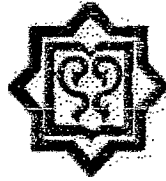


11/12/20



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی
مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی تداخل محلولهای گاوآژ (Enteral nutrition) با فنی توئین
تجویز شده در بیماران دچار Head trauma بستری در بخش
مراقبتهای ویژه بیمارستان شهید باهنر کرمان

توسط:

روح الله ملک شاهکویی

به راهنمایی:

دکتر سید مجتبی سهروردی

دکتر مهدی احمدی نژاد

۱۳۸۸ / ۳ / ۱۷

کتابخانه تخصصی داروسازی
بیمارستان

تقدم به خانواده مهربان و دلسوزم

مایه استواری قامتم، آنان که قبل از هر قدم من قدم برداشتند
تا سالم به مقصد برسم. آنان که تپش مهرشان تنها نوای قلبم
است. آنان که پشتم به وجود مهربانشان گرم است و هیچ برای
جبران زحماتشان ندارم.

با شکر صمیمانه از اساتید گرام تقدیرم

جناب آقای دکتر سید مجتبی سهرودی

جناب آقای دکتر مهدی احمدی نژاد

و با سپاس فراوان از دوست مهربان و همیشه همراهم

جناب آقای دکتر مصیب کوه کن

چکیده فارسی

بروز تشنج پس از تروما و عمل جراحی اعصاب شایع است. فنی توئین هم به عنوان شایع ترین داروی ضد تشنج در افراد صرعی و نیز در بخش مراقبتهای ویژه جهت جلوگیری از بروز تشنج در بیماران **Stroke** و **head Trauma** به کار می رود. این دارو خصوصیات منحصر به فرد فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی دارد که در اثر تغییر در دوز فنی توئین تفاوت می کند. تجویز فنی توئین همراه با فرآورده های تغذیه ای خوراکی (**Enteral Nutrition**) در بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه احتمالاً با کاهش جذب فنی توئین و ایجاد غلظت درمانی ناکافی می باشد. از آنجا که در کشور ما محلولهای استاندارد گاوآژ معمولاً در دسترس نیستند، این مطالعه جهت بررسی تداخل یا عدم تداخل دارو با گاوآژ تهیه شده از غذاهای متداول و نیز بررسی ویژگیهای فارماکوکینتیکی فنی توئین در بیماران ما انجام شد. بیماران در ۲ گروه ۱۵ نفره قرار گرفتند. بعد از رسیدن به سطح خونی پایدار از هر بیمار ۲ نمونه خون در ۲ روز متوالی گرفته و آنالیز شده و میانگین آن براساس سطح سرم آلبومین بیمار، تصحیح گردید. کلیرانس و ماکزیم ظرفیت متابولیسمی دارو برای بیماران، محاسبه شد.

سطح سرمی فنی توئین در ۷۰٪ از بیماران گروه ۱ که دارو را با محلولهای گاوآژ دریافت کرده بودند زیر رنج درمانی (10-20 mg/l) و در ۷۰٪ از بیماران گروه ۲ که فنی توئین خوراکی خود را با فاصله ۲ ساعته از محلولهای گاوآژ و پس از حل کردن در آب مصرف کرده بودند بالاتر از سطح درمانی قرار داشت. متوسط غلظت فنی توئین خوراکی در صورت تجویز همزمان با محلولهای گاوآژ $6.3 \pm 4 \text{mg/l}$ و در گروه دوم $24.7 \pm 9.4 \text{mg/l}$ بود. سطح فنی توئین در صورت تجویز با محلولهای گاوآژ، کاهش قابل ملاحظه ای داشته و توصیه به تجویز آن با فاصله از گاوآژ می شود. علاوه بر آن به علت خصوصیات منحصر به فرد کینتیکی فنی توئین و باریک بودن پنجره درمانی آن، برای تجویز موثر و جلوگیری از بروز عوارض ناخواسته، مانیتورینگ غلظت آن ضروری به نظر می رسد.

