

فراوانی بروز تشنج به دنبال مسمومیت با کاربامازپین، ارتباط تشنج با عوامل احتمالی مؤثر در بروز آن و نتیجه‌ی درمان بیماران

مرضیه صالحی^۱، دکتر نسترن ایزدی‌مود^۲، دکتر احمد یراقی^۳، دکتر میثم خوشاوی^۳

چکیده

مقدمه: مسمومیت با کاربامازپین سومین علت شایع تشنج استاتوس ایپلپتیکوس در بخش مسمومین بیمارستان نور می‌باشد. تاکنون مطالعه‌ای در خصوص میزان بروز تشنج در مسمومیت با کاربامازپین و ارتباط آن با سایر عوامل و عاقبت درمانی انجام نشده است. با توجه به این که آگاهی از عوامل مؤثر در بروز تشنج در این مسمومیت، پزشک را برای انجام اقدامات تشخیصی، درمانی و پیش‌گیری از عوارض آماده می‌نماید، مطالعه‌ای در این رابطه انجام گرفت.

روش‌ها: این مطالعه به صورت گذشته‌نگر انجام شد. کلیه‌ی اطلاعات مربوط به مسمومین با کاربامازپین که به بخش مسمومین بیمارستان نور مراجعه کرده بودند، در چک لیست ساختار یافته ثبت شد و نمونه‌گیری با شیوه‌ی سرشماری انجام گرفت. سپس بیماران مورد مطالعه به دو دسته‌ی مبتلایان و غیر مبتلایان به تشنج تقسیم و عوامل احتمالی مؤثر در بروز تشنج در دو گروه مقایسه گردید. اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ مورد آنالیز قرار گرفت و از آزمون‌های آماری Student-t و Fisher's Exact جهت مقایسه‌ی فاکتورهای کمی و کیفی در بیماران استفاده شد.

یافته‌ها: طی یک سال ۱۱۴ بیمار مسموم با کاربامازپین به مرکز مسمومیت‌ها مراجعه کردند. تشنج در ۷ درصد بیماران مشاهده گردید. میانگین دوز مصرفی دارو و اسیدیت‌ی خون در دو گروه تشنج کننده و فاقد تشنج از لحاظ آماری به طور معنی‌داری متفاوت بود. بهبودی با عارضه یا مرگ، در گروه بیماران تشنج کننده نسبت به بیماران فاقد تشنج بیشتر مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: دوز دارویی مصرفی بالاتر، شانس بیشتری جهت بروز تشنج را در مسمومیت با کاربامازپین ایجاد می‌کند و احتمال بروز اسیدوز و عوارض در بیماران دچار تشنج بیشتر از بیماران فاقد تشنج می‌باشد.

واژگان کلیدی: کاربامازپین، مسمومیت، تشنج

مقدمه

شایع که باعث تشنجات ایزوله و یا تکراری می‌شود، مسمومیت با کاربامازپین است (۱).

کاربامازپین داروی ضد تشنجی است که به دلیل ایجاد متابولیت نوروتوکسیک، مسمومیت با آن می‌تواند سبب تشنج به صورت ایزوله و یا استاتوس ایپلپتیکوس شود (۲). مسمومیت با کاربامازپین می‌تواند باعث گسترش تشنج در بیماران غیر صرعی و یا بدتر شدن تشنج و افزایش فرکانس حملات تشنج در بیماران صرعی شود (۳-۴). مکانیسم ایجاد کننده‌ی تشنج به

یکی از شایع‌ترین مشکلات نیازمند درمان اورژانسی، مسمومیت می‌باشد. بیماران مسموم با سموم و یا دارو با تظاهرات کلینیکی متفاوتی مراجعه می‌کنند. یکی از این تظاهرات تشنج است که می‌تواند به صورت ایزوله و یا تکراری باشد.

در مطالعه‌ای که در بخش مسمومین مرکز پزشکی نور در خصوص بررسی تشنج در کلیه‌ی بیماران مسموم انجام شد، مشخص گردید که یکی از مسمومیت‌های

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۱۱۸۳۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ دستیار، گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مرضیه صالحی

می‌توانند علایم مسمومیت با استامینوفن را در دوزهای مصرفی پایین‌تر نشان دهند (۱۴).

در سال‌های اخیر اکس‌کاربازپاین در رده‌ی نسل دوم داروهای ضد تشنج و اسلی‌کاربازپاین در رده‌ی نسل سوم داروهای ضد تشنج وارد بازار شده است که در مقایسه با داروهای نسل اول دارای تداخل کمتری با سایر داروها است (۱۵). همچنین مطالعات جدید نشان داده است که ارتباط نزدیکی بین پلیمورفیسم ژنتیکی در ژن CYP3A5 و غلظت سرمی کاربامازپین وجود دارد (۱۶).

با توجه به این که تشنج می‌تواند عوارض ناگواری از قبیل ضایعات هایپوکسیک مغزی در صرع‌های پی در پی، مرگ ناگهانی به همراه آریتمی، رابدومیولیز و به دنبال آن نارسایی کلیه و ورود مواد غذایی در مجاری تنفسی در خلال حمله داشته باشد (۱۷)، شناخت عوامل مرتبط با تشنج از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد.

