● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره دهم، شمارهٔ ۲، خرداد – تیر ۱۳۸۷، صفحه ۸۶-۸۲

گزارش یک مورد تشنج ناشی از ایمی پنم

(به علت تداخل دارویی و تجویز اتفاقی دوز بالا)

محمدرضا رافتی*[۱]، شهرام علا[۱]

۱- استادیار گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

سابقه و هدف: اگرچه بیشتر آنتی بیوتیک ها برای سیستم اعصاب مرکزی (CNS) بی خطر هستند و سمیت عصبی ناشی از آنها نادر است ولی بتالاکتام ها (به ویژه ایمی پنم) شایع ترین دسته داروهای ضد میکروبی هستند که بندرت با سمیت عصبی، مانند تشنج، همراه می باشند. در این گزارش یک مورد تداخل داروی مهم بدنبال تجویز ایمی پنم معرفی می گردد.

گزارش مورد: بیمار٦٦ ساله ای با شکایت درد شکم و اشکال در خوردن غذا در بیمارستان بستری گردید که پس از بررسی لازم با تشخیص سرطان کاردیا (آدنوکارسینوم) تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفته و توتال گاسترکتومی شد. بعد از چند روز اقامت بیمار در بخش مراقبت های ویژه، به سبب عفونت های ریوی، تحت درمان با ایمی پنم (۱/۵ گرم هر ٦ ساعت)، سیپروفلوکساسین (۷۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت) و داروهای دیگر قرار گرفت. بیمار بعد از دریافت سومین دوز ایمی پنم دچار تشنج می شود که پس از مصرف دیازپام و فنی توئین، با استفاده از تیوپنتال به سختی کنترل گردید. پس از کنترل تشنج، مصرف فنی توئین با دوز نگهدارنده ادامه یافت ولی هوشیاری بیمار به مقدار قبل از وقوع تشنج برنگشت. دو هفته بعد بیمار به دلیل شوک عفونی و ناپایداری فیزیولوژیکی شدید فوت نمود، در حالیکه وقوع تشنج از عوامل اصلی پیچیده کردن وضعیت بالینی و مرگ بیمار بود.

نتیجه گیری: استفاده غیرعمدی از دوز بالای ایمی پنم و سیپروفلوکساسین (به ترتیب ٤ گرم، ۱۵۰۰ میلی گرم) بصورت همزمان در بیماری که شرایط فیزیولوژیک بحرانی داشته است، سبب بروز تشنج شدید گردید. با شناسائی عوامل مساعد کننده مانند سن بالا و کاهش عملکرد کلیه و نیز رفع فاکتورهای خطر ساز از قبیل دوز بالا و مصرف هم زمان دو یا چند دارو می توان بسیاری از این گونه عوارض خطرناک را پیشگیری نمود.

واژه های کلیدی: *ایمی پنم، تشنج، عوارض ناخواسته دارویی، تداخل دارویی.*

دریافت: ۸۶/۱۱/۲۸، ارسال جهت اصلاح: ۸۷/۲/۱۸، پذیرش: ۸۷/۴/۱۹

مقدمه

عوارض ناخواسته دارویی چهارمین یا پنجمین علت مرگ در ایالات متحده می باشد و سالانه حدود ۱۰۶۰۰۰ نفر را به کام مرگ می برد (۱). ۵-۳ درصد از این عوارض به علت تداخلات دارویی است (۲). وقتی ۴ دارو یا بیشتر تجویز می شود، خطر تداخلات دارویی به صورت تصاعدی افزایش می یابد (۳). حداقل ۱۵ درصد از بیماران پیر به هنگام بستری شدن در بیمارستان دارای یک تداخل دارویی هستند و این خطر در طول اقامت در بیمارستان اغلب به دلیل اضافه شدن داروئی جدید به رژیم درمانی قبلی بیشتر می گردد (۴). مدت اقامت بیمارستانی، هزینه و میزان مرگ و میر در صورت بروز عوارض نسبت به گروه کنترل دو برابر می شود (۵). تداخلات داروئی اغلب قابل پیش بینی و در نتیجه قابل جلوگیری و یا درمان می باشند. آریتمی های قلبی، تشنج، خونریزی گوارشی از جمله عوارض مهم ناشی از تداخلات داروئی می باشند که منجر به نقص عضو و یا مرگ و میر می گردند. بیشتر آنتی بیوتیک ها برای سیستم اعصاب مرکزی (CNS) بی خطر هستند و سمیت عصبی ناشی از آنها نادر است (۶). هر چند در مورد اکثر آنتی بیوتیک ها،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.2.12.2]

