ و ۴۰ و ۲۰ و ۱۰) از این دارو در سرم تهیه شد.

دستگاه بکار گرفته شده: اسپکتروفتومتر UV-Visible (Schimadzu)، با قدرت ردیابی (Scan) آهسته و دارای سلول کوارتز به عرض یک سانتیمتر برای اندازه‌گیری کاربامازین در سرم بکار گرفته شد.

روش آزمایش:

به یک لوله آزمایش درب دار ۵۰۰ µl از سرم و ۰/۵ ml بافر فسفات با PH=۶/۸ و نیز ۵ ml دی‌کلرومتان اضافه کرده و سپس تکان داده و سانتریفوژ<sup>(۱)</sup> شد. ۴ ml از دی‌کلرومتان حاوی داروی استخراج شده را به یک لوله آزمایش دیگر حاوی ۴ ml، سود ۱ مولار اضافه کرده و تکان داده و سانتریفوژ شد. ۳ ml از فاز آلی را به یک لوله آزمایش دیگر منتقل و ۴ ml اسیدکلریدریک ۴ مولار به آن اضافه و پس از تکان دادن سانتریفوژ می‌کنیم. سپس ۲ ml از فاز آلی را به یک لوله آزمایش دیگر منتقل کرده و در یک حمام نیتروژنی با درجه حرارت ۴۰ درجه سانتیگراد قرار می‌دهیم تا حلال استخراج‌کننده، تبخیر

روش مذکور اندازه‌گیری شده و علائم بالینی مسمومیت در آنها بررسی شد.

## نتایج

### نتایج کیفی:

کاربامازین در طول موجهای خاص حداکثر و حداقل جذب را نشان می‌دهد. این دارو در محدوده غلظتهای  $5-80 \mu\text{g/ml}$  در طول موج  $258 \text{ nm}$  حداکثر جذب و در طول موج  $270 \text{ nm}$  حداقل جذب را نشان می‌دهد.

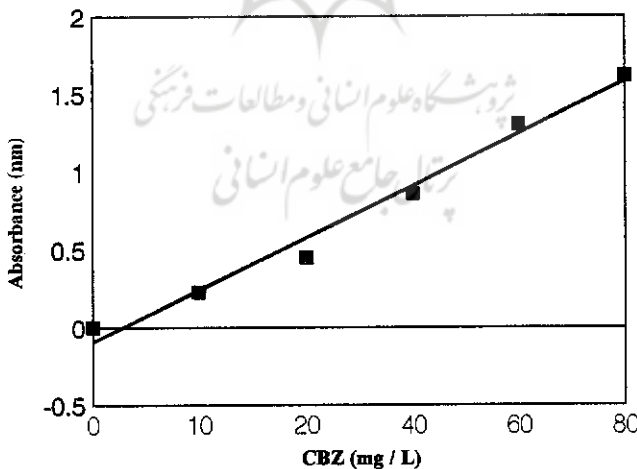
### نتایج کمی:

منحنی استاندارد (Standard curve): برای رسم منحنی استاندارد ابتدا نمونه‌هایی با

### غلظت‌های:

(  $10$  و  $20$  و  $40$  و  $60$  و  $80 \mu\text{g/ml}$  )  
 کاربامازین در سرم تهیه شده و سپس این نمونه‌ها با روش مذکور تعیین مقدار گردیدند (شکل ۱).

این منحنی در فاصله  $5-80 \mu\text{g/ml}$  خطی است و هر نقطه از این منحنی نمایانگر میانگین پنج بار تکرار آزمایش می‌باشد. منحنی استاندارد بدست آمده از غلظتهای مذکور کاربامازین در سرم با کاربامازین در دی کلرومتان تفاوتی ندارد. لازم به ذکر است که شرایط ایده‌آل بدست آمده برای تشکیل مشتق ۹-متیل آکریدین از کاربامازین نیز، اسیدکلریدریک  $4$  مولار و درجه حرارت  $150$  درجه سانتیگراد بمدت  $10$  دقیقه می‌باشد.