کلمات کلیدی: فرآورده های تغذیه ای خوراکی، فنی توئین، تروما

Background: Seizure is common after head trauma and neurosurgery. Phenytoin is the most common anti-convulsant drug used in epileptic patients and for seizure prevention in head trauma and stroke patients. This drug has unique pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. Phenytoin administration along with enteral nutrition in ICU patients may be accompanied by decreased phenytoin absorption and inadequate therapeutic concentration. The present study was done to assess the effect of enteral nutrition on the pharmacokinetic therapeutic parameters of phenytoin given to our patients.

Materials and Methods: in a clinical trial, the study patients were divided into two groups of 15 patients each. At the steady-state phenytoin serum concentration, two blood samples were obtained from each patient on 2 consecutive days and then analyzed. The mean was assessed on the basis of serum albumin level of the patient. Clearance and maximum metabolic capacity were also calculated.

Results: Serum phenytoin level was below the therapeutic range (10-20 mg/l) in 70% of patients in group 1 and was higher than the therapeutic range in 70% of patients in group 2 who received oral phenytoin (by dissolving in water) 2h after enteral nutrition. Mean phenytoin concentration was $6.3 \pm 4 \text{mg/l}$ and $24.7 \pm 9.4 \text{mg/l}$ in group 1 and group 2, respectively.

Conclusion: We found oral phenytoin administration with enteral nutrition (gavage solutions) result in a significant decrease in blood concentration of phenytoin. We recommend administration of phenytoin with water only.

In addition, monitoring of phenytoin serum concentration is necessary for assessment of therapeutic concentration and prevention of side effects.

Key words: Enteral nutrition, Phenytoin, Head trauma

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
I..... چکیده فارسی	
II..... چکیده انگلیسی	
III..... فهرست مطالب	

فصل اول: مقدمه

مقدمه	۲
تعریف صرع	۲
تاریخچه و سیر تحقیقات در مورد صرع	۲
علل صرع	۳
مکانیسم های صرع	۴
طبقه بندی انواع حملات صرعی	۴
درمان حملات صرعی با دارو	۶
مکانیسم اثر داروهای ضد تشنج	۶
داروهای ضد تشنج	۷
فنی توئین	۷
فارماکوکینتیک فنی توئین	۹
سمیت با مصرف فنی توئین	۹
تداخل دارویی بین فنی توئین و سایر داروها	۱۰
محلول های گاوژ (Enteral nutrition)	۱۱
مکانیسم های تداخلی فنی توئین با محلول های گاوژ (EN)	۱۱

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۴.....	اهداف مطالعه
فصل دوم: روش کار	
۱۶.....	روش کار
۱۶.....	نمونه گیری از بیماران دچار Head Trauma
۱۷.....	معیارهای خروج بیماران
۱۷.....	روش تعیین غلظت فنی توئین
۱۷.....	تعیین غلظت واقعی فنی توئین براساس سطح آلبومین
فصل سوم: نتایج	
۲۰.....	نتایج
فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری	
۳۱.....	تشخیص در بیماران آسیب مغزی و کاربرد فنی توئین
۳۲.....	استفاده از محلول های گاواژ
۳۳.....	رفتار فنی توئین در تداخل با محلولهای گاواژ
۳۳.....	بررسی مطالعات انجام شده و قیاس مطالعه حاضر
۳۵.....	دوز و سطح سرمی فنی توئین
۳۶.....	نتیجه گیری و پیشنهادات
فصل پنجم: منابع	
۳۸.....	منابع

فصل اول

مقدمه

مقدمه

بروز تشنج پس از تروما و عمل جراحی دستگاه عصبی مرکزی شایع است حتی در برخی موارد صرع مداوم اتفاق می افتد و مرگ و میر آن را حدوداً ۲۲٪ تخمین می زنند (۱). تشنج پس از تروما با افزایش فشار داخل مغزی (Intracranial pressure) و افزایش متابولیسم مغز سبب بدتر شدن وضعیت بیمار شده و سلامت فرد را به مخاطره می اندازد (۲) بنابراین تجویز پروفیلاکسی یک داروی شناخته شده ضد صرع در بیماران اهمیت زیادی دارد (۱).

