مقاله پژوهشی
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد دوم، شماره سوم و چهارم تابستان و پاییز ۱۳۸۲

ارزیابی استفاده از حداقل دوز درمانی کاربامازپین و والپرات سدیم در کنترل حملات صرع

افشین سمایی[۱]، منیر نوبهار[۲]، عباسعلی وفایی[۳]

خلاصه

سابقه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که پزشکان برای کنترل حملات صرعی از دوز بالای داروهای کاربامازپین و والپرات استفاده می‌کنند و این در حالی است که عوارض مختلف گوارشی، خونی، روانی، قلبی و غیره به همراه دارد. هدف این مطالعه تعیین حداقل دوز درمانی این داروها (در حالی که سطح خونی مطلوب ایجاد شود) بوده است.

روش کار: این مطالعه به صورت نیمه تجربی در طول مدت زمان یک سال برروی ۵۶ نفر از مبتلایان به صرع انجام پذیرفت، ابتدا اطلاعات دموگرافیک بیماران از قبیل سن، جنس، وزن و طول مدت درمان ثبت گردید و سپس دستورات دارویی بر اساس دوزهای مشخص اجرا شد (دوز کاربامازپین و والپرات برای بزرگسالان سن بالاتر از ۱۲ سال به ترتیب ۱۱-۹ و ۱۲-۹ و کودکان در کمتر از ۱۲ سال ۱۴-۱۲ و ۱۵-۱۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بود) و ضمن ارزیابی بیماران طی مراجعات مکرر، به طور ماهیانه سطح خونی داروها با کمک تکنیک گازکروماتوگرافی سنجش گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که کاربامازپین و والپرات با دوزهای اشاره شده توانسته به ترتیب برای گروه سنی کمتر از ۱۲سال سطح خونی ۷/۴و ۷۴/۷ و برای افراد بالاتر از ۱۲ سال به ترتیب سطح‌خونی ۸/۲ و ۶۶/۸ میکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد کند. ضمناً در طول دوره کنترل هیچ یک از بیماران دچار حمله تشنجی نشدند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که در مقایسه با دوز پیشنهادی در کتاب‌ها، با دوز دارویی بسیار پایین‌تری می‌توان به سطح خونی مناسب برای کنترل حملات صرعی دست یافت.

واژه‌های کلیدی: صرع، کاربامازپین، والپرات

مقدمه

بیماری صرع از گروه اختلالاتی است که با تغییرات مزمن، عود کننده و ناگهانی عملکرد نورولوژیک و اختلال در فعالیت الکتریکی مغز به وجود می‌آید [۳]. میزان بروز صرع بین در کودکان [۸] و افراد مسن بیشتر است و مردها اندکی بیش از زن‌ها گرفتار این بیماری می‌شوند. مطالعات قبلی نشان داده که حدود ۴۵ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به صرع هستند و کنترل مطلوب حملات صرع در مبتلایان به آن‌ها کمک می‌کند که بتوانند در تمام سطوح زندگی علمی، هنری و اجتماعی خود دچار مشکل نشوند [۲]. هدف درمان صرع

۱*- استادیار داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی سمنان (نویسندهٔ مسئول)
۲- مربی، دانشکده پرستاری و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
۳- استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.4.2]

