

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

(^۱) دکتر محمد عبداللهی - (^۲) دکتر ناصر جلالی - (^۳) دکتر رضا احمدپور

خلاصه:

کاربامازپین از آن دسته داروهایی است که ضریب درمانی پائین داشته و اندازه گیری غلظت خونی آن در چند هفته اول درمان جهت تنظیم دوز تجویز شده برای هر بیمار امری اجتناب ناپذیر می باشد. در مسمومین با این دارو سنجش سطح خونی دارو برای تعیین شدت مسمومیت و همچنین ارزیابی درجه تاثیر گذاری اقدامات درمانی ضروری است. روشی که ما برای اندازه گیری غلظت کاربامازپین در خون بیماران بکاربردیم روش اسپکترو فتومتریک بود. اساس این روش اندازه گیری، تشکیل مشتق ۹ - متیل آکریدین (9-methyl acridine) از کاربامازپین میباشد که طول موج ۲۵۸nm جذب دارد. زمان لازم برای انجام این آزمایش ۴۰ دقیقه است که زمان مناسبی برای اندازه گیری غلظت کاربامازپین در اورژانس مسمومین می باشد. دقت، حساسیت و صحت این روش نیز در محدوده قابل قبول است. در طی مدت ۳ ماه (از ۲۰ فروردین تا ۲۰ تیر ماه سال ۱۳۷۵) ۵۷ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که آنها را میتوان بدو گروه تقسیم کرد:

گروه اول شامل ۲۵ نفر (۲۴ نفر زن و ۱۱ نفر مرد با میانگین سنی ۲۹ سال) از بیماران بودند که دوز درمانی کاربامازپین را دریافت می کردند و تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی مصرف دارو در آنها بررسی شد. گروه دوم نیز شامل ۳۲ بیمار بود که بعثت مسمومیت با کاربامازپین به بخش مسمومین بیمارستان لقمان (^۴) انتقال یافته بودند. میانگین سنی این بیماران ۲۲ سال بود و ۱۱ نفر از این بیماران را مردان و ۲۲ نفر رازنان تشکیل میدادند. ۳۴٪ از این بیماران نیز سابقه صرع داشتند و تمام 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٪ از آنها داروهای دیگری نیز به همراه کاربامازپین مصرف کرده بودند و علائم مسمومیت در تمام آنها کاملاً مشخص بود که به صورت زیر است: دوپینی و نیستاگموس (Nystagmus) ۷۱/۸٪، عدم هماهنگی حرکات عضلات ۶۲/۵٪، اختلالات تونوس عضلانی ۳۱/۲٪، میدریازیس (Mydriasis) ۱۵/۸٪، کاهش سدیم خون ۶/۲٪ و اختلالات کارکبد ۴۳/۷٪، همچنین می توان گفت که در این بیماران اندازه گیری 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 باشد.

۱ - متخصص سم شناسی و دارو شناسی - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲ - متخصص سم شناسی - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳ - دکتر داروساز

۴ - واقع در خیابان کمالی تهران - ایران

مقدمه :

کاربامازپین مشتق ایمونودی بنزیلها (Iminodibenzyl) بوده و داروی انتخابی در درمان حملات تشنجی تونیک کلونیک و پارشیال کمپلکس می باشد (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 می رود (۷).

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

درسالمهای اخیر اندازه گیری غلظت خونی کاربامازپین برای تنظیم دوز روزانه مورد نیاز هر بیمار کاربرد وسیعی یافته است. همچنین اندازه گیری غلظت خونی کاربامازپین، فاصله زمانی بین مصرف دارو و رسیدن به حداکثر مقدار پلاسمایی آن را نشان میدهد (۱۳ و ۶) و به این وسیله میتوان به این سوالات پاسخ داد که: آیا غلظت دارو نزدیک به حداکثر مقدار پلاسمایی مورد نظر است یا خیر؟ آیا نیمه عمر دارو همانند اصول پیش بینی شده پیش میرود؟ زمان لازم برای رسیدن به پیک سرمی دلخواه چقدر است؟ و این سؤا که غلظت دارو در خون بیشتر از محدوده درمانی است یا کمتر از آن؟

