

## شیوع، مرگ و میر و عوارض ناشی از مسمومیت با ضدتشنج‌های غیرباربیتوراتی (فنی توئین- کاربامازپین- سدیم والپروات) بیمارستان لقمان، ۸۳-۱۳۸۲

دکتر بهنام بهنوش (دستیار)\*، دکتر عبدالکریم پژومند (دانشیار)\*\*، دکتر فخرالدین تقدسی‌نژاد (استادیار)\*، دکتر محمد دلیرراد (متخصص)\*

\* گروه پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* متخصص سم‌شناسی و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

زمینه و هدف: به دلیل استفاده فراوان از داروهای ضد تشنج غیرباربیتوراتی (فنی توئین، کاربامازپین و والپروات سدیم) در درمان انواع تشنج، احتمال استفاده سوء و مسمومیت با داروهای فوق زیاد می‌باشد. مطالعه اخیر با هدف بررسی شیوع، عوارض و مرگ و میر ناشی از این داروها انجام شده است.

روش بررسی: ۹۳ بیمار مسموم با داروهای فوق که به بخش مسمومین بیمارستان لقمان در طی یک سال (از تیر ۸۲ تا تیر ۸۳) مراجعه نموده و بستری شده بودند از طریق بررسی پرونده و تنظیم پرسش نامه در طی مطالعه ای توصیفی- مقطعی مورد بررسی قرار گرفتند. افرادی که داروهای ناشناخته و یا داروهای ضدتشنج دیگر مصرف نموده بودند از مطالعه حذف شدند. در بررسی تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی شامل فراوانی، محاسبه میانگین و میانه استفاده شد و پس از پایان کار جمع‌آوری توسط نرم افزار spss آنالیز شد.

یافته‌ها: ۳۶/۶٪ بیماران را جنس مذکر و ۶۳/۴٪ را جنس مؤنث تشکیل دادند، میانگین سنی مراجعین حدود ۲۴/۵ سال بود، ۲۹٪ سابقه مصرف قبلی دارو را داشتند و در ۲۰/۴٪ سابقه خودکشی قبلی دیده شد. میانگین فاصله زمانی بین مصرف دارو و مراجعه ۶ ساعت بود. در ۵۶٪ موارد در زمان مراجعه کاهش سطح هوشیاری به درجات مختلف مشاهده شد. ۹۰٪ افرادی که سطح سرمی دارو در آنها اندازه‌گیری شده بود سطح سرمی بالا داشتند. ۸٪ بیماران دچار عوارضی نظیر اختلالات تنفسی و عفونت ادراری شده بودند و ۴/۵٪ موارد در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شدند، میزان مرگ و میر ۲٪ بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه اخیر شباهت‌های زیادی با مطالعات سایر کشورها دارد و نشان می‌دهد که با توجه به آمار بالای مسمومیت با داروهای فوق، لزوم بررسی در رابطه با راهکارهای پیشگیری از طریق آموزش مصرف دارو، مراقبت‌های لازم، مشاورات روانپزشکی، ارائه درمان‌های مناسب و افزایش امکانات بخش مراقبت‌های ویژه را ثابت می‌نماید.

کلید واژه‌ها: توکسیسیتی، فنی توئین، کاربامازپین، سدیم والپروات

## زمینه و هدف

داروهای ضد تشنج غیرباربیتوراتی از جمله فنی توئین، کاربامازپین و والپروات سدیم دسته‌ای از پرمصرف‌ترین داروهای هستند که در درمان تشنج به کار می‌روند. داروهای فوق علاوه بر مصرف بعنوان ضد تشنج در مواردی از جمله اختلالات روانی و نورولوژیک مانند اختلالات دوقطبی، میگرن و درد عصب سه‌قلو کاربرد دارند (۱).

فنی توئین اولین دارویی بود که در سال ۱۹۳۸ بعنوان داروی ضد تشنج مورد استفاده قرار گرفت و به دنبال آن داروهای ضد تشنج دیگری نیز وارد بازار گردید. از آنجا که مصرف این داروها غالباً در افرادی است که خود به عوارض مغزی و یا اختلالات رفتاری مبتلا هستند احتمال سوء استفاده و مسمومیت ناشی از آنها به فراوانی دیده می‌شود (۲) همچنین کوچک بودن اندکس درمانی (نزدیک بودن دوز درمانی و سمی آنها به یکدیگر) سبب می‌گردد که بیماران با تغییر مختصر در دوزها دارویی دچار مسمومیت گردند مسمومیت با این داروها می‌تواند منجر به عوارض قلبی، مغزی، گوارشی، کلیوی، اندوکراین و خونی گردد که گاهی غیرقابل برگشت بوده و حتی کشنده می‌باشد (۳).

