

## مقایسه‌ی سطح سرمی فنوباریتال و فنی‌توئین بین کودکان مبتلا به صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم

دکتر محمد برزگر\*، دکتر محمدرضا رشیدی\*\*، دکتر امیرحسین جعفری‌روحی\*\*\*،  
دکتر ابوالقاسم جویبان\*\*\*\*، دکتر فرناز جباری بر\*\*\*\*\*، دکتر آرمن ملکیان\*\*\*\*\*

نویسنده‌ی مسئول: تبریز، بیمارستان کودکان jafariroohi@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۷/۹ پذیرش: ۸۶/۵/۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** به علت تغییرات زیاد کینتیک داروهای ضد تشنج در کودکان، قضاوت در مورد کارایی فنوباریتال و فنی‌توئین وریدی در درمان صرع پایدار مقاوم، نیازمند تعیین سطح خونی داروهای مزبور می‌باشد. علت انجام این مطالعه، تعیین و مقایسه‌ی سطوح سرمی فنوباریتال و فنی‌توئین به عنوان دو داروی مهم و شایع به کار رفته در خط اول درمان کودکان مبتلا به صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم می‌باشد.

**روش بررسی:** سطح سرمی فنی‌توئین و فنوباریتال در ۲۰ کودک (۱ ماهه تا ۱۲ ساله) مبتلا به صرع پایدار مقاوم (کاندید برای دریافت میدازولام) با ۲۰ کودک مبتلا به صرع پایدار مراجعه‌کننده به بخش اورژانس بیمارستان کودکان دانشکده‌ی پزشکی تبریز که از نظر سن، جنس، اتیولوژی، شکل تشنج و مصرف داروهای تشنجی قبلی با یکدیگر جور شده بودند، مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** در بیماران مبتلا به صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم میانگین سطح سرمی فنوباریتال به ترتیب  $12/7 \pm 28/03$  و  $20/78 \pm 37/22$  میکروگرم به ازای هر میلی‌لیتر و سطح سرمی فنی‌توئین به ترتیب  $16/80 \pm 30/28$  و  $14/81 \pm 31/42$  میکروگرم به ازای هر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. اختلاف معنی‌داری بین میانگین سطح سرمی فنوباریتال ( $P=0/1$ ) و فنی‌توئین ( $P=0/8$ ) در دو گروه فوق وجود نداشت. ارتباط معنی‌داری بین سطح خونی فنوباریتال با افزایش سن در گروه صرع پایدار ( $P=0/1$ ) و گروه صرع پایدار مقاوم ( $P=0/8$ ) مشاهده نگردید. برخلاف آن افزایش سطح خونی فنی‌توئین با افزایش سن در گروه صرع پایدار ( $P=0/04$ ) و گروه صرع پایدار مقاوم ( $P=0/01$ ) همراه بود. سطح خونی داروها در هر دو گروه در محدوده‌ی درمانی بود.

**نتیجه‌گیری:** تغییرات بالای فارماکوکینتیک داروهای ضد تشنج در کودکان تفاوتی در سطح خونی داروهای فنی‌توئین و فنوباریتال وریدی در دو گروه صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم ایجاد نمی‌کند و مقاوم شدن صرع پایدار شاید به دلیل ماهیت بیماری یا سایر علل ناشناخته است که جهت شناخت آن‌ها مطالعات دیگری پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** صرع پایدار، صرع پایدار مقاوم، فنوباریتال، فنی‌توئین

### مقدمه

اداره‌ی صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم رایج شده است (۳-۱). فنوباریتال و فنی‌توئین وریدی از داروهای خط اول

درمان صرع پایدار به علت مرگ و میر و عوارض بالای آن اهمیت فراوانی داشته و روش‌های درمانی مختلفی برای

\*دکترای تخصصی متابولیسم دارو، استاد دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
\*\*\*\*دکترای تخصصی آنالیز دارویی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
\*\*\*\*\*متخصص بیماری‌های کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

\*فوق تخصص اعصاب کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
\*\*\*\*متخصص بیماری‌های کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
\*\*\*\*\*رزیدنت آنالیز دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

طرح‌ریزی مطالعاتی که اثرات سایر داروهای ضدتشنجی مانند میدازولام در درمان صرع پایدار مقاوم را بررسی می‌کنند، می‌باشد.