برطرف کردن علت حملات تشنجی، جلوگیری از بروز تشنج و پیشگیری از عوارض جسمی، روانی و اجتماعی آن است [۳،۱۵]. مطالعات قبلی نشان داده است که اساس کنترل حملات تشنجی را درمان دارویی تشکیل می‌دهد [۴] و از مشکلات اساسی در بیماران مبتلا به صرع این است که باید تقریباً به طور دایم دارو استفاده کنند و سطح خونی داروهای مزبور باید در یک حد مطلوب قرار گیرد تا حملات صرعی کنترل شود و پیشنهاد شده به دلیل عوارض زیاد در صورت امکان، بیمار باید با حداقل دوز مؤثر و تنها با یک داروی ضد صرع درمان گردد [۳]. کاربامازپین و والپرات سدیم از داروهای رایجی هستند که برای اکثر حملات صرعی به عنوان انتخاب اول استفاده می‌شوند[۴]. این داروها همانند فنی توئین مؤثر بوده و بسیاری از عوارض جانبی آن را ندارند و اعمال شناختی به خوبی حفظ می‌شود [۱۳]. اگرچه این داروها نیز دارای عوارض گوناگونی هستند که برای پیشگیری از بروز آن‌ها باید سطح خونی داروهای مزبور را در حد مطلوبی نگه داشت البته این عوارض با کاهش مجدد سطح خونی دارو به سطح درمانی، برگشت‌پذیر می‌باشد [۱۶]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که احتمالاً داروهای ضد صرع در بروز مرگ‌های غیر منتظره در بیماران صرعی‌نقش دارد به همین علت کنترل دقیق درمان دارویی می‌تواند در کاهش این خطرات مفید باشد [۱۲].

گزارش شده است که در کشورهای جهان سوم تعدادی از کودکان مبتلا به صرع از سوء تغذیه، آنمی، بیماری‌کبدی و نقص سیستم ایمنی رنج می‌برند پزشک باید در مورد استفاده از داروهای ضد صرع که ممکن است این‌اختلالات را تشدید نماید محتاطانه رفتار نماید [۵]. از طرفی شواهد نشان داده‌اند که اغلب پزشکان به گمان دستیابی به سطح خونی مطلوب از دوزهای بسیار بالای دارو استفاده می‌کنند و این در حالی است که عوارض گوناگون (گوارشی، عصبی، خونی، جلدی، روانی و کبدی) به دنبال دارند و بیان شده است که سطوح سمی دارو باعث بروز مرگ [۱۲] و عوارضی مثل خواب آلودگی و گیجی بیمار می‌شوند [۱۴]. هدف این مطالعه تعیین حداقل دوز درمانی این داروها در حالی که سطح خونی مطلوب ایجاد شود می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی در طول مدت زمان یک‌سال بر روی ۵۶ نفر از بیماران مبتلا به صرع انجام پذیرفت، اطلاعات دموگرافیک بیماران از قبیل سن، جنس، وزن و طول مدت درمان مورد بررسی قرار گرفت و در پرسش‌نامه‌های مربوطه ثبت گردید. سپس دستورات دارویی با دوزهای مشخص شروع شد. دوز مصرفی کاربامازپین و والپرات برای بزرگسالان (سن بالاتر از ۱۲ سال) به ترتیب ۱۱-۹ و ۱۲-۹ و کودکان (کمتر از ۱۲ سال) ۱۴-۱۲ و ۱۵-۱۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بود. در جهت ارزیابی اثرات داروها از بیماران خواسته شد که هر ۱۵ روز به کلینیک مراجعه نمایند و هم‌چنین به طور ماهیانه سطح سرمی داروها با کمک تکنیک گاز کروماتوگرافی اندازه‌گیری گردید. زمان اندازه‌گیری سطح سرمی داروها در مورد کاربامازپین ۲ ساعت بعد و در مورد والپرات ۴ ساعت بعد از مصرف بود [۶]. داده‌ها با آمار توصیفی و استنباطی مورد ارزیابی قرار گرفت و با مقادیر پیشنهادی در کتاب‌ها و مقالات مقایسه شد.

نتایج

یافته‌های پژوهش نشان دادند که ۳۱ درصد از بیماران در گروه سنی زیر دوازده سال و ۶۹ درصد درگروه سنی بالای دوازده سال بودند. هم‌چنین نتایج نشان داد که با حداقل دوز درمانی در گروه سنی مختلف می‌توان به یک سطح سرمی مطلوب دستیابی پیدا کرد (جدول ۱).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.4.2]

جدول ۱: مقایسه نتایج تحقیق حاضر با دوزهای پیشنهادی در منابع و کتب [۱]