مسمومیت با داروهای ضد تشنج می‌تواند به صورت مختلفی خود را نشان دهد. از جمله مسمومیت مزمن در افرادی که کنترل و دوزها دارویی در آنها به خوبی صورت نگرفته، مسمومیت‌های ناشی از خودکشی و مسمومیت‌های تصادفی (که بیشتر در اطفال مشاهده می‌گردد) (۱).

به علت شیوع نسبتاً زیاد مسمومیت ناشی از سه داروی پرمصرف غیرباربیتوراتی فوق و با توجه به اینکه با مراقبت و درمان مناسب در این مسمومیت‌ها می‌توان از عوارض جبران‌ناپذیر و مرگ و میر ناشی از این داروها جلوگیری نمود.

مطالعه اخیر با هدف بررسی شیوع، مرگ و میر و عوارض ناشی از مسمومیت با داروهای فوق در مراجعین به بخش مسمومین لقمان که مهمترین مرکز مسمومین در ایران است و مقایسه نتایج با اطلاعات به دست آمده از تحقیقات کشورهای دیگر تنظیم گردیده است.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی بوده و در فاصله زمانی تیر ۸۲ لغایت تیر ۸۳ انجام گرفته است.

در این مطالعه ۹۳ نفر از مسمومین با سه داروی فنی توئین، کاربامازپین و والپروات سدیم که به بخش مسمومین بیمارستان لقمان مراجعه نموده و بستری شده بودند و پس از بررسی تاریخچه، معاینات بالینی و انجام آزمایشات پاراکلینیکی، تشخیص مسمومیت با این داروها در آنها اثبات گردیده بود مورد بررسی قرار گرفتند.

افرادی که داروهای ضد تشنج دیگر مصرف نموده و یا افرادی که داروهای ناشناخته استفاده کرده بودند از مطالعه حذف شدند. حفظ اسرار بیماران در تمام مراحل تحقیقات از نظر ملاحظات اخلاقی از اهمیت خاصی برخوردار بوده لذا از ذکر نام و نام خانوادگی و نیز شماره پرونده خودداری شده است.

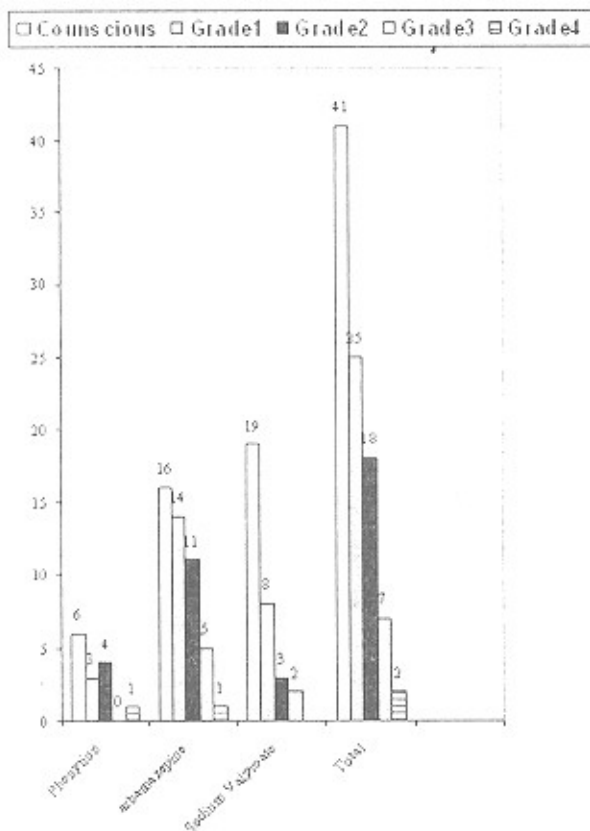
حجم نمونه براساس فرمول مطالعات توصیفی اندازه‌گیری شد و شیوع (P) براساس تعداد مراجعین سال‌های گذشته در بخش مسمومین بیمارستان لقمان در محاسبه منظور گردید. پس از جمع‌آوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل داده‌ها از روشهای آمار توصیفی شامل فراوانی، میانه و میانگین از نرم افزار spss استفاده شد.

## یافته‌ها

از نظر توزیع جنسی در ۹۳ بیمار ۵۹ مورد (۶۳/۴٪) مؤنث و ۳۴ مورد (۳۶/۶٪) مذکر بودند و میانگین سنی افراد مورد بررسی ۱۳ تا ۶۵ سال (با میانگین سنی ۲۴/۴۵ سال) بود.