از آن جا که مسمومیت با کاربامازپین سومین علت شایع تشنجات استاتوس اپیلپتیکوس در بخش مسمومین بیمارستان نور بود و تاکنون مطالعه‌ای در خصوص ارتباط تشنج با سایر عوامل و پیابند انجام نشده است و آگاهی از عوامل مؤثر در بروز تشنج در این مسمومیت، پزشک را برای مواجهه با بیماران در معرض خطر و انجام هر چه سریع‌تر اقدامات تشخیصی و درمانی و پیش‌گیری از عوارض احتمالی آماده می‌نماید، مطالعه‌ای در خصوص بررسی فراوانی بروز تشنج در بیماران مسموم با کاربامازپین، ارتباط آن با عوامل خطر احتمالی مؤثر در بروز تشنج و پیابند بیماران انجام گرفت.

روش‌ها

این مطالعه که به صورت گذشته‌نگر انجام شد، بیماران

خوبی شناخته نشده است (۵-۶)، هر چند در مقاله‌ای بروز تشنج را به ایجاد سندرم آنتی‌کلینرژیک مرکزی توسط این دارو نسبت داده‌اند (۷). تاکنون مطالعه‌ای در خصوص این که چه بیمارانی با تابلوی تشنج مراجعه می‌نمایند، چه فاکتورهایی در ارتباط با تشنج می‌باشند و نیز ارتباط تشنج با پیابند بیماران انجام نشده است.

مطالعات محدودی در زمینه‌ی بروز تشنج به دنبال مسمومیت با کاربامازپین انجام گرفته است که تعداد فراوانی از آن‌ها به صورت گزارش موردی است. در مطالعه‌ای که در زمینه‌ی مسمومیت با کاربامازپین و پروگنوز مسمومین با کاربامازپین انجام شد، ذکر گردید که تشنج در کودکان مسموم با کاربامازپین با سابقه‌ی صرع قبلی بیشتر اتفاق می‌افتد (۷). در مطالعه‌ی دیگری که در خصوص بررسی عوامل خطر ایجاد کننده‌ی هایپوناترمی به دنبال مسمومیت با کاربامازپین انجام گردید، مشخص شد که هایپوناترمی می‌تواند باعث بروز تشنج تونیک کلونیک در مسمومین با کاربامازپین شود (۸).

مقاله‌ای که به صورت گزارش موردی در زمینه‌ی تشنج به دنبال مسمومیت با کاربامازپین وجود دارد شامل بروز دو تشنج ژنرالیزه‌ی میوکلونیک در پسری ۱۹ ساله و بروز یک تشنج ژنرالیزه تونیک کلونیک در پسری ۲/۵ ساله به دنبال انجام لاواژ و شرح بروز تشنجات استاتوس اپیلپتیکوس در دو دختر و پسر ۱۸ ساله می‌باشد (۹-۱۱). همچنین بیان شده است که کودکان با دوز پایین‌تری از دارو دچار تشنج می‌شوند (۱۲). از خوردن داروی همراه مثل اریترومايسين نیز به عنوان عاملی در القای مسمومیت با کاربامازپین نام برده شده است (۱۳).

بیمارانی که در حال درمان با کاربامازپین می‌باشند

هیپوکسی آنسفالوپاتی، انتوباسیون با یا بدون اتصال به ونتیلاتور) و مرگ پیاپیهای مورد بررسی بودند. تأیید تشخیص عارضه پس از انجام مشاوره با متخصصین ریه، کلیه، مغز و اعصاب و بیهوشی انجام شد.

بیماران مسموم با کاربامازپین بر اساس بروز یا عدم بروز تشنج ژنرالیزه‌ی تونیک کلونیک پس از مصرف دارو (قبل از ورود به بیمارستان، در بدو ورود و یا در طی بستری) به دو گروه تقسیم شدند. عوامل مختلف از قبیل سن، جنس، دوز داروی مصرف شده، مدت بستری، فاصله‌ی زمانی خوردن تا اولین اقدام درمانی، سطح سدیم و گلوکز سرمی، پارامترهای گازهای خون شریانی، خوردن داروی همراه، سابقه‌ی قبلی تشنج، هر یک از علایم کلینیکی مسمومیت و عاقبت درمانی مربوط به هر یک از بیماران در پرسش‌نامه ثبت و در دو گروه مقایسه گردید.

جهت بررسی آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها از آزمون آماری Student-t و جهت بررسی ارتباط بین پارامترهای مختلف کیفی و تشنج از آزمون Fisher's exact استفاده گردید.

یافته‌ها

۷۱ نفر از ۱۱۴ بیمار مسموم با کاربامازپین را زنان و ۴۳ نفر را مردان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $0/99 \pm 25/36$ سال بود که بیشترین سن، ۸۰ سال و کمترین میزان آن ۱۲ سال بود و بیشترین شیوع سنی در رده‌ی سنی ۲۹-۲۰ سال قرار داشت.

