

## رفتار فارماکوکینتیکی فنی توئین متعاقب افزایش فشار مثبت انتهای بازدمی در بیماران با آسیب مغزی و دچار آسیب حاد ریوی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

دکتر اتابک نجفی (استادیار)\*، دکتر محمدرضا صمدانی (دستیار)\*، دکتر مجتبی مجتهدزاده (دانشیار)\*\*، دکتر محمدرضا خاجوی (استادیار)\*، دکتر بهزاد افنخار (استادیار)\*\*، دکتر محمدرضا روئینی (استادیار)\*\*\*، دکتر الهام حدیدی (دستیار)\*\*\*\*

\* گروه بیهوشی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* فوق تخصص فارماکوتراپی مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* گروه جراحی مغز و اعصاب، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\* فارماکوسیتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\*\* فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** تاکنون بررسی اثرات فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) بر روی حذف کبدی فنی توئین با خصوصیت استخراج کبدی پایین در متون انجام شده قبلی در جایی درج نگردیده و بیان نشده است. در این تحقیق اثرات فشار مثبت انتهای بازدمی روی پارامترهای فارماکوکینتیکی فنی توئین در بیماران مربوطه مورد بررسی قرار گرفته است.

**مواد و روش‌ها:** این تحقیق به صورت کارآزمایی اثرات فشار مثبت انتهای بازدمی روی پارامترهای فارماکوکینتیکی فنی توئین در هفت بیمار

با آسیب حاد مغزی (۴ زن و ۳ مرد) بالاتر از ۱۸ سال،  $GCS < 8$ ، اینتوبه و دچار آسیب حاد ریوی ( $\frac{Pao_2}{Fio_2} < 300$ ) که مبتلا به نارسایی کلیوی یا

کبدی یا قلبی نبوده، همچنین سابقه دریافت فنی توئین و یا داروهای مؤثر در متابولیسم و کلیرانس فنی توئین را نداشتند انجام گردید. در این مطالعه بیمارانی که متعاقب آسیب حاد مغزی کاندید دریافت فنی توئین جهت پروپولاکسی از تشنج با دوز سرشار  $15\text{mg/kg}$  و دوز نگهدارنده  $5\text{mg/kg}$  شده و همچنین در طول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دچار آسیبی حاد ریوی (Acute Lung Injury) گشته‌اند، ابتدا تحت تهویه مکانیکی با ونتیلاتور Evita2 و فشار مثبت انتهای بازدمی با مقادیر بین صفر تا پنج سانتیمتر آب ( $0 \leq PEEP \leq 5$ ) و سپس در صورت نیاز تحت تهویه مکانیکی با فشار مثبت انتهای بازدمی بالاتر از ۵ و پایین‌تر از ۱۰ سانتیمتر آب  $5 \leq PEEP \leq 10$  قرار گرفتند. میانگین فشار متوسط شریانی ثبت شده در هر سه ساعت بیماران قبل و بعد از افزایش PEEP (Positive End Expiratory Pressure)، همچنین متغیرهای فیزیولوژیکی نظیر پروفایل همودینامیکی و علائم حیاتی و بیوشیمیایی، شاخص‌های تهویه و اکسیژناسیون و در نهایت APACHE II و GCS بیماران در زمان نمونه‌گیری ثبت شده، درج گردید.

**یافته‌ها:** با فرض  $Vd = 0.6\text{L/kg}$  و  $K_{111} = 4\text{mg/L}$  میانگین و انحراف معیار  $Mwan(\pm SD)$  مقادیر شاخص‌ها و پارامترهای فارماکوکینتیکی فنی توئین قبل از افزایش PEEP و بعد از آن یک بار در حضور افزایش و بار دیگر در حضور کاهش فشار متوسط شریانی (MAP) و نیز میانگین و انحراف معیار فشار متوسط شریانی قبل و بعد از افزایش PEEP محاسبه گردید.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** یافته‌ها نشان داد که گرچه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین تغییرات MAP و پارامترهای فارماکوکینتیکی متعاقب افزایش PEEP مشاهده نشده است ولی از لحاظ بالینی و کلینیکی PEEP در بعضی موارد سبب افزایش و در بعضی موارد سبب کاهش MAP گردید که به نوبه خود افزایش MAP مسبب افزایش در  $V_{max}$  و کاهش  $C_{Trough}$  گردید که عکس آن نیز صادق است و از لحاظ بالینی اهمیت داشته و شایسته توجه می‌باشد.

