

مقایسه سطوح بزاقی و سرمی کاربامازپین در بیماران مبتلا به صرع مقاوم و غیر مقاوم به درمان دارویی مراجعه کننده به بیمارستانهای امام خمینی^(ره) و رازی تبریز در سال ۱۳۷۸

دکتر محمدرضا رشیدی^۱، دکتر هرمز آیرملو^۲، دکتر مازیار هاشمیلر^۳، دکتر حسین کتابی^۴

Title: Comparison of salivary and serum level of carbamazepine in patients with and without refractory epilepsy attending Tabriz Imam Khomeini and Razi hospital

Authors: Mahammad Reza Rashidi¹, Hormoz Ayramlou², Maziar Hashemilar³, Hossain Ketabi⁴

Abstract: Measurement of anticonvulsant drug concentrations, particularly in free form, may serve as an efficient tool in the management of epileptic patients. However, in the most our hospitals, the drug treatment protocol is prepared based on the recommended dose of drugs and clinical assessment of patients. The aim of this study is to investigate carbamazepine serum total and saliva concentrations in epileptic patients with and without refractory epilepsy. The subjects were 30 epileptic patients without refractory epilepsy and 24 patients with refractory epilepsy undergoing treatment in Imam Khomeini and Razi hospitals of Tabriz in 1999. The serum and saliva samples were collected in the morning before taking the morning dose and the levels of carbamazepine were measured using HPLC. Although the average dose received by patients with refractory epilepsy was greater than that of patients without refractory epilepsy ($p < 0.05$), no significant difference was found in the serum or saliva levels in these two groups ($p > 0.05$). Furthermore, these values were in the almost lowest end of therapeutic range of carbamazepine. Therefore, it is necessary to adjust the treatment protocol of patients with refractory epilepsy through measurement of the carbamazepine concentration in the serum or preferentially saliva. There was also some evidence indicating that some pharmacokinetics properties of carbamazepine might be different in patients with refractory epilepsy compared with patients without refractory epilepsy.

Key words: carbamazepine, saliva, serum, refractory epilepsy.

۱- استادیار مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

1- Assistant Professor, Medicinal Chemistry Drug Applied Research Center Tabriz university of Medical Sciences.

۲- استادیار مغز و اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

2- Assistant Professor, School of Medicine, Tabriz University Medical Sciences.

۳- استادیار مغز و اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

3- Assistant Professor, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences.

4- Pharm D.

۴- دکتر داروساز

خلاصه

باتوجه به اهمیت اندازه گیری و ارزیابی غلظت های درمانی داروهای ضد صرع، بویژه شکل آزاد دارو بجای غلظت تام سرمی آن، و ارائه برنامه های داروئی بیماران مصروع، بدون اندازه گیری و ارزیابی غلظت درمانی دارو در اغلب محیطهای درمانی کشور، هدف از مطالعه حاضر، عبارت است از بررسی سطوح بزاقی و سرمی کاربامازپین در بیماران مبتلا به صرع مقاوم و غیر مقاوم، که درمان داروئی آنان براساس دوز تعریف شده و ارزیابی بالینی بیمار توسط پزشک صورت پذیرفته است. افراد مورد مطالعه عبارت بودند از ۳۰ بیمار مبتلا به صرع غیر مقاوم و ۲۴ بیمار مبتلا به صرع مقاوم به درمان داروئی مراجعه کننده به بیمارستانهای امام خمینی (ره) و رازی تبریز در سال ۱۳۷۸. نمونه های بزاقی و سرمی به هنگام صبح در حالت ناشتا و قبل از مصرف دوز صبحگاهی دارو، تهیه و مقادیر کاربامازپین موجود در آنها توسط HPLC اندازه گیری شد. اگرچه میانگین دوز دریافتی کاربامازپین در افراد مقاوم بیشتر ($p < 0/05$) از مقدار آن در افراد غیر مقاوم بود، تفاوت معنی داری در سطوح سرمی یا بزاقی دارو در این دو گروه از بیماران مشاهده نشد ($p > 0/05$). ضمناً، این مقادیر، در پائین ترین مقدار محدوده درمانی تعریف شده بود. بنابراین، لازم است برنامه داروئی بیماران مصروع مقاوم به دارو، از طریق اندازه گیری غلظت درمانی دارو تنظیم گردد. همچنین، در بررسی حاضر شواهدی مبنی بر تفاوت بودن برخی خصوصیات فارماکوسینتیکی کاربامازپین در بیماران مصروع مقاوم، در مقایسه با بیماران غیر مقاوم بدست آمد.