از بین بیماران مورد مطالعه ۹۳ نفر مقدار مشخص دوز مصرفی داشتند و میانگین دوز داروی مصرفی در این بیماران 470 ± 4888 میلی‌گرم بود. کمترین دوز

مسموم در سال ۱۳۸۸ را مورد بررسی قرار داد. مکان مطالعه بخش مسمومین بیمارستان نور و روش جمع‌آوری اطلاعات استفاده از چک لیست ساختار یافته و فرم جمع‌آوری اطلاعات بود. نمونه‌گیری به روش سر شماری انجام شد.

کلیه‌ی بیماران مسموم با کاربامازپین که در بخش مسمومین بستری شده بودند و طبق بررسی پرونده‌ها بر اساس کد ICD-۱۰ برای آن‌ها تشخیص مسمومیت با کاربامازپین گذاشته شده بود و دارای چند علامت از تظاهرات کلینیکی مسمومیت با کاربامازپین بودند، وارد مطالعه شدند (۱۸). در صورت عدم وجود شرح حال کامل در پرونده و یا ترخیص بیمار با رضایت شخصی، بیمار از مطالعه خارج شد.

کلیه‌ی بیماران مسموم پس از ورود به بخش مسمومین تحت اقدامات درمانی لازم از قبیل باز کردن راه هوایی و برقراری تنفس، برقراری گردش خون، گرفتن شرح حال و معاینه‌ی فیزیکی، شستشوی معده و تجویز ذغال فعال به میزان ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن توسط پزشک بخش قرار گرفته بودند. سپس این بیماران در بخش بستری و ادامه‌ی درمان به صورت تکرار ذغال فعال در ۲۴ ساعت اول و اقدامات حمایتی در صورت لزوم انجام شد. نمونه‌ی خونی هم‌زمان جهت بررسی آزمایشات خون (فرمول شمارش خون محیطی، سدیم سرم، اوره و کراتینین خون، پارامترهای گازهای خون شریانی و گلوکز سرم) به آزمایشگاه بیمارستان نور فرستاده شد. بیماران در بدو ورود و طی بستری از نظر علایم کلینیکی و پاراکلینیکی بررسی شدند. سپس در طول مدت بستری از نظر پیاپی مورد ارزیابی قرار گرفتند. بهبودی بدون عارضه، بهبودی با عارضه (بروز پنومونی اسپیراسیون، نارسایی کلیه،

بیماران فاقد تشنج 46 ± 370 دقیقه بود ($P = 0/439$). با تقسیم‌بندی سطح هوشیاری به ۴ سطح، ارتباط معنی‌داری بین سطح هوشیاری بدو ورود و بروز تشنج با استفاده از آزمون χ^2 به دست نیامد (جدول ۲). از بین ۱۱۴ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه، ۳۱ نفر (۲۷/۲ درصد) پس از پذیرش دچار استفراغ و ۸۳ نفر (۷۲/۸ درصد) بدون استفراغ بودند. در مقایسه‌ی توزیع فراوانی استفراغ در دو گروه تشنج‌کنندگان و غیر تشنج‌کنندگان با استفاده از آزمون Fisher's exact، ارتباط آماری معنی‌داری بین بروز استفراغ و تشنج یافت نشد ($P = 0/444$). در بررسی ارتباط پارامترهای گازهای خون شریانی و بروز تشنج با استفاده از آزمون Student-t، ارتباط معنی‌دار فقط در مورد PH خون شریانی ($P < 0/003$) به دست آمد و در بقیه پارامترها ارتباطی یافت نشد. بررسی عاقبت درمانی بیماران مورد مطالعه نشان داد که اکثریت بیماران با بهبودی بدون عارضه ترخیص شدند. از بین بیماران مبتلا به عارضه شایع‌ترین عارضه لوله‌گذاری تراشه بود. یک مورد مرگ نیز به دنبال تشنج رخ داده بود. ۱۸/۴ درصد بیماران نیز بدون عارضه‌ی خاص، با رضایت شخصی مرخص شده بودند (جدول ۳).

مصرفی ۸۰۰ و بیشترین دوز مصرفی ۲۰۰۰۰ میلی‌گرم بود. از بین ۱۱۴ نفر بیمار مسموم با کاربامازپین ۷ درصد دچار تشنج شدند. مقایسه‌ی توزیع فراوانی جنسی در دو گروه تشنج‌کنندگان و غیر تشنج‌کنندگان با استفاده از آزمون Fisher's exact، نشان داد که فراوانی تشنج با توجه به جنسیت ($P = 0/255$) و سن ($P = 0/318$) در افراد مورد مطالعه متفاوت نبود؛ اما میانگین دوز داروی مصرفی در تشنج‌کنندگان و غیر تشنج‌کنندگان با استفاده از آزمون Student-t به طور معنی‌داری متفاوت بود (جدول ۱). در مجموع ۵۹ نفر (۵۱/۸ درصد) فقط کاربامازپین و ۵۵ نفر (۴۸/۲ درصد) کاربامازپین و داروهای دیگر مصرف کرده بودند. در مقایسه‌ی توزیع فراوانی مصرف و عدم مصرف داروی همراه در دو گروه بیماران دارای تشنج و فاقد تشنج با استفاده از آزمون Fisher's exact، ارتباط آماری معنی‌داری میان مصرف داروی همراه و بروز تشنج یافت نشد. همچنین ارتباط معنی‌داری بین سابقه‌ی تشنج قبلی و بروز تشنج فعلی وجود نداشت ($P = 0/44$). میانگین فاصله‌ی زمانی خوردن دارو تا اولین اقدام درمانی در بیماران دچار تشنج 275 ± 515 دقیقه و در