از طرف دیگر ممکن است بیمارانی که به اورژانس انتقال می یابند بعلا حملات تشنجی در آنجا بستری شده باشند و شاید این بیماران هر دو علائم سمیت و یاعدم مصرف دارو را نشان دهند و برخلاف سایر بیماران، اثر داروی تجویز شده در بیمارانی که در اتاق اورژانس هستند نامشخص می باشد. 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 مابه یک روش سریع، قابل اطمینان، ساده و حساس برای تعیین مقدار کاربامازپین در خون بیماران اورژانس نیاز داریم. روش های مختلفی برای اندازه گیری غلظت سرمی کاربامازپین معرفی شده که عبارتند از:

۱- کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی (۱۰ و ۱).
High Performance Liquid Chromatography, (HPLC)

۲- کروماتوگرافی گاز-مایع (۱۲ و ۲).
Gas-Liquid Chromatography, (GLC).

۳- ایمونواسی فلوئورسانس پولاریزاسیون (۱۱ و ۹).
Fluorescence Polarization Immunoassay, (FPIA)

۴- اسپکتروفتومتریک (۵ و ۴).
Ultraviolet Spectrophotometric method, (UV)

روش های HPLC و GLC روشهای پیچیده و پرهزینه ای بوده و هر دو روش نیاز به یک فرد متخصص برای انجام آزمایش و همچنین تفسیر نتایج حاصل را دارند و در نتیجه قابل استفاده در بسیاری از مراکز اورژانس و بیمارستانها نمی باشند. روش FPIA نیز برای بیماران بسیار پرهزینه میباشد. از طرف دیگر روشهای مذکور به یک آزمایشگاه مجهز نیاز دارند و بنابراین برای اندازه گیری غلظت دارو بطور روتین مناسب نمی باشند.

روش اسپکتروفتومتری، روش ساده، حساس، دقیق و سریع برای اندازه گیری کاربامازپین در خون بیماران میباشد (۵ و ۴). این روش قابل اطمینان و بسیار کم هزینه تر از روشهای قبلی بوده و اندازه گیری مشتق ۹- متیل آکریدین حاصل از کاربامازپین در این روش تداخلات با سایر داروها و مواد آندوژن رانیز حذف می کند. در این مقاله شرح کامل این روش برای اندازه گیری غلظت سرمی کاربامازپین 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 کاربامازپین در آنها را شرح دادیم جهت همین منظور ۲۵ نفر از بیماران تحت درمان با کاربامازپین انتخاب شده و سطح خونی دارو در آنها اندازه گیری شد.

مواد و روش بررسی:

- پودر دارویی کاربامازپین، فنی توئین، دیازپام، فنوباربیتال، والپروات سدیم، کلردیازپوکساید، کلونازپام، آسپرین و استامینوفن بترتیب از شرکتهای داروسازی رامین، لقمان، سبحان، دارو پخش، پارس دارو و آریا تهیه شدند.

- محلول استوک (Stock) کاربامازپین، 200 mg/L دردی کلرومتان.

- سود (NaOH)، ۱ مولار.

- اسید کلریدریک (HCL)، ۴ مولار.

- بافر فسفات (KH_2PO_4)، ۰/۲۵ مولار با $\text{PH}=6/8$.

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

- n - هپتان (N-Heptan)، مرک، آلمان.

- لوله آزمایش درب دار به ابعاد 16×100 میلی متر با پوشش تفلونی.

