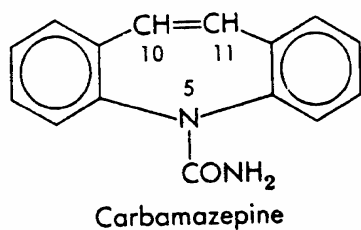


دکتر حسن زاده - دکتر محمدحسین پورغلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

کاربامازپین - اریترومايسين

تداخل و بروز مسمومیت

افسردگی دوقطبی بخصوص هنگامی که لیتیم کربنات موثر نباشد. (۷ و ۴). امروزه این دارو در دردهای عصبی سندرم لندری - گیلن باره، نوروپاتی محیطی



شکل (۱) - ساختمان شیمیائی کاربامازپین

کاربامازپین در سال ۱۹۶۰ توسط Blom معرفی شد و در معالجه دردهای زبانی - حلقی، دردهای عصب سه قلو و Lightning Tabetic pain مورد استفاده قرار گرفت. (۴ و ۱).

در سال ۱۹۷۴، کاربامازپین بعنوان یک داروی ضدصرع در ایالات متحده تأیید شد. این دارو اکنون بعنوان یک داروی اولیه برای معالجه انواع صرع (بجز Absence Seizure) در نظر گرفته می شود. (۵) علاوه بر این اثربخشی آن در کنترل افسردگی دوقطبی نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۴). به غیر از موارد مذکور، سایر اثرات فارماکولوژیک کاربامازپین عبارتند از: اثر آنتی دیورتیک، ضد درد (در موارد خاص)، ضد افسردگی و اثر درمانی در اسکیزوفرنی و

ناشی از دیابت، احساس کاذب عضو قطع شده و درد عصب پس از ضربه و زونا، تخفیف حملات دیستونیک کودکان، کاهش حملات میگرنی و تخفیف سکسکه‌های شدید بکار گرفته شده است. (۴)

کاربامازپین که از نظر شیمیائی یک مشتق از Iminostilbene با یک گروه کاربامیل در ناحیه پنج است، شباهت ساختمانی زیادی به ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای، بخصوص ای‌می‌پرامین دارد.

این دارو تقریباً به‌طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود و اوج غلظت خونی آن چهار تا هشت ساعت بعد از مصرف خوراکی ظاهر می‌شود. غلظت درمانی آن ۱۲-۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر و زمان لازم برای رسیدن به غلظت ثابت پلاسمائی بطور متوسط ۴۰ ساعت است. اتصال پروتئینی آن ۷۵-۷۰ درصد است. کاربامازپین اثر القاءکنندگی آنزیمی داشته و علاوه بر القاء متابولیسم داروهای دیگر، متابولیسم خود را نیز القاء می‌نماید لذا در مصرف دراز مدت، دوز دارو را باید برحسب غلظت پلاسمائی و نیاز بیمار تغییر داد (۶). مهمترین متابولیت آن، ۱۰،۱۱-اپوکساید کاربامازپین می‌باشد که تقریباً یک سوم فعالیت ضدصرعی خود دارو را داراست. قسمت اعظم کاربامازپین پس از متابولیسم از طریق کلیه‌ها و مقداری از آن هم از طریق مدفوع دفع می‌شود.

از عوارض جانبی کاربامازپین می‌توان به عوارض گوارشی، سردرد، گیجی، نیستاگموس، آتاکسی، اختلالات خونی، هیپاتیت ایدیوسنکراتیک، واکنش‌های فوق حساسیتی، اختلالات کارکبد و کلیه و غیره اشاره نمود که بعضی از آنها شایع، بعضی وابسته به دوز و بعضی نیز بندرت بروز می‌کنند. (۵). در مسمومیت با کاربامازپین علائمی چون افزایش تحریک پذیری،

■ کاربامازپین دارای ایندکس درمانی باریکی بوده و افزایش غلظت پلاسمائی آن به هر دلیلی می‌تواند منجر به بروز عوارض مسمومیت گردد.

