

دکتر مهدی صابری - دکتر محمدحسین پور غلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اهمیت سنجش سطح پلاسمایی فنی توئین

فنی توئین دارویی ضد تشنج بوده که در انواع صرع به جز صرع کوچک مؤثر می باشد. این دارو در سال ۱۹۰۸ ساخته و اثر ضد تشنج آن در سال ۱۹۳۸ شناخته شد. فنی توئین در دوزهای معمولی اثر سداتیو نداشته و علیرغم گذشت سالها و کشف داروهای جدیدتر هنوز به طور وسیعی در دارو درمانی صرع مورد استفاده قرار می گیرد.

کاربردهای بالینی

۱- پیشگیری از انواع حملات صرع پارشیال و حملات صرع ژنرالیزه (تونیک - کلونیک)

۲- درمان حملات صرعی مداوم (Status epilepticus)

۶ رازی، سال پنجم، شماره ۱۰، آبان ۷۳

۳- پیشگیری از فرمهای معینی از آریتمی‌های فوق بطنی.

۴- پیشگیری از فرمهای معینی از انواع میگرن نظیر

مکانیزمهای دیگری نیز مطرح می‌باشد.

فارماکوکینتیک

فنی‌توئین اسیدی ضعیف با حلالیت محدود در آب می‌باشد.

جذب

جذب فنی‌توئین به مقدار زیادی به فرمولاسیون، شکل دارویی و خصوصاً اندازه ذرات آن بستگی دارد. با مصرف خوراکی، جذب آهسته ولی تقریباً کامل انجام می‌شود. زیست‌دستیابی (bioavailability) بیشتر از ۹۰ درصد بوده و با افزایش دوز دارو، زمان جذب نیز طولانی‌تر خواهد شد. زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی پس از مصرف دارو از ۳ تا ۱۲ ساعت متغیر می‌باشد. پس از تزریق عضلانی، جذب دارو بسیار آهسته و غیرقابل پیش‌بینی بوده و

□ فنی‌توئین اثری تثبیت‌کننده بر غشاءهای تحریک‌پذیر انواع سلولها اعمال می‌کند.

میگرن دوران طفولیت، نوع basilar و سرخ‌رگی و میگرن همراه با فلج یکطرفه.

۵- درمان تیک

۶- درمان میوتونی

البته بدون شک رایجترین مورد مصرف فنی‌توئین در کنترل بیماران صرعی می‌باشد.

□ نیمه عمر فنی‌توئین به مقدار دارو

بستگی دارد و با افزایش دوز، نیمه

عمر آن نیز افزایش می‌یابد.

مکانیسم اثر فنی‌توئین

فنی‌توئین یک اثر تثبیت‌کننده بر غشاءهای تحریک‌پذیر انواع سلولها اعمال می‌نماید. این دارو ظاهراً با محدود کردن فعالیت صرعی و کاهش انتشار امواج تحریکی تشنجی از کانون فعال آن، اثر می‌نماید. فنی‌توئین می‌تواند جریان سدیم را در حالت استراحت و پتانسیل عمل یا دپولاریزاسیون‌های ایجاد شده توسط مواد شیمیائی کاهش دهد. این اثر، نظیر اثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی، به ولتاژ و فرکانس بستگی دارد. در غلظت‌های بالاتر از ۱۰ میکرومولار، فنی‌توئین در جریان پتاسیم به خارج از سلول عصبی طی فاز پتانسیل عمل تأخیر ایجاد می‌نماید. این اثر سبب افزایش زمان تحریک‌ناپذیری سلول می‌شود. در مورد مکانیسم اثر فنی‌توئین علاوه بر موارد فوق،

ممکن است دارو در عضله رسوب نماید.