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین سن و دوز مصرفی دارو در دو گروه مبتلایان و غیر مبتلایان به تشنج

متغیر	مبتلایان به تشنج میانگین \pm خطای معیار	غیر مبتلایان به تشنج میانگین \pm خطای معیار	مقدار P
سن (سال)	۲۹ \pm ۳/۵۰۵	۲۵/۰۸ \pm ۱/۰۳۹	۰/۳۱۸
دوز مصرف (میلی‌گرم)	۱۴۳۳۳/۳۳ \pm ۳	۴۵۷۳/۳۳ \pm ۴۲۱/۳۰	< ۰/۰۰۱

جدول ۲. مقایسه‌ی توزیع فراوانی چهار سطح هوشیاری در مبتلایان و غیر مبتلایان به تشنج

بیماران	هوشیاری				مقدار P
	کما تعداد (درصد)	استوپور تعداد (درصد)	لتارژی تعداد (درصد)	هوشیار تعداد (درصد)	
مبتلایان به تشنج	۲ (۲۵)	۲ (۲۵)	۳ (۳۷/۵)	۱ (۱۲/۵)	< ۰/۰۴۴
غیر مبتلایان به تشنج	۸ (۷/۵)	۲۰ (۱۸/۹)	۶۱ (۵۷/۶)	۱۷ (۱۶)	

جدول ۳. مقایسه‌ی توزیع فراوانی بهبودی بدون عارضه و ترخیص همراه با عارضه یا مرگ در مبتلایان و غیر مبتلایان به تشنج

بیماران	پروگنوز بهبودی بدون عارضه تعداد (درصد)	ترخیص همراه با عارضه یا مرگ تعداد (درصد)	مقدار P
مبتلایان به تشنج	۷ (۸۷/۵)	۱ (۱۲/۵)	
غیر مبتلایان به تشنج	۹۷ (۹۱/۵)	۹ (۸/۵)	۰/۶۹۹
کل بیماران	۱۰۴ (۹۱/۲)	۱۰ (۸/۸)	

بحث

کاربامازپین سال‌ها به عنوان درمانی جهت تشنج‌های ژنرالیزه، لوکالیزه و نورالژی عصب تریژمینال به کار رفته است. همچنین به عنوان داروی تثبیت کننده‌ی خلق و برای درمان سندرم دردهای نوروپاتیکی نیز کاربرد داشته است. در مطالعه‌ای انجمن کنترل مسمومیت‌ها در آمریکا، ۴۳۵۷ مورد مسمومیت با کاربامازپین را گزارش نمود که از این تعداد ۲۴۳۰ نفر فقط کاربامازپین بدون داروی همراه مصرف کرده بودند. در میان ۱۴۹۷ بیماری که مورد درمان قرار گرفتند، دو مورد مرگ گزارش شد و ۵۰۳ بیمار دچار علایم مسمومیت شدید تا متوسط شدند (۱۹).

کاربامازپین بر روی کانال‌های یونی و گیرنده‌های متعددی اثر می‌گذارد و اثرات درمانی آن از طریق اتصال به محل غیر فعال نمودن کانال‌های سدیمی است که بدین ترتیب از دپولاریزاسیون نوروون و رها شدن گلوتامات جلوگیری می‌کند. همچنین دارای خواص آنتی‌کلینژریکی است که این خاصیت بیشتر باعث عوارض ناشی از مسمومیت می‌شود تا عوارض درمانی. در مسمومیت با این دارو، بلوک کانال‌های سدیم باعث عوارض قلبی عروقی به خصوص طولانی شدن فاصله‌ی QT در الکتروکاردیوگرافی می‌شود و بیمار را مستعد آریتمی‌های بطنی و افت فشار خون می‌کند (۱۹).

از آن جا که تشنج عارضه‌ی خطرناکی است و می‌تواند منجر به عوارض جدی و پایدار شود شناخت

عوامل مستعد کننده‌ی فرد مسموم برای بروز تشنج، پزشک را آماده مراقبت و مونیتورینگ دقیق بیمار و اقدامات پیشگیرانه و درمانی بهتر و سریع‌تر در مورد بیماران در معرض خطر می‌کند.

با توجه به نتایج این مطالعه در مورد جنسیت، درصد بیشتری از مسمومین با کاربامازپین را زنان تشکیل می‌دادند که شاید به دلیل بیشتر بودن آمار اقدام به خودکشی در زنان و شیوع بیشتر افسردگی در آنها باشد. همچنین به نظر می‌رسد که استفاده از روش مصرف قرص جهت اقدام به خودکشی در زنان نسبت به مردان شیوع بیشتری دارد.