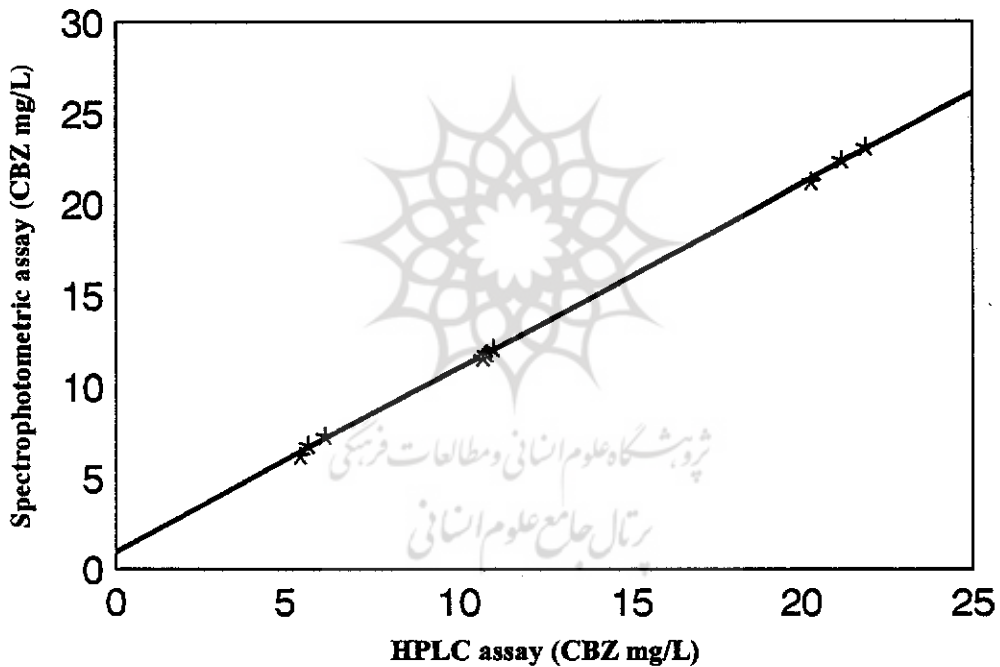


شکل ۱- منحنی استاندارد روش اسپکتروفتومتریکی برای اندازه‌گیری غلظت کاربامازین در خون

$$r=0.998, \quad p<0.05, \quad C=K \times \text{ABS} + B, \quad K=48.717, \quad B=-1.2593$$

دقت (Precision): برای ۱۰ نمونه با غلظت  $10 \mu\text{g/ml}$  کاربامازپین در سرم از روش Between-run, Within-run استفاده شد و نتایج به ترتیب برابر با  $3/1$  درصد و  $4/98$  درصد بود که کاملاً مناسب برای یک روش اندازه گیری است.

حساسیت (Sensitivity): حساسیت بدست آمده برای این روش  $3 \mu\text{g/ml}$  می باشد که با توجه به اینکه غلظت درمانی کاربامازپین در سرم  $4-12 \mu\text{g/ml}$  است، حساسیت آن برای اندازه گیری غلظت دارو هم در بیماران تحت درمان و هم در مسمومین مناسب می باشد.



شکل ۲- ارتباط نتایج حاصل از روش اسپکتروفتومتری برای اندازه گیری غلظت کاربامازپین در خون با روش HPLC

$$r=0.999 \quad p<0.05$$

صحت (Accuracy):

تداخلات با داروهای دیگر  
(Interference studies): نتایج بدست آمده از این آزمایش نشان می‌دهد، داروهایی که معمولاً بطور همزمان با کاربامازپین در مسمومین و در بیماران تحت درمان مصرف می‌شوند هیچ گونه تداخلی را با این دارو در روش فوق (روش اسپکتروفتومتری) ندارند (جدول ۱).

بازیافت تجزیه‌ای نیز با استفاده از ۳۰ نمونه ساخته شده از ۳ غلظت ( $10$  و  $40$  و  $80 \mu\text{g/ml}$ ) کاربامازپین تعیین شد که در نتیجه میانگین بازیافت تجزیه‌ای برای این روش  $98/3$  درصد بدست آمد.

جدول ۱- تداخلات سایر داروها با کاربامازپین در روش اسپکتروفتومتری

نوع داروها $\mu\text{g/ml}$	معدل تغییر ایجاد شده در نتایج %	نوع داروها $\mu\text{g/ml}$	معدل تغییر ایجاد شده در نتایج %
فنی توئین (۵ و ۱۵ و ۱۰۰)	۲	دیازپام (۰/۲۵ و ۵ و ۵۰)	۳
فئوباریتال (۲۰ و ۶۰ و ۱۰۰)	۳	کلونازپام (۰/۱ و ۱ و ۱۰)	۲
والپروات سدیم (۸۰ و ۲۰۰ و ۵۰۰)	۲	آسپرین (۱۵۰ و ۳۰۰ و ۱۰۰۰)	۵
کلردیازپوکساید (۴ و ۶۰ و ۵۰۰)	۵	استامینوفن (۲۰ و ۱۵۰ و ۱۰۰۰)	۳

۱- داروهایی که معمولاً بطور همزمان با کاربامازپین در بیماران تحت درمان و در مسمومین با این دارو مصرف می‌شدند به سرم حاوی غلظت معینی از کاربامازپین اضافه شده و سپس نمونه‌های مذکور تعیین مقدار شدند.