دارو	دوز پیشنهادی در کتاب‌ها و منابع دارویی (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن)	دوز دارویی استفاده شده در این تحقیق (میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن)	میانگین سطح سرمی داروها در منابع (میکروگرم در میلی‌لیتر)	میانگین سطح سرمی داروها در تحقیق حاضر (میکروگرم در میلی‌لیتر)
کاربامازپین در سن بالاتر از ۱۲سال	۲۰-۳۰	۹-۱۱	۴-۱۱	۸/۲
کاربامازپین در سن کمتر از ۱۲ سال	۱۰-۳۰	۱۲-۱۴	۴-۱۱	۷/۴
والپرات در سن بالاتر از ۱۲ سال	۳۰-۶۰	۹-۱۲	۵۰-۱۰۰	۶۶/۸۰
والپرات در سن پائین‌تر از ۱۲ سال	۱۰-۶۰	۱۲-۱۵	۵۰-۱۰۰	۷۴/۷

دوز درمانی پیشنهادی در کتاب‌ها در خصوص کاربامازپین در بزرگسالان ۲۰ تا ۳۰ و در کودکان ۱۰ تا۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد و درخصوص والپرات در بزرگسالان ۳۰-۶۰ و در کودکان ۱۰ تا ۶۰ میلی‌گرم به ازاء هرکیلوگرم وزن بدن می‌باشد [۱]. در حالی که میانگین دوز مصرفی در تحقیق حاضر برای سن کمتر از ۱۲سال در مورد کاربامازپین ۱۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و سدیم والپرات ۱۳/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلو بوده است. این میزان مصرف توانسته به ترتیب میانگین سطح خونی ۷/۴ برای کاربامازپین و ۷۴/۷ برای سدیم والپرات ایجاد کند. هم‌چنین میانگین مصرف برای سن بیشتر از ۱۲ سال در مورد کاربامازپین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و سدیم والپرات ۱۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بود؛ این میزان مصرف توانسته به ترتیب میانگین سطح خونی ۸/۲ برای کاربامازپین و ۶۶/۸ برای سدیم والپرات ایجاد کند. هم‌چنین مقادیر سطوح خونی این داروها که می‌تواند از حملات صرعی پیشگیری کند و در کتاب‌ها و مقالات به آن اشاره شده شامل(کاربامازپین ۱۱-۴ میکروگرم در هر میلی‌لیتر و سدیم والپرات ۱۰۰-۵۰ میکروگرم) می‌باشد. از طرفی ارزیابی مکرر بیماران نشان داد که در طول دوره کنترل هیچ یک از بیماران دچار حمله تشنجی نشدند.

بحث

مهم‌ترین یافتهٔ مطالعه حاضر این است که داروهای کاربامازپین و والپرات سدیم با مقادیر بسیار کمتر از دوزهای پیشنهادی توسط کتاب‌ها می‌تواند سطح خونی مطلوب و مورد نیاز برای کنترل حملات صرعی را ایجاد کند.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تعیین غلظت داروی ضد صرع در مایعات بیولوژیک و محاسبه دوز داروها، اساس روش درمانی طولانی مدت در بیماران صرعی می‌باشد. این روش درمانی سلامت بیماران را از نظر کنترل حملات صرعی افزایش و خطر عوارض جانبی را کاهش می‌دهد [۹،۱۲،۱۷]. هم‌چنین نتایج مطالعات طی ده سال گذشته بیانگر این است که بهترین نتایج درمانی در افراد صرعی با استفاده از اطلاعات فارماکوکینتیک از دارو درمانی در بیماران حاصل گردیده است و دیده شده که افزایش سطح سرمی داروها با افزایش عوارض همراه است [۱۰،۱۱]. در بررسی بالینی کنترل سطح سرمی داروهای ضد تشنج، معمولا بهترین راه دستیابی به درمان مطلوب می‌باشد [۷]. داروهای فوق با دوزهای بالا اثرات سمی نورولوژیک دارند. نیستاگموس با دوزهای درمانی شایع است، اما اتاکسی، گیجی، ترمور، کند ذهنی، فراموشی، کنفوزیون و حتی استوپورز ممکن است در سطوح خونی بالا مشاهده شود [۱۵]. در مطالعه‌ای غلظت والپرات سدیم و کاربامازپین در ۶۶