در بررسی سن بیماران مورد مطالعه بیشترین شیوع سنی در رده‌ی سنی ۲۹-۲۰ سال بود که این می‌تواند به دلیل بیشتر بودن مصرف کاربامازپین در قشر جوان به عنوان داروی ضد تشنج باشد، به دلیل عوارض متعدد قلبی عروقی، کبدی، کلیوی و سیستم اعصاب مرکزی (از جمله ضعف و خواب‌آلودگی) دارو در افراد مسن و کودکان اغلب تجویز نمی‌شود؛ به طوری که از کنترااندیکاسیون‌های مصرف این دارو افراد مسن و ناتوان است. بنابراین این دارو انتخاب درمان تشنج در افراد جوان است و ممکن است اقدام به خودکشی بیشتر در این قشر سنی به دلیل فشار وارده جهت یافتن شغل و همسر مناسب باشد.

میانگین دوز داروی مصرفی در بیماران مورد مطالعه 470 ± 4888 میلی‌گرم بود. اگر چه پیش از این

بیان شده بود که بین سطح سرمی بالای کاربامازپین و بروز مسمومیت رابطه‌ای ضعیف وجود دارد (۱۲)، اما ارتباط معنی‌داری بین دوز مصرفی دارو و بروز تشنج به دست آمد که این نشان می‌دهد بروز تشنج عارضه‌ای ایدیوسنکراتیک نمی‌باشد و وابسته به دوز است. از بین عوارض مسمومیت با کاربامازپین بروز عوارضی که سیستم عصبی و قلبی را درگیر می‌کنند با افزایش غلظت سرمی دارو بیشتر می‌شود و با قطع درمان بهبود می‌یابند، اما عوارض کمتر شایع از قبیل آنمی آپلاستیک یا هپاتیت کشنده، واکنش‌های ایدیوسنکراتیک می‌باشند (۲۰).

میانگین فاصله‌ی زمانی مصرف دارو تا اولین اقدام درمانی، ۳۸۰ دقیقه است که با توجه به این که پیک سرمی دارو ۲۴-۶ ساعت می‌باشد (۲)، این حد تأخیر در مراجعه‌ی بیماران به بیمارستان به دلیل بروز عوارض دارو با فاصله‌ی زمانی پس از مصرف دارو، قابل توجه است. همچنین میانگین این فاصله‌ی زمانی در مبتلایان به تشنج بیشتر از غیر مبتلایان است (۵۱۵ دقیقه در مقابل ۳۷۰ دقیقه). این امر می‌تواند نشان‌دهنده‌ی این مطلب باشد که هر چه فاصله‌ی زمانی مراجعه به بیمارستان و اولین اقدام درمانی از مصرف دارو بیشتر باشد، شانس بروز عوارض مسمومیت از جمله تشنج بیشتر است. این مسأله می‌تواند اهمیت انجام هر چه سریع‌تر اقدامات درمانی در بیمار مسموم را نشان دهد. با این وجود ارتباط معنی‌دار آماری بین فاصله‌ی زمانی مصرف دارو تا اولین اقدام درمانی و بروز تشنج یافت نشد.

در مقایسه‌ی مصرف داروی همراه در تشنج کنندگان و غیر مبتلایان به تشنج، مشاهده شد که درصد بیمارانی که علاوه بر کاربامازپین دارو یا داروهای دیگری

مصرف نموده بودند، در گروه تشنج‌کننده نسبت به گروه غیر تشنج‌کننده بیشتر بود (۷۵ درصد در مقابل ۴۶/۲ درصد). با توجه به این که بسیاری از داروهای همراه مصرف شده خود در دوز بالا می‌توانند تشنج‌زا باشند، این موضوع قابل توجه است. از جمله این داروها می‌توان به ترامادول، لاموتریزین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، داروهای آنتی‌سیکوتیک و فنی توین اشاره کرد، ولی در نهایت ارتباطی بین مصرف داروی همراه و بروز تشنج به دست نیامد.

مسیر اصلی متابولیسم کاربامازپین در کبد توسط سیستم سیتوکروم P۴۵۰ شروع می‌شود و منجر به تولید متابولیت ۱-Epoxide و ۱ و ۱۰ cbz می‌شود. اریترومایسین با باند شدن به سیتوکروم P۴۵۰ به صورت رقابتی متابولیسم کاربامازپین به متابولیت خود را مهار می‌کند و بنابراین در صورت مصرف هم‌زمان این دو دارو احتمال مسمومیت شدید با کاربامازپین وجود دارد (۲۱).

در بررسی ارتباط سابقه‌ی قبلی تشنج با بروز فعلی تشنج رابطه‌ی معنی‌داری به دست نیامد، ولی درصد افراد دارای سابقه‌ی قبلی تشنج در گروه تشنج‌کننده نسبت به گروه غیر تشنج‌کننده بالاتر بود (۵۰ درصد در مقابل ۳۲/۱ درصد). در مطالعات قبلی سابقه‌ی اختلال تشنجی فاکتور مساعدکننده جهت بروز تشنج در مسمومیت با کاربامازپین اثبات شده بود (۱۲). همچنین تماس مزمن با کاربامازپین احتمال بروز کما و اختلال تنفسی در بیمار مسموم را نه تنها افزایش نمی‌داد بلکه به عنوان فاکتور محافظت‌کننده عمل می‌نمود (۱۲).