کل واژگان: کاربامازپین، بزاق، سرم، صرع مقاوم

مقدمه

سرمی دارو، اتکا به دوزهای درمانی تعریف شده از دارو برای ارائه برنامه داروئی بیماران و یا استفاده از محدوده درمانی داروهای ضد صرع، نمی تواند بطور کامل راهگشا و مؤثر باشد (۷-۵). این امر، در مورد صرع مقاوم به درمان داروئی (refractory epilepsy)، که در آن تغییر در شرایط فیزیولوژیک بدن و خصوصیات فارماکوسینتیک دارو وجود دارد (۸)، از اهمیت بیشتری برخوردار است. بطور کلی، در افراد مبتلا به صرع مقاوم، علیرغم استفاده از دوز درمانی توصیه شده داروهای ضد صرع، فرد مصروع دچار شش و یا بیشتر حمله صرعی در طی یک ماه میشود (۹). امروزه، صرع مقاوم یکی از مشکلات اصلی است که پزشکان در درمان بیماران مصروع با آن مواجه

اندازه گیری و ارزیابی غلظتهای درمانی (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) داروهای ضد صرع، نزدیک به سی سال است که به منظور دستیابی به درمان مؤثر بیماران صرع مورد استفاده قرار میگیرد. نظر بر این است که اندازه گیری و ارزیابی سطوح درمانی داروهای ضد صرع، روشی منطقی برای درمان داروئی اختلالات صرعی بوده و موجب کنترل بهتر حملات، سمیت داروئی کمتر، استفاده از تعداد کمتری از دارو، و کاهش بار مالی درمان میشود (۴-۱). بویژه اینکه در مورد داروهای ضد صرع، بدلیل تغییرات فردی بسیار زیاد در سطوح

هستند، و علاوه بر مسایل و مشکلات انسانی، متضمن صرف هزینه های مالی بسیار زیادی نیز است. تخمین زده میشود هزینه ناشی از صرع مقاوم در امریکا، نزدیک به چهار میلیارد دلار در سال باشد (۱۰). در برخی موارد، عدم موفقیت در کنترل حملات از طریق دارو درمانی، ناشی از عدم تنظیم صحیح و ارائه برنامه داروئی بیماران است، و اندازه گیری و ارزیابی غلظت های درمانی داروهای ضد صرع، میتواند نقش بسیار مؤثری را ایفا نماید. در بررسی که McKee و همکاران (۱۱) بر روی ۱۰۹ بیمار مبتلا به صرع مقاوم در طی سالهای ۱۹۸۶ الی ۱۹۹۰ انجام دادند، نشان داده شد که حدود نصف برنامه های داروئی که بر مبنای ارزیابی بالینی پزشکان ارائه شده است، نیاز به تجدید نظر دارد. ضمناً در این مطالعه مشخص گردید که اندازه گیری و ارزیابی غلظت های درمانی داروهای ضد صرع، راهنمای بهتری برای کنترل حملات صرع و درمان بیماری در مقایسه با ارزیابی بالینی بیمار توسط پزشک است (۱۱). در سال ۱۹۹۵، Karande و همکاران، ۱۰۸ کودک را که بیش از دو سال مبتلا به صرع بودند، تحت مطالعه قرار دادند (۱۲). اندازه گیری و ارزیابی غلظت داروها در این بیماران نشان داد که در تعداد قابل ملاحظه ای از موارد سطح پلاسمائی دارو خارج از محدوده درمانی تعریف شده قرار دارد و تنها در ۸٪ از بیماران، میتوان برنامه دارو درمانی ارائه شده را ادامه داد. آنها بعد از تصحیح برنامه داروئی افراد با استفاده از TDM و کسب نتایج رضایت بخش، به این نتیجه رسیدند که وجود یک کلینیک TDM برای بیماران مبتلا به صرع در کشور ضروری است. ازاینرو، امکان دارد گروهی از بیماران مصروع که بدلیل عدم موفقیت در کنترل حملات از