۲- تغییرات ایجاد شده توسط داروهای دیگر در نتایج اندازه‌گیری کاربامازپین به روش اسپکتروفتومتری توسط فرمول زیر حساب شده است:

$$100 \times \frac{\text{نتیجه اندازه‌گیری نمونه توسط روش اسپکتروفتومتری}}{\text{غلظت کاربامازپین موجود در نمونه}} = \text{درصد تغییرات ایجاد شده}$$

ارتباط نتایج این روش با روشهای دیگر (Correlation): برای انجام این آزمایش ۹ نمونه با ۳ غلظت مختلف ( $20 \mu\text{g/ml}$  و  $10$  و  $5$ ) در سرم تهیه شد و سپس این نمونه‌ها با دو روش اسپکتروفتومتری و HPLC تعیین مقدار گردیدند که نتایج حاصل در شکل ۲ آورده شده است. این منحنی نشان می‌دهد که ارتباط مناسبی بین نتایج حاصل از دو روش مذکور وجود دارد ( $r=0.999$ ).

### نتایج بالینی:

نتایج حاصل از مطالعه نشان می‌دهد که ۷۲ درصد از کل بیمارانی که به دلایل مختلف کاربامازپین دریافت می‌کردند بهبودی کامل یا نسبی خود را باز یافته و بیشترین عوارض نامطلوب این دارو در بیماران شامل عوارض عصبی و گوارشی می‌باشد.

نتایج حاصل از مطالعه مسمومین با کاربامازپین نیز نشان می‌دهد که تمامی این بیماران قرص کاربامازپین را به قصد خودکشی مصرف کرده بودند و مسمومیت با کاربامازپین نیز در تمام آنها بوسیله اندازه‌گیری غلظت خونی دارو توسط روش اسپکتروفتومتری تأیید شد. درجه حرارت و

نبض و فشار خون تمام این بیماران تقریباً نرمال بود و همه آنها بدون حادثه مهمی از بیمارستان مرخص شدند.

دوز کاربامازپین مصرف شده توسط این بیماران، فاصله زمانی بین مصرف دارو و انتقال آنها به بیمارستان، فاصله زمانی بین مصرف دارو و نمونه‌گیری برای تعیین مقدار دارو، همچنین غلظت سرمی کاربامازپین و حالت کلینیکی این بیماران هنگام مراجعه در جدول ۲ بیان شده است. بیشترین علائم کلینیکی و علائم آزمایشگاهی مسمومیت با کاربامازپین در این بیماران نیز در جدول ۳ نشان داده شده است. لوکوپنی در ۱۱ درصد از بیمارانی دیده شد که قبلاً نیز این دارو را مصرف می‌کردند و در اغلب آنها این عارضه قابل تحمل بوده و با قطع مصرف دارو این عارضه نیز برطرف شد. ۷۱/۸ درصد از این بیماران داروهای دیگری نیز به همراه کاربامازپین مصرف کرده بودند و تمایل به مصرف بنزودیازپین‌ها به همراه کاربامازپین به قصد خودکشی بیشتر از سایر داروهاست.

### بحث:

روشهای اسپکتروفتومتری یک برای تعیین مقدار کاربامازپین در خون شامل تکنیکهای



می باشد و همچنین استفاده معمول از این تکنیک را برای تعیین مقدار کاربامازین در خون بیماران و مسمومین در آزمایشگاهها، ضروری پیشنهاد می کنیم.

در چهارچوب بالینی انجام این تحقیق ۵۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. تاریخ انجام این مطالعه ۷۵/۱/۲۰ تا ۷۵/۴/۲۰ بود. همانطور که قبلاً نیز گفته شد ۲۵ نفر از این تعداد را بیمارانی تشکیل می دادند که تحت درمان با این دارو قرار داشتند و دوز درمانی دارو را دریافت می کردند. اندازه گیری غلظت خونی کاربامازین برای تمام این بیماران انجام شد. بررسی عوارض نامطلوب مصرف دارو در این بیماران نشان می دهد که علی رغم وجود درصد بالایی از عوارض نامطلوب دارو در این بیماران، برای هیچ کدام از آنها سنجش سطح خونی دارو درخواست نشده بود. مطالعه بیماران صرعی در این گروه نشان می دهد که علی رغم مزیت های فراوان مونوتراپی بر پلی تراپی در درمان صرع، در درصد بالایی از این بیماران، درمان از همان ابتدا با چند دارو شروع شده بود که نتیجه آن بروز عوارض نامطلوب مضاعف این داروها بود.

ادامه مطلب در صفحه ۴۶

رنگ سنجی (۴) روش مستقیم (۴) و روش غیرمستقیم اندازه گیری مشتق ۹-متیل آکریدین از کاربامازین (۴،۵) می باشد.