## مقدمه

ضایعات ساختمانی مغز از قبیل ترومای به سر پس از اختلالات متابولیکی و مسمومیت‌ها و سندرم قطع دارویی شایعترین علل بروز تشنج در بیماران بستری در ICU<sup>۱</sup> محسوب می‌شوند، که این تشنجات معمولاً راجعه بوده و تکرار آن می‌تواند عوارض جبران‌ناپذیری به دنبال داشته باشد (۱). تشنجات متعاقب ترومای به سر براساس زمان بروز می‌تواند به صورت زودرس (با ریسک ۴ تا ۵٪) (۲،۱) در طول یک هفته اول متعاقب تروما و یا به شکل تأخیری پس از گذشت یک هفته از وقوع آسیب بروز کند (۲،۱). تشنجات زودرس ریسک فاکتوری برای بروز تشنجات تأخیری در آینده می‌باشد (۴) و می‌تواند در ۲۰٪ موارد به صورت Status Epilepticus بروز کرده که به واسطه افزایش فشار داخل مغزی و تشدید هیپوکسی در مناطق آسیب دیده باعث صدمات مضاعف مغزی و عصبی می‌شود (۲). از طرف دیگر این تشنجات زودرس سبب بروز عوارض سیستمیکی نظیر اسیدوز، رابدومیولیز، افزایش درجه حرارت، از دست دادن رفلکسهای حفاظتی راه‌های هوایی و در نتیجه افزایش خطر آسپیراسیون و ... می‌شود (۲،۱) که با توجه به فقدان تست غربالگری مناسب و دقیق که بتواند بروز قطعی تشنجات زودرس را در بیماران High risk به دنبال تروما پیش‌بینی کند (۳)، و نیز براساس تأیید و تأکید مطالعات مختلف و توصیه دستورالعمل‌های گوناگون درباره پیشگیری (۵،۴)، ضرورت انجام پروفیلاکسی دارویی احساس می‌شود (۲،۱). در این راستا فنی تونین با دوز ۷۵۰-۵۰۰ mg/day به عنوان داروی انتخابی و مؤثر در پروفیلاکسی و درمان تشنجات زودرس مطرح شده است (۲). پروفیلاکسی از تشنجات زودرس به دنبال تروما تنها در یک هفته اول و با سنجیدن مضار و فواید آن در بیماران با ریسک بالا صورت می‌گیرد (۴،۱).

از طرفی بحران نارسایی حاد تنفسی (ARDS)<sup>۲</sup> منطبق با مطالعه Fulton, Jones (۶) در ۲۲٪ بیماران ترومای به سر به

همراه آسیب‌های وارد بر قفسه صدی و در ۱۵٪ موارد بدون آن گزارش شده است. نیز کاهش سطح هوشیاری و احتمال سندرم آسپیراسیون اسیدو صدمات ریوی حاصله و انفوزیون فرآورده‌های خونی از دیگر علل بروز نارسایی حاد تنفسی (ALI)<sup>۳</sup> متعاقب ترومای به سر بوده و همه این موارد ضرورت برخوردار نمودن بیمار از تهویه مکانیکی و PEEP<sup>۴</sup> را می‌طلبد (۸و۷) که این مداخله خود عاملی در جهت کاهش گرادیان فشاری لازم جهت بازگشت وریدی، کاهش زمان پر شدن دهلیز راست، کاهش بازده قلبی، کاهش فشار متوسط شریانی (۹) کاهش برون ده ادراری، کاهش استخراج کلیوی سدیم و افزایش هورمون ضد ادراری (۱۱و۱۰) و اثرات بسیار پیچیده فیزیولوژیکی روی سیستم محوری ریوی کبدی و کلیوی می‌باشد (۹) که به نوبه خود جریان خون ارگان‌هایی نظیر کلیه و کبد را متأثر کرده و می‌تواند تغییراتی در عملکرد متابولیکی و حذفی این اعضا به دنبال داشته باشد (۱۲و۱۳) حال با عنایت به وضعیت افزایش متابولیسم کبدی وابسته به استرس (۱۴). افزایش در کلیترانس دارویی بواسطه حالات هیپرکاتابولیک و هیپرمتابولیک بیماران پس از تروما (۱۵،۱۶)، توانایی در میزان کاستن از کاهش برون ده قلبی توسط تجویز مایعات در موارد PEEP Low و عدم این توانایی در موارد PEEP Hight (۱۷)، کاهش اثرات مخرب همودینامیکی ناشی از PEEP بواسطه بواسطه تجویز اینوتروپ و مایعات (۱۸)، ثابت نگه داشتن میزان برونده قلبی متعاقب PEEP توسط اقدامات دارویی (۱۹) و نیز با توجه به جمیع موارد بالا و شرایط خاص و بحرانی این بیماران و ضرورت حفظ تعادل آب و الکترولیتی و همودینامیکی در این بیماران و همچنین وجود بیماری‌ها و اختلالات همراه و به طبع ضرورت اقدامات حمایتی دارویی و درمانی و غیردارویی متعدد که همگی باعث تغییرات مضاعف در کینتیک و سرنوشت فنی تونین می‌شوند، و در نظر گرفتن این مهم که مسئله فوق پیش از این مورد مطالعه واقع نشده است، انجام این تحقیق را راستای رفتار فارماکوکینتیک فنی تونین متعاقب افزایش PEEP در کنار تغییرات همودینامیکی مشاهده شده متعاقب آن جهت حفظ و

