

مسمومیت با داروهای جدید ضد تشنج: یافته‌های بالینی و ارتباط آن‌ها با پایند

دکتر نسترن ایزدی مود^۱، حسینیه نادری^۲، دکتر فرزاد قشلاقی^۳، دکتر علی محمد سبزقبائی^۴،
دکتر زهرا دانا سیادت^۵

خلاصه

مقدمه: یکی از مسمومیت‌های شایع پزشکی که در سال‌های اخیر بیشتر مشاهده می‌شود، مسمومیت با داروهای ضد تشنج جدید از قبیل لاموتریژین، سدیم والپرات، توپیرامات و گاباپنتین به تنهایی یا همراه با داروهای دیگر، است. این مطالعه با هدف بررسی مسمومیت با این داروها، علائم بالینی، مدت بستری و نیز بروز پیامد به دنبال این مسمومیت‌ها طراحی شد.

روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی بود. نمونه‌گیری به روش آسان از بین مسمومین بستری در بخش مسمومین بیمارستان نور که با چهار داروی مذکور مسموم شده بودند، انجام شد. در این مطالعه نیاز به اینتوباسیون، اتصال به ونتیلاتور و پنومونی آسپیراسیون به عنوان پیامد در نظر گرفته شدند. داده‌های جمع‌آوری شده، با استفاده از SPSS نسخه ۱۷ و آزمون‌های Student-t، ANOVA، Logistic regression و تجزیه تحلیل گردید.

یافته‌ها: فراوانی مسمومیت با سدیم والپرات نسبت به لاموتریژین، توپیرامات و گاباپنتین بیشتر بود. میانگین سنی بیماران در مسمومیت با چهار دارو ۹/۷۴ ± ۲۷/۶۷ سال بود. فراوانی مسمومیت در گروه سنی ۴۵-۱۶ سال بیشتر از بقیه گروه‌های سنی بود. فراوانی مسمومیت با داروهای ضد تشنج بر حسب جنس اختلاف معنی‌داری نداشت (P = ۰/۱۵). در مسمومیت با سدیم والپرات پیامد با جنس، تشنج، علائم قلبی و علائم تنفسی ارتباط داشت؛ به طوری که این موارد پیامد را به سمت بدتر که همان پیدایش عارضه بود، سوق داد. یک مورد مرگ در مسمومیت با سدیم والپرات در جنس مرد اتفاق افتاد. در مسمومیت با لاموتریژین تشنج پیامد را به سمت عارضه سوق داد.

نتیجه‌گیری: میانگین سنی بیماران ۲۷/۶۷ سال بود که شاید به دلیل استفاده‌ی بیشتر این داروها در گروه‌های سنی جوان‌تر می‌باشد. در مورد سدیم والپرات و لاموتریژین بهبودی با عارضه (نیاز به اینتوباسیون، اتصال به ونتیلاتور و پنومونی آسپیراسیون) با این دو دارو بیشتر بود که این امر می‌تواند با نیمه عمر داروها و اثری که داروها روی سیستم عصبی مرکزی و مرکز تنفسی دارند، ارتباط داشته باشد.

واژگان کلیدی: مصرف بیش از حد، سدیم والپرات، لاموتریژین، توپیرامات، گاباپنتین، تشنج، کاهش سطح هوشیاری، اینتوباسیون، ونتیلاسیون.

مقدمه

زمینه‌ی مسمومیت‌های دارویی ضرورت می‌یابد.

مسمومیت با داروهای ضد تشنج جدید از قبیل لاموتریژین، سدیم والپرات، توپیرامات و گاباپنتین از دسته‌ی این مسمومیت‌ها هستند که در چند سال اخیر به تنهایی یا همراه با داروهای دیگر مشاهده می‌گردد. این

مسمومیت یکی از اورژانس‌های پزشکی می‌باشد. هر سال در حدود ۵ میلیون مسمومیت در آمریکا اتفاق می‌افتد (۱). با توجه به آمار بالای خودکشی در تمام نقاط دنیا از طریق مصرف داروهای مختلف، بررسی در

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای پزشکی به شماره‌ی ۳۸۸۳۴۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، گروه بیهوشی، مرکز پژوهش‌های توکسیکولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دانشیار، گروه داروسازی بالینی، مرکز پژوهش‌های توکسیکولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

به مسمومیت با لاموتریژین شدند و بعد از کاهش دوز، علائم آن‌ها بر طرف شد (۴).

در مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۱۰ تشنج ثانویه به مسمومیت با لاموتریژین در یک کودک ۲ ساله به دنبال مصرف ۴۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم گزارش شده است (۵). مقاله‌ای در خصوص مصرف بیش از حد توپیرامات در سال ۲۰۱۰ در یک مرد ۲۱ ساله بود که در اثر مصرف حدود ۸۰۰۰ میلی‌گرم توپیرامات به قصد خودکشی دچار صرع فراگیر شده بود (۶). در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۱۰ به چاپ رسید، مصرف بیش از حد والپرات سدیم علتی برای آنسفالوپاتی با یا بدون ادم مغزی، هیپرامونمی، هپاتوتوکسیسیستی، سرکوب مغز استخوان و اسیدوز بدون آنیون گپ شناخته شد (۷).

در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۹ در لهستان انجام شد، تظاهرات کلینیکی مسمومیت حاد با توپیرامات از بیماران بدون علامت تا علامت شدید متغیر بود، اما هیچ عارضه‌ی دیررس یا مرگ و میر مشاهده نشد. دوره‌ی مسمومیت حاد در بیمارانی که پیش از آن با توپیرامات درمان نشده بودند شدیدتر گزارش شده است (۸).