بروز تشنج بصورت موردی گزارش شده است ولی بعضی از انواع آنها همراه با وقوع بالاتری از تشنج بوده اند. بتا لاکتام ها شایع ترین دسته داروهای ضد میکروبی هستند که با سمیت عصبی، بویژه تشنج، همراه می باشند (۷).

خصوصیت ایجاد حملات تشنجی بتالاکتام ها مانند ویژگیهای ضد میکروبی و آنتی ژنتیک به ساختمان آن ها بستگی دارد. وجود حلقه بتالاکتام جهت ایجاد حملات صرعی اساسی است و از بین رفتن آن توسط پنی سیلیناز موجب حذف این اثر می گردد. جابجایی و تغییر گروه های متصل به حلقه سبب تغییر اثرات مربوط به ایجاد تشنج می شود. ایمی پنم که آنتی بیوتیکی با حقله بتالاکتام و از دسته کارباپنم هاست، بدلیل پوشش ضد میکروبی بسیار وسیع، اغلب در بیماران شدیداً بدحال قبل از اینکه اطلاعات مربوط به کشت و حساسیت میکروبی بدست آید و یا وقتی که عفونت با میکروارگانیسم های گرم منفی مقاوم و عفونت چند میکروبی حدس زده می شود، به کارمی رود (۹و۸). هدف از این گزارش، معرفی یک مورد تداخل دارویی مهم که منجر به بروز عارضه دارویی نادر و شدیدی شده بود، می باشد تا با توجه به شیوع تداخلات دارویی و وقوع عوارض خطرناک که کم و بیش در بخش های بیمارستانی، به ویژه بخش مراقبت های ویژه، روی می دهند، به هنگام تجویز همزمان داروهای مختلف، به خصوص داروی ذکر شده، مد نظر قرار گیرد.

گزارش مورد

بیمار آقای ۶۶ ساله ای بود که با شکایت درد شکم و اشکال در خوردن غذا در بیمارستان بستری گردید. بیمار از یکسال قبل، از درد در ناحیه اپی گاستر رنج می برد و از ۲ ماه قبل از مراجعه دچار بی اشتهایی، کاهش وزن (حدود ۱۰ کیلوگرم) شده و از یک ماه قبل نیز نسبت به جامدات دیسفاژی پیدا کرده بود. بیمار سابقه بیماریهای قلبی-عروقی، ریوی، پر فشاری خون و سابقه عمل جراحی قبلی نداشت. ایشان کارمند بازنشسته و دارای ۶ فرزند بوده و سابقه سرطان معده در پدر خود را ذکر می کرد. تنها داروی مصرفی او نیز شربت آلومینیوم ام جی بود. در معاینه فیزیکی، تهوع و استفراغ، زردی، رکتوراژی و اتساع شکمی نداشت ولی دردهای کولیکی گاهگاهی را ذکر میکرد. در سمع قلب s1 و s2 شنیده می شد، لنفادنوپاتی سر و گردن و سوپراکلاویکولار وجود نداشت. فشار خون ۱۰۰/۶۰mmHg، نبض ۷۶ بار در دقیقه، دمای بدن ۳۶/۷ درجه سانتیگراد و تنفس نیز ۱۸ تا در دقیقه بود.

برای بیمار Barium swallow و آندوسکوپی انجام شد و در پاتولوژی هم آدنوکارسینوم کاردیا گزارش گردید. سه روز بعد از بستری، بیمار تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفته و توتال گاسترکتومی شد و سپس ازوفاگوژوژنوستومی (آناستوموز براون) انجام گردید. به دنبال آن بیمار به بخش مراقبت های ویژه (ICU) منتقل شد. دو روز بعد بیمار دچار افت اشباع اکسیژن گردید که اینتوبه شده و تحت حمایت تهویه مکانیکی قرار گرفت. یک هفته بعد، مشکل ریوی بیمار با عفونت های ICU بدتر گردید.