تعریف صرع:

صرع یک بیماری مزمن و بالینی است که یکی از انواع آن حملات تشنجی عود کننده بوده و با هیچ کدام از عوامل شناخته شده مغزی قابل توجهی نمی باشد (۳). صرع بصورت یک اختلال حمله ای در عملکرد CNS تعریف می شود که تکرار شونده بوده، و در هر بار ویژگی یکسانی دارد و با تخلیه الکتریکی بیش از حد و همزمان همراه بوده و در ضمن خود محدوده شونده نیز می باشد (۴).

تاریخچه و سیر تحقیقات در مورد صرع

قبل از اینکه داروهای شیمیایی ضد صرع کشف شوند، مدت‌های مدیدی بود که بشر از طریق اعمالی مثل سوراخ کردن جمجمه، حجامت و بهره گیری از گیاهان دارویی سعی در برطرف کردن صرع داشت (۵). برای اولین بار، درمان صرع دارویی، در سال ۱۸۷۵ میلادی توسط آقای Charles locock گزارش شد. او متوجه شد که بروماید پتاسیم در درمان آنچه صرع قاعدگی Catamenial epilepsy نامیده می شود موثر است و تا هفتاد سال بعد از آن نیز بروماید‌های کلسیم، پتاسیم و آلومینیم تنها داروی مورد مصرف در کنترل صرع بودند (۵). در ۱۹۱۲ فنوباریتال برای درمان صرع بکار رفت.

در سال ۱۹۳۸ میلادی اثبات اثر ضد صرع فنی توئین روی صرع تجزیه حیوانات توسط Merrit Putman باعث تحولی عظیم در درمان صرع گشت. بین سالهای ۱۹۲۵ تا ۱۹۶۰ میلادی گامهای بلندی در زمینه پیشرفت در مدل‌های تجربی و روش غربالگری و آزمایش داروهای جدید ضد تشنج برداشته شد. در طی این دوره ۱۶ داروی ضد تشنج جدید به بازار آمد بدنبال تصویب اجباری اثر بخشی داروها در سال ۱۹۶۲ میلادی تولید داروی ضد تشنج به میزان زیادی کند گشت و در طی سه دهه بعد از آن تعداد کمی داروهای ضد تشنج جدید به بازار وارد شد. اما در دهه ۱۹۹۰ میلادی سری جدیدی از ترکیبات ضد تشنج در دسترس قرار گرفت (۶).

علل صرع:

اختلالات تشنجی برحسب علت در دو گروه طبقه بندی می شود:

- ۱- صرع اولیه یا آیدیوپاتیک که علت آن تقریباً ناشناخته است. در این نوع صرع، اغلب استعداد ژنتیکی فرد مطرح است.
- ۲- صرع ثانویه که در آن یک بیماری متابولیک و عامل شناخته شده مغزی باعث ایجاد حملات صرعی می شود (۷). در بین این عوامل می توان به اختلالات نورولوژیک اولیه، تروما، ضایعات فضاگیر، مننژیت، آنسفالیت، پورفیری، ایسکیمی های فراگیر مغزی، اختلالات سیستمیک مثل هیپوگلیسمی و هایپوناترمی، عفونت یا صدمات ناشی از جراحی، همچنین مصرف بیش از حد دارو و سندرم های محرومیت از دارو اشاره نمود (۸، ۷) از مهمترین داروهایی که مصرف زیاد آنها می تواند تشنج را باشد می توان ضد افسردگی ها، ضد سایکوزها شامل فنوتیازین ها، انسولین، β بلاکرها، متیل گزانتین ها شامل تئوفیلین و آمینوفیلین و همچنین سمپاتو میمیک ها مثل آمفتامین و کوکائین را نام برد (۱۹).