استانداردها: ابتدا محلول استاندارد $200 \mu\text{g/ml}$ کاربامازپین راساخته و سپس غلظتهای $200 \mu\text{g/ml}$ و $400 \mu\text{g/ml}$ و $600 \mu\text{g/ml}$ و $800 \mu\text{g/ml}$ و $1000 \mu\text{g/ml}$ از این دارو در سرم تهیه شد. دستگاه بکارگرفته شده: اسپکتروفتومتر UV-Visible (Schimadzu)، با قدرت رد یابی (Scan) آهسته و دارای سلول کوارتز به عرض یک سانتیمتر برای اندازه گیری کاربامازپین در سرم بکاربرده شد.

روش آزمایش: یک لوله آزمایش درب دار $500 \mu\text{l}$ از سرم و $50 \mu\text{l}$ بافر فسفات با $\text{PH}=6/8$ و نیز 5 ml دی کلرومتان

اضافه کرده و سپس تکان داد و سانتیفیوژ^(۱) شد. 4 ml از دی کلرومتان حاوی داروی استخراج شده رابه یک لوله آزمایش دیگر حاوی 4 ml ، سود ۱ مولار اضافه کرده و تکان داده و سانتیفیوژ شد. 3 ml از فاز آلی رابه یک لوله آزمایش دیگر منتقل کرده و 4 ml اسید کلریدریک ۴ مولار به آن اضافه کرده و بازهم تکان داده و سانتیفیوژ کردیم. سپس 2 ml از فاز آلی رابه یک لوله آزمایش دیگر منتقل کرده و در یک حمام نیتروژنی با درجه حرارت 40° درجه سانتیگراد قرار میدهم تا حلال استخراج کننده، تبخیر شود. سپس 4 ml اسید کلریدریک ۴ مولار به آن اضافه کرده و در درجه حرارت خشک 150° درجه سانتیگراد بمدت ۱۰ دقیقه قرار میدهم تا مشتق ۹ - متیل آکریدین از کاربامازپین حاصل گردد. در مرحله آخر برای حذف ناخالصیهای آندوژن، 2 ml - هپتان به لوله آزمایش مذکور اضافه کرده و تکان داده و سانتیفیوژ می کنیم و پس از جدا کردن لایه n - هپتان رویی، جذب محلول زیرین را در طول موج 258 nm در مقابل بلانک (شاهد) اسیدی می خوانیم.

انتخاب بیماران:

ما در این تحقیق ۵۷ بیمار را در دو گروه مجزا مورد مطالعه قرار دادیم که ۲۵ نفر (بامیانگین سنی ۲۹ سال) بیماران تحت درمان با این دارو بودند و غلظت خونی دارو در آنها را با روش مذکور اندازه گیری کرده و عوارض نامطلوب دارو را در این بیماران مورد بررسی قرار دادیم (گروه اول). ۳۲ نفر (بامیانگین سنی ۲۲ سال) از بیماران مورد مطالعه رانیز مسمومین با این دارو تشکیل می دادند که در آنها نیز غلظت خونی دارو با روش مذکور اندازه گیری شده و علائم بالینی مسمومیت در آنها بررسی شد (گروه دوم).

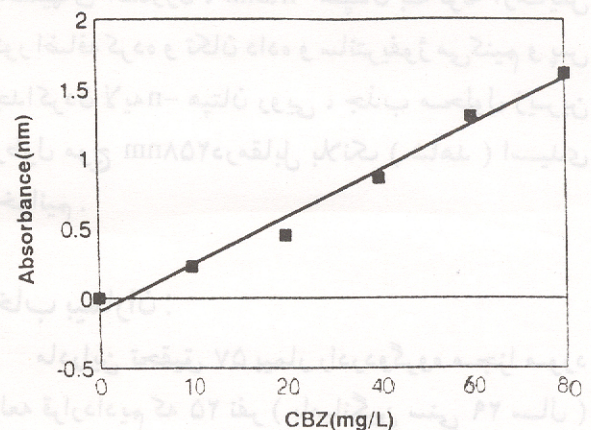
۱ - تمام تکان دادن با سرعت 2000 بار در دقیقه به عرض 4 سانتی متر و به مدت ۳ دقیقه و تمام سانتیفیوژها با دور 5000 rpm بمدت ۲ دقیقه انجام شده است.