توزیع

حجم توزیع فنی‌توئین تقریباً ۷-۵/۰ لیتر در هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. فنی‌توئین به میزان ۹۰ تا ۹۵ درصد به پروتئین‌های موجود در گردش خون، عمدتاً آلبومین متصل گشته و در مغز، کبد، عضلات و چربی به شبکه آندوپلاسمی سلولها متصل شده و تجمع می‌یابد. ارتباط بین غلظت پلاسمایی و میزان دارو در اندامها و مایعات بدن در جدول شماره (۱)

آبان ۷۳، شماره ۱۰، سال پنجم، رازی ۷

نوع بافت	غلظت دارو در رابطه با پلاسما
C.S.F	حدود ۱۰٪ غلظت پلاسمایی
بزاق	حدود ۱۰٪ غلظت پلاسمایی
شیر	۲۵-۵۰٪ غلظت پلاسمایی
مغز	به میزان غلظت داروی آزاد در پلاسما

جدول شماره ۱: غلظت فنی توئین در اندامها و مایعات بدن در

مقایسه با غلظت پلاسمایی

آورده شده است. فنی توئین به آسانی از سد جفت عبور می نماید. خواهد شد.

دفع

همانطور که اشاره شد، فنی توئین تقریباً به طور کامل توسط متابولیسم کبدی دفع می شود. کمتر از ۵٪ دارو بدون تغییر از طریق ادرار و ۱۵٪ از دوز دارو از

فنی توئین اسیدی ضعیف با حلالیت محدود در آب می باشد.

کاربامازپین و ریفامپین، آنزیم

منواکسیژناز کبدی را تحریک

نموده و با افزایش متابولیسم

فنی توئین، سبب کاهش غلظت

پلاسمایی آن می شوند.

راه مدفوع دفع می گردد. نیمه عمر دارو به دوز دارو بستگی داشته و چنانکه ذکر شد با افزایش دوز نیمه عمر آن نیز افزایش می یابد. نیمه عمر فنی توئین در بین افراد مختلف بسیار متفاوت بوده و از ۷ تا ۶۰ ساعت گزارش شده است (متوسط 22 ± 9). به همین ترتیب غلظت های بدست آمده بعد از مصرف یک دوز ثابت دارو نیز در افراد مختلف بسیار متغیر می باشد (شکل

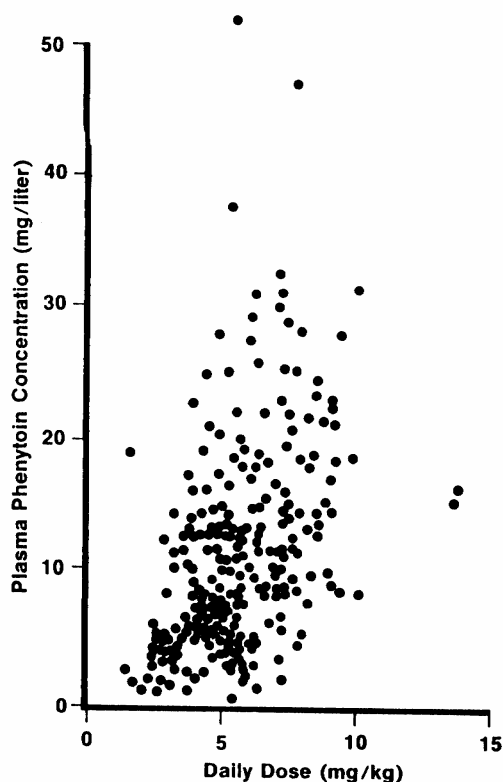
متابولیسم.

فنی توئین تقریباً به طور کامل در کبد متابولیزه می گردد. ابتدا از طریق پاراهیدروکسیلاسیون به ۵- (پاراهیدروکسی فنیل) - ۵ - فنیل هیدانتوئین (غیرفعال) متابولیزه شده که این متابولیت در مرحله بعد با گلوکوکورونیک اسید کوئزوگه شده و دفع می گردد. در غلظت های پائین، متابولیسم فنی توئین تابع کینتیک درجه اول (First order) بوده در حالی که با افزایش غلظت دارو در خون (در حدود مقادیر درمانی) با اشباع آنزیمهای کبدی، کینتیک دارو به درجه صفر تغییر می یابد. بدین معنا که مقدار ثابتی از دارو در زمان واحد دفع می گردد، در این حالت افزایش جزئی در مقدار مصرف منجر به افزایش چشمگیری در غلظت پلاسمایی دارو گردیده و علائم مسمومیت با آن ظاهر

۱). بنابراین اندازه گیری غلظت پلاسمایی فنی توئین امری ضروری بوده و با اندازه گیری آن می توان دوز دارو را به نحوی تغییر داد که غلظت مورد نظر درمانی حاصل گردیده و بدین ترتیب از بروز مسمومیت احتمالی یا برعکس عدم پاسخ به درمان (در نتیجه غلظت کم دارو در بدن) جلوگیری نمود.