در سال ۱۹۳۸ میلادی اثبات اثر ضد صرع فنی توئین روی صرع تجربی حیوانات توسط Merrit Putman باعث تحولی عظیم در درمان صرع گشت. بین سالهای ۱۹۲۵ تا ۱۹۶۰ میلادی گامهای بلندی در زمینه پیشرفت در مدل‌های تجربی و روش غربالگری و آزمایش داروهای جدید ضد تشنج برداشته شد. در طی این دوره ۱۶ داروی ضد تشنج جدید به بازار آمد بدنبال تصویب اجباری اثر بخشی داروها در سال ۱۹۶۲ میلادی تولید داروی ضد تشنج به میزان زیادی کند گشت و در طی سه دهه بعد از آن تعداد کمی داروهای ضد تشنج جدید به بازار وارد شد. اما در دهه ۱۹۹۰ میلادی سری جدیدی از ترکیبات ضد تشنج در دسترس قرار گرفت (۶).

علل صرع:

اختلالات تشنجی برحسب علت در دو گروه طبقه بندی می شود:

- ۱- صرع اولیه یا آیدیوپاتیک که علت آن تقریباً ناشناخته است. در این نوع صرع، اغلب استعداد ژنتیکی فرد مطرح است.
- ۲- صرع ثانویه که در آن یک بیماری متابولیک و عامل شناخته شده مغزی باعث ایجاد حملات صرعی می شود (۷). در بین این عوامل می توان به اختلالات نورولوژیک اولیه، تروما، ضایعات فضاگیر، مننژیت، آنسفالیت، پورفیری، ایسکیمی های فراگیر مغزی، اختلالات سیستمیک مثل هیپوگلیسمی و هایپوناترمی، عفونت یا صدمات ناشی از جراحی، همچنین مصرف بیش از حد دارو و سندرم های محرومیت از دارو اشاره نمود (۸، ۷) از مهمترین داروهایی که مصرف زیاد آنها می تواند تشنج را باشد می توان ضد افسردگی ها، ضد سایکوزها شامل فنوتیازین ها، انسولین، β بلاکرها، متیل گزانتین ها شامل تئوفیلین و آمینوفیلین و همچنین سمپاتو میمتیک ها مثل آمفتامین و کوکائین را نام برد (۱۹).

مکانیسم های صرع

در مغز بیمار ممکن است حملات صرعی، با مکانیسم های مختلفی ظاهر شود. سه مکانیسمی که اغلب به چشم می خورد عبارتند از:

۱- تقویت مکانیسم های تحریکی سیناپسی بخصوص آنهایی که در ارتباط با گیرنده «ان متیل دی اسپاراتات» (NMDA) می باشند.

۲- از بین رفتن مکانیسم های مهارى خصوصاً مهار سیناپسی بواسطه گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA).

۳- تشدید خود به خودی و تحریک ناگهان نرونها (Endogenous neural Boast firing) که معمولاً به علت افزایش جریان کلسیم وابسته به ولتاژ است.

همچنین نرون ممکن است به علت وارد آمدن آسیب یا عامل ژنتیکی دچار فعالیت هجومی تشدید یافته گردد.

بنظر می رسد داروهای ضد صرع که هم اکنون در دسترس می باشند، با اثر بر این مکانیسم ها اثرات خود را اعمال می کنند، فنی توئین، کاربامازپین، باربیتوراتها و اسید والپروئیک همگی قادرند کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ را به نحوی بلوک نمایند که پتانسیل های فعالیت منفرد چندان قادر به تحت تاثیر قرار گرفتن نباشند و تحریکات پر فرکانس مکرر را کاهش دهند.

در حال حاضر دارویی که اختصاصاً سیستم تحریک سیناپسی را مهار کرده و در عین حال مصرف بالینی داشته باشد در دسترس نیست اما تلاش زیادی برای تولید آن در حال انجام است (۶).

طبقه بندی انواع حملات صرعی:

آخرین طبقه بندی بین المللی حملات بر اساس معیارهای بالینی که در سال ۱۹۹۳ میلادی وضع شده به شرح ذیل می باشد.