نتایج:

نتایج کیفی: کاربامازپین در طول موجهای خاص حداکثر و حداقل جذب را نشان میدهد. این دارو در محدوده غلظت های $5-80 \mu\text{g/ml}$ در طول موج 258 nm حداکثر جذب در طول موج 270 nm حداقل جذب را نشان میدهد.

نتایج کمی:

منحنی استاندارد (standard curve): برای رسم منحنی استاندارد ابتدا نمونه هایی با غلظت های $10, 20, 40, 60, 80 \mu\text{g/ml}$ از کاربامازپین در سرم تهیه شده و سپس این نمونه ها با روش مذکور تعیین مقدار گردیدند (نمودار شماره ۱).



شکل ۱ - منحنی استاندارد روش اسپکتروفتومتری برای اندازه گیری غلظت کاربامازپین (CBZ) در خون

$$r=0.998, P<0.05$$

$$C=K \times \text{ABS} + B \quad K=48.717 \quad B=-1.2593$$

این منحنی در فاصله غلظتهای $5-80 \mu\text{g/ml}$ خطی است و هر نقطه از این منحنی میانگین پنج بار تکرار آزمایش می باشد. منحنی استاندارد بدست آمده از غلظتهای مذکور کاربامازپین در سرم با کاربامازپین دردی کلرومتان تفاوتی ندارد.

لازم به ذکر است که شرایط ایده آل بدست آمده برای تشکیل مشتق ۹ - متیل آکریدین از کاربامازپین نیز، اسید کلریدریک ۴ مولار و درجه حرارت 150°C درجه سانتیگراد بمدت ۱۰ دقیقه می باشد.

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 میباشد.

دقت (Precision): Within-run, Between-run برای ۱۰ نمونه با غلظت $10 \mu\text{g/ml}$ کاربامازپین در سرم با این روش تعیین شد که بترتیب برابر با $3/1\%$ و $4/98\%$ بود که کاملاً مناسب برای یک روش اندازه گیری است (جدول ۱).

جدول ۱: ضریب تغییرات Within-run, Between-run را نشان می دهد.

دقت (Precision)	معدل (انحراف معیار) mg/L	ضریب تغییرات %
Within-run (n=10) 1	$10/18 (0/35)$	۳/۱
Between-run (n=10) 2	$10/24 (0/52)$	۴/۹۸

۱ - ۱۰ نمونه با غلظت $10 \mu\text{g/ml}$ کاربامازپین که همگی از یک منشأ یگانه ساخته شده و با روش اسپکتروفتومتری اندازه گیری شدند.

۲ - ۱۰ نمونه با غلظت $10 \mu\text{g/ml}$ کاربامازپین که از منشأهای مختلف و در روزهای مختلف ساخته شده و با روش مذکور تعیین مقدار شدند.

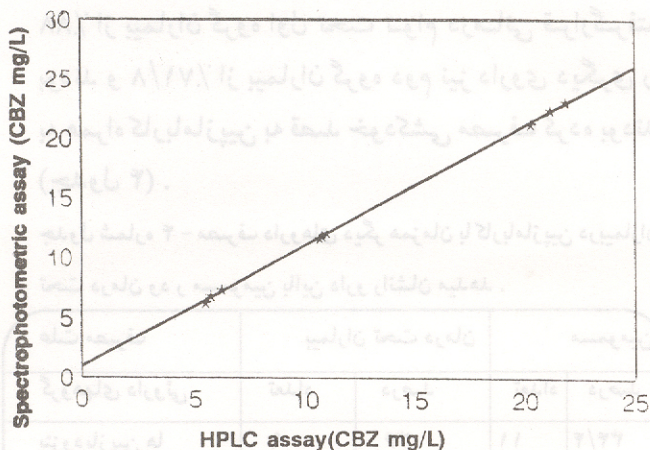
صحت (Accuracy): باز یافت تجزیه ای (Analytical recovery) نیز با استفاده از ۳۰ نمونه ساخته شده از ۳ غلظت $10, 40, 80 \mu\text{g/ml}$ کاربامازپین تعیین شد که در نتیجه میانگین باز یافت تجزیه ای برای این روش $98/3\%$ بدست آمد (جدول ۲).