تشنج، دپرسیون تنفسی وکوما، در مسمومیت حاد و خواب آلودگی، سرگیجه، تهوع و استفراغ، آتاکسی، دیپلویی و تاری دید در مسمومیت مزمن دیده می‌شوند. (۶)

تداخلات دارویی با کاربامازپین را می‌توان به چند دسته تقسیم نمود. در یکدسته از این تداخلات این کاربامازپین است که دارو یا داروهای دیگر را (عمدتاً بعثت اثر القاءکنندگی اش) تحت تأثیر قرار می‌دهد، در این زمینه می‌توان از تداخل دارویی کاربامازپین با داروهای ضدانعقاد خوراکی، قرصهای خوراکی جلوگیری کننده از بارداری حاوی استروژن، کینیدین، داکسی سیکلین، آلپرازولام و هالوپریدول نام برد (۱). در دسته دیگر از تداخلات دارویی کاربامازپین این دارو تحت تأثیر داروی دیگر قرار می‌گیرد، بعنوان مثال دانازول، سایمتیدین، دپتیزام، ایزونیاژید، وراپامیل، ویلوکسازین و برخی از آنتی‌بیوتیکهای ماکرولیدی مانند تری‌استیل اولئاندامایسین و در رأس همه آنها اریترومایسین قادرند بعثت مهار آنزیمهای کبدی، باعث وقفه متابولیسم و در نتیجه افزایش غلظت کاربامازپین در خون گردند. (۷ و ۶ و ۳ و ۱).

گزارشات متعددی در مورد تداخل برخی از آنتی‌بیوتیکهای ماکرولیدی و در رأس همه اریترومایسین با کاربامازپین و در نتیجه بروز علائم

■ کاربامازپین یکی از مؤثرترین و پرمصرف‌ترین داروهای ضدصرع می‌باشد. علاوه بر صرع این دارو جهت موارد دیگر از جمله دردهای عصب سه قلو و اخیراً در کنترل افسردگی دو قطبی نیز بکار می‌رود.

افزایش یافته بود. هیدریازیس، افزایش رفلکسها، آتاکسی شدید و تیرگی شعور در اینحال قابل رؤیت بود. با افزایش بیشتر سطح سرمی CBZ تا حد ۲۹/۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر، دپرسیون تنفسی حادث گشت که منجر به لوله گذاری در تراشه و دادن تنفس مکانیکی شد. با قطع مصرف دو دارو بتدریج بهبودی حاصل شد و بعد از دو روز حال وی طبیعی بنظر می‌رسید. (۳).

■ **مورد سوم:** خانمی بیست و سه ساله که برای درمان حملات تشنجی ۹۰۰ میلی‌گرم CBZ در روز دریافت می‌کرد، بعلت آبسه دندان و آدار به استفاده روزانه ۱۶۰۰ میلی‌گرم اریترومايسين شد که در عرض دو روز متوجه سرگیجه، آتاکسی و نیستاکموس شد. سطح خونی کاربامازپین در اینحال ۲۲/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. با قطع مصرف هر دو دارو این سطح خونی به ۹/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر رسید (در عرض سه روز) و علائم از بین رفتند. (۳)

■ **مورد چهارم:** خانمی بیست و دوساله بدنبال ترومای شدید مغزی در May ۱۹۸۲ در بیمارستان پذیرفته شد. ترومای مغزی مربوط به March ۱۹۸۰ بود که از آن موقع تا هنگام پذیرش در بیمارستان (۱۹۸۲) جهت پیشگیری از حملات صرعی CBZ با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز استفاده می‌کرد و سطح سرمی آن ۱۰/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. تجویز روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم اریترومايسين برای مداوای آکنه باعث صعود سطح سرمی CBZ تا ۱۷/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر شد. حتی با کاهش دوز روزانه

مسمومیت با کاربامازپین وجود دارد که ذیلاً به چند مورد از این گزارشات اشاره می‌شود:

■ **مورد اول:** خانمی چهل‌ساله مبتلا به بیماری افسردگی دو قطبی حدود ده سال تحت درمان با لیتیم بود. بعد از مدتی بنا به دلایل مختلف بجای لیتیم، کاربامازپین برای وی تجویز گردید. همزمان با این تغییر به علت تشخیص احتمالی سینوزیت مزمن اریترومايسين نیز برای وی تجویز گردید.

در روز دوم مصرف اریترومايسين، حالت تهوع، استفراغ، تاری دید، گیجی و سردرد دوطرفه خفیف در او ظاهر گشت و با افزایش دوز مصرفی کاربامازپین (CBZ) این علائم تشدید گشتند. در این حال غلظت خونی CBZ در او، ۲۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر ارزیابی شد و با قطع مصرف دارو، دو روز بعد این مقدار به ۶/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر تقلیل یافت. (۲)

■ **مورد دوم:** آقای بیست ساله بمدت یکسال بعلت ابتلاء به صرع روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم CBZ و ۱۸۰ میلی‌گرم فنوباریتال دریافت می‌کرد و سطح سرمی CBZ در او ۱۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود، در همین شرایط بعلت یک عفونت تنفسی درمان را با اریترومايسين خوراکی بمقدار ۳۳۳ میلی‌گرم روزی سه دفعه آغاز نمود که این امر باعث بروز علائمی چون خواب‌آلودگی، آتاکسی، هذیان و غیره در وی شد.