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.4.2]

بیمار بررسی گردید، در این میان ۳۸ بیمار تنها تحت درمان یک دارو (کاربامازپین یا والپرات) قرار گرفته و ۲۸ بیمار هر دو دارو را دریافت نمودند، نمونه خون آن‌ها ۲، ۴ و ۶ ساعت بعد از آخرین دوز مصرفی دارو با کمک گاز کروماتوگرافی کنترل گردید. میانگین سطوح والپرات سرمی در بیمارانی که والپرات و کاربامازپین دریافت کرده بودند بیشتر از آن‌هایی بود که کاربامازپین را به تنهایی مصرف کرده بود [۶]؛ بنابراین براساس این مطالعه استفاده از ترکیبات توام دارویی می‌تواند بر میزان سطوح خونی اثرات متقابل داشته باشد که پیشنهاد شده از یک دارو استفاده شود. از طرفی شواهد قبلی نشان داده که در اکثر موارد می‌توان تشنج‌ها را با یک داروی منفرد کنترل کرد بنابراین آغاز درمان با چند دارو ممکن است بیمار را در معرض خطر بیشتر مسمومیت قرار دهد، بدون آن‌که بر فواید درمان بیفزاید. هم‌چنین بیمارانی که چند دارو استفاده می‌کنند در معرض خطر تداخلات دارویی می‌باشد. ضمناً چون استفاده از این داروها سطح هوشیاری را پائین می‌آورد (به ویژه در رانندگی)، بنابراین باید به دنبال این هدف بود که از حداقل دوز استفاده کرد [۱].

هم‌چنین مطالعات قبلی پیشنهاد نموده‌اند که آگاهی کامل از نوع صرع، طیف اثر داروهای ضد صرع موجود و آگاهی از اصول فارماکوکنتیک لازم، می‌تواند به کنترل کامل حملات تشنجی در درصد بالایی از بیماران منجرشود. درصورتی که داروی صحیح باتوجه به نوع تشنج انتخاب نشود ویا دوز مناسبی مصرف نگردد، بسیاری از بیماران به دارو مقاومت نشان می‌دهند ویا دچار عوارض جانبی می‌گردند [۱،۳]. در دسترس بودن وسایل‌سنجش سطح سرمی داروهای ضد صرع، امکان تنظیم دوز دارو در حد مطلوب و کنترل مصرف دارو در هربیمار را فراهم کرده است. بنابراین می‌توان دارو را تجویز کرد و پس از مدت زمان مناسبی سطح خونی دارو را اندازه‌گیری کرد و با مقادیر استاندارد درمانی هردارو مقایسه نمود، به این ترتیب می‌توان دوز دارو را منطبق با تغییرات جذب یا متابولیسم دارو در هر فرد تنظیم کرد [۳].

یافته‌های فوق نشان می‌دهد که دوزهای پیشنهادی و مصرفی در تحقیق حاضر قادر به کنترل‌حملات صرعی و نگهداری سطح خونی مورد نیاز آن‌ها در خون می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه بیمارانی که با پژوهشگران همکاری داشتند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

[1] Aminoff M, Simon, RP, Clinical neurology, 5th ed, New York, Lang Medical books, McGraw-Hill Co. 2002; pp: 261-271.

[2] Andreoli TE, Carpenter CJ, Grzggs R, Loscalzo J, Cecil Essentials of medicine, Fifth edition, Philadelphia, WB. Sanders Co. 2001; 954-964.

[3] Braunwald E, Fauci A, Kasper S, Longo D, Jameson J. Harrisn's principles of internal medicine, 15th Edition, Vol 2, New York, McGrow-Hill Co. 2001; pp: 2354-2369.

[4] Czapinski P, Terczynski A. Open randomized comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 1996; 30(3): 419-26.

[5] Hemingway C, Leary M, Riordan G, Schlegal B, Walker K. The effect of carbamazepine and sodium valproate on the blood and serum values if children from a third-world environment. *J Child Neurol.* 1999; 14(11): 751-3.