### روش بررسی

۴۰ کودک (۲۰ کودک مبتلا به صرع پایدار و ۲۰ کودک مبتلا به صرع پایدار مقاوم) در محدوده‌ی سنی یک ماه تا دوازده سال که از دی ماه سال ۱۳۸۲ تا خرداد ماه سال ۱۳۸۴ در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان کودکان تبریز بستری شده‌اند، انتخاب گردیدند. برای درمان تمام بیماران طبق یک پروتکل واحد ديازپام وریدی ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم (۳ بار هر ۱۵ دقیقه) همراه با فنی‌توئین وریدی با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم با سرعت یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در هر دقیقه و در صورت ادامه‌ی تشنج، فنوباریتال وریدی با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در عرض ۱۰ تا ۳۰ دقیقه تجویز شد. به منظور اجتناب از تغییرات احتمالی بین فرمولاسیون‌های مختلف، داروهای به کار رفته در این مطالعه از کارخانه‌ی سازنده و سری ساخت واحدی تهیه شدند. در صورت عدم توقف صرع پایدار با اقدامات فوق، بیمار به عنوان صرع پایدار مقاوم تحت انفوزیون وریدی میدازولام ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بولوس و ۱ تا ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در هر دقیقه به صورت انفوزیون قرار می‌گرفت. به ازای هر کودک مبتلا به صرع پایدار تشنجی مقاوم یک کودک مبتلا به صرع پایدار تشنجی که از نظر جنس، رده‌ی سنی، گروه اتیولوژیک استاتوس، شکل تشنج پایدار و مصرف داروهای ضدتشنجی قبلی با یکدیگر جور بودند، انتخاب گردیدند. بیماران مبتلا به صرع پایدار غیرتشنجی (الکتریکال استاتوس) و بیمارانی که درمان آن‌ها در خارج از بیمارستان شروع شده بود، از مطالعه حذف گردیدند. همچنین بیمارانی که والپرویک اسید دریافت کرده بودند، به علت کاهش باند شدن فنی‌توئین به پروتئین‌های

درمانی برای این بیماران بوده و در اکثر مراکز درمانی به کار می‌روند (۱، ۲). برای درمان صرع پایدار مقاوم و در صورت شکست داروهای خط اول، انفوزیون میدازولام یکی از روش‌های درمانی مفید برای کنترل بیماری است (۳-۷). میدازولام یک بنزودیازپین محلول در آب با کوتاه‌ترین نیمه عمر حذف (بین ۰/۸ تا ۲/۸ ساعت) بوده (۸) و امکان ارزیابی نورولوژیک سریع‌تر بیماری را پس از حمله فراهم می‌کند. این دارو تنها داروی ضدتشنج می‌باشد که از راه عضلانی، داخل بینی یا دهانی قابل تجویز بوده و کارایی درمانی آن از راه داخل بینی ۷۹ درصد و از راه عضلانی ۸۲ تا ۱۰۰ درصد می‌باشد (۹). از نظر ساختمان شیمیایی، میدازولام حاوی استخلاف ایمیدازول است که مسؤول خاصیت بازی، پایداری شیمیایی در محلول‌های آبی و نیز متابولیسم سریع آن می‌باشد. در شرایط اسیدی، دارو محلول در آب بوده و امکان فرمولاسیون تزریقی آن بدون افزودن کمک حلال‌هایی نظیر پروپیلن‌گلیکول وجود داشته و عوارض ناشی از حضور کمک حلال‌ها در محل تزریق به حداقل می‌رسد. در pH فیزیولوژیک، دارو به شدت لیپوفیل بوده و اثر سریع آن بر مغز تسهیل می‌شود (۱۰). شکست درمانی با داروهای فنوباریتال و فنی‌توئین وقتی اطلاق می‌گردد که علی‌رغم سطح خونی مؤثر این داروها، حملات صرعی ادامه یابد (۱، ۵). از آنجایی که فارماکوکینتیک داروهای ضدتشنجی و دوزهای مورد نیاز این داروها در رده‌های مختلف سنی کودکان با تغییرات فیزیولوژیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱۱، ۱۲ و ۱، ۲)، قضاوت در مورد شکست داروهای فنوباریتال و فنی‌توئین و مفید بودن انفوزیون میدازولام در درمان این بیماران بدون تعیین سطح خونی این داروها امکان‌پذیر نخواهد بود. هدف این مطالعه مقایسه‌ی سطوح خونی فنی‌توئین و فنوباریتال به عنوان دو داروی مهم و شایع به کار رفته در خط اول درمان صرع پایدار در دو دسته از بیمارانی که با این داروها بهبودی یافته یا بهبودی نیافته‌اند و در نهایت استفاده از نتایج آن برای

نانومتر) اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده به‌وسیله‌ی تست‌های T، همبستگی Kruskal-Wallis و Mann-Whitney آنالیز شدند.