<sup>۳</sup>-ALI=Acute Lung Injury

<sup>۴</sup>-PEEP=Positive End Expiratory Pressure

<sup>۱</sup>-ICU=Intensive Care Unit

<sup>۲</sup>-ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome

ویژه مرکز آموزشی درمانی مذکور در شرایط و زمان انجام مطالعه بوده است. معیارهای ورود به مطالعه شامل:

$GCS < 8$ ,  $CVP < 13 \text{ mmHg}$ ,  $Alb > 3/4 \text{ gr/dl}$

بدون شواهدی از نارسایی قلبی و  $\frac{Pao_2}{Fio_2} < 300$  در نظر

گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه نارسایی

کلیوی یا  $Scr > 2 \text{ mg/dl}$  یا نارسایی کبدی یا

$Total Bil > 3 \text{ mg/dl}$  و یا  $Alt > 120 \mu\text{g/l}$  و بلوک قلبی

درجه ۲ و ۳ و یا افت فشارخون  $MAP < 70 \text{ mmHg}$ <sup>۴</sup> و یا

برادی کاردی  $HR < 50 \text{ beat/min}$ ، سابقه مصرف فنی توئین و

مصرف داروهای مؤثر در راستای کاهش یا افزایش متابولیسم و

کلیرانس فنی توئین بوده است. جهت بررسی و برآورد

شاخص‌ها و پارامترهای فارماکوکینتیکی فنی توئین از قبیل

$Cl_{drug}$ <sup>۵</sup>،  $V_{max}$ <sup>۶</sup>،  $C_{trough}$ <sup>۷</sup> و  $C_{average}$ <sup>۸</sup> در حضور

تغییرات همودینامیکی نظیر فشار متوسط شریانی ناشی از

تغییرات PEEP، این پارامترها قبل و بعد از افزایش PEEP

مچاسبه و مورد ارزیابی واقع شدند. لذا بیماران پس از دریافت

انفوزیون وریدی یک دوز سرشار فنی توئین به میزان  $15 \text{ mg/kg}$

۱۵ سی‌سی نرمال سالین در عرض نیم ساعت توسط ست

میکروانفوزیون به میزان  $7 \text{ mg/kg/d}$  در سه دوز مستقیم و

موازی در روز قرار گرفتند. هر دوز نگهدارنده فنی توئین با

$100 \text{ cc}$  نرمال سالین رقیق شده و در عرض سه الی چهار دقیقه

به صورت وریدی با حداکثر سرعت  $50 \text{ mg/min}$  تزریق

گردید. نخستین دوز نگهدارنده فنی توئین بلافاصله بعد از اتمام

انفوزیون نیم ساعته دوز سرشار تجویز گردید. فنی توئین

مصرفی، فنی توئین سدیم، تولید داروپخش ( $50 \text{ mg/ml}$ ) بوده

است. ضمناً کلیه بیماران تحت تهویه مکانیکی با ونتیلاتور نوع

Evita2 (ساخت کمپانی Drager آلمان) قرار می‌گیرند.

در صورت نیاز فشار مثبت انتهای بازدمی بین صفر تا پنج

سانتیمتر آب و حداکثر پنج سانتیمتر آب ( $0 \leq PEEP \leq 5$ )

نگهداری غلظت دارویی در محدوده باریک درمانی سبب گردیده است.