۲۷/۲ درصد بیماران مسموم شرکت‌کننده در مطالعه پس از پذیرش دچار استفراغ شدند که این

نشان‌دهنده‌ی شیوع نسبی عارضه‌ی استفراغ به دنبال مسمومیت است. فراوانی استفراغ در گروه غیر تشنج‌کننده نسبت به گروه تشنج‌کننده بیشتر بود (۲۸/۳ درصد در مقابل ۱۲/۵ درصد). با توجه به این که استفراغ خود می‌تواند با بیرون راندن متابولیت نورو توکسیک دارو باعث کاهش علائم مسمومیت شود و نیز این مسأله که تعداد زیادی از بیماران تشنج‌کننده با درجات متفاوت افت سطح هوشیاری به بیمارستان مراجعه نموده بودند و قادر به استفراغ نبودند، تفاوت در فراوانی استفراغ بین دو گروه قابل توجیه است؛ ولی از طرفی استفراغ می‌تواند با تحریک سیستم عصبی بر شانس بروز تشنج بیفزاید. در نهایت ارتباط معنی‌داری بین بروز استفراغ و بروز تشنج یافت نشد.

با توجه به توزیع فراوانی مصرف داروهای همراه از آن جایی که مصرف کاربامازپین به همراه داروهای ضد افسردگی یا ضد جنون شایع‌ترین حالت است و افرادی که مرتکب اقدام به خودکشی می‌شوند، اغلب اختلالاتی از قبیل افسردگی یا اختلالات سایکوتیک را دارا می‌باشند، بروز چنین حالتی قابل توجیه است.

میانگین روزهای بستری در بیماران تشنجی نسبت به بیماران غیر تشنجی بیشتر است که با توجه به این که تشنج عارضه‌ای است که نیاز به مراقبت و پایش بیشتر در بیمار را ایجاد می‌کند، قابل توجیه است (۲/۷۵ روز در مقابل ۲/۴۰ روز). در نهایت ارتباط معنی‌داری میان مدت بستری و بروز تشنج یافت نشد؛ هر چند پیش از این بین سطوح سرمی بالای کاربامازپین و مدت زمان بستری در بیمارستان ارتباط مستقیم یافت شده بود (۱۲).

در بررسی سطح هوشیاری بیماران در بدو ورود مشاهده شد که بیشترین فراوانی سطح هوشیاری

مربوط به بیماران لتارژیک و در درجات بعدی به ترتیب استوپور، هوشیار و کما بود. به علاوه درصد بیشتری از مبتلایان به تشنج در مقایسه با غیر مبتلایان دارای سطح هوشیاری کما و استوپور در بدو ورود بودند، در حالی که درصد افراد مبتلا به سطح هوشیاری لتارژیک و هوشیار در غیر مبتلایان به تشنج بیشتر بود که نشان‌دهنده‌ی این است که در مبتلایان به تشنج سطوح هوشیاری پایین‌تری در بدو ورود مشاهده می‌شود.

pH خون شریانی در مبتلایان به تشنج اسیدی‌تر از غیر مبتلایان به تشنج بود و ارتباط معنی‌داری بین بروز تشنج و pH در بیماران مورد مطالعه یافت شد.

با توجه به این که درصد بیشتری از افراد دچار تشنج در مقایسه با غیر مبتلایان دچار کاهش سطح هوشیاری عمیق از قبیل کما و استوپور در بدو ورود بودند و میانگین فاصله‌ی زمانی مصرف دارو تا اولین اقدام درمانی در مبتلایان به تشنج بیشتر بود؛ در نتیجه مبتلایان به تشنج به طور میانگین نسبت به غیر مبتلایان مدت بیشتری در معرض نارسایی تنفسی و عدم مصرف مواد غذایی ناشی از کاهش سطح هوشیاری بوده‌اند و سطوح هوشیاری در آنان پایین‌تر بوده و در نتیجه اختلال تنفسی بیشتر بوده است. به همین دلیل گرسنگی طولانی‌تر و نارسایی تنفسی عمیق‌تر و طولانی‌تر می‌تواند منجر به اسیدوز بیشتری شود.

عوامل زیادی منجر به تغییر pH در نوروها، سلول‌های گلیا و فضای بین بافتی می‌شوند. یکی از مکانیسم‌های انتقالی کانال تعویض‌کننده آنیون‌ها است که غیر وابسته به سدیم می‌باشد (AEs) و بی‌کربنات داخل سلولی را با کلر خارج سلولی مبادله می‌کند؛ بنابراین باعث کاهش pH داخل سلولی می‌شود (۲۲).

بودند و اثر آنتی‌کلینرژیک دارو مسبب بسیاری از عوارض جانبی دارو اعم از تشنج است ممکن است اثر محافظتی ناشی از PH اسیدی در مقابل تأثیر دوز مصرفی دارو ناچیز باشد.

از طرف دیگر با توجه به گذشته‌نگر بودن مطالعه و این که تعدادی از موارد، دچار تشنج قبل از مراجعه به بیمارستان یا تشنج هنگام ورود بوده‌اند، بنابراین PH اندازه‌گیری شده در این بیماران می‌تواند PH پس از بروز تشنج باشد.