#### یافته‌ها

۱۶ بیمار پسر و ۲۴ بیمار دختر بودند. ۱۶ بیمار کم‌تر از ۲ سال، ۱۴ بیمار ۲ تا ۶ سال و ۱۰ بیمار بیشتر از ۶ سال سن داشتند. از نظر اتیولوژی ۴ بیمار در گروه ایدیوپاتیک، ۴ بیمار در گروه سمپتوماتیک حاد، ۱۲ بیمار در گروه Remote Symptomatic، ۱۶ بیمار در گروه تب‌دار و ۴ بیمار در گروه آنسفالوپاتی پیشرونده قرار داشتند. ۳۶ بیمار مبتلا به تشنج استاتوس ژنرالیزه و ۴ بیمار مبتلا به تشنج استاتوس فوکال بودند. از نظر مصرف داروهای ضدتشنجی قبل از بروز استاتوس ۴ بیمار فنوباریتال، ۴ بیمار فنوباریتال و فنی‌توئین، ۱۲ بیمار فنوباریتال و فنی‌توئین و سایر داروهای ضدتشنجی دریافت می‌کرده‌اند. ۲۰ بیمار هیچ داروی ضدتشنجی استفاده نمی‌کردند. در گروه بیماران مبتلا به صرع پایدار سطح سرمی فنوباریتال از ۱۰/۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر تا ۶۰/۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر و میانگین  $12/7 \pm 28/03$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و فنی‌توئین از ۱۲/۳ تا ۷۲/۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر و میانگین  $16/8 \pm 30/3$  میکروگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. در گروه بیماران مبتلا به صرع پایدار مقاوم سطح سرمی فنوباریتال از ۱۱/۸ تا ۹۱/۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر و میانگین  $37/2 \pm 20/7$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و فنی‌توئین از ۱۵/۳ تا ۵۴/۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر و میانگین  $31/4 \pm 14/8$  میکروگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. اختلاف معنی‌داری بین میانگین سطح سرمی فنوباریتال ( $P=0/1$ ) و فنی‌توئین ( $P=0/8$ ) در دو گروه فوق وجود نداشت. میانگین سطح سرمی فنوباریتال و فنی‌توئین در رده‌های سنی مختلف در دو گروه صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم در

سرم (۱) از مطالعه خارج شدند. بیمارانی که علی‌رغم دریافت میدازولام تشنجشان کنترل نگردیده و بیمارانی که فقط با دیازپام وریدی یا دیازپام و فنی‌توئین وریدی تحت درمان قرار گرفته بودند، از مطالعه حذف شدند. کودکان از نظر رده‌ی سنی به سه گروه کم‌تر از ۲ سال، ۲ تا ۶ سال و بیشتر از ۶ سال تقسیم شدند. براساس اتیولوژی بیماران در ۵ گروه ایدیوپاتیک (صرع پایدار بدون وجود ضایعه‌ی زمینه‌ای CNS یا صدمه به آن به وجود می‌آید)، سمپتوماتیک حاد (صرع پایدار به علت یک حادثه‌ی نورولوژیک حاد یا اختلالات سیستمیک به وجود می‌آید)، Remote Symptomatic (بیماران با سابقه‌ی حادثه‌ی نورولوژیک خاص که مستعدکننده‌ی تشنج می‌باشد)، آنسفالوپاتی پیشرونده (تشنج در بیماران مبتلا به یک بیماری نورولوژیک پیشرونده روی می‌دهد) و تب‌دار (تشنج به دنبال تب، بدون سابقه‌ی بیماری نورولوژیک یا عامل مستعدکننده به وجود می‌آید) قرار گرفتند (۱۳، ۳).