تعیین مقدار شدند.

۲- تغییرات ایجاد شده توسط داروهای دیگر در نتایج اندازه گیری کاربامازپین به روش اسپکتروفتومتریک توسط فرمول زیر حساب شده است:

نتیجه اندازه گیری نمونه توسط روش اسپکتروفتومتریک = درصد غلظت کاربامازپین موجود در نمونه

ارتباط نتایج این روش با روشهای دیگر (Correlation): برای انجام این آزمایش ۹ نمونه با ۳ غلظت مختلف ($20 \mu\text{g/ml}$ و $50 \mu\text{g/ml}$) در سرم تهیه شد و سپس این نمونه ها با درویش اسپکتروفتومتری و HPLC تعیین مقدار گردیدند که نتایج حاصل در نمودار شماره دو آورده شده است. این منحنی نشان میدهد که ارتباط مناسبی بین نتایج حاصل از درویش مذکور وجود دارد ($r=0.999$). (نمودار شماره ۲)



نمودار شماره ۲ - ارتباط نتایج حاصل از روش اسپکتروفتومتری برای اندازه گیری غلظت کاربامازپین (CBZ) در خون با روش HPLC
 $r=0.999$ $P<0.05$

نتایج بالینی:

مطالعه بیماران تحت درمان با کاربامازپین بیانگر این واقعیت است که ۷۲٪ از کل بیماران که به دلایل مختلف کاربامازپین دریافت میکردند بهبودی کامل یا نسبی خود را باز یافته بودند همچنین سطح خونی کاربامازپین در ۱۲٪ از این بیماران بالاتر از سطح درمانی ($12-6 \mu\text{g/ml}$) و در ۸٪ آنان کمتر از سطح درمانی دارو بود (دوز تجویز شده ۶۰۰-۳۰۰ میلی گرم در روز).

جدول ۲: بازیافت تجزیه ای برای ۳۰ نمونه با غلظتهای مختلف کاربامازپین را نشان میدهد.

غلظتهای استاندارد $\mu\text{g/ml}$	نتایج اندازه گیری (معدل انحراف معیار) $\mu\text{g/ml}$	بازیافت تجزیه ای %
۱۰، (n=10)	۱۰/۲۴ (۰/۵۲)	۱۰۲
۴۰، (n=10)	۳۷/۶ (۱/۹)	۹۴
۸۰، (n=10)	۷۸/۹ (۳/۳)	۹۸/۶
میانگین کل بازیافت		۹۸/۳

تداخلات با داروهای دیگر (Interference)

studies) نتایج بدست آمده از این آزمایش نشان میدهد که داروهای که معمولاً بطور همزمان با کاربامازپین در مسمومین و در بیماران تحت درمان مصرف میشوند هیچگونه تداخلی را با این دارو در روش فوق ندارند (جدول ۳).

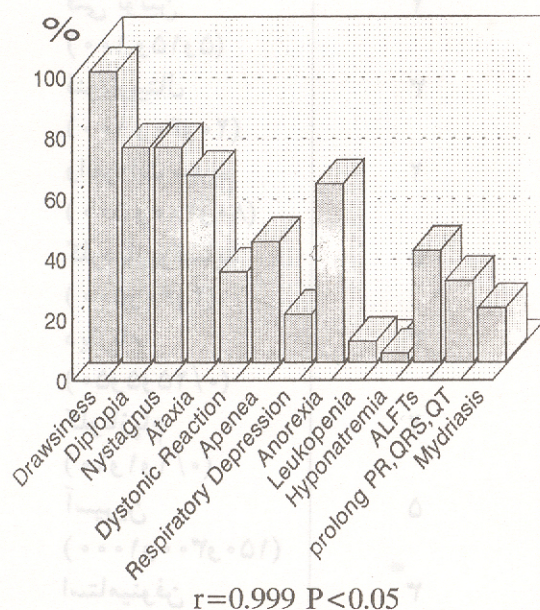
جدول ۳: تداخلات سایر داروها با کاربامازپین در روش اسپکتروفتومتریک را نشان می دهد