## مواد و روشها

در این تحقیق انجام شده به صورت یک مطالعه

فارماکوکینتیکی و کارآزمایی بالینی آینده‌نگر مشاهده‌ای جهت

بررسی اثرات فشار مثبت انتهای بازدمی و تغییرات

همودینامیکی مشاهده شده به دنبال آن بر سرنوشت کینتیکی

فنی توئین، ۷ بیمار (۴ زن و ۳ مرد) دارای ترومای به سر و

$GCS < 8$ <sup>۱</sup> بستری ICU عمومی مرکز آموزشی درمانی سینا

وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی در مانی

تهران که جهت پروفیلاکسی و کنترل تشنجات زودرس بعد از

ترومای به سر کاندید دریافت فنی توئین شده، در طول مدت

بستری دچار ALI/ARDS [که به صورت کرایتریاهایی که

قبلاً توسط Ashbaugh (۲۰) گزارش شده و کنفرانس اجماع

آمریکایی-اروپایی نیز آنها را تأیید کرده است شامل (۱)- شروع

حاد نارسایی تنفسی ۲- کدورت‌های دوطرفه قفسه سینه البته در

بعضی موارد ARDS یک طرفه بروز می‌کند و یا با پلورال

افیوژن دیده می‌شود و ۳- ادم ریوی به دلایل غیرقلبی ۴- قرار

دادن نسبت  $\frac{Pao_2}{Fio_2} < 300$ <sup>۲</sup> در گروه ALI و قرار دادن

نسبت  $\frac{Pao_2}{Fio_2} < 200$  در گروه ARDS] شده و به ناچار

کاندیدای استفاده از PEEP شدند، وارد گشتند. در خصوص

انجام مطالعه فوق، دستورالعمل معاهده سال ۱۹۶۵ هلسینکی

در خصیصه مطالعات بالینی روی انسان بی‌کم و کاست عیناً

تمام و کامل اجابت شده و بیماران پذیرش شده در ICU با

توجه به تشخیص پزشک معالج تحت درمان قرار گرفته و هیچ

مداخله‌ای در روند تجویز دارو انجام نشده و رژیم درمانی

انتخاب شده از درمان‌های متداول و متعارف بخش مراقبت‌های

<sup>۴</sup> -MAP=Mean arterial pressure

<sup>۵</sup> -  $V_{max}$  =Phenytoin maximum metabolic capacity

<sup>۶</sup> -  $Cl_{drug}$  =Clearance of drug

<sup>۷</sup> -  $C_{trough}$  =Minimal concentration of drug

<sup>۸</sup> -  $C_{average}$  =Average concentration

<sup>۱</sup> -GCS=Glasgow Coma Scale

<sup>۲</sup> -  $Fio_2$  =Fraction of inspired oxygen

<sup>۳</sup>  $Pao_2$  =Pressure of arterial oxygen

سانتریفوژ بلافاصله پس از نمونه‌گیری (حدود سه دقیقه پس از نمونه‌گیری) برای ۱۵ دقیقه تمام با دور ۳۰۰۰rpm/min جهت جمع‌آوری پلاسما سانتریفوژ گشتند. سپس تا زمان سنجش غلظت سرمی نمونه‌ها در فریزر با دمای منهای ۳۰ درجه سانتی‌گراد فریز شدند. آنالیز نمونه‌های سرمی حاوی فنی توئین به کمک روش HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) (مربوط به کمپانی WATER). شامل ستون C<sub>18</sub> ۳.۰ سانتیمتری و فاز متحرک بافر فسفات استونیتریل و دتکتور UV انجام گردید. آماده‌سازی نمونه‌های سرمی به کمک رسوب مستقیم نمونه‌ها توسط میزان هم حجم استونیتریل و سانتریفوژ نمونه‌ها انجام شد.

پارامترهای فارماکوکینتیکی C<sub>average</sub>, Cl<sub>drug</sub>, C<sub>trough</sub>, V<sub>max</sub> داروی فنی توئین از طریق روابط زیر محاسبه شده و بین بیماران، قبل و بعد از افزایش PEEP و تغییرات همودینامیکی همراه مقایسه شدند.

$$V_{max} = \frac{(C_{SS\text{avg}} + k_m) (S \times F \times \text{Dose} / \tau)}{C_{SS\text{avg}}}$$

$$C_{SS\text{avg}} = C_{SS\text{Trough}} + \left( \frac{S \times F \times \text{Dose}}{\tau \cdot V_d} \right)$$

با فرض V<sub>d</sub> = ۰.۶ L/kg

$$Cl = \frac{V_{max}}{k_m + C_{SS\text{avg}}} \quad k_m = 4 \text{ mg/L}$$

غلظت‌های سرمی به دست آمده و سایر داده‌های دموگرافیک و پارامترهای فارماکوکینتیکی بیماران توسط نرم‌افزار SPSS (۱۱/۵) پردازش شده و کلیه نتایج به صورت MD(±SD) نشان داده شده و تفاوت‌های آماری بین داده‌ها با استفاده از آزمون T test برآورده شده و P<sub>value</sub> < ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