از آن جایی که تحقیقات انجام شده در زمینه‌ی مسمومیت با داروهای ضد تشنج جدید (سدیم والپرات و لاموتریژین، توپیرامات و گاباپنتین) محدود می‌باشد و با توجه به شیوع بالای مسمومیت با این داروها در بخش مسمومین و به خصوص مشاهده‌ی بیشتر مسمومیت با لاموتریژین و عدم انجام مطالعه‌ای در خصوص این داروها، این مطالعه برای بررسی مقایسه‌ای مسمومیت عمده‌ی با داروهای ضد تشنج (لاموتریژین، سدیم والپرات، توپیرامات و گاباپنتین) از نظر عوامل دموگرافیک، علائم کلینیکی، مدت بستری و

داروها اگرچه خود در درمان تشنج به کار می‌روند، اما مسمومیت با آن‌ها می‌تواند باعث تشنج شود. والپروئیک اسید، سدیم والپرات و دی والپروکس سدیم داروهای ضد صرع با ساختارهای مشابه می‌باشند. این ترکیبات به عنوان درمان تک دارویی یا با دیگر داروهای ضد صرع جهت درمان تشنج‌های میوکلونیک، افسانس و تونیک کلونیک فراگیر استفاده می‌شوند. مصرف این داروها جهت درمان فاز مانیک بیماری دو قطبی به خوبی سردردهای میگرنی تأیید شده است (۲).

لاموتریژین در درمان صرع کانونی، تونیک-کلونیک، میوکلونوس و افسانس مؤثر می‌باشد. همچنین در درمان اختلال دو قطبی مؤثر است. توپیرامات در درمان صرع تونیک-کلونیک فراگیر و صرع کانونی مؤثر می‌باشد. گاباپنتین نیز در درمان صرع کانونی و دردهایی که منشأ نوروپاتیکی دارند به ویژه نورالژی پس از هرپس مؤثر می‌باشد (۳).

مسمومیت با این داروها ممکن است بعد از مصرف حاد میزان سمی، در طول درمان مزمن با دوز مناسب یا در موارد نادر به صورت واکنش ایدیوسینکراتیک اتفاق افتد (۲).

مطالعات در زمینه‌ی مسمومیت حاد با داروهای ضد صرع جدید محدود است (۲). در خصوص مسمومیت با ضد تشنج‌های جدید مطالعات به صورت چندین مطالعه‌ی گذشته‌نگر و چندین مورد گزارش موردی (Case report) بوده است که هر کدام تنها جنبه‌های خاصی از مسمومیت را در رابطه با علائم بالینی آن گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ در خصوص تظاهرات اکولوژیکی وابسته به مسمومیت با لاموتریژین انجام شد، چهار بیمار که اختلالات حرکتی نداشتند دچار افزایش علائم اکولوژیکی ثانویه

ارتباط موارد فوق با پیامد انجام گرفت.

آزمون‌های ANOVA و Student-t، جهت بررسی مقایسه‌ی توزیع فراوانی عوامل کیفی از χ^2 و جهت بررسی ارتباط پیامد با عوامل سن، جنس، فاصله‌ی زمانی مصرف داروی مورد نظر تا زمان مراجعه و علائم بالینی از همبستگی Pearson و Logistic regression استفاده گردید.

روش‌ها

مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی از نوع مقطعی از ابتدای ماه تیر سال ۱۳۸۸ تا ابتدای ماه تیر سال ۱۳۸۹ در بخش مسمومین بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) اجرا گردید. جامعه‌ی هدف بیمارانی بودند که به علت مسمومیت با یکی از داروهای توپیرامات، گاباپنتین، سدیم والپرات و لاموتریژین به بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) مراجعه کرده بودند. مسمومینی که با رضایت شخصی مرخص شده بودند، از مطالعه خارج شدند.

روش نمونه‌گیری به صورت آسان بود. اطلاعات مورد نیاز توسط پرسشگر از طریق پرونده‌های مسمومین و چک لیست تکمیل شده جمع‌آوری گردید. پیامد به صورت بهبودی بدون عارضه و بهبودی با عارضه (نیاز به ایتوباسیون، اتصال به ونتیلاتور و پنومونی اسپیراسیون) تعریف شد.

اطلاعات با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز شدند و $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. جهت بررسی مقایسه‌ی میانگین‌ها بین چهار گروه مسموم از

یافته‌ها

۲۶۷ نفر مسمومیت با ۴ داروی ضد تشنج جدید (سدیم والپرات، لاموتریژین، توپیرامات، گاباپنتین) داشتند که از این تعداد ۱۷۸ نفر (۶۶/۷ درصد) سدیم والپرات، ۳۳ نفر (۱۲/۴ درصد) لاموتریژین، ۱۴ نفر (۵/۲ درصد) توپیرامات و ۲۱ نفر (۷/۹ درصد) گاباپنتین مصرف کرده بودند. همچنین ۹ نفر (۳/۴ درصد) به طور هم‌زمان سدیم والپرات و لاموتریژین، ۲ نفر (۰/۷ درصد) سدیم والپرات و توپیرامات، ۹ نفر (۳/۴ درصد) سدیم والپرات و گاباپنتین و ۱ نفر (۰/۴ درصد) لاموتریژین و گاباپنتین مصرف کرده بودند.