نوع داروها ^(۱) $\mu\text{g/ml}$	معدل تغییر ایجاد شده در نتایج ^(۲) %
فنی توئین (۵۰ و ۱۰۰)	۲
فنوباریتال (۲۰ و ۶۰)	۳
والپروات سدیم (۸۰ و ۲۰۰)	۲
کلردiazپوکساید (۴۰ و ۵۰)	۵
دiazپام (۵ و ۲۵)	۳
کلونازپام (۱۰ و ۱)	۲
آسپرین (۱۵۰ و ۳۰۰)	۵
استامینوفن (۱۵۰ و ۳۰۰)	۳

۱- داروهایی که معمولاً بطور همزمان با کاربامازپین در بیماران تحت درمان و در مسمومین با این دارو مصرف میشوند به سرم حاوی غلظت معینی از کاربامازپین اضافه شده و سپس نمونه های مذکور

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 اندازه گیری غلظت خونی دارو توسط روش اسپکتروفتومتری تأیید شد. درجه حرارت و نبض و فشارخون تمام این بیماران تقریباً نرمال بود و همه آنها بدون حادثه مهمی از بیمارستان مرخص شدند.

دوز کاربامازپین مصرف شده توسط این بیماران بین ۶-۱/۴ گرم و فاصله زمانی بین مصرف دارو و انتقال آنها به بیمارستان بطور متوسط ۶ ساعت و غلظت سرمی کاربامازپین در آنها بطور متوسط $25/6 \mu\text{g/ml}$ بوده و ۴۳٪ آنها سابقه مصرف قبلی کاربامازپین را به علت بیماری خود داشتند و عارضه لکوپنی در ۹/۳٪ از این بیماران دیده شد که در اغلب آنها این عارضه قابل تحمل بوده و با قطع مصرف دارو این عارضه نیز برطرف شد. بیشترین علائم کلینیکی و علائم آزمایشگاهی مسمومیت با کاربامازپین در نمودار شماره - ۳ نشان داده شده است. (نمودار شماره ۳)



شکل ۳ - مهمترین تظاهرات بالینی هنگام مصرف دوز سمی کاربامازپین

روشهای اسپکتروفتومتری برای تعیین مقدار

از مطالب گفته شده میتوان اینگونه نتیجه گیری کرد که کاربامازپین داروی مناسبی برای درمان صرع، اختلالات خلقی و اضطراب بوده و تعیین سطح خونی دارو میتواند راهنمای مناسبی برای پزشک در جهت تجویز دوز مناسب دارو برای هر بیمار بوده و درعین حال علت عدم پاسخ به درمان بعضی از بیماران را نیز روشن می کند.

مهمترین تظاهرات بالینی هنگام مصرف دوز درمانی دارو در این بیماران نیز بررسی شد که نشان میدهد بیشترین عوارض نامطلوب این دارو که در بیماران بروز می کند شامل عوارض عصبی ۸۰٪ (گیجی و خواب آلودگی، عدم هماهنگی عضلات، دوبینی)، عوارض گوارشی ۹٪ (بی اشتها)، عوارض خونی ۳٪ (لکوپنی) و عوارض قلبی ۳٪ (طولانی شدن QT, QRS, PR) می باشد.

۸۸٪ از بیماران گروه اول تحت توام درمانی قرار گرفته بودند و ۷۱/۸٪ از بیماران گروه دوم نیز داروی دیگری را به همراه کاربامازپین به قصد خودکشی مصرف کرده بودند (جدول ۴).