۱. حملات ژنرالیزه Generalized Seizure

یک حمله ناگهانی ژنرالیزه اطلاق می شود که یافته های بالینی و آناتومیک، موضعی بودن آن را نشان ندهند و شواهد بالینی آن موجود نباشد (۱۰) در حملات تشنجی ژنرالیزه، بیمار هوشیاری خود را از دست می دهد که این حالت بدنبال تخلیه الکتریکی غیر طبیعی است که به تلاموس یا قشر مغز منتشر می گردد (۴).

سه زیر گونه این حملات شامل:

الف) حملات ژنرالیزه تشنجی: که اکثر آنها بصورت تونیک-کلونیک می باشد (۸).

ب) حملات ژنرالیزه غیر تشنجی بصورت صرع غایب (Absence) ظاهر می شود (۸).

ج) حملات میوکلونیک: انقباض ناگهانی و خفیف عضله که یک قسمت یا تمام بدن را درگیر می کند (۶).

۲- حملات پارشیال: (partial seizures)

اگر بیمار در حین حمله هوشیاری خود را حفظ کرده و قادر باشد که علائم را به خاطر آورد و آنها را گزارش نماید دچار یک حمله پارشیال است (۴).

علائم در این حمله تشنجی ممکن است پیشرونده باشد. انتشار فعالیت الکتریکی را بدون توجه به اینکه در کدام کورتکس حسی، حرکتی یا سایر قسمت های آن انتشار یابد را مارچ گویند (۴).

حملات تشنجی پارشیال کمپلکس، دسته خاصی از حملات پارشیال هستند که معمولاً بدنبال ناهنجاریهای لوب تمپورال بروز می نمایند (حملات تشنجی سایکوموتور). در این نوع حملات بیمار رفتاری تکراری یا اتوماتیک از خود بروز داده و به حالت نیمه هوشیار می باشد (۴).

هنگامیکه یک حمله ساده و پارشیال با کمپلکس پارشیال بطور ثانویه ژنرالیزه می شود حمله از نوع

Simple or complex partial seizures secondary generalized طبقه بندی خواهد شد (۸).

درمان حملات صرعی با دارو:

اساس کنترل حملات تشنجی درمان دارویی است. هدف نهایی عبارت است متوقف نمودن حملات تشنجی بیمار بدون این که در اعمال ذهنی طبیعی بیمار اختلال ایجاد شود یا عوارض جانبی خطرناک سیستمیک داشته باشد.

مکانیسم های اثر داروهای ضد تشنج عبارتند از:

الف) اثر بر کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ: بعد از هر بار دیپولاریزاسیون کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ غیر فعال شده و در یک حالت مقاوم به باز شدن باقی می ماند، همین ناتوانی کانالها در برابر باز شدن از تخلیه غیر طبیعی نرونها و گسترش صرع در مغز جلوگیری می کند. طولانی کردن و پایدار کردن این وضعیت غیر فعال کانالهای سدیمی وابسته به ولتاژ مکانیسم اصلی فعالیت بعضی از داروها از قبیل، فنی توئین، کاربامازین و لاموتریزین می باشد.

ب) اثر بر فعالیت تحریکی و مهار سیناپسی: $GABA$ یک نورترانسمیتر مهاری و دارای ۲ نوع گیرنده $GABA_B$ و $CABA$ در مغز می باشد. گیرنده $GABA_A$ روی کانال کلر قرار دارد و با اتصال به این گیرنده باعث ورود یون کلر به درون سلول و هایپر پلاریزاسیون سلول می گیرد. اثر بسیاری از داروهای ضد تشنج از طریق افزایش اثر مهاری ناشی از $GABA$ می باشد و به طرق مختلفی صورت می گیرد.

ج) اثر بر جریان نابجای کلسیم با آستانه پائین: یک جریان با آستانه پائین کلسیم در نرونها تلاموس عامل ایجاد صرع (Absence) می باشد که کاهش این جریان توسط اتوسوکسماید یا والپروات سدیم عامل جلوگیری از این نوع حملات توسط این داروها می باشد.