طریق دارو درمانی، بعنوان بیماران مبتلا به صرع مقاوم قلمداد شده اند، با یک برنامه داروئی مبتنی بر اندازه گیری و ارزیابی غلظت دارو، تحت درمان قرار گرفته راز گروه بیماران مقاوم به درمان داروئی خارج شوند. علیرغم استفاده از غلظت های پلاسمائی یا سرمی داروهای ضد صرع در TDM، در برخی شرایط لازم است شکل آزاد دارو بجای غلظت تام پلاسمائی یا سرمی دارو اندازه گیری شود (۱۴-۱۳)، بویژه اینکه اغلب داروهای ضد صرع رایج و از جمله کاربامازپین به میزان زیادی به پروتئین های سرم اتصال یافته و میزان این اتصال تغییرات بین فردی زیادی را نشان میدهد (۱ و ۱۴). علاوه بر این، در پاره ای از شرایط، توافق خوبی بین شکل آزاد و غلظت های تام سرمی (پلاسمائی) دارو وجود نداشته (۹) و از آنجائیکه اثرات دارو و علائم بالینی آن، بیش از آنکه با غلظت های تام سرمی یا پلاسمائی دارو مرتبط باشد، با شکل آزاد آن ارتباط دارد (۱۷-۱۵)، این عدم توافق موجب بروز مشکلاتی در تنظیم برنامه دارو درمانی بیماران مصروع میشود. بعنوان مثال، در برخی از مواقع، بدلیل بالا بودن میزان اتصال پروتئینی دارو از میزان مورد انتظار و بدنبال آن پائین بودن سطح شکل آزاد دارو، علیرغم وجود سطوح پلاسمائی (سرمی) بالائی از دارو، فرد مصروع هنوز دارای حملات صرع بوده و در عین حال هیچگونه عارضه سمی مربوط به دارو نیز مشاهده نمیشود (۱۸). لذا، امروزه توجهات زیادی به اندازه گیری شکل آزاد دارو در اندازه گیری و ارزیابی غلظت درمانی دارو های ضد صرع میشود. روشهای مختلفی برای اندازه گیری شکل آزاد دارو مانند اولترافیلتراسیون و دیالیز تعادلی وجود دارد که در این میان استفاده از بزاق

یا بیشتر در طی یکماه شده بودند (گروه مقاوم به درمان دارویی). باستثنای یک نفر، تمام افراد این گروه، علاوه بر کاربامازپین، از سایر داروهای ضد صرع نیز استفاده می نمودند. از ۱۶ نفر از گروه غیر مقاوم و ۱۱ نفر از گروه مقاوم، علاوه بر سرم، نمونه های بزاقی نیز تهیه و مقدار کاربامازپین موجود در آنها، اندازه گیری شد.

نمونه

حدود ۰/۵ ml بزاق و سرم از هر کدام از بیماران تحت مطالعه به هنگام صبح، در حال ناشتا و قبل از مصرف دوز صبحگاهی دارو، تهیه و نمونه ها تا قبل از اندازه گیری مقدار کاربامازپین، در C ۲۰- نگهداری شدند. سطح دارو در نمونه های تهیه شده، در ظرف ۱-۲ هفته اندازه گیری شد.

تهیه محلولها

ابتدا محلول ذخیره (stock) از کاربامازپین به غلظت ۱ mg/ml با استفاده از حلال متانول تهیه شد. این محلول، در دمای ۴ درجه سانتیگراد حداقل بمدت یکماه پایدار است (۲۳). سپس، با استفاده از محلول ذخیره تهیه شده، محلولهای حاوی ۰/۲، ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میکروگرم در میلی لیتر از کاربامازپین تهیه گردید. بر روی ۲۰۰ میکرولیتر از هر کدام از این محلولها، ۲۰۰ میکرولیتر استونیتریل حاوی ۲۰ میکروگرم در میلی لیتر فنانستین بعنوان استاندارد داخلی افزوده شد. بدین ترتیب، غلظت نهائی کاربامازپین در محلولها بترتیب برابر با ۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میکروگرم در میلی لیتر، و غلظت فنانستین برابر با ۱۰ میکروگرم در

بدلیل داشتن مزایائی چون سریع بودن، اقتصادی بودن و پذیرش بهتر بیمار مورد توجه و استفاده زیساد محققین قرار گرفته است (۱۷-۱۵ و ۲۱-۱۹). با اینحال، هنوز آنچنان که باید در زمینه های درمانی مورد پذیرش همگانی قرار نگرفته (۲۲) و در برخی از مطالعات، اندازه گیری غلظت بزاقی کاربامازپین نتوانسته است معرف قابل اعتمادی برای شکل آزاد دارو در سرم باشد (۱۹).

با توجه به نارسائی اتکا به دوزهای درمانی تعریف شده، کارآمدی اندازه گیری و ارزیابی غلظت های درمانی داروهای ضد صرع در کنترل موفقیت آمیز حملات صرعی، و تعداد کم مطالعات انجام یافته در مورد اندازه گیری و ارزیابی غلظت های درمانی دارو در صرع مقاوم، در مقاله حاضر، تفاوت غلظتهای بزاقی و سرمی تام کاربامازپین، و کارآمدی برنامه های درمانی مبتنی بر دوز تجویزی دارو، بدون دسترسی به غلظت های سرمی و یا آزاد دارو در کنترل حملات بیماران مبتلا به صرع مقاوم و غیر مقاوم، که در برخی از بیمارستانهای شهر تبریز انجام مییابد، مورد بررسی قرار میگیرد.