قرار داده شد. سپس در صورتیکه این بیماران در این زمان دچار بروز نارسایی حاد ریوی و مختل شدن گازهای خونی شریانی  $\frac{Pao_2}{Fio_2} < 200$  گشتند و لذا نیازمند دریافت تهویه مکانیکی و فشار مثبت انتهای بازدمی بالاتر از ۵ سانتیمتر آب (۵ < PEEP ≤ ۱۰) شدند، فشار مثبت انتهای بازدمی برحسب پاسخ بالینی و پاراکلینیکی بیمار حداکثر تا میزان ۱۰cmH<sub>2</sub>O به دلیل عدم وجود مانیتورینگ فشار داخل جمجمه ای و قضاوت بر مبنای معیارهای بالینی مثل افت سطح هوشیاری، تنظیم گردید. نمونه‌گیری خون برای نشان دادن غلظت مینیمم (تراف) دارو حداقل پس از سپری شدن ۷۲ ساعت از زمان تجویز اولین دوز نگهدارنده فنی توئین یعنی درست در زمان نیم ساعت قبل از تکرار دوز نگهدارنده دهم و نیز حداقل ۱۲ ساعت بعد از افزایش PEEP یعنی درست در زمان نیم ساعت مانده به تجویز دوز نگهدارنده دوازدهم صورت پذیرفت. نمونه‌گیری‌ها برای سنجش غلظت مینیمم (تراف) دارو و از راه ارتریال لاین شریان رادیال انجام شد. ضمناً شمارش Hct, Hb, Bs, Mg, Bun/Cr, K, Na, Alb, P, Ca و پلاکتی و گلبول‌های سفید بیمار در زمان‌های نمونه‌گیری ثبت گردید. شاخص‌های تهویه و اکسیژناسیون، همودینامیک، APACHE II<sup>۱</sup> (۲۱)، برون‌ده ادراری و GCS در زمانهای نمونه‌گیری ثبت شدند. میانگین فشار متوسط شریانی هر سه ساعت بیمار نیز قبل و بعد از افزایش PEEP برآورده شد، درج شد. از بیماران Portable CXR و Brain CT Scan قبل و بعد از افزایش PEEP گرفته شد و حداکثر تلاش و سعی ممکن جهت همسان سازی بیماران از جهات مختلف با توجه به شرایط و امکانات موجود در بخش مراقبت‌های ویژه صورت پذیرفت. دوز فنی توئین، زمان شروع دارو و پایان مصرف و زمان‌های دقیق نمونه‌گیری به دقت ثبت گشتند. در صورت بروز هرگونه بحران در درجه اول بیماران مربوطه درمان شده و در صورت عدم بهبودی از مطالعه خارج گشته و تحت درمانهای تکمیلی واقع شدند. نمونه خونی (به میزان ۵ml) به دست آمده در لوله‌های هپارینه هم‌اندازه و هم حجم جمع‌آوری شده و در درجه حرارت اتاق توسط دستگاه

<sup>2</sup> -HPLC(High Pressure Liquid Chromatography)= کروماتوگرافی مایع با جذب بالا (لازم به ذکر است که این روش به عنوان بهترین ابزار سنجش غلظت پلاسمایدارو می‌باشد).

<sup>3</sup>-Phenyton plasma concentration at which the rate of metabolism is occurring at the half of the maximum rate.

<sup>1</sup> -APACH II=Acute physiology & chronic health evaluation Score II

## یافته ها

کاهش MAP و افزایش  $C_{Trough}$  ( $P = 0.023$ )،  $C_{avg}$  ( $P = 0.023$ ) جدول شماره (۴).  
 ۴- وجود ارتباطات همراستا به صورت افزایش MAP و افزایش  $V_{max}$  ( $P = 0.025$ )،  $Cl_{drug}$  ( $P = 0.025$ ) و نیز کاهش MAP و کاهش  $V_{max}$  ( $P = 0.041$ )،  $Cl_{drug}$  ( $P = 0.040$ ) (جدول شماره ۴).  
 ۵- پارامترهای کلینیکی و پاراکلینیکی در جدول شماره (۲) و پارامترهای فارماکوکینتیکی بیماران در جدول شماره (۴) درج شده است.

جدول شماره ۱- خصوصیات دموگرافیک بیماران تحت مطالعه

میانگین	انحراف معیار	ماکزیمم	مینیمم
۴۵/۲۹	۲۱/۳۳	۷۹	۲۴
۱۶۷/۴۳	۴/۹۲	۱۷۵	۱۶۰
۶۴/۲۹	۴/۴۹	۷۰	۵۵
۶۳/۴۶	۶/۶۲	۷۳	۵۴
سن (سال)	قد (سانتی متر)	وزن (کیلوگرم)	وزن ایده آل (کیلوگرم)