او دریافت هرگونه داروی دیگر را انکار نمود. اطلاعات آزمایشگاهی نرمال بود و فقط سطح خونی کاربامازپین بود که تا ۲۷/۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر

■ گزارشات متعددی در مورد تداخل برخی از آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی و در رأس همه اریترومايسين با کاربامازپین و در نتیجه بروز علائم مسمومیت با کاربامازپین وجود دارد.

مسمومیت در بیمارانی که تماماً از این دو دارو استفاده نموده‌اند گزارش شده که به چند مورد از آنها اشاره شد. احتمال بروز این تداخل در بیماران استفاده‌کننده از کاربامازپین و به خصوص بیماران صرعی بسیار بالا می‌باشد زیرا این گروه از بیماران اغلب مجبور به مصرف مزمن و شاید همیشگی دارو باشند. لذا براساس گزارشات موجود توصیه می‌گردد که ضمن مصرف کاربامازپین در صورت نیاز بیمار به یک آنتی‌بیوتیک بهتر است از آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی و به خصوص اریترومايسين استفاده نشود.

دارو از ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ۷۰۰ میلی‌گرم (۳۰٪ کاهش) باز هم غلظت سرمی بالا و در حد سمی بود. (۷)

نتیجه‌گیری

کاربامازپین یکی از موثرترین و پرمصرف‌ترین داروهای ضدصرع می‌باشد. علاوه بر صرع این دارو جهت موارد دیگر از جمله دردهای عصب سه قلو و اخیراً در کنترل افسردگی دوقطبی نیز بکار می‌رود. این دارو دارای ایندکس درمانی باریکی بوده و افزایش غلظت پلاسمایی آن به هر دلیلی می‌تواند منجر به بروز عوارض مسمومیت گردد. از جاییکه دفع کاربامازپین از بدن تقریباً به طور کامل وابسته به متابولیزم آن در کبد می‌باشد لذا مهار متابولیزم آن توسط داروهای وقفه‌دهنده آنزیم‌های کبدی از عمده‌ترین علل بروز مسمومیت با این دارو می‌باشد. متابولیزم کاربامازپین در کبد توسط شبکه آنزیماتیک cytochrome-P450 صورت پذیرفته و لذا داروها یا ترکیباتی که بتوانند این سیستم آنزیماتیک را مهار نمایند به طبع مانع از روند طبیعی متابولیزم کاربامازپین، و در نتیجه افزایش تدریجی غلظت پلاسمایی آن و بروز مسمومیت در بیمار می‌گردند. یکی از داروهایی که اخیراً به عنوان مهارکننده آنزیم‌های سیتوکروم P450 شناسایی گردیده آنتی‌بیوتیک پرمصرف اریترومايسين می‌باشد. طی چندسال گذشته موارد متعددی از بروز این گونه

مآخذ:

- 1) Baciawicz, A.M.: Carbamazepine drug interactions. *Ther. Drug. Monit.* 8: 305-17, 1986.
- 2) Berrettini, W.H.: A case of erythromycin - induced carbamazepine toxicity. *J. clin. Psychiatry.* 47: 147, 1986.
- 3) Jaster, P.J. Abbas, D.: Erythromycin - carbamazepine interaction. *Neurology.* 36: 594-5, 1986.
- 4) Neppe, V.M.: Carbamazepine in the non-affective Psychotic and in nonpsychotic dyscontrol. *Inter. Clin. Psychopharmacol.* 5: 43-54, 1990
- 5) Pogawski, M.A. Porter, R.J.: Antiepileptic drugs. *Pharmacol. Rev.* 42: 230-234, 1990
- 6) Wilder, B.J.: Pharmacokinetics of valproate and carbamazepine. *J. clin. Psychopharmacol.* 12: 68. 1992.
- 7) Wroblewski, B.A. Singer, W.D. Whyte, J.: Carbamazepine - erythromycin interaction. *JAMA.* 255: 1165-7, 1986.