از نظر بررسی توزیع فراوانی فاصله بین مصرف دارو و زمان مراجعه حداقل فاصله زمانی ۱ ساعت و حداکثر ۴۸ ساعت (میانگین ۵/۹ ساعت) بود.

از نظر سطح سرمی دارو در ۵۰٪ موارد مصرف فنی توئین و ۳۴/۹٪ موارد مصرف کنندگان کاربامازپین سطح سرمی دارویی بالا دیده شده که البته در ۸ مورد از موارد مصرف فنی توئین و در ۲۰ مورد از کاربامازپین اندازه‌گیری انجام شده بود و در مورد والپروات سدیم در این مرکز



نمودار ۲- توزیع وضعیت هوشیاری بدو مراجعه در موارد بررسی شده مسمومیت با ضد تشنجهای غیر باربیتوراتی در مراجعین به بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم تهران از تیر ۸۲ لغایت تیر ۸۳

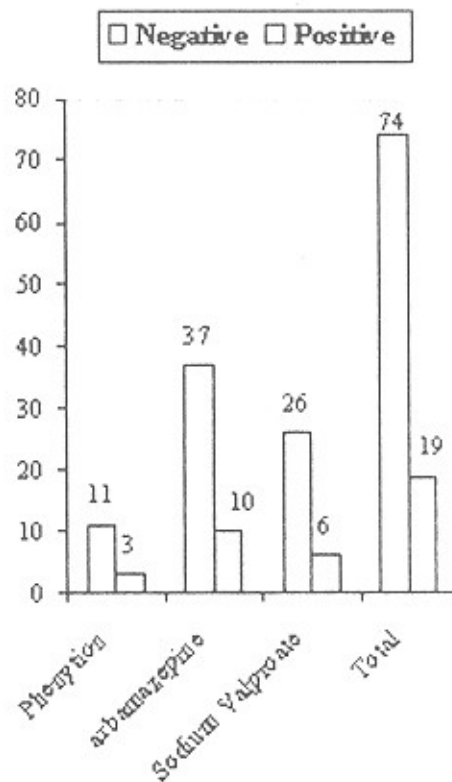
جدول ۲- سابقه مصرف قبلی دارو بر حسب جنس در موارد بررسی شده مسمومیت با ضد تشنجهای غیر باربیتوراتی در مراجعین به بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم تهران از تیر ۸۲ لغایت تیر ۸۳

دارو	سابقه مصرف قبلی دارو			جمع
	منفی	مثبت	جمع	
فنی توئین	۳	۳	۶	
	۹	۰	۹	
کاربامازپین	۱۳	۷	۲۰	
	۲۰	۷	۲۷	
والپروات سدیم	۶	۳	۹	
	۱۶	۷	۲۳	
جمع	۲۱	۱۳	۳۴	
	۴۵	۱۴	۵۹	
	۶۶	۲۷	۹۳	

اندازه گیری نمی شد. سطح سرمی درمانی فنی توئین  $\mu\text{g/ml}$  ۱۰-۲۰ و کاربامازپین  $\mu\text{g/ml}$  ۴-۱۲ منظور گردید و میزان های بالاتر به عنوان مسمومیت در نظر گرفته شد بر این اساس افزایش سطح سرمی در بین موارد اندازه گیری شده ۹۰٪ بود.

جدول ۱- توزیع سنی بر حسب جنس در ۹۳ بیمار بررسی شده مسمومیت با ضد تشنجهای غیر باربیتوراتی در مراجعین به بخش مسمومین بیمارستان لقمان

دارو	تعداد	حد اقل سن	حد اکثر سن	میانگین سن	انحراف معیار
فنی توئین	۵	۲۰	۴۰	۲۸/۴۰	۷/۸۹
زن	۹	۱۳	۴۲	۲۱/۶۷	۱۰/۳۶
کاربامازپین	۲۰	۱۷	۶۴	۲۸/۷۰	۱۲/۶۴
زن	۲۷	۱۳	۴۰	۲۱/۵۹	۶/۶۶
والپروات	۹	۱۶	۴۹	۲۴/۴۴	۱۰/۳۸
زن	۲۳	۱۳	۶۵	۲۴/۳۵	۱۲/۹۳
جمع	۳۴	۱۶	۶۴	۲۷/۵۳	۱۱/۳۷
زن	۵۹	۱۳	۶۵	۲۲/۶۸	۱۰/۰۰



نمودار ۱- سابقه اقدام خودکشی در موارد بررسی شده مسمومیت با ضد تشنجهای غیر باربیتوراتی در مراجعه به بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم تهران از تیر ۸۲ لغایت تیر ۸۳