جدول شماره ۲- خصوصیات بالینی و پاراکلینیکی بیماران تحت مطالعه

پارامتر	قبل از افزایش	بعد از افزایش	پارامتر	قبل از افزایش	بعد از افزایش
	PEEP Mean±SD	PEEP Mean±SD		PEEP Mean±SD	PEEP Mean±SD
میانگین فشار متوسط شریانی هر سه ساعت (mmHg)	۱۰۸/۷۲	۱۱۴/۴۸	درجه حرارت (رکتال) (°C)	۳۶/۸۷	۳۶/۹۱
pH	۷/۳۵	۷/۳۳	فشار ورید مرکزی (mg/dl)	۱۰	۱۰
آلبومین (g/dl)	۳/۴±۴۵	۴/۱±۶۵	کراتینین سرم (mg/dl)	۰/۷۲۹	۰/۷۴۳
شدت و خامت بیماری (APACHE II)	۲۰/۴۳	۲۱/۷۱	کلیرانس کراتینین (ml/min)	۱۴۹/۹۵	۱۴۰/۴۷
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	۲۶۴/۴۳	۳۲۲/۸۶	اوره (mg/dl)	۲۵/۴۳	۲۶/۵۰
GCS	۶	۷	سدیم (mmol/l)	۱۴۰/۲۹	۱۴۰

جدول شماره ۳- آنالیز آماری پارامتر هودینامیکی فشار متوسط شریانی در حضور PEEP در بیماران تحت مطالعه

پارامتر	قبل از افزایش PEEP	بعد از افزایش PEEP
	Mean±SD	Mean±SD
میانگین فشار متوسط شریانی هر سه ساعت	۱۰۸/۷۲±۱۰/۶۲	۱۱۴/۴۸±۸/۱۱
P	۰/۳۲	

جدول شماره ۴- آنالیز آماری پارامترهای فارماکوکینتیکی فنی توئین در بیماران تحت مطالعه

پارامتر	در صورت کاهش فشار متوسط شریانی		در صورت کاهش فشار متوسط شریانی		P
	متعاقب افزایش PEEP		متعاقب افزایش PEEP		
	قبل از افزایش	بعد از افزایش	قبل از افزایش	بعد از افزایش	
	PEEP Mean±SD	PEEP Mean±SD	PEEP Mean±SD	PEEP Mean±SD	
غلظت می نیمم (mg/l)	۱۲/۵۷±۱/۹۹	۱۰/۴۲±۳/۶۳	۰/۰۹	۱۰/۴۲±۳/۶۳	۰/۲۳
غلظت متوسط (mg/l)	۱۴/۰۵±۲	۱۱/۸۹±۳/۶۳	۰/۰۹	۱۱/۸۹±۳/۶۳	۰/۲۳
کلیرانس دارو (l/kg/d)	۰/۳۸±۰/۰۶۱	۰/۴۹±۰/۲۱	۰/۲۵	۰/۴۹±۰/۲۱	۰/۴۰
حداکثر سرعت متابولیسم دارو (mg/kg/d)	۶/۸۵±۰/۲۳	۷/۲۸±۰/۸۵	۰/۲۵	۷/۲۸±۰/۸۵	۰/۴۱

## بحث

احتمال اثرگذاری PEEP بر فارماکوکینتیک فنی توئین، جهت دستیابی به الگوی تجویز منطقی فنی توئین متناسب با موقعیت فیزیوپاتولوژیکی، فیزیولوژیکی، همودینامیکی، هیپردینامیکی و هیپرکاتوبولیکی بیماران و کلیرانس هر فرد و ارتقای کیفیت درمان و نیز به حداقل رساندن خطر ابتلا به مسمومیت دارویی و یا نرسیدن غلظت پلاسمايي دارو به سطح درمانی مطلوب، انجام تحقیق فوق منطقی، ضروری و کارگشا می باشد.

در این مطالعه به لحاظ تداخلات و اقدامات دارویی و درمانی برای تثبیت افت فشار خون ناشی از افزایش PEEP در بیماران دچار ترومای به سر شدید ( $GCS < 8$ ) با توجه به شرایط فیزیوپاتولوژیکی بیماران، تغییرات فشار متوسط شریانی متعاقب افزایش PEEP به صورت کاهش یا افزایش آن جلوه گر شد که نتیجه آن عدم وجود رابطه معنی داری بین MAP و PEEP بود. ( $P_{value} = 0/32$ ) (جدول شماره ۳). لذا تغییر پارامترهای فارماکوکینتیکی فنی توئین در اثر افزایش PEEP یک بار در حضور افزایش و بار دیگر در حضور کاهش MAP بررسی گردید و مشخص گردید که تغییرات MAP به صورت همراستا با  $V_{max}$  و  $Cl_{drug}$  از لحاظ بالینی مرتبط است ولی از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد. به این صورت که افزایش MAP در اثر افزایش PEEP سبب افزایش  $V_{max}$  ( $P_{value} = 0/25$ ) و افزایش  $Cl_{drug}$  ( $P_{value} = 0/25$ ) و کاهش MAP در اثر افزایش PEEP سبب کاهش  $V_{max}$  ( $P_{value} = 0/41$ ) و کاهش  $Cl_{drug}$  ( $P_{value} = 0/40$ ) می شود که این رویداد از لحاظ بالینی شایان توجه است. بدیهی است که جهت معنی دار شدن از لحاظ آماری نیاز به تعداد