مواد و روش کار

افراد

افراد مورد مطالعه عبارت بودند از ۵۴ بیمار مصروع مراجعه کننده به کلینیک تخصصی صرع بیمارستانهای امام خمینی^(۵) و رازی تبریز در سال ۱۳۷۸. از این تعداد، ۳۰ نفر مبتلا به انواع صرعی بودند که به دنبال درمان با داروهای ضد صرع، حملات آنها تحت کنترل قرار گرفته بود (گروه غیر مقاوم به درمان دارویی). بقیه ۲۴ نفر، علیرغم استفاده از آخرین رژیم دارویی تجویز شده، دچار شش حمله و

۱۰ µg/ml از فناسستین انجام یافت. ضمناً به منظور شناسائی تداخلهای احتمالی ناشی از پیک مربوط به محتویات سرم و یا بزاق با پیکهای داروهای مورد مطالعه ۲۰۰ µl از سرم یا بزاق یک فرد سالم با ۲۰۰ µl از استونیتریل مخلوط و بعد از بهم زدن شدید و سانتریفیوژ کردن در ۱۶۰۰۰ دور در دقیقه بمدت ۱۰ دقیقه ۲۰ µl از مایع فوقانی به HPLC تزریق و کروماتوگرام بدست آمده مورد بررسی قرار گرفت.

شرایط HPLC

مطالعات HPLC توسط دستگاه Shimadzu SCL-6A انجام گرفت. ستون مورد استفاده عبارت از یک ستون، Spherisorb, ODS, (25cm x 4.6mm) ۵ µm بود و شناسائی با دتکتور UV و در طول موج ۲۲۰nm صورت پذیرفت. از بافر فسفات ۱٪، pH = ۶: متانول (۵۰:۵۰) (با سرعت جریان شویش برابر با ۱ ml/min) بعنوان فاز متحرک استفاده شد.

آنالیز آماری

داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. مقایسه تفاوت میانگین ها با استفاده از Non-paired Student's t-test صورت پذیرفته است. تفاوتها در صورتیکه $P < 0.05$ باشد معنی دار در نظر گرفته شده است.

نتایج

از آنجائیکه، برخی از بیماران در کنار کاربامازپین فنوباریتال و فنیوتوئین نیز دریافت

میلی لیتر گردید. این محلولها نیز در دمای ۴ درجه سانتیگراد حداقل بمدت یکماه پایدار میباشند (۲۳).

رسم منحنی استاندارد

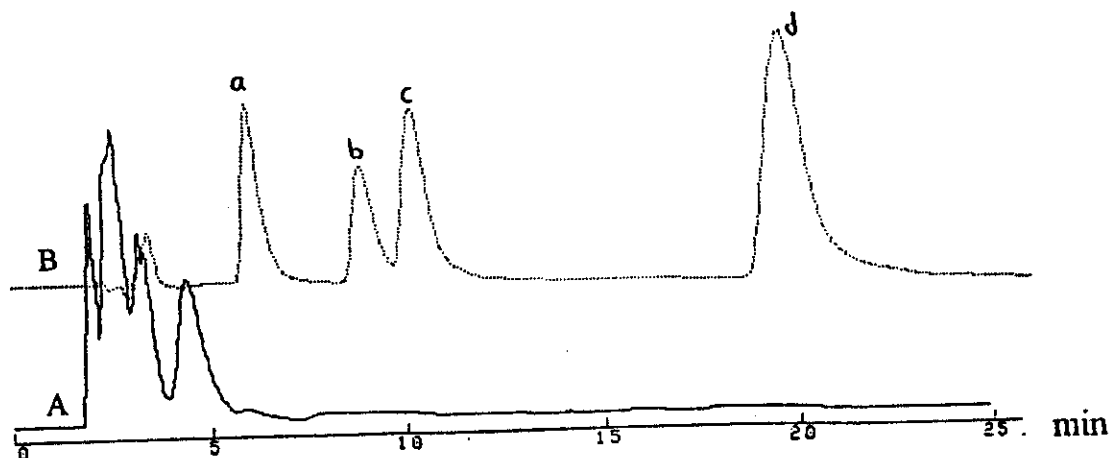
به منظور مشخص نمودن محدوده خطی برای اندازه گیری غلظت دارو، و نیز محاسبه مقادیر مجهول در نمونه های سرم و بزاق بدست آمده ۲۰ µl از هر کدام از نمونه های استاندارد تهیه شده به سیستم کروماتوگرافی تزریق و ارتفاع پیک ترکیبات، اندازه گیری شد. سپس منحنی استاندارد مربوط به کاربامازپین با رسم منحنی ارقام مربوط به غلظت های موجود در برابر ارتفاع پیکهای بدست آمده تهیه شد.