تفسیر نشانه های بالینی اثرات درمانی یا سمی

در بیماران صرعی کاهش کلی یا قابل اندازه گیری در فرکانس حملات را می توان به عنوان معیار مناسبی جهت ارزیابی اثر درمانی فنی توئین در نظر گرفت. در بیمارانی که حملات نامنظم و غیر مکرر بوده، یا بیمارانی که دارو را جهت پیشگیری مصرف می نمایند (مثلاً بعد از جراحی اعصاب)، ارزیابی اثرات دارو مشکل است. بنابراین در این بیماران اندازه گیری غلظت پلاسمایی دارو کمک مؤثری در جهت تنظیم



شکل (۱) - رابطه دوز مصرفی با غلظت پلاسمایی فنی توئین در بیماران. همانطور که از این شکل برمی آید بعد از مصرف یک دوز استاندارد دارو غلظت بدست آمده در افراد مختلف بسیار متفاوت می باشد.

مقدار داروی مصرفی و دستیابی به غلظت‌های درمانی و نیز جلوگیری از مسمومیت می‌باشد.

رابطه غلظت پلاسمایی و اثرات درمانی یا سمی

محدوده غلظت پلاسمایی فنی توئین از ۴۰ تا ۸۰ میکرومولار می‌باشد. در این حدود اثرات جانبی غیر قابل قبولی از دارو مشاهده نمی‌شود، حدود ۳۵٪ بیماران به غلظت‌های پلاسمایی کمتر از ۴۰ میکرومولار جواب داده و حتی در بعضی بیماران غلظت‌های بسیار کم (۵ تا ۱۰ میکرومولار) نیز در کنترل حملات مؤثر واقع می‌شود. همچنین بعضی بیماران ممکن است غلظت پلاسمایی بیشتر از ۱۰۰ میکرومولار را تحمل نموده در حالی که در بعضی بیماران با غلظت‌های پلاسمایی کمتر از ۸۰ میکرومولار علائم مسمومیت بروز می‌نماید. رابطه غلظت پلاسمایی و علائم مسمومیت در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

عوارض جانبی

مرگ و میر ناشی از مصرف مقادیر زیاد فنی توئین

بسیار غیر معمول بوده و عمدتاً به علت بروز آریتمی‌های قلبی یا دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی به وقوع می‌پیوندد. دو بینی و آتاکسی معمولترین عوارض وابسته به دوز می‌باشند. نیستاگموس ممکن است سریعتر ظاهر گردد. عوارض گوارشی نظیر تهوع و استفراغ معمول بوده و می‌توان با مصرف دارو همراه غذا یا در دوزهای منقسم آن را کاهش داد. همچنین هیپرپلازی لته (۲۰٪ موارد) نقصان جذب ویتامین D (استنومالاسی) و فولات (آنمی مگالوبلاستیک)، هیرسوتیسم، آکنه و تغییر در قیافه نیز ممکن است بروز نماید. کاهش ترشح انسولین و هیپرگلیسمی ممکن است به صورت حاد ظاهر شود.

درمان مزمن با فنی توئین ممکن است همراه با عوارض سیستم اعصاب مرکزی نظیر اختلالات دهلیزی، افزایش رفلکس‌های تاندونی، نوروپاتی اعصاب محیطی (۳۰ درصد موارد)، افتالموپلژی و تاری دید و نیز تغییرات رفتاری نظیر افزایش فعالیت، اغتشاش، افزایش حملات صرعی و خواب‌آلودگی همراه باشد.