غایت اصلی تحقیق مزبور بررسی رفتار فارماکوکینتیکی فنی توئین در حضور افزایش PEEP در بیماران بحرانی دچار ترومای سر که دچار اختلال در امر تهویه و اکسیژناسیون شده بودند، می باشد. مطالعات متعددی توانایی تأثیرپذیری فارماکوکینتیکی داروهای first order با خصوصیات استخراج کبدی بالا و یا مترشحه در ادرار را متعاقب PEEP نشان داده اند. برای مثال Richard C رفتار فارماکوکینتیکی لیدوکائین را قبل و بعد از قطع تهویه مکانیکی بررسی کرده و متوجه افزایش غلظت Peak و Steady State پلاسمايي دارو و نیز کاهش کلیرانس دارو در بیماران تحت تهویه مکانیکی در مقایسه با غیاب آن گردید. او همچنین دریافت که حجم توزیع دارو تفاوت چندانی در دو حالت نداشت (۲۲). فاکتورهای متعددی در بیماران بحرانی بستری در ICU روی کلیرانس دارو اثر می گذارد. برای مثال استفاده از وازوپرسورها، وضعیت همودینامیکی بیماران و CABG را می توان نام برد (۲۴). سوختگی، تروما و حالات هیپردینامیکی نیز کلیرانس دارو را افزایش می دهند (۲۳، ۲۵). با این حال تاکنون در بررسی متون انجام شده قبلی مطالعه ای دال بر اثرات PEEP روی شاخص ها و پارامترهای فارماکوکینتیکی فنی توئین در بیماران ترومای به سر در هیچ نقطه ای گزارش نشده است. به این سبب با توجه به فراوانی وجود ترومای به سر در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه و اهمیت PEEP و فنی توئین به ترتیب در درمان ناراضحی حاد تنفسی و پروفیلاکسی از تشنج و نیز

بیشتری نمونه می‌باشد. (جدول شماره ۴) همچنین مشخص گردید که تغییرات MAP به صورت غیرهمراستا با  $C_{avg}$  و  $C_{trough}$  از لحاظ بالینی مرتبط است ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد به این صورت که افزایش MAP در اثر افزایش PEEP سبب کاهش  $(P_{value} = 0/09)C_{trough}$  و کاهش  $(P_{value} = 0/09)C_{avg}$  در اثر افزایش PEEP سبب افزایش  $(P_{value} = 0/23)C_{trough}$  و افزایش  $(P_{value} = 0/23)C_{avg}$  می‌شود که این رویداد از لحاظ بالینی شایان توجه است. بدیهی است که جهت معنی‌دار شدن از لحاظ آماری نیاز به تعداد بیشتری نمونه می‌باشد (جدول شماره ۴). بر همگان واضح و مبرهن است که تغییر در ظرفیت مکانیکی ماکزیمم فنی توئین ( $V_{max}$ ) و کلیرانس دارو ( $Cl_{drug}$ )، دستیابی به غلظت Steady State را متأثر ساخته و نوسانات حاصله در غلظت پلاسمایی بدنبال PEEP، امکان عدم کنترل مناسب را به ارمغان می‌آورد که دستاورد آن از یک سو تشنج و از سوی دیگر Toxicity می‌باشد.

در پایان با توجه به موقعیت بحرانی بیماران از یک طرف و ضرورت تداخلات دارویی و درمانی جهت کاهش اثرات مخرب PEEP روی همودینامیک و فشار داخل مغزی در اثر تأثیرپذیری فشار پرفیوژن مغزی در ارتباط با MAP و ICP<sup>۱</sup> به سبب وجود رابطه  $CPP=MAP-ICP$ <sup>۲</sup> که هر دو مؤلفه فوق با PEEP مرتبط‌اند و نیز سایر متغیرهای فیزیولوژیکی