در بررسی انجام شده میانگین سنی بیماران $27/67 \pm 9/74$ سال بود. میانگین سنی و توزیع جنسی در ۴ داروی مذکور اختلاف در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. میانگین سنی و توزیع فراوانی جنسی بیماران به تفکیک داروها در افراد مورد مطالعه

مقدار P	مصرف توأم داروها	گاباپنتین	توپیرامات	لاموتریژین	سدیم والپرات	سن (سال) [*]
۰/۲		$27/52 \pm 10/93$	$26/50 \pm 8/10$	$25/87 \pm 6/70$	$27/54 \pm 9/99$	جنس ^{**}
۰/۱۵	۸ (۵/۱)	۱۲ (۷/۸)	۱۱ (۷/۱)	۲۳ (۱۴/۹)	۱۰۰ (۶۴/۹)	• زن
	۱۳ (۱۲/۳)	۹ (۸)	۳ (۲/۷)	۱۰ (۸/۸)	۷۸ (۶۹)	• مرد

* انحراف معیار \pm میانگین

** (درصد) تعداد

جدول ۲. فراوانی علائم بالینی در مسمومیت با داروهای ضد تشنج

علائم بالینی	دارو	سدیم والپرات درصد	لاموتریژین درصد	توپیرامات درصد	گاباپنتین درصد
علائم سیستم اعصاب مرکزی		۵۷/۳	۷۵/۸	۷۱/۴	۷۱/۴
تشنج		۲/۲	۳	۰	۰
آتاکسی		۳/۹	۳	۷/۱	۰
نیستاگموس		۰/۶	۶/۱	۰	۰
دیس آرتری		۰	۰	۷/۱	۴/۸
کما		۲/۸	۶/۱	۰	۰
کاهش هوشیاری		۵۱/۷	۶۹/۷	۵۷/۱	۷۱/۴
علائم قلبی عروقی		۱۸	۲۷/۳	۰	۹/۵
هیپوتانسیون		۲/۸	۶/۱	۰	۰
تاکی کاردی		۱۱/۸	۲۴/۲	۰	۴/۸
برادی کاردی		۴/۵	۳	۰	۴/۸
آریتمی		۰	۳	۰	۰
علائم تنفسی		۶/۲	۱۸/۲	۰	۰
دپرسیون تنفسی		۵/۱	۱۵/۲	۰	۰
علائم گوارشی		۲۲/۵	۳۶/۴	۲۸/۶	۱۹
تهوع		۱۰/۷	۱۲/۱	۲۱/۴	۱۴/۳
استفراغ		۱۴	۳۰/۳	۲۱/۴	۱۴/۳
علائم دیگر	سرگیجه	۷/۸	۶/۱	۷/۱	۱۹
	سر درد	۶/۲	۶/۱	۱۴/۳	۰
	خونریزی گوارشی	۰/۶	۰	۰	۰

همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود میانگین سنی و توزیع فراوانی جنسی مسمومین در ۴ داروی مورد بررسی تفاوت معنی‌داری نداشت.

فراوانی علائم بالینی در مسمومیت با داروهای ضد تشنج در جدول ۲ آمده است. مسمومین در ۴ گروه سنی کمتر یا مساوی از ۱۵ سال، ۱۶ تا ۴۵ سال، ۴۶ تا ۶۵ سال و بیشتر یا مساوی ۶۶ سال تقسیم شدند (۹). در بررسی علائم بالینی در مسمومیت با سدیم والپرات فراوانی تشنج بر اساس گروه‌های سنی اختلاف معنی‌دار داشتند (جدول ۳).

اختلاف معنی‌دار داشت ($P < 0/03$)، اما در بقیه‌ی علائم ارتباط معنی‌دار نبود. در مسمومیت با لاموتریژین فراوانی تشنج در گروه سنی ۱۶ تا ۴۵ سال و فراوانی آتاکسی، نیستاگموس، هیپوتانسیون و استفراغ در گروه سنی کمتر از ۱۵ سال بیشتر از دیگر گروه‌های سنی بود و بر اساس آزمون χ^2 اختلاف معنی‌دار بود. اما در مسمومیت با توپیرامات و گاباپنتین بر اساس آزمون χ^2 علائم بالینی بر حسب گروه سنی اختلاف معنی‌دار نداشتند (جدول ۳).

جدول ۳. فراوانی علائم بالینی بر حسب گروه سنی در مسمومیت با داروهای ضد تشنج در افراد مورد مطالعه

مقدار P	گروه سنی			علائم بالینی	دارو
	۴۶-۶۵	۱۶-۴۵	≤ ۱۵		
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد		
۰/۰۳	۱ (۷/۷)	۳ (۱/۹)	۰ (۰)	تشنج	سدیم والپرات
۰/۰۴		۱ (۳/۲)	۰ (۰)	تشنج	لاموتریزین
۰		۰ (۰)	۱ (۵۰)	آتاکسی	
۰/۰۰۸		۱ (۳/۲)	۱ (۵۰)	نیستاگموس	
۰/۰۰۸		۱ (۳/۲)	۱ (۵۰)	هیپوتانسیون	
۰/۰۴		۸ (۲۵/۸)	۲ (۱۰۰)	استفراغ	

جدول ۴. فراوانی علائم بالینی بر حسب جنس در مسمومیت با داروهای ضد تشنج در افراد مورد مطالعه