دنیا است و این یافته دور از ذهن نمی‌باشد. حدود ۲۱/۴ از مسمومین سابقه مصرف قبلی دارو با اهداف درمانی داشتند و در بقیه موارد یا به صورت آزاد داروها را تهیه نموده بودند و یا از داروهای دیگران جهت خودکشی استفاده کرده بودند که این مسئله اهمیت مراقبت در تحویل دارو به خصوص در افراد مبتلا به صرع و اختلالات خلقی و عدم فروش بدون نسخه این داروها را نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ای که بوسیله Patrick و همکارانش صورت گرفت نشان داده شده است که مسمومیت با داروهای فوق ممکن است با درجات مختلفی از کاهش سطح هوشیاری از گیجی تا کوما مراجعه نمایند (۵) در مطالعه ما ۵۶٪ موارد در بدو ورود کاهش سطح هوشیاری درجه یک تا چهار داشتند. که کاهش سطح هوشیاری به میزان مصرف دارو و فاصله زمانی بین مصرف دارو و مراجعه بستگی دارد.

مطالعه Spiller و همکارانش در فیلادلفیا در سال ۱۹۸۹ نشان می‌دهد که میان سطح سرمی کاربامازپین و شدت مسمومیت رابطه مستقیمی وجود ندارد (۶). در مطالعه ما در ۹۰٪ مواردی که سطح سرمی دارو در آنها اندازه‌گیری شده بود (در مورد فنی‌توئین و کاربامازپین) سطح سرمی دارویی بالایی نشان داده شد. در مطالعه ما سطح سرمی در مواردی اندازه‌گیری شده بود که حال عمومی بدتر و سطح هوشیاری پایین‌تر بوده است البته از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی دارو و میزان مصرف دارو یافت نشد ( $Pvalue > 0.05$ ). لذا نمی‌توان در رابطه با ارتباط سطح سرمی و علائم کلینیکی اظهار نظر دقیق نمود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که سطح خونی سدیم و پتاسیم می‌تواند دچار تغییر گردند (۱). در این مطالعه در ۱۱٪ موارد اختلال سطح سدیم به صورت کاهش یا افزایش و در ۱۹/۴٪ اختلال پتاسیم بصورت هایپرکلمی یا هایپوکلمی دیده شد که این تغییرات بیشتر در مورد کاربامازپین است. در مطالعه Isbister میانگین فاصله زمانی بین مصرف دارو تا بستری بین ۲/۳۰ تا ۵ ساعت بود (۴) در مطالعه ما این میزان ۲/۳ تا ۶/۴ ساعت به دست آمد که از لحاظ آماری تفاوت قابل ملاحظه‌ای با هم ندارند ( $Pvalue < 0.05$ ). در مطالعه Isbister و همکارانش به ترتیب ۲۱٪ و ۲۶٪ و ۱۱٪

از جنبه اختلالات الکترولیتی، اختلال سطح سرمی سدیم در ۱۰/۸٪ موارد یعنی حدوداً ۱۰ نفر دیده شد که شامل ۵ مورد سدیم کمتر از ۱۳۵ و ۵ سدیم بالای ۱۳۵ بود. ۱۸ نفر (۱۹/۴٪) پتاسیم غیرطبیعی داشتند که شامل ۱۱ مورد کاهش پتاسیم به زیر ۳/۶ بود و ۷ مورد افزایش پتاسیم بالای ۴/۸ بود. این تغییرات از نظر تغییرات اسید باز خون شریانی در زمان مراجعه در مجموع ۶۴ نفر (۶۸/۸٪) بررسی نشده بودند و در بقیه که در ۱۱ نفر (۱۱/۸٪) اسیدوز و در ۵ نفر (۵/۴٪) آلکالوز دیده شد اسیدوز در ۲ نفر از مصرف کنندگان فنی‌توئین ۵ نفر از مصرف کنندگان کاربامازپین و ۴ نفر از مصرف کنندگان والپروات سدیم دیده شد. الکلوز در ۱ نفر از مصرف کنندگان فنی‌توئین ۱ نفر از مسمومین با کاربامازپین و ۴ نفر از مسمومین با والپروات سدیم مشهود بود. از نظر توزیع فراوانی عوارض ناشی از دارو در مجموع ۷ نفر (۷/۶٪) از تمام موارد دچار عارضه شدند. بررسی افراد بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه نشان می‌دهد که در مورد فنی‌توئین هیچ یک در بخش مراقبت‌های ویژه بستری نشده و ۲ نفر در مورد کاربامازپین و ۲ نفر از مسمومین با والپروات سدیم در این بخش بستری گردیدند. (از مجموع موارد) و از نظر مرگ و میر در کل حدود ۲ نفر (۲/۲٪) فوت نمودند که یکی مربوط به کاربامازپین و یک نفر والپروات سدیم بود.