روش مستقیم به دلیل تداخلات فراوان مواد آندوژن و داروهای دیگر با کاربامازین، برای تعیین مقدار این دارو مناسب نمی باشد. روشهای رنگ سنجی نیز با بنزودیازپین ها تداخل دارند و اطلاعات کمی راجع به آنها وجود دارد. در نتیجه روش غیرمستقیم برای تعیین مقدار کاربامازین در خون می تواند بعنوان روش انتخابی بکار گرفته شود. در ضمن تشکیل مشتق ۹-متیل آکریدین از کاربامازین برای این دارو اختصاصی بوده و این امر باعث حذف تداخلات با مواد آندوژن و سایر داروها در این روش می شود (جدول ۱).

روش مذکور نیاز به لوازم آزمایشگاهی بخصوصی نداشته و سرعت تشکیل مشتق ۹-متیل آکریدین را نیز می توان با کم کردن حجم نمونه بطور قابل توجهی افزایش داد.

در این تحقیق با توجه به بالا بودن دقت و حساسیت و صحت آزمایش از یکسو و در دسترس بودن دستگاه مورد نیاز از سوی دیگر، شرایط آزمایش روش غیرمستقیم مذکور، روشی مناسب برای انجام در آزمایشگاههای رفرانس در سراسر کشور

جدول ۲. اطلاعات مربوط به بیمارانی که بعلت مسمومیت با کاربامازپین به مرکز درمانی انتقال یافته‌اند.  
(زمان اول = زمان بین مصرف دارو و انتقال به بیمارستان، زمان دوم = زمان بین مصرف دارو و اندازه‌گیری سطح خونی آن)

بیماران گروه دوم	دوز دارو (mg)	زمان اول (ساعت)	زمان دوم (ساعت)	مصرف سایر داروها	سطح خونی (µg/ml)	سابقه مصرف CBZ
۱	۱۴۰۰	۷	۱۲	+	۱۹	+
۲	۲۰۰۰	۵/۵	۱۳	+	۲۰	-
۳	۲۰۰۰	۱۰	۱۲	+	۲۵/۵	-
۴	۴۰۰۰	۲	۶	+	۲۹	+
۵	۶۰۰۰	۱۰	۱۴	-	۲۷	+
۶	۱۴۰۰	۴	۷	-	۱۶	-
۷	۱۸۰۰	۶	۱۰	-	۱۵	-
۸	۳۲۰۰	۹	۱۰	+	۲۵	+
۹	۴۸۰۰	۸	۱۳	-	۲۵	-
۱۰	۲۰۰۰	۹	۵	+	۱۴	-
۱۱	۲۶۰۰	۴	۷	-	۲۱	-
۱۲	۶۰۰۰	؟	؟	؟	۵۲	+
۱۳	۲۰۰۰	۱۱	۱۶	+	۱۵	+
۱۴	۳۰۰۰	؟	؟	+	۳۰	-
۱۵	۴۰۰۰	۱۱	۱۲	+	۴۷	+
۱۶	۳۲۰۰	۹	۱۱	؟	۲۳	-
۱۷	۱۸۰۰	۵	۷	-	۲۱	-
۱۸	۲۰۰۰	۵	۹	+	۱۴	-
۱۹	؟	۷	۱۰	-	۱۳	-
۲۰	؟	۴	۸	+	۲۳	+
۲۱	۶۰۰۰	۶	۱۰	+	۲۳	+
۲۲	۲۰۰۰	۶	۷	+	۱۴	+
۲۳	۶۰۰۰	۶	۱۰	+	۴۶	-
۲۴	۲۰۰۰	۹	۱۳	-	۲۶	+
۲۵	؟	۴	۸	-	۱۴	-
۲۶	۱۴۰۰	۱۱	۱۵	+	۲۳	-
۲۷	۱۸۰۰	۲	۵	-	۲۴	+
۲۸	۶۰۰۰	۵	۸	-	۳۱	+
۲۹	۴۰۰۰	۶	۷	+	۲۷	-
۳۰	۳۰۰۰	۲	۷	+	۳۳	+
۳۱	۲۰۰۰	۴	۸	+	۲۵	-
۳۲	۴۰۰۰	۴	۷	-	۴۱	-

جدول ۳- تظاهرات بالینی در افرادی که دوز سمی دارو را مصرف کرده‌اند.