مقدار P	جنس		علائم بالینی	دارو
	مرد	زن		
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد		
۰/۰۱۵	۵۹ (۶۴/۸)	۵ (۴۷/۷)	کاهش سطح هوشیاری	سدیم والپرات
۰/۰۴	۹ (۹/۹)	۱ (۰/۹)	برادی کاردی	
۰/۰۲	۵ (۵/۵)	۱۷ (۱۵/۹)	تهوع	
۰/۰۴	۲ (۱۳/۳)	۰ (۰)	تشنج	لاموتریزین
۰/۰۰۹	۲ (۵۰)	۰ (۰)	آتاکسی	توپیرامات

مسمومیت عمدی، در گروه سنی ۴۶-۶۵ سال ۱۷/۶ درصد مسمومیت تصادفی و ۸۲/۴ درصد مسمومیت عمدی وجود داشت. نحوه‌ی مسمومیت بر حسب گروه سنی در مسمومیت با لاموتریزین ($P = ۰/۹$)، توپیرامات ($P = ۰/۷$) و گاباپنتین ($P = ۰/۸$) بر اساس آزمون χ^2 اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

بر اساس آزمون χ^2 فراوانی نحوه‌ی مسمومیت بر حسب جنس در مسمومیت با هر کدام از ۴ دارو اختلاف معنی‌داری نداشت. در مسمومیت با سدیم والپرات ($P = ۰/۷$)، لاموتریزین ($P = ۰/۱۶$)، توپیرامات ($P = ۰/۵۵$) و گاباپنتین ($P = ۰/۱۵$) بود. میانگین طول مدت بستری در مسمومیت با سدیم والپرات $۲/۹۵ \pm ۲۲/۷$ ، لاموتریزین $۲/۷۵ \pm ۱۷/۸۶$

در مسمومیت با سدیم والپرات فراوانی کاهش سطح هوشیاری، برادی کاردی و تهوع، در مسمومیت با لاموتریزین فراوانی تشنج و در مسمومیت با توپیرامات فراوانی آتاکسی بر حسب جنس بر اساس آزمون χ^2 اختلاف معنی‌دار وجود داشت. اما در مسمومیت با گاباپنتین علائم بالینی بر حسب جنس تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۴).

نحوه‌ی مسمومیت بر حسب گروه‌های سنی در مسمومیت با سدیم والپرات بر اساس آزمون χ^2 اختلاف معنی‌دار داشت ($P < ۰/۰۰۰$)؛ به طوری که در گروه سنی ۱۶-۴۵ سال بیشترین فراوانی (۱۰۰ درصد) از نظر نحوه‌ی مسمومیت عمدی، در گروه سنی کمتر از ۱۵ سال ۲۸/۶ درصد مسمومیت تصادفی و ۷۱/۴ درصد

توپیرامات $4/4 \pm 13/56$ و گاباپنتین $10/61 \pm 26/65$ روز بود ($P = 0/67$). میانگین طول مدت بستری برحسب علائم بالینی در مورد هر دارو در جدول ۵ آمده است. فراوانی پیامدها متعاقب مسمومیت در جدول ۶ نشان داده شده است. همان گونه که در جدول ۶ دیده می‌شود، فراوانی ایتتوباسیون بر اساس آزمون χ^2 بین ۴ دارو اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/008$)، ولی فراوانی ونتیلاسیون اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول ۵. میانگین طول مدت بستری بر حسب علائم بالینی در مسمومیت با داروهای ضد تشنج در افراد مورد مطالعه

طول مدت بستری				علائم بالینی	
گاباپنتین	توپیرامات	لاموتریژین	سدیم والپرات		
انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین		
$24/11 \pm 8/98$	$17/28 \pm 5/6$	$26/68 \pm 5/13$	$28/81 \pm 4/21$	بلی	علائم سیستم
$12/2 \pm 2/11$	$9/56 \pm 4/21$	$5/75 \pm 1/9$	$13/73 \pm 2/36$	خیر	اعصاب مرکزی
Ns	Ns	0/045	0/008		مقدار P
-	-	$92/23 \pm 78/23$	$83/49 \pm 44/83$	بلی	تشنج
$21/81 \pm 7/26$	$14/88 \pm 4/08$	$18/9 \pm 2/53$	$21/38 \pm 2/5$	خیر	
		Ns	Ns		مقدار P
$23/85 \pm 8/98$	$20/3 \pm 6/46$	$24/1 \pm 5/38$	$23/13 \pm 2/8$	بلی	کاهش سطح
$13/28 \pm 2/55$	$7/91 \pm 3/1$	$17/68 \pm 6/61$	$13/73 \pm 2/36$	خیر	هوشیاری
Ns	Ns	Ns	Ns		مقدار P
$15/71 \pm 2/23$	-	$27/06 \pm 4/8$	$42/89 \pm 11/63$	بلی	علائم قلبی عروقی
$23/58 \pm 9/38$	$14/88 \pm 4/08$	$5/75 \pm 1/9$	$18/21 \pm 1/9$	خیر	
Ns		Ns	0/000		مقدار P
$12/91$	-	$55/18 \pm 15/6$	$105/54 \pm 24/90$	بلی	علائم تنفسی
$22/1 \pm 7/51$	$14/88 \pm 4/08$	$13/6 \pm 1/7$	$16/18 \pm 1/3$	خیر	
Ns		0/000	0/000		مقدار P
$14/88 \pm 6/61$	$18/68 \pm 20/12$	$28/1 \pm 10/31$	$30/14 \pm 6/47$	بلی	علائم گوارشی
$23/15 \pm 8/66$	$13/15 \pm 4/56$	$18/86 \pm 3/08$	$20/77 \pm 6/47$	خیر	
Ns	Ns	Ns	Ns*		مقدار P