عوارضی مانند هیپاتیت، درماتیت ایدیوسینکراتیک

غلظت پلاسمایی	علائم مسمومیت
< ۸۰ میکرومولار	افزایش خطر مسمومیت
< ۱۰۰ میکرومولار	مسمومیت اجتناب‌ناپذیر است
۸۰-۱۲۰ میکرومولار	نیستاگموس
۱۲۰-۱۶۰ میکرومولار	آتاکسی
< ۱۶۰ میکرومولار	تغییرات دماغی

جدول شماره ۲: رابطه غلظت پلاسمایی فنی توئین و علائم مسمومیت

□ به دلیل نیمه عمر طولانی فنی توئین، در مصارف مزمن نوسانات غلظت پلاسمایی آن در فواصل دوزها (حتی یک دوز روزانه) کم است.

و حساسیت بیش از حد، تب و لنف آدنوپاتی بسیار نادرند، همچنین رابطه‌ای احتمالی بین مصرف فنی توئین و سندرم پزودولنفوما، بیماری هوجکین و آگرانولوسیتوز نیز گزارش شده است.

فاکتورهای مؤثر بر غلظت پلاسمایی دارو ۱- کاهش یا مهار متابولیسم فنی توئین (مهار منواکسیژناز کبدی):

داروهایی نظیر سایمتیدین، آمیودارون، آلپوپورینول، کلرپرومازین، ایمی پرامین، ایزونیاژید، مترونیدازول، امپرازول، سولفونامیدها و تیوریدازین می‌توانند فعالیت منواکسیژناز کبدی را مهار نموده و در نتیجه غلظت پلاسمایی فنی توئین را افزایش می‌دهند.

۲- افزایش (تحریک) متابولیسم:

کاربامازپین و ریفامپین آنزیم منواکسیژناز کبدی را تحریک نموده و با افزایش متابولیسم فنی توئین سبب کاهش غلظت پلاسمایی آن می‌شوند. لکن کاربامازپین در حالات حاد و یا مصرف متناوب ممکن است غلظت پلاسمایی فنی توئین را افزایش دهد. علاوه بر این، اسیدفولیک با مکانیسم ناشناخته‌ای کلیرانس فنی توئین را افزایش می‌دهد.

۳- تغییرات اتصال پروتئینی:

آسپرین و سدیم والپروات، فنی توئین را از پیوند

آلبومینی خود جدا می‌نمایند که نتیجه آن افزایش غلظت فنی توئین آزاد در پلاسما بوده که احتمالاً منجر به افزایش میزان متابولیسم دارو متناسب با افزایش غلظت پلاسمایی خواهد شد. بنابراین ممکن است به طور گذرا اثرات فنی توئین در بدن نیز تشدید گردد.

۴- اثر بیماریها بر غلظت پلاسمایی:

هپاتیت حاد سبب کاهش میزان متابولیسم فنی توئین خواهد شد. کاهش غلظت آلبومین پلاسما که در بیماریهایی نظیر بیماری مزمن کبدی، سندرم نفروتیک، بیماریهای مزمن یا در دوران بارداری ظاهر می‌شود، ممکن است سبب افزایش میزان داروی آزاد و متابولیسم آن گردد. بنابراین غلظت پلاسمایی دارو ممکن است کاهش یابد.

روشهای اندازه گیری فنی توئین

در اکثر آزمایشگاهها از روش ایمنونواسی (Immunoassay) استفاده می‌شود. روشهای دیگری نظیر H.P.L.C و EMIT نیز به‌طور معمول بکار می‌روند. در همه این روش‌ها غلظت تام (آزاد و متصل) فنی توئین پلاسما تعیین می‌شود. بنابراین در بعضی بیماران که غلظت پروتئینی پلاسما در اثر بیماری یا مصرف همزمان داروهای دیگر و غیره کاهش یافته، غلظت داروی آزاد زیاده‌تر بوده و با اندازه گیری غلظت کلی دارو، نمی‌توان غلظت حقیقی داروی آزاد را بدست آورد. لذا در این موارد غلظت تام دارو ممکن است رابطه مناسبی با وضعیت بالینی بیمار نداشته باشد. در این حالت تعیین غلظت پلاسمایی فنی توئین آزاد پارامتر دقیقتری جهت تنظیم دوز دارو می‌باشد.