مهمترین تظاهرات بالینی	تعداد بیماران	درصد نسبت به کل	سطح خونی اندازه گیری شده $\mu\text{g/ml}$
عوارض عصبی: کوما گیجی و خواب‌آلودگی سردرد	۶	۱۸/۷	۲۵-۵۲
دوبینی و نیست‌گموس عدم هماهنگی حرکات عضلات	۲۳	۷۱/۸	۹-۵۲ بالتر از ۱۳ بالتر از ۱۴
اختلالات تون عضلانی میدریازیس	۱۰	۳۱/۲	۲۱ بالتر از ۱۴
دستگاه تنفسی: دپرسیون تنفسی آپنه	۶	۱۸/۷	۲۵ بالتر از ۱۴
دستگاه گوارشی: بی‌اشتهایی و اسهال	۲	۹/۳	۱۴ بالتر از ۱۴
دستگاه گردش خون: لوکوپنی	۳	۹/۳	فقط در مسمومینی که سابقه مصرف قبلی دارو را داشتند دیده شد.
الکتروولیت‌ها: کاهش سدیم خون	۲	۶/۲	۲۵ بالتر از ۲۵
تغییرات آنزیم‌های کبدی:	۱۴	۴۳/۷	۲۱ بالتر از ۲۱
عوارض قلبی: طولانی شدن QT, QRS, PR	۱۰	۳۱/۲	۲۵ بالتر از ۲۵

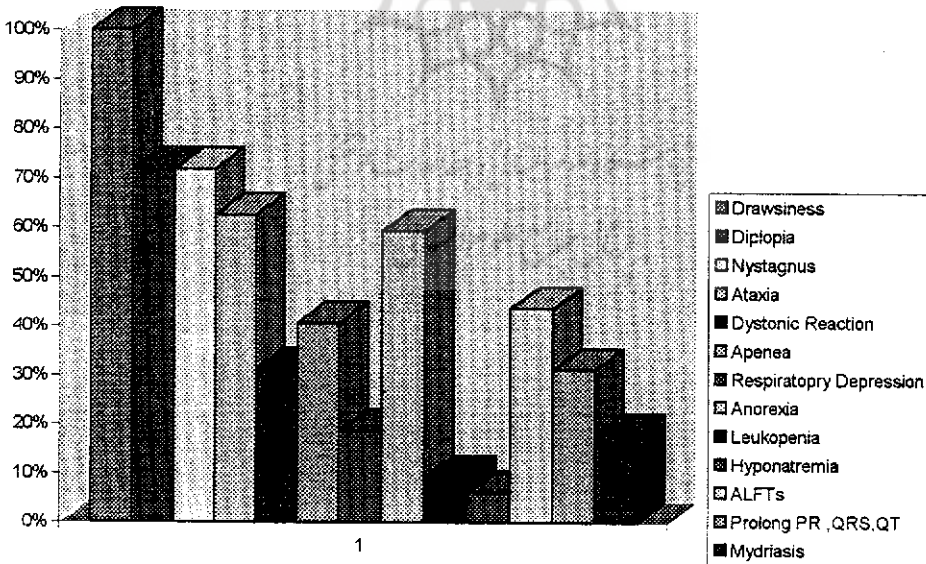
غلظت خونی دارو و علائم بالینی مشاهده شده بود.

علائم بالینی مسمومیت با کاربامازپین در این بیماران به ترتیب شامل: گیجی و خواب‌آلودگی، دوبینی و نیستاگموس، عدم هماهنگی حرکات عضلات، آبنه، طولانی شدن QRS, PR, QT (قلبی) و اختلالات تنوس عضلانی می‌شود.

علائم آزمایشگاهی اصلی هنگام مصرف دوز سمی کاربامازپین نیز شامل افزایش آنزیمهای SGPT, SGOT, ALK.P, کبدی است (جدول ۳ و شکل ۳).

گروه دوم مورد بررسی مسمومین با کاربامازپین بستری شده در بیمارستان لقمان بودند. در طی مدت سه ماه در تاریخ یاد شده در بالا، ۳۲ بیمار مسموم با این دارو به بخش مسمومین بیمارستان لقمان انتقال داده شده بودند که ۳/۹ درصد از کل بیماران این بخش را تشکیل می‌دادند.

هدف از بررسی این بیماران تعیین غلظت خونی دارو به روش اسپکتروفتومتری در آنها و همچنین مشخص کردن علائم بالینی اصلی و تشخیصی هنگام مسمومیت با کاربامازپین و در صورت امکان بدست آوردن رابطه‌ای بین



شکل ۳. مهمترین تظاهرات بالینی هنگام مصرف دوز سمی کاربامازپین

ولی شدت و ضعف این علائم در بیماران وابسته به دوز بوده و هر چقدر غلظت سرمی دارو بالاتر باشد این علائم نیز شدیدتر بروز می‌کنند. در حالی که سایر علائم بالینی تماماً در غلظتهای بالاتر از غلظت درمانی دارو ( $< 14$ ) بروز می‌کنند. علائم آزمایشگاهی مسمومیت نیز در غلظتهای خونی بالاتر از  $21 \mu\text{g/ml}$  اتفاق می‌افتند.