NS: Non-significant

جدول ۶. فراوانی پیامد در مسمومیت با داروهای ضد تشنج در افراد مورد مطالعه

علائم بالینی	دارو	سدیم والپرات (درصد) تعداد	لاموتریژین (درصد) تعداد	توپیرامات (درصد) تعداد	گاباپنتین (درصد) تعداد	مقدار P
ایتتوباسیون		۹ (۵/۱)	۵ (۱۵/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	0/008
ونتیلاسیون		۸ (۴/۵)	۲ (۶/۱)	۰ (۰)	۰ (۰)	0/83
پنومونی اسپیراسیون		۹ (۵/۱)	۱ (۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	0/78
تعداد کل		۱۷۸ (۱۰۰)	۳۳ (۱۰۰)	۱۴ (۱۰۰)	۲۱ (۱۰۰)	

جدول ۷. فاکتورهای پیش‌گویی کننده‌ی پیامد در مسمومیت با سدیم والپرات و لاموتریزین

دارو	علائم بالینی	OR	مقدار P	فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد
سدیم والپرات	جنس مرد [†]	۱۴/۵۷	۰/۰۱	۱/۸۴-۱۱۵/۲۲
	تشنج ^{††}	۱۲/۲۰	۰/۰۱	۱/۸۲-۸۱/۴۹
لاموتریزین	علائم قلبی عروقی ^{††}	۱۰/۴۰	۰	۲/۹۴-۳۶/۷۴
	علائم تنفسی ^{††}	۱۸۱	۰	۳۱/۱۶-۱۰۵ × ۱۰ ^۳
	تشنج ^{††}	۴۰	۰/۰۳	۱/۳۲-۱/۲۰ × ۱۰ ^۳

[†] زن بودن رفرائس در نظر گرفته شد. *
^{††} نداشتن علامت رفرائس در نظر گرفته شد.

بحث

در مطالعه‌ی انجام شده از ۲۶۷ نفر فرد که مسمومیت با داروهای ضد تشنج جدید داشتند، ۱۷۸ نفر مسمومیت با سدیم والپرات، ۳۳ نفر مسمومیت با لاموتریزین، ۱۴ نفر مسمومیت با توپیرامات و ۲۱ نفر مسمومیت با گاباپنتین داشتند. میزان مسمومیت بالای سدیم والپرات نسبت به ۳ داروی دیگر ممکن است به علت تجویز و مصرف بیشتر سدیم والپرات نسبت به ۳ داروی دیگر باشد. این دارو نه تنها در درمان تشنج بلکه در درمان اختلالات خلقی از قبیل اختلال دوقطبی به کار می‌رود و از آن جا که تعداد زیادی از بیماران دچار اختلالات خلقی بودند، میزان مسمومیت بالای این دارو نسبت به ۳ داروی دیگر قابل توجه می‌باشد. طبق مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ توسط دپارتمان نورولوژی استرالیا انجام شد، والپروئیک اسید به عنوان دارویی که به طور گسترده در درمان تشنج و اختلالات خلقی دوقطبی در میان داروهای دیگر استفاده می‌شود، ذکر شد (۷).

در بررسی انجام شده میانگین سنی بیماران $9/74 \pm 27/67$ سال بود که در مورد ۴ داروی مذکور میانگین سنی در همین محدوده قرار داشت. این مسأله شاید به دلیل استفاده‌ی بیشتر این داروها در گروه‌های سنی جوان تر باشد. سدیم والپرات به علت اثرات تهدیدکننده‌ی حیات در کودکان زیر ۲ سال و

بیماران بر حسب میانگین فاصله‌ی زمانی مصرف دارو تا مراجعه به بیمارستان به ۴ گروه کمتر و برابر با ۶۰ دقیقه، برابر با ۱۸۰-۶۱ دقیقه، برابر با ۳۶۰-۱۸۱ دقیقه و بیشتر و برابر با ۳۶۱ دقیقه تقسیم شدند. در مسمومیت با سدیم والپرات پیامد بر اساس آزمون Logistic regression با گروه‌های سنی و فاصله‌ی زمانی مصرف دارو تا مراجعه به بیمارستان ارتباط نداشت، ولی با جنس ارتباط داشت؛ به طوری که جنسیت مرد پیامد را به سمت بدتر که همان بهبودی با عارضه بود، سوق داد. یک مورد مرگ در مسمومیت با سدیم والپرات در جنس مرد اتفاق افتاد. همچنین پیامد با تشنج و علائم قلبی و علائم تنفسی ارتباط داشت؛ به این صورت که در صورت داشتن این علائم پیامد به سمت بهبودی با عارضه سوق یافت (جدول ۷). در مسمومیت با لاموتریزین پیامد با گروه‌های سنی، جنس و فاصله‌ی زمانی مصرف داروی مورد نظر تا مراجعه به بیمارستان ارتباط نداشت. ولی پیامد با تشنج ارتباط داشت؛ به این صورت که در صورت داشتن تشنج پیامد به سمت بهبودی با عارضه سوق یافت. در مسمومیت با توپیرامات و گاباپنتین پیامد با عوامل سن، جنس و فاصله‌ی زمانی مصرف داروی مورد نظر تا مراجعه به بیمارستان و علائم بالینی ارتباط نداشت.

لاموتریزین نیز به علت بشورات جلدی که بیشتر در سنین زیر ۲ سال اتفاق می‌افتد کمتر مصرف می‌شود. همچنین در سنین بالاتر به علت ابتلای به بیماری‌های مزمن و مصرف داروهای همراه این داروها و احتمال بیشتر بروز عوارض کمتر مصرف می‌شوند (۳). همین امر توجه‌کننده‌ی مسمومیت بیشتر با این داروها در میانگین سنی ۲۷/۶۷ می‌باشد.