طرز آماده سازی نمونه های سرم و بزاق برای اندازه گیری سطح داروها

بر روی ۲۰ µl از نمونه های سرم بدست آمده ۲۰۰ µl از استونیتریل حاوی ۲۰ µl/ml فناسستین افزوده شد و نمونه ها بعد از بهم زدن شدید در ۱۶۰۰۰ دور در دقیقه بمدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس ۲۰ µl از مایع فوقانی به دستگاه HPLC تزریق و پیک کاربامازپین جهت اندازه گیری غلظت آنها مورد بررسی قرار گرفت. شناسائی ترکیب از طریق تزریق نمونه و مقایسه زمان بازدارندگی (R_t) پیک بدست آمده با پیکهای حاصل از تزریق نمونه استاندارد کاربامازپین صورت پذیرفت.

اندازه گیری غلظت دارو از طریق اندازه گیری غلظت دارو از طریق اندازه گیری ارتفاع پیک مربوط به ترکیب و مقایسه آن با پیک های مربوط به تزریق نمونه استاندارد حاوی ۱۰ µg/ml از کاربامازپین و

دو دقیقه فراهم آمد. زمان بازداری برای این ترکیبات، بترتیب ۶/۴، ۹/۵، ۱۱/۰ و ۱۹/۳ دقیقه بود (شکل ۱). ضمناً در شکل ۱، کروماتوگرام مربوط به تزریق بزاق بدون دارو نیز نمایش داده شده است که نشاندهنده عدم وجود تداخل بین پیک کاربامازپین با پیکهای محتویات بزاق است.



شکل ۱ - کروماتوگرامهای مربوط به بزاق بدون دارو (A) و جداسازی فنوباریتال (a)، فناسین (b)، فنیوتین (c) و کاربامازپین (d) (B)

ارتباط بین غلظت و ارتفاع پیک کاربامازپین در محدوده ۴۰-۰/۱ $\mu\text{g/ml}$ خطی ($r = 0/999$) بود و بدین

ترتیب میتوان با اطمینان، اقدام به اندازه گیری سطوح سرمی و یا بزاقی کاربامازپین در این مطالعه نمود. میزان سطوح سرمی کاربامازپین در کل بیماران مصروع مقاوم و غیر مقاوم به درمان دارویی و میانگین دوز دریافتی، در جدول ۱ آمده است. از ۳۰ نفر بیمار مصروع غیر مقاوم به درمان، ۱۲ نفر بصورت تک دارو درمانی با کاربامازپین تحت درمان قرار گرفته بودند، در حالیکه در ۱۸ نفر دیگر، در کنار کاربامازپین از دیگر داروهای ضد صرع (مانند فنوباریتال و فنیوتین) نیز استفاده میشد. میانگین دوز دریافتی در این دو زیر گروه از بیماران غیر مقاوم، بترتیب برابر با

۲۵۲/۷ \pm ۵۲۵/۰ و ۱۶۸/۰ \pm ۵۶۶/۷ میلی گرم در روز بود. مقادیر بدست آمده برای سطح سرمی کاربامازپین در این دو زیر گروه بترتیب برابر با ۲/۳ \pm ۶/۷ و ۱/۶ \pm ۵/۰ میکروگرم در میلی لیتر بود. اگرچه تفاوت بین دوز دریافتی در این دو دسته از بیماران معنی دار نبود ($p > 0/3$)، با اینحال، بیمارانی که در کنار کاربامازپین از دیگر داروهای ضد صرع استفاده می نمودند، علیرغم داشتن میانگین دوز دریافتی ۵۶۶/۷ میلی گرم در روز (در مقایسه با ۵۲۵/۰ میلی گرم در روز)، بطور معنی دار ($p < 0/02$)، دارای سطح سرمی پائین تری از کاربامازپین بودند. این امر احتمالاً می تواند

فنونباریتال) بر روی متابولیسیم کاربامازپین باشد (۱).

در بسطوح سرم یا بزاقی این دو گروه از بیماران نشان نداد ($p > 0/05$).

جدول ۲- مقایسه سطوح تام سرمی و بزاقی کاربامازپین در بیماران مبتلا به صرع غیر مقاوم و مقاوم به درمان دارویی

بزازق ($\mu\text{g/ml}$)	سرم ($\mu\text{g/ml}$)	r^*
$23 \pm 0/43$ ۱	$5/97 \pm 1/58$	گروه غیر مقاوم به درمان دارویی ($n = 16$)
$23 \pm 0/43$ ۱/	$5/02 \pm 1/99$	گروه مقاوم به درمان دارویی ($n = 11$)
$26 \pm 0/41$ ۱/	$5/39 \pm 1/85$	کل افراد ($n = 27$)