داروهای ضد تشنج:

تعداد داروهایی که بعنوان داروی ضد تشنج می توانند مورد استفاده قرار بگیرند متفاوت و مختلف است از جمله هیدانتوئین ها مثل فنی توئین، باربیتورات ها، اکسازولین دی ان ها، سوکسمایدها، بنزودیازپین ها، دی بنزاپین ها، آنالوگ های گابا.

ما در این مطالعه به بیان و توضیح داروی فنی توئین بسنده می کنیم به دلیل اینکه داروی مورد نظر شایع ترین داروی ضد تشنج است که بلافاصله پس از پذیرش یک بیمار ضربه مغزی به بیمارستان توسط پزشکان تجویز می شود.

فنی توئین

فنی توئین کماکان با عنوان بهترین و شایع ترین داروی ضد صرع در سراسر دنیا تجویز می شود که در صرع جنرال و پارشیال مورد استفاده قرار می گیرد (۱۱). در ضمن اینکه این دارو جزو قدیمی ترین داروهاست که با دوز معمول حالت خواب آوری ندارد اما برای درمان مناسب با فنی توئین لازم است که دوز دارو برای هر فردی به طور جداگانه تعدیل شود (۲).

این دارو اثر تثبیت کنندگی روی تمام غشاهای عصبی دارد و در طی استراحت نرون ها و در جریان دپلاریزاسیون آنها سبب کاهش ورود و خروج یون سدیم می گردد. این دارو برای تشنج های موضعی تونیک و کلونیک فراگیر نیز کاربرد دارد (۱۱).

متابولیسم فنی توئین عمدتاً توسط آنزیم های کبدی انجام می شود و به صورت Capacity Limited است یعنی اینکه با افزایش غلظت پلاسمایی کلیرانس دارو کاهش می یابد بنابراین در حالتی که دوز نگهدارنده افزایش یابد غلظت پلاسمایی فنی توئین به صورت غیر متعارف و به مقدار بیشتری از حد انتظار بالا می رود و این افزایش نامتناسب در غلظت دارو تعدیل دوز را مشکل می کند (۱۲).

کوچکترین تغییر در مقدار فنی توئین تجویز شده یا میزان جذب آن از دستگاه گوازش باعث تغییرات نامتناسب در پلاسما می شود. به علت قدرت اسیدی پایین و خاصیت انحلال کم در آب $pK_a = 8/31$ ،

یک جذب غیر قابل پیش بینی را پیرو تجویز خوراکی از خود به نمایش می گذارد. $S = 100 \text{ mcg/ml}$

فاکتورهای ژنتیکی نیز با اثر روی آنزیم های میکروزومال کبدی منجر به بروز تغییرات بین فردی وسیعی در قابلیت متابولیزه کردن فنی توئین می شود (۱۱).

غلظت درمانی مناسب برای فنی توئین $C = 10 - 20 \text{ mg/l}$ بوده و در غلظت های بالای 20 mg/l علائم مسمومیت سیستم عصب مرکزی بروز می نماید.

فنی توئین به طور معمول به صورت تک دوزی خوراکی یا چند دوزی تجویز می شود اما در زمانی که نیاز به رسیدن به غلظت درمانی بصورت سریع مد نظر باشد یک دوز نگهدارنده 15 mg/kg می تواند به صورت خوراکی یا IV تجویز شود هر چند فنی توئین را به صورت IM هم می توان تجویز کرد اما به علت ایجاد خارش و درد در محل تزریق جذب آهسته آن از عضله بهتر است از این روش اجتناب گردد. در تجویز فنی توئین دو مشکل وجود دارد اول آنکه اتصال پروتئین فنی توئین در بیماران دچار نارسایی کلیه (RF) و یا Hypo Albuminemia کاهش پیدا می کند. دوم آنکه ظرفیت متابولیسمی فنی توئین محدود است بنابراین در درمان با فنی توئین تنظیم دوز حائز اهمیت است و لازم به نظر می رسد این به همان علت خواص فارماکوکینتیکی فنی توئین است که در ارتباط با متابولیسم کبدی اشباع پذیر می باشد (۱۱). محدوده درمانی فنی توئین غیر باند شده یا همان فنی توئین آزاد سرم حدوداً 10% غلظت توتال فنی توئین است.