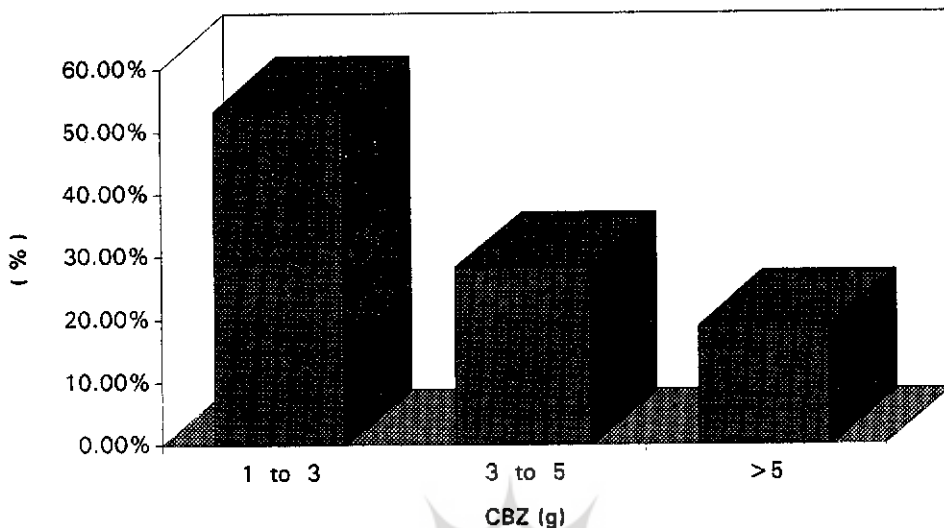
مطالعه آماری مسمومین با کاربامازپین در این تحقیق نیز انجام شده که نتایج آن در تصاویر ۴ و ۵ و ۶ نشان داده شده است.

یک تحقیق گذشته نگر در یکی از بیمارستانهای استرالیا بروز این علائم را هنگام مصرف دوز سمی کاربامازپین تأیید می‌کند (۱۷). مقایسه نتایج حاصل از این تحقیق و تحقیق مشابه در استرالیا در جدول ۴ آورده شده است.

یک رابطه نسبی بین بروز علائم بالینی و غلظت خونی دارو وجود دارد که این رابطه در جدول ۳ آورده شده است. این جدول نشان می‌دهد که علائم عصبی مسمومیت با کاربامازپین در غلظتهای پائین سرمی (حتی در غلظتهای درمانی) دارو نیز بروز می‌کند

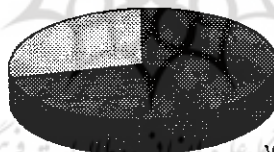
جدول ۴- مقایسه علائم بالینی مصرف دوز سمی کاربامازپین در دو مطالعه جداگانه در ایران و استرالیا

نتایج تحقیق در ایران به درصد	نتایج تحقیق مشابه در استرالیا به درصد	علائم بالینی
۶۴	۴۸	عدم هماهنگی حرکات عضلات و نیستاگموس
۴۳/۷	۵۰	غیرطبیعی بودن تست های کبدی
۳۳	۵۵	اختلالات تون عضلانی
۷	۱۲	کاهش سدیم خون
۰	۰	کاهش قند و پتاسیم خون

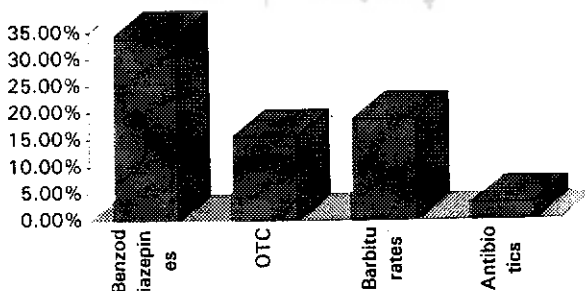


شکل ۴- فراوانی مسمومیت با مقادیر مختلف کاربامازپین (برحسب گرم)