* ضریب همبستگی بین غلظت های تام سرمی و بزاقی کاربامازپین

نسبت سطح تام سرمی دارو به سطح بزاقی آن در بیماران مصروع غیر مقاوم و مقاوم به درمان بترتیب برابر با $4/2$ و $4/1$ بدست آمد که همسو و قابل مقایسه با مقادیر منتشر شده در سایر گزارشات است (۱، ۲۴). با وجود اینکه هیچگونه عملیات اضافی بر روی بزاق، به غیر از سانتریفیوژ نمودن آن، انجام نیافته بود، ارتباط بین سطوح سرمی و بزاقی کاربامازپین در هر دو گروه، ≥ 80 بدست آمد (جدول ۲). این مقدار بهتر از برخی مطالعات (۲۵) است اما در مقایسه با بیشتر بررسی ها (۲۲، ۲۶، ۲۷)، مقدار کمتری است.

بحث

مطالعات زیادی نشان داده اند که در مورد داروهای ضد صرع، از آنجائیکه بکارگیری دوز درمانی معینی از دارو و یا ارزیابی بالینی بیمار به تنهایی برای مداوای بیماران مصروع، همچنانکه در مورد بسیاری از داروها بکار گرفته میشود، نمیتواند مؤثر باشد، استفاده از TDM میتواند نقش مهمی را ایفا نماید (۷-۲۲). دامنه تغییرات فردی

جدول ۱- سطح سرمی و میانگین دوز دریافتی از کاربامازپین در بیماران مبتلا به صرع غیر مقاوم و مقاوم به درمان دارویی

Pvalue	گروه مقاوم به درمان دارویی ($n = 24$)	گروه غیر مقاوم به درمان دارویی ($n = 30$)	سرم ($\mu\text{g/ml}$)
0/10	$5/1 \pm 2/3$	$5/7 \pm 2/2$	دوز (mg/day)
0/002	$\pm 236/2$ ۲۲۵/۱	$536/7 \pm 218/9$	

از طرف دیگر، بیماران مقاوم به درمان، با وجود دریافت دوز بالاتری از کاربامازپین ($p < 0/05$)، دارای سطح سرمی مشابه با افراد غیر مقاوم به درمان ($p > 0/05$) بودند. بااستثنای یک نفر، تمام افراد مبتلا به صرع مقاوم، علاوه بر کاربامازپین، از سایر داروهای ضد صرع نیز استفاده می نمودند. با اینحال، سطح سرمی دارو در افراد مصروع مقاوم به درمان و بیماران غیر مقاومی که تحت درمان چند دارویی قرار گرفته بودند، بسیار نزدیک به همدیگر بدست آمد ($5/1$ میکروگرم در میلی لیتر در برابر $5/0$ میکروگرم در میلی لیتر)، اما دوز دریافتی در گروه اول بطور معنی دار بیشتر از گروه دوم بود ($p < 0/05$).

بررسی سطوح آزاد دارو (سطح بزاقی) در کنار سطوح تام دارو در افراد مصروع غیر مقاوم و مقاوم به درمان در جدول ۲ نشان داده شده است. مقایسه آماری داده ها هیچ تفاوت معنی داری را

کاربامازپین (۱) میباشد و براحتی میتوان دوز دارو را به میزان زیادی افزایش داد و به احتمال فراوان، موفق به کنترل حملات صرعی حادقل در برخی از بیماران- شد. از اینرو، بسیار محتمل است که حملات تعدادی از بیمارانی که بعنوان افراد مبتلا به صرع مقاوم در نظر گرفته میشوند، قابل کنترل باشد و لازم است برنامه درمانی آنان مورد تجدید نظر قرار گیرد. همچنانکه مطالعه برنامه داروئی ۱۰۹ فرد مبتلا به صرع مقاوم قبل و بعد از اندازه گیری غلظت های سرمی داروها توسط McKee و همکاران نشان داد که برنامه داروئی بیش از ۴۲٪ از بیماران، نیاز به تجدید نظر دارد (۱۱). در بررسی حاضر، سطح سرمی کاربامازپین بیماران مقاوم علیه صرع دریافت دوز بالاتری از دارو، تفاوت معنی داری با سطح سرمی دارو در بیماران غیر مقاومی که در کنار کاربامازپین از سایر داروهای ضد صرع استفاده مینمودند، نداشت. بنابراین، پائین بودن سطح سرمی دارو علیه صرع دریافت دوز بیشتر، در افراد مبتلا به صرع مقاوم، بیش از آنکه ناشی از اثر تحریکی سایر داروها بر روی متابولیسم کاربامازپین باشد، میتواند حاکی از متفاوت بودن خصوصیات فارماکوسینتیکی کاربامازپین در این گروه از بیماران باشد. از آنجائیکه در دو گروه از بیماران، تفاوت معنی داری در سطوح بزاقی (شکل آزاد) دارو وجود نداشت (جدول ۲)، تغییرات خصوصیات فارماکوسینتیکی کاربامازپین در افراد مقاوم، مربوط به اتصال پروتئینی دارو نبوده و عمدتاً ناشی از تفاوت عواملی چون متابولیسم دارو در بیماران مقاوم و غیر مقاوم باشد.