در آزمایشات همان روز بیمار WBC=۱۷/۶۰۰ عدد در میلیمتر مکعب، Hb=۱۲/۹gr/dL، Hct=٪۳۶، Plt=۳۰۰/۰۰۰ عدد در میلیمتر مکعب، BS=۱۸۲mg/dL، BUN=۲۷mg/dL، Cr=۱/۱mg/dL، Na=۱۴۲meq/L، K=۴/۳meq/L، PT=۱۲ ثانیه و LDH=۶۱۱U/L داشت. داروهای مصرفی بیمار نیز شامل مترونیدازول (۵۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت)، سیپروفلوکساسین (۷۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت)، کفلین (۱ گرم هر ۶ ساعت)، آمیکاسین (۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت)، آلبومین ۲۰٪ (یک عدد هر ۸ ساعت) و هپارین (۵۰۰۰ واحد زیر جلدی هر ۱۲ ساعت) بود. بیمار تحت حمایت تغذیه ای وریدی (TPN) نیز قرار داشت.

با توجه به شواهد وجود عفونت، ایمی پنم با دوز ۱/۵ گرم هر ۶ ساعت به رژیم دارویی بیمار اضافه شد. بیمار بعد از دریافت سومین دوز ایمی پنم، دچار تشنج گردید. تشنج بیمار بعد از تزریق دیازپام، ساکشن و بالا بردن درصد اکسیژن تهویه مکانیکی کنترل نگردید، برای ایشان ۷۰۰ میلی گرم دوز سرشار فنی توئین در مدت بیست دقیقه تجویز شد ولی بعلت عدم کنترل تشنج، بیمار تنها با بیهوشی توسط تیوپنتال بعد از ۴۵ دقیقه آرام گرفت. پس از کنترل تشنج، مصرف فنی توئین با دوز نگهدارنده ادامه یافت و دیازپام نیز جهت رفع حرکات شبه تشنج بیمار که بعدا چندین بار تکرار شده بود، استفاده گردید. هوشیاری بیمار هیچگاه به مقدار قبل از وقوع تشنج برنگشت و افت GCS (Glasgow Coma Scale) روزهای بعد نیز آشکارکننده صدمات جبران ناپذیر مغزی بود. دو هفته بعد بیمار به دلیل شوک عفونی و ناپایداری فیزیولوژیکی شدید فوت نمود، در حالیکه وقوع تشنج از عوامل اصلی پیچیده کردن وضعیت بالینی و مرگ بیمار بود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.2.12.2]

بحث و نتیجه گیری

بیمار فوق که به دنبال توتال گاسترکتومی در بخش مراقبت های ویژه بستری بود، به علت پنومونی تحت درمان آنتی بیوتیکی از جمله ایمی پنم با دوز ۱/۵ گرم هر ۶ ساعت و سیپروفلوکساسین ۷۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت قرارگرفت. حداکثر دوز روزانه ایمی پنم ۴ گرم (۱ گرم هر ۶ ساعت) و سیپروفلوکساسین ۱۵۰۰ میلی گرم (۷۵۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) می باشد. از طرفی مصرف همزمان ایمی پنم و سیپروفلوکساسین از تداخلات دارویی مهم است که منجر به نوروتوکسیسیتی شدید مانند تشنج می گردد. استفاده غیرعمدی از دوز بالای هر دو دارو و مصرف همزمان آن ها در بیماری که شرایط فیزیولوژیک مناسب نداشته است، سبب بروز تشنج شدید گردید. ایمی پنم با الگویی وابسته به دوز ایجاد تشنج می کند (۱۱-۶). متوسط زمان وقوع تشنج، ۷ روز پس از شروع مصرف دارو می باشد ولی در بیماران پرخطر زودتر دیده شده است. همانند سایر بتالاکتام ها، وجود ضایعات CNS و اختلالاتی مانند تشنج و نیز عدم کفایت کلیوی فاکتورهای خطر قوی برای بروز تشنج ناشی از دارو می باشند. مقادیر بالاتر از دوز توصیه شده به ویژه در بیماران با کاهش عملکرد کلیه موجب افزایش خطر ایجاد تشنج می گردد. حتی در درمان عفونت ناشی از پسودوموناس آئروژینوزا، علیرغم کنترل دوز ایمی پنم و سایر فاکتورها ممکن است تشنج اتفاق افتد. به نظر میرسد ایجاد حرکات غیر ارادی عضلانی توسط ایمی پنم با سیلاستاتین افزایش یابد که می تواند به علت افزایش سطح ایمی پنم باشد. همچنین سیلاستاتین می تواند سطح ایمی پنم را در مایع مغزی- نخاعی (CSF) با مهار حذف آن افزایش دهد. بیشترین بروز تشنج در کودکان با مننژیت باکتریال که ایمی پنم دریافت کرده بودند، مشاهده شد (تا ۳۳٪). در مطالعه ای بزرگتر با ۱۷۰۰ بیمار متوسط تا شدیداً بدحال که نقص عملکرد چند ارگان داشتند، بروز تشنج ۳ درصد بوده تنها ۰/۹ درصد آنها در رابطه با ایمی پنم قابل قضاوت بودند.