بیماران از نظر شکل تشنج به دو دسته‌ی ژنرالیزه و فوکال تقسیم شدند. بیمارانی که داروهای ضدتشنجی قبل از بروز استاتوس به طور مرتب مصرف می‌کردند؛ به سه گروه بیماران تحت درمان با فنوباریتال، بیماران تحت درمان با فنوباریتال و فنی‌توئین و بیماران تحت درمان با فنوباریتال و فنی‌توئین و سایر داروهای ضدتشنجی تقسیم گردیدند. از تمامی بیماران بعد از اتمام تزریق دوز فنوباریتال ۲ میلی‌لیتر خون از ورید محیطی اخذ گردید و پس از جداسازی سرم، نمونه‌ها تا انجام آزمایش اندازه‌گیری سطوح سرمی فنوباریتال و فنی‌توئین در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. سطح سرمی داروها با استفاده از روش HPLC (فاز متحرک شامل بافر فسفات ۱۰ میلی‌مولار،  $pH=6$ ؛ استونیتریل؛ ایزوپروپانول، هر کدام به ترتیب ۶۳:۲۲:۱۵ درصد، ستون Nova - Pak (C<sub>18</sub>) به ابعاد  $250 \times 4/6$  میلی‌متر، سرعت جریان یک میلی‌لیتر در دقیقه و دکتور UV با طول موج ۲۲۰

اختلاف معنی داری در رده‌های سنی ذکر شده بین میانگین سطح سرمی فنوباریتال و فنی توئین در دو گروه افراد مورد مطالعه وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). در گروه بیماران مبتلا به صرع پایدار، میانگین حجم توزیع فنوباریتال  $0/86 \pm 0/4$  لیتر بر کیلوگرم و میانگین حجم توزیع فنی توئین  $0/83 \pm 0/37$  لیتر بر کیلوگرم محاسبه گردید. در گروه بیماران مبتلا به صرع پایدار مقاوم میانگین حجم توزیع فنوباریتال  $0/71 \pm 0/4$  لیتر بر کیلوگرم و میانگین حجم توزیع فنی توئین  $0/77 \pm 0/33$  لیتر بر کیلوگرم محاسبه شد. اختلاف معنی داری بین میانگین حجم توزیع فنوباریتال ( $P=0/2$ ) و فنی توئین ( $P=0/5$ ) در دو گروه فوق وجود نداشت. ارتباط بین سن و سطح خونی داروهای مزبور در جداول ۱ و ۲ آورده شده است. هیچ ارتباط معنی داری بین سطح خونی فنوباریتال با افزایش ردهی سنی در گروه صرع پایدار ( $P=0/1$  و  $r=0/3$ ) و گروه صرع پایدار مقاوم ( $P=0/8$  و  $r=0/05$ ) مشاهده نگردید ولی ارتباط معنی داری بین سطح خونی فنی توئین با افزایش ردهی سنی در گروه صرع پایدار ( $P=0/004$  و  $r=0/6$ ) و گروه صرع پایدار مقاوم ( $P=0/01$  و  $r=0/5$ ) ملاحظه گردید (شکل ۱).

مطالعه‌ی حاضر در جداول ۱ و ۲ آورده شده است.

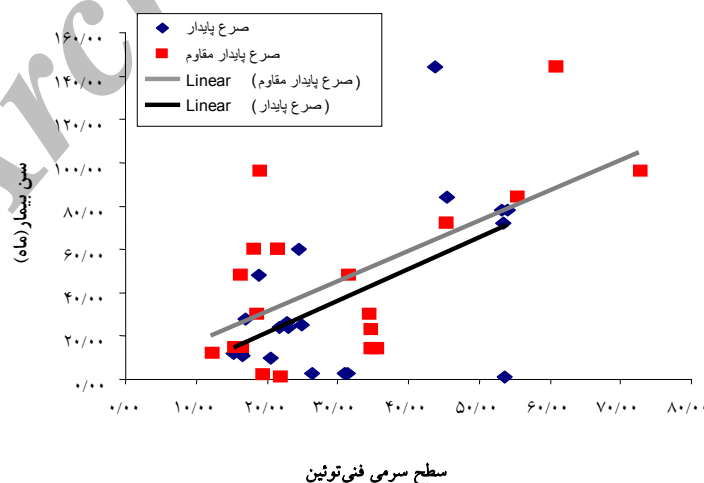
جدول ۱: میانگین سطح سرمی فنوباریتال در رده‌های سنی مختلف در دو گروه صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم

رده‌ی سنی	صرع پایدار	صرع پایدار مقاوم
زیر ۲ سال	$27/95 \pm 4/53$	$36/00 \pm 18/15$
۲ تا ۶ سال	$25/75 \pm 7/58$	$38/58 \pm 29/15$
۶ تا ۱۲ سال	$31/35 \pm 19/37$	$37/30 \pm 13/87$
r , p value	$r=0/3$ و $p=0/1$	$r=0/05$ و $p=0/8$