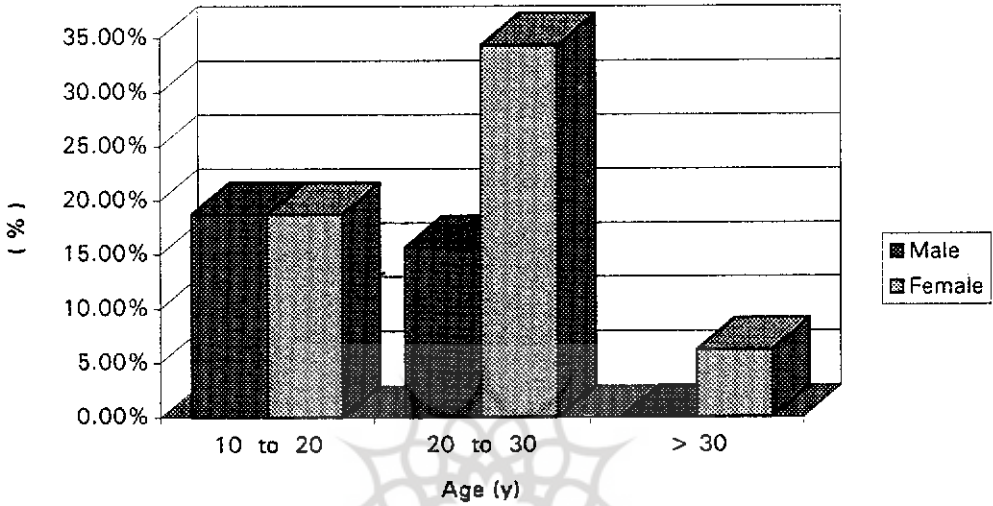
Without other  
drugs  
28%



With other  
drugs  
72%



شکل ۵- فراوانی مصرف داروهای دیگر در ۲۳ نفر از مسمومین که همزمان با کاربامازپین داروهای دیگری نیز مصرف کرده بودند. نسبت ۷۱/۸ درصد نشاندهنده تمایل به مصرف داروهای دیگر همراه با کاربامازپین می باشد.

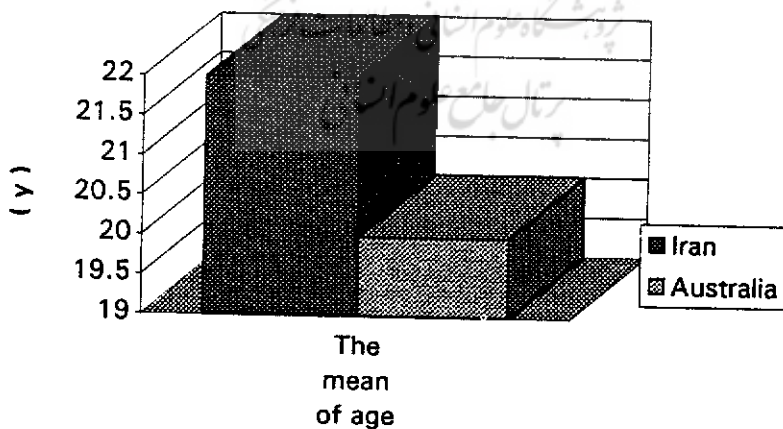
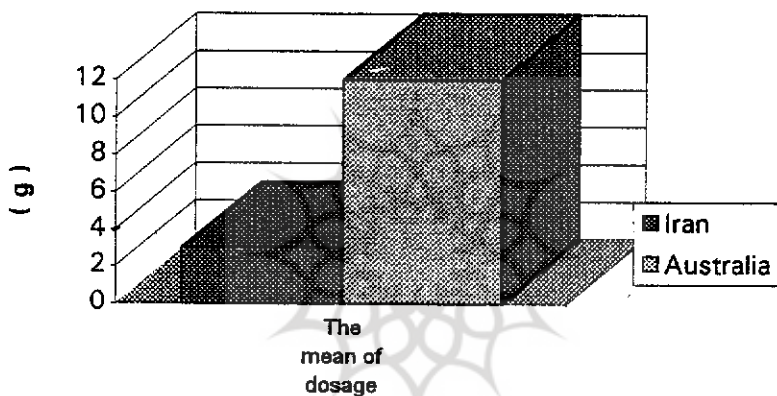
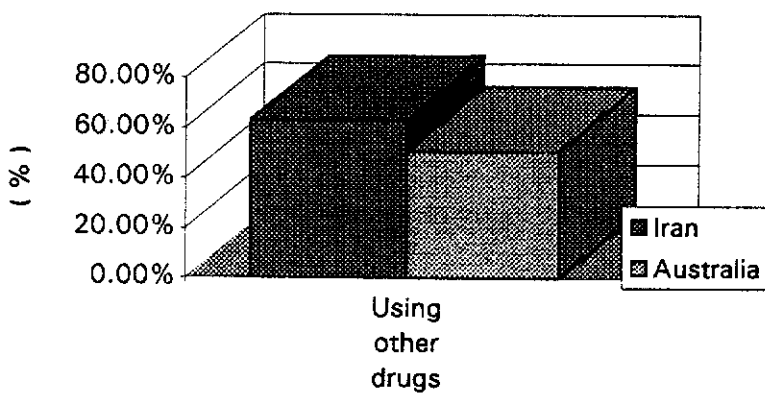


شکل ۶- فراوانی دوره سنی مسمومین با کاربامازپین؛ بیشترین خودکشیها در دوره سنی ۲۰ تا ۳۰ سال (میانگین ۲۲ سال) در هر دو جنس رخ می دهد.

برای خودکشی با این دارو از خود نشان می دهند اما در استرالیا عکس این موضوع صادق است.

در پایان با توجه به نتایج بدست آمده، امیدواریم که کادر پزشکی شاغل در بیمارستانها بخصوص بخشهای اورژانس با علائم تشخیصی مسمومیت با کاربامازپین بیشتر آشنا شده و پیشنهاد می گردد از تعیین غلظت خونی کاربامازپین در مسمومین و بیماران تحت درمان برای بدست آوردن بهترین پروتکل و دوزاز درمانی استفاده شود.