اگرچه بین سطوح بزاقی و سرمی دارو، در این مطالعه، در مقایسه با برخی مطالعات (۲۵) ارتباط بهتری بدست آمد، در مقایسه با برخی دیگر از بررسیها (۲۲، ۲۶، ۲۷)، ارتباط ضعیفتری حاصل شد. این وابستگی نسبتاً پائین

در سطوح پلاسمائی (یا سرمی) داروهای ضد صرع آنچنان زیاد است که استفاده از یک دوز معینی از دارو، در افراد مختلف منتهی به سطوح پلاسمائی (یا سرمی) متفاوت و حتی گاه پائین تر از سطوح درمانی تعریف شده از دارو، میگردد (۵). شواهد متعددی وجود دارد که نشان دهنده وجود نوسانات بسیار زیاد در غلظت سرمی کاربامازپین در بیماران مبتلا به صرع است (۷-۵). این موضوع میتواند یکی از دلایل عدم موفقیت برنامه درمانی بکار گرفته شده در بیماران مبتلا به صرع باشد. گاه در چنین مواقعی که برنامه درمانی بکار گرفته شده منتهی به کنترل حملات صرع نمی شود، اقدام به حذف داروی مورد استفاده و یا افزودن داروهای دیگر به برنامه قبلی میشود، در حالیکه با ارزیابی صحیح غلظت درمانی دارو، در موارد زیادی میتوان با استفاده از یک دوز موفق به کنترل حملات صرع و یا بهبود وضعیت بیمار شد. در مطالعه ای که Callaghan و همکاران انجام دادند موفق شدند از طریق تنظیم دقیق دوز دارو با استفاده از TDM و جایگزین نمودن کاربامازپین بجای چند داروی ضد صرع، حملات صرعی را در برخی از بیماران کنترل نمایند (۵). اما متأسفانه، در اغلب بخشهای درمانی کشور، ارائه برنامه داروئی بیماران مصروع، مبتنی بر دوزهای داروئی تعریف شده و ارزیابی بالینی بیمار توسط پزشک بوده و از اندازه گیری و ارزیابی غلظت درمانی دارو ها، در درمان صرع استفاده بعمل نمی آید.

در بررسی حاضر، اندازه گیری سطوح تام سرمی کاربامازپین در بیماران مبتلا به صرع مقاوم نشان داد که این مقادیر حتی در انتهای محدوده درمانی

تنهائی نمی توانند روشهای موثری در درمان صرع، بویژه صرع مقاوم باشند، و راه اندازی مراکز اندازه گیری و ارزیابی غلظت درمانی داروهای ضد صرع، ضروری بنظر میرسد. ضمناً، در بررسی حاضر، شواهدی دال بر امکان متفاوت بودن برخی خصوصیات فارماکوسینتیکی کاربامازپین در بیماران مبتلا به صرع مقاوم در مقایسه با افراد مصروع غیر مقاوم بدست آمد که نیازمند بررسیهای بیشتری است.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، که اعتبار انجام این تحقیق را فراهم آورد، کمال تشکر را داریم.

References:

- 1- Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics, Lea & Febiger (UK) Ltd., Forth Edition, 1991, 353-359.
- 2- Eadie MJ. The role of therapeutic drug monitoring in improving the cost effectiveness of anticonvulsant therapy, Clinical. Pharmacokinetics, 1995, 29: 29-35.
- 3- Reid LD., Horn JR., McKenna DA. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis, Therapeutic Drug Monitoring 1990, 12: 72-78.
- 4- Bates DW., Soldin SJ., Rainey PM., Micelli JN. Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring, Clinical Chemistry, 1998, 44: 401-407.

مشاهده شده در این مطالعه، میتواند ناشی از روش تهیه بزاق باشد. از آنجائیکه در بررسی حاضر، بزاق در حالت ناشتا و بدون هر گونه اقدام اضافی دیگر تهیه گردید، دارای حجم کم و ویسکوزیته زیاد بود، در حالیکه در سایر مطالعات معمولاً با استفاده از روشهای مختلفی چون بکارگیری مواد تحریک کننده ترشح بزاق، پنبه یا فیلترهای مخصوص، نمونه های بزاقی صاف و با حجم بالا تهیه و مورد مطالعه قرار گرفته بودند (۲۶، ۲۷).