جدول ۲: میانگین سطح سرمی فنی توئین در رده‌های سنی مختلف در دو گروه صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم

رده‌ی سنی	صرع پایدار	صرع پایدار مقاوم
زیر ۲ سال	$23/88 \pm 9/66$	$26/38 \pm 13/77$
۲ تا ۶ سال	$23/25 \pm 7/06$	$21/87 \pm 3/19$
۶ تا ۱۲ سال	$50/75 \pm 20/27$	$49/94 \pm 4/97$
r , p value	$r=0/6$ ، $p=0/004$	$r=0/5$ ، $p=0/01$

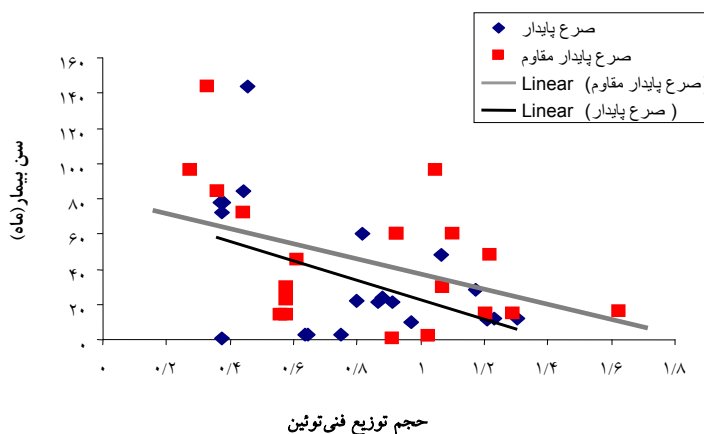
شکل ۱: ارتباط سطح سرمی فنی توئین با سن در دو گروه بیماران مبتلا به صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم



سنی در گروه صرع پایدار ( $r = -0.4$  و  $P = 0.03$ ) و گروه صرع پایدار مقاوم ( $r = -0.5$  و  $P = 0.02$ ) مشاهده گردید (شکل ۲).

همچنین ارتباط معنی‌داری بین حجم توزیع فنوباریتال با افزایش رده‌ی سنی در گروه صرع پایدار ( $r = 0.5$  و  $P = 0.09$ ) و گروه صرع پایدار مقاوم ( $r = 0.3$  و  $P = 0.06$ ) وجود نداشت ولی ارتباط معنی‌داری بین حجم توزیع فنی‌توتین با افزایش رده‌ی

شکل ۲: ارتباط حجم توزیع فنی‌توتین با سن در دو گروه بیماران مبتلا به صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم



## بحث

داشته باشد. بالا بودن نسبت آب بدن به چربی در نوزادان و شیرخواران و کم بودن غلظت آلبومین و  $\alpha_1$  اسیدگلیکوپروتئین می‌تواند حجم توزیع داروهای ضدتشنج را در این گروه سنی تغییر دهد (۱۴). غلظت سرمی که از دوز بارگیری یک دارو ناشی می‌شود، تناسب معکوس با حجم توزیع دارد (۱۴، ۲).

در متون پزشکی حجم توزیع فنوباریتال و فنی‌توتین به طور ثابت به ترتیب  $0.8$  و  $0.75$  لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن کودک محاسبه گردیده است (۱) و چون در این مطالعه دوز بارگیری داروهای فوق  $20$  میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن کودک تزریق شده است، بدیهی است که عامل افزایش وزن ناپستی تغییری در غلظت سرمی این داروها ایجاد کرده باشد. به علت موارد ذکر شده‌ی فوق، در مطالعه‌ی ما، اختلافی بین سطح خونی فنوباریتال و فنی‌توتین در دو گروه بیماران با صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم وجود نداشت