مسمومیت با داروهای ضد تشنج در گروه سنی جوان بیشترین شیوع را داشت. از آن جایی که مشکلات اجتماعی، فرهنگی، جنسی و روانی در این گروه سنی بیشترین شیوع را دارد، مسمومیت عمدی در این گروه قابل توجه می‌باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ در مورد همراهی این عوامل با مسمومیت با داروهای ضد صرع غیر بنزودیازپینی از قبیل سدیم والپرات انتشار یافت، بیشترین انگیزه‌ی مسمومیت عمدی (۹۵/۳ درصد) این عوامل بودند. علت‌های مختلفی مانند وجود بیماری‌های طبی، شرح حال وقایع سایکولوژیک و تنها بودن از دلایل مسمومیت با داروهای ضد صرع غیر بنزودیازپینی می‌باشد. هیچ ارتباطی بین شرح حال قبلی خودکشی، جنس، سن، موقعیت شغلی و مسمومیت با داروهای ضد صرع غیر بنزودیازپینی وجود نداشت (۱۰).

در این مطالعه بین مسمومیت با هر یک از داروها و جنس ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ در مورد مسمومیت داروهای ضد صرع انجام شده بود، زن‌ها با احتمال بیشتری نسبت به مردها با لاموتریزین مسموم شده بودند و با احتمال کمتری سدیم والپرات مصرف کرده بودند (۱۱).

نحوه‌ی مسمومیت بر حسب جنس در مورد ۴ دارو اختلاف معنی‌داری نداشت. با توجه به این که جایگاه

اجتماعی زنان نسبت به قبل در جامعه بهتر شده است، نبود اختلاف معنی‌دار در مورد نحوه‌ی مسمومیت قابل توجه است؛ به طوری که در مقاله‌ای که در سال ۲۰۱۰ در مرکز کنترل مسمومیت در پارانا‌ی برزیل انجام شد، بیشترین تلاش خودکشی بین مردان بیکار، زنان خانه‌دار و بازنشسته وجود داشت (۱۲). از آن جایی که رشد بیکاری در بین مردان در حال افزایش است و از طرف دیگر بیماری‌های زمینه‌ای که از علل خودکشی می‌باشد در هر دو جنس وجود دارد، عدم ارتباط نحوه‌ی مسمومیت با جنس قابل توجه است.

در مسمومیت با سدیم والپرات فراوانی تشنج در گروه سنی ۶۵-۴۶ سال بیشتر از ۲ گروه سنی دیگر مشاهده گردید که احتمال دارد به علت آستانه‌ی پایین تر تشنج در این سنین باشد (۳-۱). در مسمومیت با لاموتریزین نیز فراوانی تشنج در گروه سنی ۴۵-۱۶ سال و فراوانی آتاکسی، نیستاگموس، هیپوتانسیون و استفراغ در گروه سنی کمتر از ۱۵ سال بیشتر مشاهده گردید. تشنج در گروه سنی بالاتر فراوانی بیشتر داشت که این مسأله نیز همانند سدیم والپرات ممکن است به کاهش آستانه‌ی عملکردی سیستم عصبی مرکزی در سنین بالاتر مرتبط باشد (۱۳)، اما در مسمومیت با توپیرامات و گاباپنتین علایم بالینی بر حسب گروه سنی اختلاف معنی‌داری نداشت.

فراوانی علایم سیستم عصبی مرکزی شامل کاهش سطح هوشیاری و علایم قلبی عروقی شامل برادی‌کاردی و علایم تنفسی شامل دپرسیون تنفسی بر حسب جنس در مسمومیت با سدیم والپرات متفاوت بود؛ به طوری که در مردان بیشتر از زنان بود. اما تهوع در زنان بیشتر مشاهده گردید که می‌تواند مطرح‌کننده‌ی اثر روانی مسمومیت بر روی حالت تهوع در خانم‌ها

باشد. تشنج در مسمومیت با لاموتریژین در مردان بیشتر از زنان مشاهده گردید. در مسمومیت با توپیرامات نیز آتاکسی در مردان بیشتر بود، ولی در مسمومیت با گاباپنتین علائم بر حسب جنس اختلاف معنی داری نداشت. از آن جا که بیشتر علائم در مردان فراوانی بیشتری دارد شاید رابطه‌ای بین متابولیسم داروها در مردان نسبت به زنان وجود دارد که البته هیچ مدرک مستدلی جهت اثبات این فرضیه وجود نداشت.

میانگین طول مدت بستری بر حسب علائم بالینی در ۳ داروی سدیم والپرات و لاموتریژین و توپیرامات متفاوت می باشد. در مورد سدیم والپرات و لاموتریژین میانگین طول مدت بستری در صورت داشتن علائم تنفسی بیشتر از علائم سیستم عصبی مرکزی بود که البته با توجه به نیمه عمر داروها و اثری که داروها بر روی سیستم عصبی مرکزی و مرکز تنفسی دارند، این اختلاف در طول مدت بستری قابل توجیه است (۱۳، ۳). در مورد گاباپنتین میانگین طول مدت بستری بر حسب علائم بالینی اختلاف نداشت که شاید به علت مکانیسم نامعلوم گاباپنتین و همین طور دفع آن به صورت دست نخورده از ادرار و مدفوع و نیمه عمر ۷-۵ ساعت باشد (۱۳).