بیماران دچار ترومای به سرو عدم داشتن امکاناتی از قبیل ارزیابی و مانیتورینگ JCP، کاتتراسوان گانز TEE<sup>۳</sup>، Portable EEG<sup>۴</sup>، Portable CT scan، Portable MRI، Gastric Technique، Microdialysis Technique جهت ارزیابی لاکتات و گلوتامات و اسپاراتات Neuromuscular monitoring، Bispectral index monitoring، Cardiac output monitoring، Near infrared spectroscopy، Transcutaneous oxygen monitoring & tissue perfusion monitoring، Transcutaneous carbon dioxide tension monitoring، Cerebral blood flow monitoring with Doppler unit، Evoked potential monitoring، neurochemical monitoring، Theurapeutic Drug monitoring، عدم امکان انجام مطالعه به صورت Multicenter، تعداد محدود تخت ICU (۱۰ عدد)، نداشتن زمان کافی برای بررسی روی نمونه‌های بیشتر، مشکلات مربوط به سیستم دارویی درمانی پرسنلی، عدم وجود الگوی قبلی مطالعه مشابه تحقیق فعلی و لذا نوین بودن مطالعه و بالطبع مشکلات مربوطه و از طرف دیگر تحقیق درباره دارویی مثل فنی توئین با خصوصیات فارماکوکینتیکی پیچیده مربوطه خصوصاً در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه، در کنار مشکلات و معضلات دیگر، ضرورت انجام مطالعات متعددی دیگری را در آینده می‌طلبد.

<sup>۱</sup> -ICP=Intracranial pressure

<sup>۲</sup> -CPP=Cerebral perfusion pressure

<sup>۳</sup> -TEE=Transesophageal echocardiography

<sup>۴</sup> -EEG=Electroencephalography

## منابع

1. Valeras PN, et al. Seizures in the adult intensive care unit. *J Neurosurgical Anesthesiology* 2001; 12(2): 163-175.
2. Ludice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. *Drugs* 2000; 59(5): 1091-1099.
3. Hernandez TD. Preventing post-traumatic epilepsy after brain injury: weighing the costs and benefits of anti convulsant prophylaxis. *Tips* 1997 Feb; 18: 59-62.
4. Herbert J, et al. Rehabilitation after brain injury: impact of post-traumatic epilepsy. *Neuro-rehabilitation* 1995; 5: 269-280.
5. Temkin NR, et al. Causes, prevention and treatment and post-traumatic epilepsy. *New Horiz* 1995; 3(3): 518-522.
6. Fulton RL, Jones CE. The cause of post traumatic pulmonary insufficiency. *Surg Gyn Obst* 1975; 140: 179.
7. Bynun LJ, Pierce AK. Pulmonary aspiratin of gastric contents. *Am Re Resp Dis* 1976; 114: 1129.
8. Kernoff PBA, Durrant IJ. Severe allergic pulmonary edema after plasma transfusion. *Br J Haematol* 1972; 23: 77.
9. Hsu HS, et al. Effects of continuous PEEP on cardiac output in neonates. *Acta Pediatric Sin* 1996; 37: 353-356.
10. Steinhoff HH, Samodelov LF, Trampisch HL, Falke KJ. Cardiac afferents and the renal response to positive pressure ventilation in the dog. *Intensive care. Med* 1986; 12(3): 147-152.
11. Mastumura LK, Ajzen H, Chacra AR, Ratto OR, Dos-Santos ML. Effect of positive pressure breathing on plasma anti diuretic hormone and renal function in dogs. *Braz J Med Biol Res* 1983; 16(3): 261-270.
12. Bonnet F, et al. Changes in hepatic flow induced by continuous positive pressure ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982; 10: 703-705.
13. Fujita Y, et al. Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume. *Acta Anesthesiol Scand* 1993; 37: 421-431.
14. Boucher BA, Kuhl DA, Fabian TC. Effect of neurotrauma on hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 50: 487-497.
15. Griebel ML, Kearns GL, Feser DH. Phenytoin protein binding in pediatric patients with acute traumatic brain injury. *Crit Care Med* 1990; 18: 285-391.
16. Bouer LA, Edwards WAD, Dellinger EP. Importance of unbound phenytoin serum levels in head trauma patients. *J Trauma* 1986; 23: 1058-1060.
17. Quist J, Pontoppidan H, Wilson RS, Lowenstein E, Laver M. Hemodynamic response to mechanical ventilation with PEEP. *Anesthesiology* 1975; 42: 45-55.
18. The ARDS network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syn. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
19. Kiefer P, Nunes S, Kosnen P, Takalaj. Effects of positive end expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury. *Int Care Med* 2000; 26: 376-383.
20. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2(7511): 319-323.
21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
22. Richard C, Bendeux A, Delian F. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics. *Chest* 1986; 90: 837-841.
23. Bodenham A, Shelly MP, Oparik GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 347-373.
24. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock: Relationship with multiple system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-575.
25. Kuntz HD. Theophyllin elimination in congestive heart failure. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 11.5.