مکانیسم ایجاد تشنج چند عاملی است و با توانایی آن در کاهش مهار تخلیه صرعی با اثر مهاری بر گیرنده GABA_A (گاما آمینو بوتیریک اسید) و جلوگیری از اثر بعدی GABA بر روی گیرنده NMDA (N-متیل-D- آسپارتات) و یا فعالیت شبیه پنی سیلین آن ارتباط دارد (۱۵-۱۲). بنابر این مصرف همزمان ایمی پنم با داروهایی که آستانه تشنج را پائین می آورند (مانند تئوفیلین و سیپروفلوکساسین که باعث مهار اتصال GABA با گیرنده اش می شوند)، خطر ایجاد تشنج را بیشتر می نماید. کاهش کلیرانس ایمی پنم از کلیه نیز ممکن است به دنبال مصرف همزمان ایمی پنم و کینولون رخ دهد (۱۶). در بیماران با نارسائی چند ارگان ممکن است علیرغم تعدیل دوز بر اساس عملکرد کلیوی آن ها، پس از دریافت ایمی پنم- سیلاستاتین تشنج نمایند (۱۱). در مقابل آنتاگونیست های آمینواسید های تحریکی می توانند تشنج ایجاد شده توسط ایمی پنم را خنثی نمایند که مطرح کننده نقش آمینو اسید های تحریکی در ایجاد تشنج است. از آنجا که مکانیسم ایجاد سمیت عصبی ایمی پنم تداخل با گیرنده های GABA می باشد، مصرف همزمان با سایر داروها (مانند تئوفیلین و فلوروکینولون ها) باید با احتیاط بیشتری همراه باشد. در بیماران بستری به ویژه بیماران شدیدا بدحال، کاهش عوامل خطر مانند هیپومنیزیمی، تغییرات مناسب سطوح داروهای ضد صرع و مصرف همزمان داروهای بالقوه تشنج زا توصیه می گردد (۹).

پیشنهاد می شود جهت به حداقل رساندن خطر ایجاد تشنج توسط ایمی پنم، عوامل مساعد کننده زیر را به خاطر سپرده و در شرایط ذیل با دقت بیشتری این نوع از داروها را تجویز نمود:

- عدم کفایت کلیوی (دوز بالا نسبت به وزن و وضعیت کلیه بیمار مهمترین توضیح برای تشنج های ناشی از آنتی بیوتیک می باشد).
- سن (تغییرات وابسته به سن مربوط به میزان متابولیسم، دفع کلیوی و نفوذ پذیری سد خونی- مغزی در نظر گرفته شود.
- سابقه قبلی بیماری سیستم اعصاب مرکزی شامل صرع، توده داخل مغزی، مننژیت و ....
- مصرف همزمان با داروهای ایجاد کننده حرکات تشنجی بویژه تئوفیلین و سیپروفلوکساسین.

در ضمن حتماً از دوزاژ توصیه شده توسط کارخانه سازنده یا منابع معتبر دارویی پیروی شود. در نهایت با رعایت اصول مراقبتهای داروئی می توان از ایجاد عوارض جانبی و بروز تداخلات داروئی پیشگیری نمود.