فراوانی ایتتوباسیون در مسمومیت با سدیم والپرات ۵/۱ درصد و در مسمومیت با لاموتریژین ۱۵/۲ درصد بود که به علت اثر سداتیویتی دو دارو می باشد، ولی از آن جایی که کومای عمیق در سدیم والپرات بسیار کم است، نیاز به ایتتوباسیون نیز در مسمومیت با سدیم والپرات کم بود (۳).

فراوانی تنفس مکانیکی نیز در مسمومیت با سدیم والپرات ۴/۵ درصد و در مسمومیت با لاموتریژین ۶/۱ درصد بود که مطابق با اثر سداتیویتی و نیاز به

ایتتوباسیون در مسمومیت با دو دارو می باشد. در مسمومیت با توپیرامات و گاباپنتین نیاز به ایتتوباسیون و نتیلاسیون وجود نداشت.

در مسمومیت با سدیم والپرات پیامد مورد بررسی با جنس ارتباط داشت؛ به طوری که جنسیت مرد پیامد را به سمت بدتر که همان بهبودی با عارضه بود، سوق داد. همان طور که در قبل ذکر شد هیچ مدرک مستندی که به چه علت پیامد در مردان بدتر است یافت نشد. همچنین پیامد با تشنج و علائم قلبی و تنفسی ارتباط داشت؛ به طوری که این علائم پیامد را به سمت بهبودی با عارضه سوق دادند. وقتی بیماری تشنج و علائم تنفسی دارد احتمال عارضه‌هایی نظیر مشکلات سیستم عصبی مرکزی و پنومونی بیشتر می باشد و این امر توجیه کننده‌ی پیامد بهبودی با عارضه می باشد. در مقاله‌ای که در سال ۲۰۰۹ در مورد مسمومیت با سدیم والپرات که مرگ مغزی را تقلید می کند، منتشر شد، یک مرد ۱۹ ساله با کنفوزیون شدید و کومای عمیق معرفی شد که در معاینات هیچ رفلکسی از ساقه‌ی مغزی وی مختل نبود. این مقاله اثر مسمومیت با سدیم والپرات را روی سیستم عصبی مرکزی نشان داد که خود می تواند توجیه کننده‌ی پیامد به صورت بهبودی با عارضه نیز باشد (۱۴).

در مسمومیت با لاموتریژین پیامد با تشنج ارتباط داشت و آن را به سمت بهبودی با عارضه سوق داد. از آن جایی که تشنج می‌تواند باعث کاهش سطح هوشیاری و به دنبال آن پنومونی آسپیراسیون و همچنین اختلالات نورولوژیک شود، بهبودی با عارضه قابل توجیه می‌باشد (۱).

در مسمومیت با توپیرامات و گاباپنتین پیامد با سن، جنس، علائم بالینی و فاصله‌ی زمانی مصرف تا

این موارد پیامد را به سمت بدتر که همان بهبودی با عارضه بود، سوق داد. یک مورد مرگ در مسمومیت با سدیم والپرات در جنس مرد اتفاق افتاد.

در مسمومیت با لاموتریزین فراوانی تشنج در گروه سنی ۱۶ تا ۴۵ سال و فراوانی آتاکسی، نیستاگموس، هیپوتانسیون و استفراغ در گروه سنی کمتر از ۱۵ سال بیشتر از دیگر گروه‌های سنی بود. در مسمومیت با لاموتریزین فراوانی تشنج بر حسب جنس اختلاف معنی‌داری داشت. میانگین طول مدت بستری بر حسب تشنج بیشتر از بقیه علایم بود. فراوانی ایتوباسیون در مسمومیت با لاموتریزین ۳ داروی دیگر اختلاف معنی‌دار داشت. در مسمومیت با لاموتریزین تشنج پیامد را به سمت بهبودی با عارضه سوق داد.

در مسمومیت با توپیرامات فراوانی آتاکسی بر حسب جنس اختلاف معنی‌دار داشت.

از آن جایی که علایم عصبی به خصوص تشنج در مسمومیت با داروهای ضد تشنج جدید در گروه‌های سنی بالاتر بیشتر می‌باشد، توجه به چنین بیمارانی هنگام مراجعه در درمان آن‌ها مؤثر است. جنس مرد پیامد را به سمت بهبودی با عارضه سوق داد که با توجه به این که مدرک مستدلی یافت نشد، ممکن است رابطه‌ای بین جنسیت و متابولیسم داروها در این جنس وجود داشته باشد که نیازمند تحقیقات بیشتر در این زمینه است.

مراجعه ارتباط نداشت. طبق مقاله‌ای که در کتاب توکسیکولوژی فورد منتشر شد در مسمومیت با توپیرامات، گاباپنتین و لاموتریزین هیچ عارضه‌ی ماندگاری گزارش نشد و در مورد توپیرامات در ۵ مورد مسمومیت با دوزهای ۱/۸ تا ۱۰۰ گرم، تمامی بیماران بدون عارضه بهبود یافتند. در مورد مسمومیت با لاموتریزین نشانه‌ها ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد به وسیله‌ی درمان‌های حمایتی بر طرف شدند. در مورد گاباپنتین نشانه‌ها در یک دوره‌ی ۱۲ تا ۱۸ ساعته بهبود یافتند و هیچ عارضه‌ی ماندگاری گزارش نشد (۲).