جدول شماره ۴ - مصرف داروهای دیگر همزمان با کاربامازپین در بیماران

تحت درمان و در مسمومین با این دارو نشان میدهد.

علت مصرف		بیماران تحت درمان		مسمومین	
گروههای دارویی	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
بنزودیازپین ها	۹	۳۶	۱۱	۳۴/۴	
باربیتوراتها	۷	۲۸	۶	۱۸/۷	
ضد تشنج ها بجز کاربامازپین	۶	۲۴	-	-	
داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی	-	-	۵	۱۵/۶	
آنتی بیوتیکها	-	-	۱	۳/۱	
کل	۲۲	۸۸	۲۳	۷۱/۸	

جدول مزبور نشان میدهد که ۲۲ بیمار از ۲۵ بیمار مورد مطالعه تحت توام درمانی قرار داشتند که ۸۸٪ کل بیماران را تشکیل می دادند. همچنین ۲۳ نفر از مسمومین که ۷۱/۸٪ کل مسمومین را شامل می شدند داروهای دیگر به همراه کاربامازپین به قصد خودکشی مصرف کرده بودند.

گروه دوم مورد بررسی مسمومین با کاربامازپین 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٪ از کل بیماران این بخش راتشکیل می دادند.

هدف ما از بررسی این بیماران تعیین غلظت خونی دارو بروش اسپکتروفتومتری در آنها و همچنین مشخص کردن علائم بالینی اصلی و تشخیص هنگام مسمومیت با کاربامازپین و در صورت امکان بدست آوردن رابطه ای بین غلظت خونی دارو و علائم بالینی مشاهده شده بود. با توجه به اینکه علائم بالینی مشاهده شده در مسمومین با کاربامازپین در این تحقیق شامل: گیجی و خواب آلودگی، دوبینی و نیستاگموس، عدم هماهنگی حرکات عضلات، آپنه، طولانی شدن QRS, PR, QT (قلبی) و اختلالات تونوس عضلانی بوده و علائم آزمایشگاهی اصلی نیز شامل افزایش آنزیمهای ALK.P, SGPT, SGOT کبدی بود مقایسه ای بین نتایج حاصل از تحقیق مادر ایران و تحقیق مشابه در استرالیا انجام شد که بروزاین علائم راهنگام مصرف دوز سمی کاربامازپین تأیید می کند (۱۷) (جدول ۵).

جدول ۵: مقایسه علائم بالینی مصرف دوز سمی کاربامازپین در دو مطالعه جداگانه در ایران و استرالیا

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

کاربامازپین در خون شامل تکنیکهای رنگ سنجی (۴) و روش مستقیم (۴) و روش غیر مستقیم اندازه گیری مشتق ۹ - متیل آکریدین از کاربامازپین (۴ و ۵) می باشد. روش مستقیم بدلیل تداخلات فراوان مواد آندوژن و داروهای دیگر با کاربامازپین برای تعیین این دارو مناسب نمی باشد. روشهای رنگ سنجی نیز با بنزودیازپین ها تداخل دارند و اطلاعات کمی راجع به آنها وجود دارد که باعث میشود روش غیر مستقیم برای تعیین مقدار کاربامازپین در خون بعنوان روش انتخابی بکار گرفته شود. در ضمن تشکیل مشتق ۹ - متیل آکریدین از کاربامازپین برای این دارو اختصاصی بوده و این امر باعث حذف تداخلات با مواد آندوژن و سایر داروها در این روش میشود (جدول ۳).