کاربرد غلظت‌های پلاسمایی در کنترل بیماران

استفاده از غلظت پلاسمایی فنی توئین بستگی به

اهداف مورد نظر درخصوص حصول غلظت درمانی مناسب جهت درمان صرع و یا بررسی مسمومیت احتمالی دارد. در استفاده از غلظت‌های پلاسمایی فنی توئین همانند سایر موارد، غلظت پلاسمایی دارو را باید بعد از رسیدن به حالت تعادل (Steady state) اندازه‌گیری نمود. لذا نمونه‌گیری قبل از رسیدن به این مرحله فاقد ارزش است (مگر در موارد مسمومیت) زیرا هنوز با مصرف مداوم دارو غلظت پلاسمایی آن روبه افزایش بوده و به حالت تعادل نرسیده است. کیتیک غیر معمول فنی توئین اندازه‌گیری نیمه عمر و در نتیجه پیش‌بینی زمان لازم جهت رسیدن به حالت تعادل را مشکل می‌سازد.

اندازه‌گیری غلظت دارو در چند روز متوالی و مشاهده عدم افزایش غلظت دارو نشان دهنده حالت تعادل خواهد بود. به‌طور معمول پس از ۳ تا ۴ هفته مصرف مداوم دارو می‌توان غلظت آن را اندازه‌گیری نموده و درحالت تعادل فرض نمود.

فنی توئین در دوزهای معمولی اثر ساداتیو نداشته و علیرغم گذشت سالها و کشف داروهای جدیدتر، این دارو هنوز به‌طور وسیعی در دارو درمانی صرع مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مردی ۶۰ ساله که ۳ سال به تشنجات تونیک - کلونیک مبتلا بوده، روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم فنی توئین مصرف می‌کرده است. به علت ابتلاء به دردهای مفصلی روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم آزاپروپازون نیز برای وی تجویز گردید. این شخص دو هفته بعد به عوارضی چون گیجی، تهوع، دوبینی و سرگیجه مبتلا گشت و آزمایشات نشان دادند که به نیستاگموس نیز دچار می‌باشد. اندازه‌گیری غلظت فنی توئین نشان داد که

■ شرح حال (۱): وقفه متابولیزم:

مردی ۶۰ ساله که ۳ سال به تشنجات تونیک - کلونیک مبتلا بوده، روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم فنی توئین مصرف می‌کرده است. به علت ابتلاء به دردهای مفصلی روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم آزاپروپازون نیز برای وی تجویز گردید. این شخص دو هفته بعد به عوارضی چون گیجی، تهوع، دوبینی و سرگیجه مبتلا گشت و آزمایشات نشان دادند که به نیستاگموس نیز دچار می‌باشد. اندازه‌گیری غلظت فنی توئین نشان داد که

در صورتی که غلظت پلاسمایی فنی توئین بعد از رسیدن به حالت تعادل پائین‌تر از حد معمول یا مورد نیاز باشد، جهت رسیدن به غلظت پلاسمایی مورد نظر می‌توان از روش زیر استفاده نمود:

۱- در صورتی که غلظت دارو کمتر از ۲۰ میکرومولار باشد، افزایش دوز روزانه به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم معمولاً مناسب است.

۲- چنانچه غلظت دارو ۲۰-۶۰ میکرومولار باشد، دوز روزانه نباید بیشتر از ۵۰ میلی‌گرم افزایش داده شود.

۳- هنگامی که غلظت دارو بالاتر از ۶۰ میکرومولار باشد، دوز روزانه را فقط تا ۲۵ میلی‌گرم می‌توان افزایش داد.