نتیجه‌گیری

در مسمومیت با سدیم والپرات فراوانی تشنج بر اساس گروه‌های سنی و فراوانی کاهش سطح هوشیاری، برادی‌کاردی و تهوع بر حسب جنس اختلاف معنی‌دار داشت. در گروه سنی ۱۶ تا ۴۵ سال مسمومیت عمدی بیشترین فراوانی نحوه‌ی مسمومیت را به خود اختصاص داد. در مورد سدیم والپرات میانگین طول مدت بستری بر حسب علایم تنفسی بیشتر از بقیه‌ی علایم بود. فراوانی ایتوباسیون در مسمومیت با سدیم والپرات با ۳ داروی دیگر اختلاف معنی‌داری داشت. در مسمومیت با سدیم والپرات پیامد با جنس، تشنج، علایم قلبی و علایم تنفسی ارتباط داشت؛ به طوری که

References

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 2008.
2. Ford M, Delaney KA, Ling L, Erickson T. Clinical Toxicology. Philadelphia: Saunders; 2000.
3. Trevor A, Katzung B, Masters S. Katzung & Trevor's Pharmacology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
4. Veerapandiyam A, Gallentine WB, Winchester SA, Baker J, Kansagra SM, Mikati MA. Oculogyric crises secondary to lamotrigine overdose. *Epilepsia* 2011; 52(3): e4-e6.
5. Close BR, Banks CJ. Seizures secondary to lamotrigine toxicity in a two-year-old. *Ann Pharmacother* 2010; 44(6): 1112-5.
6. Brandt C, Elsner H, Furtsch N, Hoppe M, Nieder E, Rambeck B, et al. Topiramate overdose: a case report of a patient with extremely high topiramate serum concentrations and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*

- 2010; 51(6): 1090-3.
7. Rupasinghe J, Jasinarachchi M. Progressive encephalopathy with cerebral oedema and infarctions associated with valproate and diazepam overdose. *J Clin Neurosci* 2011; 18(5): 710-1.
 8. Wisniewski M, Lukasik-Glebocka M, Anand JS. Acute topiramate overdose--clinical manifestations. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47(4): 317-20.
 9. Taylor P, Morin R, Parker K, Cohn D, Wang W. Different Age Groups, Different Recessions. Pew Research Center's, Social and Demographic Trends Project; 2009.
 10. Hassanian-Moghaddam H, Zarei MR, Kargar M, Sarjami S, Rasouli MR. Factors associated with nonbenzodiazepine antiepileptic drug intoxication: analysis of 9,809 registered cases of drug poisoning. *Epilepsia* 2010; 51(6): 979-83.
 11. Nixon AC, Doak MW, Crozier H, Crooks DP, Waring WS. Patterns of antiepileptic drug overdose differ between men and women: admissions to the Edinburgh Poisons Unit, 2000-2007. *QJM* 2009; 102(1): 51-6.
 12. Bernardes SS, Turini CA, Matsuo T. [Profile of suicide attempts using intentional overdose with medicines, treated by a poison control center in Parana State, Brazil]. *Cad Saude Publica* 2010; 26(7): 1366-72.
 13. Dehpour AR, Shafie A, Haji Rahim Khan S, Khosrogorji F, ortazavi N, Mehregan. *A comprehensive Handbook of Drug Information*. Tehran: Teimourzade; 2006.
 14. Auinger K, Muller V, Rudiger A, Maggiorini M. Valproic acid intoxication imitating brain death. *Am J Emerg Med* 2009; 27(9): 1177-6.

Poisoning with the New Anticonvulsant Drugs: Clinical Findings and the Outcome

Nastaran Eizadi-Mood MD¹, Hosnieh Naderi², Farzad Gheshlaghi MD³,
Ali Mohammad Sabzghabae PharmD⁴, Zahra Dana-Siadat MD⁵

Abstract

Background: Poisoning is one of the medical emergencies. Poisoning with new Anticonvulsant drugs such as lamotrigine, sodium valproate, topiramate and gabapentin has been observed alone or in combination with other drugs in the last few years. Therefore this study was performed regarding the poisoning with new anticonvulsant drugs with respect to demographic, clinical manifestations, length of hospital stay, outcome and correlation between the outcome and different variables.

Methods: This study was a descriptive-analytical and cross-sectional study. Simple sampling method was performed in the Noor and AliAsghar Hospital on poisoning cases with new anticonvulsant drugs. Need to intubation, connected to ventilator and aspiration pneumonia were considered as outcome. Statistical analysis was done by SPSS₁₇ using ANOVA, Student t-test and logistic regression.

Findings: Poisoning with Sodium valproate was more common than Lamotrigine, Topiramate and Gabapentin. The Mean (SD) age of study population was 27.67 (9.74) years old. The most important predicting factors in outcome incidence were sex (male), seizure, cardiovascular and respiratory symptoms in poisoning with Sodium valproate and seizure in poisoning with Lamotrigine. One death occurred in poisoning with Sodium valproate.

Conclusion: Average age of patient was about 27.67 years which may be due to the use of these drugs in the younger age groups. The higher length of hospital stay in patients with respiratory symptoms in Sodium valproate and Lamotrigine poisoning would be because of more complications (intubation, ventilation and aspiration pneumonia) observed with these two drugs.

Keywords: Overdose, Sodium valproate, Lamotrigine, Topiramate, Gabapentin, Seizure, Loss of consciousness, Intubation, Ventilation.

* This paper is derived from a medical doctorate thesis project No. 388346 in the Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Anesthesiology, Isfahan Clinical Toxicology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Associate Professor, Department of Pharmacotherapy, Isfahan Clinical Toxicology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Assistant Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Hosnieh Naderi, Email: Irantak1@yahoo.com