## بحث

مقایسه نتایج فوق با سایر مطالعات تفاوت‌ها و شباهت‌هایی را نشان می‌دهد. در مطالعه Isbister و همکارانش در مرکز هانتربوکاسل انگلیس بر روی ۲۱۵ بیمار مسموم با داروهای فنی‌توئین، کاربامازپین و والپروات سدیم در طی یک دوره ۱۰ ساله نشان می‌دهد که ۴۵٪ بیماران جنس مذکر و ۵۵٪ مؤنث بودند (۴). در مطالعه ما ۳۶٪ مذکر و ۶۴٪ مؤنث بودند. از نظر سنی در مطالعه Isbister و همکارانش میانگین سنی در مجموع سه دارو حدود ۳۴ سال (۴) و در مطالعه ما این میانگین ۲۴/۵ سال بود که شاید علت پایین بودن میانگین سنی در مطالعه ما بدین علت است که کشور ما یکی از جوان‌ترین کشورهای

که با توجه به کم بودن حجم نمونه نمی توان گفت اختلاف قابل ملاحظه ای وجود دارد.

به منظور جلوگیری از مسمومیت دارویی در بیمارانی که از سه داروی فوق استفاده می نمایند مراقبت های لازم و مداوم درمانی و تجویز مقادیر دقیق دارو و برای مدت زمان مناسب توسط پزشکان ضروری به نظر می رسد. تهیه داروها تنها با تجویز پزشک و یا ارائه نسخه از داروخانه امکان پذیر باشد و تحویل دارو به بیمار حتی الامکان به وسیله فرد دیگری در خانواده انجام گردد. همچنین لازم است مراکز مسمومین در کشور توسعه یابد. از تجهیزات بیشتری از جمله افزایش تخت های بخش مراقبت های ویژه برخوردار گردد و نهایتاً مشاوره روانپزشکی در تمام مسمومین با داروهای فوق جهت جلوگیری از خودکشی مجدد ضروری است.

از موارد مسمومیت با فنی تونین، کاربامازپین و والپروات سدیم در بخش مراقبت های ویژه بستری گردیدند (۴) که این میزان در مطالعه ما در مجموع ۴/۵٪ است که به نظر می رسد علت این تفاوت به خاطر کمبود تخت های بخش مراقبت های ویژه بیمارستان لقمان است.

### نتیجه گیری

از نظر عوارض، طی تحقیقاتی CHarlene, Nadnikapoor, Herbert و همکارانش در آمریکا از نظر عوارض صورت گرفت نشان داده شده است در مورد فنی تونین، کاربامازپین و والپروات سدیم به ترتیب حدوداً ۱٪، ۴٪ و ۴٪ می باشد که مطالعه ما در مجموع عوارض در ۸٪ موارد دیده نشده همچنین میزان مرگ و میر در مطالعات فوق کمتر از ۱٪ و در مطالعه ما حدود ۲٪ بود

## REFERENCES

- Haddad Lester M. management of clinical poisoning and drug overdose. Third ed. U. S. A. W. B. Saunders company. 1998.
- Katzong Bertram G. Basic and clinical pharmacology eight ed. U. S. A Mc Graw – Hill Company 2001.
- Schonwald seth medical toxicology first ed. Philadelphia lippincot William and wil kins. 2001.
- Isbister S, Geoffery K, Corrine R. Whytejan M. Valproate over dose. British Journal of clinical pharmacology 2003 April 55 (4) 398 – 404.
- Ford marcha Clinical toxicology First ed. USA WB. Saunders company. 2001.
- Spiller HA, Krenzelok EP, Cookson E. Carbamazepine overdose: a prospective study of serum level and toxicity. Toxicol Clinical Toxicol 1990;28(4):445-58.
- Charlen A. Miller, MD, toxicity, phenytoin, emedicine, Aug 3, 2004 [HTTP://WWW.emedicine.com/Emergency/topic/421.htm](http://www.emedicine.com/Emergency/topic/421.htm).
- Nidhi Kapoor, MD, Toxicity, Carbamazepine, emedicine September 22, 2004 <http://www.emedicine.com/Emergency/topic/77.htm>.
- Herbert Hern. Jr. MD, MS. Toxicity, valproate, emedicine Aug 2, 2004 <http://www.emedicine.com/Emergency/topic/632.htm>.