[6] Hernandez-Fustes OJ, Marcourakis T, Bittencourt PR. The clinical relevance of serial determinations of plasma concentrations of Carbamazepine and sodium valproate. *Rev Neuro.*, 1999; 28(11): 1043-7.

[7] Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, Perucca EA. multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring inpatients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Groups in Epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41(2): 222-30.

[8] Meyer FP, Sauer I, Staemmler U, Walther H. Blood level profile of valproate administration under therapeutic conditions in Children, Padiatr Grenzgeb, 1990; 29(4): 325-330.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.4.2]

[9] Minkova GD, Getova DP. Influence of carbamazepine on the serum level of valproic acid in epileptic patients on combined treatment with carbamazepine and valproic acid. Folia Med. 2000; 42(3):16-19.

[10] Miura H. Aspects of antiepileptic drug therapy in children. No To Hattatsu, 1990 ; 22(2):154-159.

[11] Miura H. Developmental and therapeutic pharmacology of antiepileptic drugs. Epilepsia, 2000; 41 Suppl 9: 2-6.

[12] Nilsson L, Bergman U, Diwan V, Farahmand BY, Persson PG, Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy:a case-control study. Epilepsia, 2001; 42(5): 667-673.

[13] Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanach L, Collins JF, Mattson RH. Effectof valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. Arch Neurol. 1996; 53(10):1008-1016.

[14] Ramsay RE, McManus DQ, Guterman A, Briggle TV, Vazquez D, Perchalski R,Yost RA,Wong P.Carbamazepine metabolism in humans: effect of concurrent anticonvulsant therapy. Ther Drug Monit. 1990; 12(3):235-241.

[15] Reynolds NC, Murthy VS. Serum free levels and evaluation anticonvulsant drug interactions. Wis Med J. 1989; 88(12):25-27.

[16] Steinborn B, Galas-Zgorzalewicz B. Therapeutic antiepileptic drug monitoring: thirteen years of experience in the laboratory of Clinical Neuropharmacology in the Chair and Department of developmental neurology Neurol Neurochir Pol 2000; 33 Suppl 1: 49-59.

[17] Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Pomilio MP, Morgese G, Chiarelli F, Serumcopper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy. Epilepsy Res. 2002; 48(1-2): 71-75.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.4.2]

Assessment of minimal therapeutically dosage of Carbamazepine and Valproate in control of Epileptic attacks

A. Samaei [1]* MD**, M. Nobahar [2]**MSc**, A.A. Vafaei [3]**Ph.D

1- Assistant Professor of Neurology, Fatemiah Hospital, Semnan University of Medical Sciences

2- Academic Member, Nursing, Semnan University of Medical Sciences

3- Assistant Professor, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences

Background: Previous studies have shown that physicians use a very high dosage of carbamazepine (CBZ) and Valproate (VPA) to control epileptic attacks, while these drugs incur of many side effects include of gastrointestinal, hematology, psychology, cardiology and…). The aim of this study was to reach the least therapeutically dose while keeping an acceptable blood level.

Material and Methods: This is a semi experimental study that done on 56 epileptic patients in during of one year. At the first time we record of demographic data include of age, sex, weight and period of drug usage. Then we prescript of drug (CBZ and VPA in adult were 9-11 and 12-14 mg/kg and in children were 9-12 and 12-15 mg/kg respectively). Then we measurement of serum levels of CBZ and VPA monthly by gaschromatography methods.

Results: The results indicated that serum levels of CBZ and VPA in adult were 7.4 and 74.7 and serum levels of drugs in children were 8.2 and 66.8 respectively. Also patients have not epilepsy attack in during of assessment.

Conclusion: These findings show that with the much lower dosage of the drugs we can reach an appropriate blood level for controlling epileptic seizures.

Key words: Epilepsy, Carbamazepine, Valproate

**** Corresponding author, tel: (231) 3322335***

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2003, 2(3,4):

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.4.2]