همان‌طور که می‌دانیم پس از تشنج به دلیل مسایلی از قبیل رابدومیولیز و اختلال تنفسی، مصرف اکسیژن بافتی ناشی از انقباضات عضلانی و به دنبال آن اسیدوز لاکتیک PH خون اسیدی می‌شود. برای حل این مشکلات طراحی یک مطالعه‌ی تجربی آینده‌نگر وسیع‌تر بر روی حیوانات آزمایشگاهی، که دوز مشخصی از دارو در ابتدای مطالعه به همه‌ی آن‌ها داده شود و سپس بررسی PH و سرانجام تقسیم آن‌ها به دو گروه دچار تشنج و فاقد آن، می‌تواند مؤثر باشد. از بیماران مورد مطالعه ۴۱/۲ درصد دچار آتاکسی شدند که نشان می‌دهد آتاکسی عارضه‌ی به نسبت شایعی به دنبال مسمومیت با کاربامازپین می‌باشد، ولی هیچ‌گونه رابطه‌ی آماری معنی‌داری بین بروز آتاکسی و تشنج در بیماران مسموم به دست نیامد. این امر می‌تواند نشان‌دهنده‌ی این مطلب باشد که بروز آتاکسی به دنبال مسمومیت نمی‌تواند پیش‌گویی‌کننده‌ی تشنج در فرد مسموم باشد. ۲۵/۴ درصد بیماران پذیرش شده دچار اختلالات دید شامل دوبینی و تاری دید و ۱۴ درصد دچار نیستاگموس بودند.

بررسی پروگنوز بیماران مورد مطالعه نشان داد که بیشترین فراوانی پروگنوز مربوط به بهبودی بدون

آستانه‌ی تشنج در موش‌هایی که دچار موتاسیون در DNA مربوط به AES شده بودند و در مجاورت مواد تشنج‌زا قرار گرفته بودند، کاهش یافته بود و مرگ ناشی از تشنج در آنان نسبت به انواع فاقد موتاسیون بیشتر بود. این یافته‌ها این فرضیه را که عمل AES نقش محافظتی در مقابل تشنج دارد، تأیید می‌کند و برای فهم نقش PH داخل سلولی در بروز تشنج دارای اهمیت است (۲۲).

شواهدی وجود دارد مبنی بر این که تشنج PH مغز را کاهش می‌دهد و این اسیدوز از ادامه‌ی تشنج جلوگیری می‌کند. کانال‌های یونی حساس به PH اسیدی (ASIC1a) به PH خارج سلولی حساس است و قابلیت تحریک‌پذیری نوروں را تنظیم می‌کنند. تصور می‌شود که اسیدوز این کانال‌ها را فعال می‌کند که منجر به خاتمه‌ی تشنج می‌شود. اختلال در فعالیت این کانال‌ها در موش‌های آزمایشگاهی باعث افزایش شدت تشنج ناشی از مواد تشنج‌زا می‌شود. از طرفی فعالیت بیش از حد این کانال نیز اثر معکوس دارد (۲۳).

(ASIC 1a) بر روی آستانه یا شروع تشنج اثری ندارد، ولی می‌تواند مدت تشنج را کوتاه کند و از پیشرفت آن جلوگیری کند. استنشاق CO₂ باعث کاهش PH مغزی و توقف تشنج تونیک کلونیک می‌شود. به نظر می‌رسد فعالیت ضد تشنجی (ASIC 1a) از طریق افزایش فعالیت نوروں‌های مهاری است (۲۳).

ذکر این نکته لازم به نظر می‌رسد که اگر چه بر اساس مطالعات تصور می‌شود که PH اسیدی می‌تواند آستانه‌ی تشنج را بالا ببرد، ولی از آن جا که افراد دچار تشنج در مقایسه با غیر مبتلایان دوز بیشتری از دارو را به صورت معنی‌داری مصرف کرده

و دوز داروی مصرفی با بروز تشنج در بیمار مسموم ارتباط معنی‌داری داشت.

تشکر و قدردانی

از سرکار خانم دکتر برادران مدیر مسئول آزمایشگاه دکتر برادران که کمال همکاری را در این پژوهش با ما نمودند و آقایان مهندس اکبری و مهندس حسن زاده جهت همکاری در امور آماری تشکر و قدردانی می‌گردد.