بعنوان نتیجه گیری نهائی، ارائه برنامه های داروئی مبتنی بر دوز تعریف شده و ارزیابی بالینی، که در اغلب بیمارستانهای کشور صورت میپذیرد، به

- 5- Callaghan N., O'Callaghan M., Duggan B., Feely M. Carbamazepine as a single drug in the treatment of epilepsy, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1978, 41: 907-912.
- 6- Winter ME., Tozer TN. Phenytoin, In: Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring, Eds.; WE Evans, JJ Schentag and WJL Jusko, 1986, 493-539.
- 7- Morselli PL., Monaco F., Germa M. Bioavailability of two different carbamazepine preparations in course of chronic administration to epileptic patients, Epilepsia, 1975, 16: 753-769.
- 8- Pan SQ., Hu ZX., Cai HS. A study on phenytoin pharmacokinetics in 15 patients with refractory epilepsy, Chung Hua Nei Ko Tsa Chih, 1992, 31: 290-292.

- 9- Mosewich RK., So EL. A clinical approach to the classification of seizures and epileptic syndromes, *Mayo Clinic Proceedings*, 1996, 71: 405-414.
- 10- Murray MI., Halpern MT., Leppik IE. Cost of refractory epilepsy in adults in the USA, *Epilepsy Research*, 1996, 23: 139-148.
- 11- McKee PJ., Percy-Robb I., Brodie MJ. Therapeutic drug monitoring improves seizure control and reduces anticonvulsant side effects in patients with refractory epilepsy, *Seizure*, 1992, 1: 275-279.
- 12- Karande SC., Dalvi SS., Kshirsagar NA. Shortcomings in the pharmacotherapy of epileptic children in Bombay, *Indian Journal of Tropical Pediatrics*, 1995, 41: 247-249.
- 13- Levy RH., Moreland TA. Rationale for monitoring free drug levels, *Clinical Pharmacokinetics*, 1984, 9 (Suppl. 1): 1-9.
- 14- Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs: clinical usefulness and case studies, *Clinical Pharmacokinetics*, 1984, 9(Suppl. 1): 71-78.
- 15- Kilpatrick CJ., Wanwimolruk S., Wing LMH. Plasma concentrations of unbound phenytoin in the treatment of epilepsy, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1984, 17: 539-546.
- 16- Gorodischer R., Burtin P., Verjee Z., Koren G. Is saliva suitable for therapeutic monitoring of anticonvulsants in children: an evaluation in the routine clinical setting, *Therapeutic Drug Monitoring*, 1997, 19: 637-642.
- 17- Riva R., Albani F., Ambrosetto G., et al., Diurnal fluctuations in free and total plasma concentrations of carbamazepine at steady state and correlation with intermittent side effects in epileptic patients, *Clinical Pharmacokinetics*, 1984, 9 (Suppl. 1): 93-94.
- 18- Dichter M.A., The epilepsies and anticonvulsive disorders, In: *Harrison's principals of internal medicine*, Isselbacher, KJ. et al., Eds.; McGraw-Hill, Inc., New York, 13th Edition, 1994, 2223-2233.
- 19- Gutierrez S., Vazquez M., Amódio A., et al., Phenobarbital pharmacokinetics in infants using saliva as a biologic fluid, *Journal of Pharmaceutical Technology*, 1994, 10: 250-254.
- 20- Drobitch RK., Svensson CK. Therapeutic drug monitoring in saliva. An update, *Clinical Pharmacokinetics*, 1992, 23: 365-379.
- 21- Herkes GK., Eadie MJ. Possible roles for frequent salivary antiepileptic drug monitoring in the management of epilepsy, *Epilepsy Research*, 1990, 6: 146-154.
- 22- Liu H., Delgada MR. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples: focus on anticonvulsants, *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 36: 453-470.
- 23- Al-Khamis KIM. Determination of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine in human serum: comparison of fluorescence polarization immunoassay with high performance liquid chromatography, *Saudi Pharmaceutical Journal* 1995, 3: 95-103.
- 24- Moffat AC., Jackson JV., Moss MS., Widdop B. Clarke's isolation and identification of drugs, *Pharmaceutical Press*, London, 2nd Edition, 1986.
- 25- Paxton JW. Salivary and serum concentrations, and protein binding of carbamazepine in young epileptic patients, *Methods Find Experimental Clinical Pharmacology*, 1983, 5: 397-401.
- 26- Schramm W., Annesley TM., Siegel GL., Sackellares JC., Smith RH. Measurement of phenytoin and carbamazepine in an ultrafiltrate of saliva, *Therapeutic Drug Monitoring*, 1991, 13: 452-460.
- 27- MacKichan JJ., Duffner PK., Cohen ME. Salivary concentrations and protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patients, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1981, 12: 31-37.