فارماکوکینتیک داروهای ضدتشنج در نوزادان و شیرخواران در مقایسه با کودکان بزرگ‌تر و بالغین تفاوت‌هایی دارند که می‌تواند ناشی از تأثیر متفاوت جذب، توزیع، متابولیسم و دفع در آنها باشد (۱۴، ۲، ۱). جذب داروهای ضدتشنج در کودکان و به ویژه نوزادان با بزرگسالان تفاوت زیادی دارد (۲، ۱). در این مطالعه فنوباریتال و فنی‌توتین به طور مستقیم از طریق ورید وارد جریان خون شده و مسیر معده‌ای - روده‌ای را طی ننموده‌اند، بنابراین نحوه‌ی جذب و شکل دارویی در توزیع دارو نقش نداشته است. با تزریق داخل وریدی داروهای فوق زمان به حداکثر رسیدن غلظت سرمی دارو، بلافاصله می‌باشد (۱) و چون خون‌گیری جهت بررسی سطح سرمی داروها در این مطالعه به فاصله‌ی اندکی بعد از تزریق بوده است، به همین دلیل دفع و متابولیسم داروها نیز تأثیر چندانی در سطح سرمی آنها نمی‌تواند

نیز سطح سرمی و حجم توزیع فنوباریتال در هیچ یک از دو گروه بیماران با صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم با تغییرات سنی ارتباط معنی‌داری نداشت (به ترتیب:  $P=0/1$ ،  $P=0/8$ ،  $P=0/9$  و  $P=0/6$ )، اما سطح سرمی فنی توئین با افزایش سن در دو گروه بیماران با صرع پایدار ( $P=0/04$  و  $r=0/6$ ) و بیماران با صرع پایدار مقاوم ( $P=0/01$  و  $r=0/5$ ) به طور معنی‌داری افزایش نشان داد و این یافته همان‌طور که ذکر شد، می‌تواند به دلیل افزایش پروتئین‌های بانداشونده‌ی داخل سرم باشد که سبب کاهش حجم توزیع با افزایش سن می‌گردد. این کاهش در حجم توزیع فنی توئین با افزایش سن در مطالعه‌ی حاضر هم در گروه بیماران با صرع پایدار ( $P=0/03$  و  $r=-0/4$ ) و هم در گروه بیماران با صرع پایدار مقاوم ( $P=0/02$  و  $r=-0/5$ ) ملاحظه می‌گردد. علی‌رغم پایین بودن سطح خونی فنی توئین در کودکان با سن کم‌تر؛ چون این سطح در محدوده‌ی درمانی می‌باشد، پس پروتئین‌های بانداشونده نیز تأثیری در اثر ضدتشنجی فنی توئین در این گروه از بیماران ندارد.

### نتیجه‌گیری

تغییرات کینتیک داروهای ضدتشنج در کودکان تفاوتی در سطح خونی داروهای فنی توئین و فنوباریتال و ریدی در دو گروه صرع پایدار و صرع پایدار مقاوم ایجاد نمی‌کند و علت مقاوم بودن صرع پایدار در بعضی از کودکان علی‌رغم یکسان بودن عامل اتیولوژیک ارتباطی به سطح خونی فنوباریتال و فنی توئین ندارد و نیازمند مداخله‌ی درمانی دیگری مانند انفوزیون میدازولام می‌باشد. علت مقاوم شدن صرع پایدار در بعضی از مطالعات طول کشیدن تشنج بیش از یک زمان مشخص (دوره‌ی گذر) ذکر شده است (۳) ولی طول این دوره و این که چرا بعضی از بیماران علی‌رغم دریافت فوری دارو در شروع تشنج به سمت صرع پایدار مقاوم پیش می‌روند، مشخص نیست و شاید ماهیت بیماری یا سایر علل