اگر به منظور تشخیص احتمال مسمومیت، غلظت دارو اندازه‌گیری می‌شود، نیاز به رسیدن غلظت دارو به حالت تعادل نیست. چنانچه بیمار دارای علائم

۱۲ رازی. سال پنجم. شماره ۱۰. آبان ۷۳

غلظت دارو در نمونه پلاسما بیمار ۱۴۸ میکرومولار است. یک هفته بعد از قطع مصرف هر دو دارو، وضعیت وی به حالت طبیعی برگشت. سپس رژیم روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم فنی‌توئین از سر گرفته شد بدون اینکه نشانه‌ای از مسمومیت در وی دیده شود. دو ماه بعد، اندازه‌گیری مجدد غلظت پلاسما فنی‌توئین نشان داد که غلظت دارو در این بیمار در حد ۳۲ میکرومولار است. نتیجه‌گیری:

این مورد احتمال بالقوه بروز تداخل دارویی، وقفه متابولیزم و مسمومیت با فنی‌توئین را نشان می‌دهد.

■ شرح حال (۲):

تفسیر نشانه‌های احتمالی مسمومیت

شخصی ۲۲ ساله به علت آسیب شدید جمجمه به اورژانس بیمارستان آورده شد. هماتوم مخچه‌ای تخلیه شد. ولی دو هفته بعد این شخص دچار دو حمله تونیک - کلونیک گردید. لذا ۳۰۰ میلی‌گرم فنی‌توئین دوبار در روز برای وی تجویز گردید. و حملات کنترل شد. دو ماه بعد در مراجعه به پزشک معالج، بیمار دارای نشانه‌های آتاکسی ملایم و نیستاگموس بود. غلظت پلاسما فنی‌توئین در بیمار ۴۵ میکرومولار بود و نشانه‌های بالینی موجود دلالت بر ضایعات مخچه‌ای ناشی از ضربه مغزی داشتند. لذا در مقدار مصرف دارو تغییری داده نشد. در معاینات بعدی نشانه‌های فوق نیز از بین رفته بودند.

نتیجه‌گیری:

این مورد نشان می‌دهد که با اندازه‌گیری غلظت پلاسما فنی‌توئین می‌توان مشخص نمود که آیا بروز نشانه‌ها ناشی از مسمومیت با دارو بوده یا اینکه این نشانه‌ها صرفاً به علت اثر نورولوژیک بیماری ظاهر

گشته‌اند.

■ شرح حال (۳):

اثرات نارسایی کلیوی

مردی ۵۵ ساله مبتلا به نارسایی کلیوی تحت درمان دیورتیک و داروهای ضد فشار خون به علت ابتلاء همزمان به تشنجات تونیک - کلونیک روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم فنی‌توئین دریافت می‌کرد. شش هفته بعد این بیمار دچار حمله تشنجی نشد و غلظت پلاسما فنی‌توئین در وی ۳۰ میکرومولار بوده است. جهت رسیدن به غلظت درمانی متداول مقدار مصرفی فنی‌توئین به ۴۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش داده شد. دو هفته بعد در معاینات مشخص شد که بیمار به مشکلاتی نظیر اختلال در راه رفتن، تیرگی شعور، آتاکسی و نیستاگموس مبتلا گشته است. غلظت پلاسما فنی‌توئین به ۶۰ میکرومولار رسیده بود. دوز مصرفی دارو از ۴۰۰ به ۳۰۰ میلی‌گرم در روز تقلیل یافت. پس از آن بیمار نه تنها از نظر تشنج کنترل شده بود، بلکه عارضه جانبی نیز در وی مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری:

این مورد نشان می‌دهد که در این بیمار (مبتلا به نارسایی کلیوی)، به علت تغییرات در اتصال پروتئینی دارو، غلظت فنی‌توئین پائین‌تر از حد متداول درمان در کنترل تشنجات مؤثر بوده در حالی که غلظت در حد درمانی موجب بروز نشانه‌های مسمومیت گشته است.

منابع:

1. Aronson, J.K., Hardman, M. & Reynolds, Dy. M.: Phenytoin, *BMJ* 305: 1215-1218, 1992.
2. Dollerys. C.: *Therapeutic Drugs*. Churchill Livingstone. 1 St. ed. Vol. 2. pp 93-97, 1991.