****

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.2.12.2]

References

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279(15): 1200-5.

2. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE prevention study group. JAMA 1995; 274(1): 35-43.

3. Jacubeit T, Drisch D, Weber E. Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system. Agents Actions Suppl 1990; 29: 117-25.

4. Gosney M, Tallis R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. Lancet 1984; 2(8402): 564-7.

5. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1997; 277(4): 301-6.

6. Hantson P, Leonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How epileptogenic are the recent antibiotics? Acta Clin Belg 1999; 54: 80-7.

7. Hodgman T, Dasta JF, Armstrong, et al. Ampicillin- associated seizures**.** South Med J 1984; 77: 1323–5.

8. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. Drug Saf 1996;15(2):87-90

9. Barbara S. Koppel, Allen Hauser, David van Duin, et al. Seizures in the critically Ill: The role of imipenem. Epilepsia 2001; 42(12): 1590-3.

10. Job ML, Dretler RH. Seizure activity with imipenem therapy: incidence and risk factors. DICP 1990; 24(5): 467-9.

11. Leo RJ, Ballow CH. Seizure activity associated with imipenem use: clinical case report and review of literature. DICP 1991; 25(4): 351-4.

12. Semel JD, Allen N. Seizures in patients simultaneously receiving theophylline and imipenem or ciprofloxacin or metronidazole. South Med J 1991; 84(4): 465-8.

13. Hunter WJ. Imipenem-induced seizure: a case of inappropriate, excessive, and prolonged surgical prophylaxis. Hosp Pharm 1993; 28(10): 986-8.

14. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Stevens LE, Burke JP. Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. Ann Pharmacother 1993; 27(4): 497-501.

15. Calandra G, Lydick E, Carrigan JF, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. Am J Med 1988; 84(5): 911-8.

16. De Sarro A, Ammendola D, De Sarro G. Effects of some quinolones on imipenem-induced seizures in DBA/2 mic. Gen Pharmacol 1994; 25(2): 369-79.

*آدرس نویسنده مسئول: ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع پزشکی پیامبر اعظم (ص) دانشکده داروسازی، تلفن: ۴-۳۵۴۳۰۸۱-۰۱۵۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.2.12.2]

A CASE REPORT OF IMIPENEM-INDUCED SEIZURE DUE TO DRUG INTERACTION AND ACCIDENTAL HIGH DOSE

M. R. Rafati (PhD) [1*], Sh. Ala (PhD) [2]

1.[*]Assistant Professor of Clinical Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, mrrafati@mazums.ac.ir,
2. Assistant Professor of Clinical Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Although most antibiotics are safe for central nervous system (CNS) and their neurotoxicity is infrequent, beta-lactam antibiotics (especially imipenem) are most commonly antibacterial agents associated with CNS adverse events such as seizure. In this report a case of important drug interaction following imipenem administration was introduced.

CASE: A 66 year old man was presented with chief complaint of abdominal pain and difficulty to eat food. After diagnosis of cardia cancer (adenocarcinoma), the patient underwent laparotomy and total gastrectomy and transported to the intensive care unit (ICU). Due to respiratory infection, imipenem (1.5 g per 6 hrs) and ciprofloxacin (750 mg per 8 hrs) ordered and the patient experienced a resistant seizure after the third doses of imipenem that was not improved with diazepam and phenytoin and controlled after using thiopental. After controlling seizure, administration of phenytoin with maintenance dose continued and the patient did not regain consciousness degree that he had before the occurrence of seizure. Two week later, the patient died due to septic shock and severe physiological instability while the seizure was one of the main causes of his complication and mortality.

CONCLUSION: Unintentional using of higher doses of imipenem and ciprofloxacin (4g and 1500mg, respectively and co-administration of them in critically ill patient produced severe seizure. With determination of assistant factors (high age and decreased renal function) and removing of risk factors (high dose and co-administration of two or more suspected drugs), these dangerous adverse reactions can be prevented.

KEYWORDS: *Imipenem, Seizure, Adverse drug reaction, Drug interaction.*

Journal of Babol University of Medical Sciences 2008; 10(2): 82-86

Received: Febuary16th 2008, Revised: May7th 2008, Accepted: July 9th 2008

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.2.12.2]