روش مذکور نیاز به لوازم آزمایشگاهی بخصوص نداشته و سرعت تشکیل مشتق ۹ - متیل آکریدین رانیز میتوان با کم کردن حجم نمونه بطور قابل توجهی افزایش داد. مادر این تحقیق با توجه با بالا بودن دقت و حساسیت و صحت آزمایش (جدول ۲ و ۱) از یکسو و دردسترس بودن دستگاه مورد نیاز از سوی دیگر، شرایط آزمایش روش غیر مستقیم مذکور را مناسب برای انجام در آزمایشگاههای رفرائس در سراسر کشور می دانیم و همچنین استفاده روتین از این تکنیک را برای تعیین مقدار کاربامازپین در خون بیماران و مسمومین در آزمایشگاهها ضروری پیشنهاد می کنیم. بررسی عوارض نامطلوب مصرف دارو در بیماران تحت درمان نشان میدهد که علیرغم وجود درصد بالایی از عوارض نامطلوب دارو در این بیماران، برای هیچکدام از آنها سنجش سطح خونی دارو درخواست نشده بود. مطالعه بیماران صرعی در این گروه نشان میدهد که علی رغم مزیت های فراوان بکاربردن تک درمانی نسبت به توام درمانی 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 (جدول ۴).

می‌کنند. در حالیکه سایر علائم بالینی تماماً در غلظت‌های بالاتر از غلظت درمانی دارو (>13) بروز می‌کنند. علائم آزمایشگاهی مسمومیت نیز در غلظت‌های خونی بالاتر از $21\mu\text{g/ml}$ اتفاق می‌افتند. در پایان باتوجه 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 می‌گردد از تعیین غلظت خونی کاربامازپین در مسمومین و بیماران تحت درمان برای بدست آوردن بهترین پروتکل و دوز از درمانی استفاده نمایند.

REFERENCES:

- 1-Aboul - Enein Hy, Al-Badr AA: Carbamazepine. In :Florey K ,Aboul -Enein 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 and sensitive spectrophotometric procedure for the micro determination of carbamazepine in blood . Clin Chim Acta 69:423-28, 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 , 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.

جدول شماره ۵ نشان می‌دهد بطور متوسط استرالیایی‌ها هنگام خودکشی با این دارو چهار برابر بیشتر از دوز مصرف شده در ایرانیان از این دارو استفاده کرد و کمتر از ایرانیان داروهای دیگری به همراه کاربامازپین مصرف کرده بودند. یک رابطه نسبی بین بروز علائم بالینی و غلظت خونی دارو وجود دارد که نشان می‌دهد علائم عصبی مسمومیت با کاربامازپین در غلظت‌های پائین سرمی (حتی در غلظت‌های درمانی) دارو نیز بروز می‌کنند ولی شدت و ضعف این علائم در بیماران وابسته به دوز بوده و هرچقدر غلظت سرمی دارو بالاتر باشد این علائم نیز شدیدتر بروز

Determination of Blood Levels of Carbamazepine (CBZ) in Patients and Poisoned Individuals and the Study of Its Relation with clinical and Laboratory Signs.

Abdollahi M.,pharm D,Ph.D

Jelali N.,pharm D,Ph.D

Ahmadpoor R.,pharm.D

ABSTRACT:

Our proposed method for determination of carbamazepine (CBZ) is spectrophotometric assay . This method is based on the catalytic rearrangement of CBZ to 9-methyl acridine ,and the absorbance was measured at 258 nm against a reagent blank . A turnaround time of 40 min makes this method well suited for emergency cases .Precision , sensitivity and recovery of this method are all suitable.

CBZ overdose was confirmed in 32 patients admitted to hospitalization from 8 April until 10 July 1996. These patients had a mean age of 22 years and 34% were Known epileptics.All patients had attempted suicide.They ingested a mean of 3 gr CBZ,with 70% of cases involving coingested other drugs. The clinical manifestations of toxicity formed a recognisable clinical picture of diminished conscious state(100% of patients),nystagmus and diplopia (71.8%) ,ataxia(62.5%) ,abnormal deep tendon reflexes(31.2%) and mydriasis(15.8%).62% showed hyponatremia and 43.7% had transient evidence of hepatic dysfunction .Determination of serum CBZ level in these patients by spectrophotometric method was predictive of toxicity.

Our results indicate that determination of CBZ in plasma has valuable effects on patients treatment ,or indication for hemoperfusion and also for prognosis.