فارماکوکینتیک فنی توئین:

فنی توئین توسط سیستم اکسیداز چند کاره کبدی متابولیزه می گردد. متابولیت عمده آن پاراهیدروکسی فنیل، فنیل هیدانتوئین (PHP.PH) می باشد که ۶۰ تا ۷۰ درصد فرم دفعی آن را تشکیل می دهند. این متابولیسیم غیر فعال بوده و پس از کانژوگاسیون با گلوکرونیک اسید از طریق ادرار دفع می گردد.

نیمه عمر پلاسمایی فنی توئین تغییرات قابل ملاحظه ای در محدوده تقریبی ۷ تا ۴۰ ساعت دارد در دوزهای بالای ۱۰۰ میلی گرم نیمه عمر وابسته به دوز می باشد. فنی توئین به طور وسیع و به سرعت در سراسر بدن پخش می گردد. در شیر ترشح شده و داخل گلبولهای قرمز تجمع می یابد. جذب فنی توئین از راه تجویز خوراکی نیز آهسته، گاه متغیر و گاه ناکامل است. فرآورده های خوراکی این دارو دارای اختلاف زیادی در فراهمی زیستی می باشند. پس از مصرف خوراکی حداکثر غلظت (Peak) ممکن است ظرف سه ساعت و یا خیلی دیر تا ۱۲ ساعت بعد ایجاد شود.

سمیت با مصرف فنی توئین

سمیت و واکنش آیدیوسنکرازی با مصرف این دارو ظاهر می شود ولی به ندرت این عوارض غیر قابل برگشت و شدید هستند. این سمیت وابسته به دوز می باشد با این حال ممکن است حتی با دوز معمول هم اتفاق بیفتد. تظاهر این سمیت به صورت بثورات جلدی شیه سرخک و تب می باشد. از عوارض سمی دیگر هایپرپلازی لته هاست. قطع فوری درمان معمولاً باعث رفع عوارض می گردد (۱۳).

تداخل دارویی بین فنی توئین و سایر داروها

فنی توئین به دو دلیل موجب ایجاد عکس العمل های متقابل دارویی می گردد یکی اینکه فنی توئین متابولیسم میکروزومال کبدی را القاء می کند و دیگر اینکه داروی مذکور به وقفه متابولیسمی سایر داروها حساس می باشد.

۱. فنوباریتال: تداخل بین این دو دارو متغیر است. هر یک از داروها ممکن است از طریق القاء سیستم آنزیمی متابولیسم داروی دیگر را افزایش دهد و یا اینکه از راه مهار رقابتی آنزیم های فوق، متابولیسم یکدیگر را کاهش دهند.

۲. پریمیدون: فنی توئین باعث افزایش متابولیسم پریمیدون و کاهش غلظت آن می گردد، ولی غلظت متابولیت حاصل از آن یعنی فنوباریتال بالا می رود. فنی توئین به ندرت تحت تاثیر پریمیدون قرار می گیرد و معمولاً تغییری در غلظت آن حاصل نمی شود ولیکن گاه ممکن است غلظت آن به مقدار جزئی کاهش یابد.

۳. کلونازپام: فنی توئین از طریق القاء آنزیمی متابولیسم کلونازپام را افزایش داده و در نتیجه اثر دارو را می کاهد.

فنی توئین متابولیسم وارفارین را تسریع نموده و همچنین باعث افزایش متابولیسم داروهایی نظیر تئوفیلین، کینیدین، متادون، داکسی سایکلین و کورتیکواستروئیدها می شود.

دی سولفیرام و کلرامفنیکل، هر دو متابولیسم فنی توئین را مهار نموده و ممکن است موجب خطر مسمومیت با این دارو گردند.