( $P=0/1$  و  $P=0/09$ ). همچنین با توجه به این که سطح سرمی مؤثر فنوباریتال ۱۰ تا ۲۰ میکروگرم به ازای هر میلی‌لیتر و فنی توئین ۱۰ تا ۳۰ میکروگرم به ازای هر میلی‌لیتر ذکر شده است (۱، ۲، ۳). سطح خونی داروهای فوق در مطالعه‌ی ما در هیچ گروهی کم‌تر از سطح درمانی نمی‌باشد و این می‌تواند بیان‌گر این مطلب باشد که بیماران مبتلا به صرع پایدار مقاوم علی‌رغم دریافت دوز مؤثر فنوباریتال و فنی توئین نیازمند روش درمانی دیگری می‌باشند (۱۶ و ۱۵، ۵) که در بیماران مورد مطالعه‌ی ما میدازولام به کار رفته است. همچنین بیان‌کننده‌ی این مطلب است که ممکن است ماهیت این دو بیماری با یکدیگر فرق داشته باشد و چون حجم توزیع داروها در بیماری‌های مختلف متفاوت است (۱۷)، احتمال اختلاف سطح خونی داروهای فوق در دو گروه بیماران وجود داشت، ولی محاسبه‌ی حجم توزیع داروهای مزبور در این مطالعه اختلاف معنی‌داری را بین بیماران مبتلا به صرع پایدار و بیماران مبتلا به صرع پایدار مقاوم نشان نداد ( $P=0/1$ ،  $P=0/2$ ). غلظت بالای پروتئین‌های بانداشونده به داروهای ضدتشنج در سرم سبب افزایش غلظت سرمی داروها شده و حجم توزیع را کاهش می‌دهد (۱۷). همچنین به‌طور کلی، فقط داروهای غیربانداشده به‌طور آزاد از عرض سد خونی- مغزی عبور می‌کنند و غلظت کافی مایع مغزی و نخاعی را فراهم می‌نمایند (۱). از آن‌جا که فنوباریتال، پروتئین‌های بانداشونده‌ی محدودی (۳۲ درصد) دارد که با افزایش سن تغییر نمی‌کند، پس غلظت سرمی توتال این داروها منعکس‌کننده‌ی غلظت سرمی آزاد آن می‌باشد (۱) و تغییرات سنی به‌خاطر این عامل، تأثیر مهمی بر سطح خونی آن نخواهد داشت ولی پروتئین‌های بانداشونده به فنی توئین با افزایش سن از ۷۴ درصد تا ۹۳ درصد تغییر می‌نمایند (۱). بنابراین در رده‌های مختلف سنی کودکان حجم توزیع این دارو و به تبع آن سطح سرمی توتال و همچنین سطح آزاد سرمی آن دستخوش تغییر خواهد شد. در مطالعه‌ی ما

دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای حمایت مالی و تجهیزاتی در انجام این تحقیق، تمام پرستاران بخش ICU، اورژانس اطفال، کارکنان آزمایشگاه بیمارستان کودکان و هم‌چنین کلیه‌ی اعضای آزمایشگاه آنالیز دارویی مرکز تحقیقات تشکر و قدردانی می‌نمایند.

ناشناخته مطرح باشد که مطالعات دیگری برای بررسی این موارد لازم است.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از مرکز تحقیقات کاربردی

### منابع

- 1- Swaiman KF, Ashwal S. *Pediatric Neurology*. New York: Mosby, 1999; 683-718.
- 2- Wyllie E. *The treatment of Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 692-743.
- 3- Johnston MV. *Seizures in childhood*. In: Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. *Textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004; 1993-2009.
- ۴- غفرانی محمد، برزگر محمد. درمان صرع پایدار تشنجی مقاوم به درمان با انفوزیون میدازولام، مجله‌ی علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۹، شماره‌ی ۱۸، صفحات ۹۹-۹۴.
- ۵- برزگر محمد، رشیدی محمد رضا، جعفری روحی امیرحسین، جویبان ابوالقاسم، جباری بر فرناز. انفوزیون میدازولام در درمان صرع پایدار تشنجی مقاوم کودکان، مجله علوم دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۸۳، شماره ۱: صفحات ۷۸ - ۷۱.
- 6- Holmes GL, Riviello JJ Jr. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol*. 1999; 20: 259-64.
- 7- Koul R, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child*. 1997; 76(5): 445-8.
- 8- Salonen M, Kanto J, Lisalo E, Himberg JJ. Midazolam as an induction agent in children: a pharmacokinetic and clinical study. *Anesth Analg*. 1987; 66: 625-8.
- 9- Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of Benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36: 409-24.
- 10- Reves JG, Fragen RJ, Vinik R, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985; 62: 310-24.
- 11- Dodson WE. Antiepileptic drug utilization in pediatric patients. *Epilepsia*. 1984; 25: 132-9.
- 12- Prokopczyk J, Piekarczyk A, Kaminska E. Is therapeutic drug monitoring (TDM) in pediatric patients necessary? *Med Wieku Rozwoj*. 2001; 5: 149-55.
- 13- Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2001; 42: 1461-7.

- 14- Anderson GD. *Children vs Adults, Phamacokinetic and adverse effect differences in annual coarse of the American epilepsy society*. Philadelphia: 2001; 20: F3-F8.
- 15- Pellock M. Use of midazolam for refractory status epilepticus in pediatric patients. *J Child Neurol*. 1998; 13: 581-7.
- 16- Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol*. 2002; 17: 908 - 10.
- 17- Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. Norwalk: Appleton & Lange; 1987; 25-6.

Archive of SID