مقایسه نتایج حاصل از این تحقیق در سه مورد فوق با یک تحقیق گذشته نگر در استرالیا (شکل ۷) نشان می دهد که بطور متوسط دوز مصرفی استرالیایی ها هنگام خودکشی با این دارو ۴ برابر بیشتر از دوز مصرف شده در ایران بوده و کمتر از ایرانیان داروهای دیگر به همراه کاربامازپین به قصد خودکشی مصرف می کنند ولیکن اختلاف قابل توجهی در بروز علائم مسمومیت با این دارو در این دو گروه مشاهده نمی شود. در ضمن می توان گفت که در ایران جوانان در مقایسه با افراد میانسال تمایل بیشتری



شکل ۷- مقایسه مصرف داروهای دیگر همزمان با کاربامازپین، مقدار داروی مصرف شده و دوره سنی مسمومین با کاربامازپین در ایران و استرالیا



## منابع:

- 1 \_ Aboul-Enein HY, Al-Badr AA: Carbamazepine. In: Florey K, Aboul-Enien HY, AL-Badr AA, Analytical Profiles of Drug Substances, vol 9. New York: Academic Press, PP. 87-106, 1980.
- 2 \_ Bredson JE, Johannessen SI: Simultaneous determination of some antiepileptic drugs by gas liquid chromatography. *Epilepsia* 15: 611-7,1994.
- 3 \_ Chai C, Killen AA: Carbamazepine measurement in samples from the emergency room. *Ther Drug Monit* 16: 407-12, 1994.
- 4 \_ Fellenberg AJ, Pollard AC: A rapid and sensitive spectrophotometric procedure for the micro determination of carbamazepine in blood. *Clin Chim Acta* 69: 423-28,1976.
- 5 \_ Fellenberg AJ, Pollard AC: A rapid spectrophotometric procedure for the simultaneous micro determination of carbamazepine and 5,5-diphenylhydantoin in blood. *Clin chim Acta* 69: 429 -32, 1976.
- 6 \_ Fishman MA: The Nervous System In: Oski FA, Deangelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, Principles and practice of Pediatrics. Philadelphia: Lippincott Company, pp. 1871-3, 1990.
- 7 - Guttman M, Calne DB: Principles of Neuropharmacology. In: Kelley WN, Textbook of Internal Medicine. London: Lippincott Company, pp. 2479 and 2541, 1989.
- 8 \_ Hamilton M, Kissinger PT: Determination of acetaminophen metabolites by liquid chromatography electrochemistry. *Anal Biochem* 125:143-7, 1982.
- 9 \_ Kubotsu K, Goto S, Fujita M, Tuchiya H, Kida M, Takano S, Matsuura S, Sakurabayashi I: Automated homogeneous liposome immunoassay system for anticonvulsant drugs. *Clin Chem* 38: 808-12, 1992.
- 10- Liu H, Delgado M, Iannaccone ST, Forman LJ, Eggers CM: Determination of total and free carbamazepine and the principle metabolites in serum by high-Performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *Ther Drug Monit* 15:317-27,1993.
- 11\_ Marks V: Therapeutic Drug Monitoring In: Moffat AC, Jackson JV, Moss MS, Widdop B, Clarks Isolation and Identification of Drugs, 2th ed. London: The pharmaceutical press, pp. 105-7, 1986.

12\_ Pynnonen S, Sillanpaa M, Frey H, Iisalo E: Serum concentration of carbamazepine. *Epilepsia* 17: 67-72, 1976.

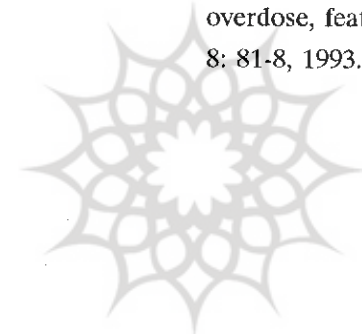
13\_ Samuels MA: Neurological Disorders. In: Stein JH, *Internal Medicine*, 3th ed. Boston: Little, Brown and Company, pp. 1922-42, 1990.

14\_ Saunders M: Epilepsy in women of childbearing age. *Br Med J* 299: 581\_3, 1989.

15\_ Scading JW: Neurological Disease. In: Souhami RL, Moxham J, *Textbook of Medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 886-90, 1990.

16\_ Seger D: Phenytoin and Other Anticonvulsants. In: Haddad L.M, Winchester JF, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 2th ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, pp. 887-90, 1983.

17\_ Seymour JF: Carbamazepine overdose, feature of 33 cases. *Drug Saf* 8: 81-8, 1993.



پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی  
پرتال جامع علوم انسانی