محلول های گاوآژ (Enteral nutrition)

EN یا غذا دادن با لوله اغلب یک روش قابل تجویز و روش مناسبی جهت بیمارانی است که نمی توانند خودشان از راه خوراکی غذا مصرف کنند می باشد و شامل فرآورده های تغذیه ای استاندارد و در شرایط ایده آل یک پمپ تجویز می باشد (۱۴).

اهداف مورد نظر در EN تأمین کالری و پروتئین مورد نیاز بدن، بالا بردن سطح رشد و پیشرفت جسمی کودکان و نوزادان می باشد. مقدار کافی از مواد غذایی خوراکی، میزان مرگ و میر ناشی از کاهش انرژی را کم می کند و باعث دست یافتن به اهداف مورد نظر می شود (۱۴).

اگر دسترسی مواد غذایی موجود در فرآورده های خوراکی در دستگاه گوارش مناسب و ایده آل باشد می تواند نقش بسزایی در تسریع درمان بیماران ایفا کند. مزیت این روش شامل ماندگاری بیشتر در دستگاه گوارش و عملکرد بهتر و طولانی تر، کاهش احتمال عفونت و عوارض کمتر و نیز پرداخت هزینه کمتر است (۱۴).

محلول های گاوآژ جدید فرمولاسیون های مناسبتری دارند و بار غذایی بهتر و کیفیت بالاتری را به همراه دارند که شامل مواد اصلی از جمله پروتئین، کربوهیدرات، چربی، ویتامین ها و املاح مورد نیاز بدن می باشد.

مکانیسم تداخل فنی توئین با محلول های گاوآژ (EN)

تداخل فنی توئین با فرآورده های خوراکی چند علت می تواند داشته باشد، اول اینکه میزان جذب فنی توئین از دستگاه گوارش پائین است و واکنش های فیزیکی و شیمیایی بین مواد غذایی و فنی توئین می تواند باعث کاهش جذب آن شود و ایجاد یک تداخل محسوس نماید. دوم اینکه، کاهش مقدار

فنی توئین در نتیجه افزایش کلیرانس متابولیکی مربوط به تغییرات در پروتئین باندینگ و القاء متابولیسم کبدی یا استری موثر در فعالیت های کبدی و یا ترکیبی از عوامل بالا باشد (۱).

عواملی که در فراهمی زیستی فنی توئین تاثیر دارند که شاید نیاز باشد دوز فنی توئین را تنظیم کرد شامل: Non Compliance، امکان تداخل با آنتی اسیدها، ملح دارو یا تغییر از یک محصول فنی توئین به فرآورده دیگر آن می باشد. فرآورده های فنی توئین در چند مورد با هم متفاوت هستند که شامل: (۱) نمک آنها به صورت نمک سدیمی به فرم اسید برای قرص، کپسول و شربت. (۲) میزان فنی توئین. (۳) اندازه ذره ای و شکل آنها. (۴) دیگر اجزاء فرمولاسیون (بایندر، فیلر و...). (۵) سرعت انحلال.

تاکنون در مطالعات زیادی، کاهش جذب فنی توئین خوراکی در صورت تجویز همزمان با محلول های گاواز گزارش شده است (۱، ۱۵، ۱۶، ۱۷) هر چند در بعضی از تحقیقات نیز این موضوع رد شده است (۱۸، ۱۹) تجویز فنی توئین همراه با فرآورده های خوراکی (EN) از راه لوله NG-Tube احتمالاً با کاهش جذب فنی توئین، ایجاد غلظت درمانی نامناسب و بروز تشنج می باشد. علت این کاهش اثر فنی توئین در چند مورد می تواند باشد که مهمترین آنها عبارتند از:

۱. شلات شدن فنی توئین توسط الکترولیت ها و پروتئین هایی که در فرآورده های خوراکی موجود است.

۲. باند شدن فنی توئین با محتویات لوله حاوی مواد غذایی

۳. تغییر pH گوارش

این عوامل باعث کاهش سرعت جذب فنی توئین می شوند (۲۰).