عارضه است که این نشان دهنده‌ی وضعیت مناسب مراقبتی درمانی در بخش مسمومین و نیز احتمال شدت کمتر مسمومیت می‌باشد؛ چرا که فقط ۲۵ درصد بیماران با کما مراجعه کرده بودند. درصد بیشتری از مبتلایان به تشنج در مقایسه با غیر مبتلایان دچار ترخیص همراه با عارضه یا مرگ شدند که نشان دهنده‌ی تأثیر مخرب تشنج بر عاقبت درمانی بیماران است. در مطالعات قبلی ارتباطی بین سابقه‌ی بیماری قلبی و سن بیماران با پروگنوز آنان اثبات نشده بود (۱۲). در مجموع در این مطالعه میزان اسیدیته‌ی خون

References

- Eizadi-Mood N, Yaraghi A, Gheshlaghi F, Mojiri R. Poison-induced seizures in 66 patients: Causes, treatments and outcomes. *Tehran University Medical Journal* 2008; 66(3): 214-20.
- Flomenbaum N, Goldfrank L, Hoffman R, Howland MA, Lewin N, Nelson L. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
- Sharma P, Gupta RC, Bhardwaja B, Mathur AK. Status epilepticus and death following acute carbamazepine poisoning. *J Assoc Physicians India* 1992; 40(8): 561-2.
- Weaver DF, Camfield P, Fraser A. Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacologic observations in five episodes. *Neurology* 1988; 38(5): 755-9.
- Hojer J, Malmlund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31(3): 449-58.
- Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39(1): 5-17.
- Deshpande G. Toxicity, Carbamazepine [Online]. 2008. [cited 2008 Feb 13]; Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1011240>.
- Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2005; 39(11): 1943-6.
- Spiller HA, Carlisle RD. Status epilepticus after massive carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(1): 81-90.
- Mise S, Jukic I, Tonkic A, Titlic M, Mise S. Multidose activated charcoal in the treatment of carbamazepine overdose with seizures: a case report. *Arh Hig Rada Toksikol* 2005; 56(4): 333-8.
- Sahasrabudhe RM, Gogtay NJ, Kshirsagar NA, Yellaturu RV, Prabhu SS. Carbamazepine poisoning in a CHILD-A preventable adverse drug reaction [Online]. 2004 [cited 2004 Jul]; Available from: http://www.kem.edu/dept/clinical_pharmacology/adverse_event_month_case/case_july2004.htm.
- Spiller HA, Krenzelok EP, Cookson E. Carbamazepine overdose: a prospective study of serum levels and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28(4): 445-58.
- Li AM, Fok TF. Erythromycin-induced carbamazepine toxicity: An avoidable problem. *HKJ paediatr(New series)* 2000; 5: 43-4.
- Jickling G, Heino A, Ahmed SN. Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepine. *Epileptic Disord* 2009; 11(4): 329-32.
- Johannessen LC, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(1): 119-40.
- Meng H, Ren J, Lv Y, Lin W, Guo Y. Association study of CYP3A5 genetic polymorphism with serum concentrations of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. *Neurology Asia* 2011; 16(1): 39-45.
- Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003; 12(6): 337-45.
- Members of Scientific Board from Isfahan University of Medical Science. General basis care in poisoning and emergency medicine: publication in Isfahan medical science university. Isfahan: Isfahan University of Medical Science

- publications; 2004.
19. Greene S, O'Connor A. Carbamazepine poisoning [Online] 2011 Feb 17. [cited 2012 Feb]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/carbamazepin-e-poisoning>.
 20. Durelli L, Massazza U, Cavallo R. Carbamazepine toxicity and poisoning. Incidence, clinical features and management. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4(2): 95-107.
 21. Mota CR, Carvalho C, Mota C, Ferreira P, Vilarinho A, Pereira E. Severe carbamazepine toxicity induced by concurrent erythromycin therapy. *Eur J Pediatr* 1996; 155(4): 345.
 22. Hentschke M, Wiemann M, Hentschke S, Kurth I, Hermans-Borgmeyer I, Seidenbecher T, et al. Mice with a targeted disruption of the Cl⁻. *Mol Cell Biol* 2006; 26(1): 182-91.
 23. Ziemann AE, Schnizler MK, Albert GW, Severson MA, Howard MA, III, Welsh MJ, et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci* 2008; 11(7): 816-22.

Seizure: Carbamazepine Toxicity and Other Probable Risk Factors

Marzieh Salehi¹, Nastaran Eizadi-Mood MD², Ahmad Yaraghi MD², Meysam Khoshavi MD³

Abstract

Background: Poisoning with carbamazepine is the third most common reason for status epilepticus seizure in the poisoning ward of Nour Hospital (Isfahan, Iran). No survey has been performed on the frequency of seizure among patients poisoned with carbamazepine. The relationship of such toxicity and other effective variables and treatment outcome have not been studied either. This study aimed to identify factors affecting seizure due to carbamazepine toxicity in order to help physicians make the correct decisions.

Methods: In a retrospective study, information of every patient with carbamazepine toxicity who had been admitted in Nour Hospital was collected by census sampling method. Patients were then divided into two groups of with and without seizures. The two groups were compared using independent-t and Fisher's exact tests in SPSS₁₅.

Findings: During 1 year, 114 cases were admitted and 7% of cases experienced seizures. The mean dose of drugs and pH levels were significantly different between the two groups. The frequency of patients who were discharged with a complication or died was higher in the seizure group.

Conclusion: Using high doses of carbamazepine increases the risk for seizure among poisoned individuals. In addition, patients with seizure are at higher risk for acidosis, complications, and death.

Keywords: Carbamazepine, Poisoning, Seizure

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 11834 in Isfahan University of Medical Sciences

¹ Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident, Department of Cardiovascular Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Marzieh Salehi, Email: marziehsalehi@irimc.org