

بررسی عوارض جانبی کلوزاپین در مراحل مختلف درمان در نمونه ای از بیماران اسکیزوفرنیک مقاوم به درمان

آرش میراب زاده (M.D.)⁺ یدالله فرهادی (M.D.)^{*} فرید فدائی (M.D.)^{*}
مرتضی کریمی (M.D.)^{**} فرید براتی سده (M.Sc.)^{***}

چکیده

سابقه و هدف: کلوزاپین یک داروی ضد روانپریشی است که می تواند بر روی $\frac{1}{3}$ تا $\frac{1}{2}$ بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا مؤثر واقع شود. اثرات منحصر به فرد کلوزاپین بر درمان علائم اسکیزوفرنیا به خصوص علائم منفی آن از یک سو و وجود عوارض جانبی آن به ویژه عوارض خونی از سوی دیگر، سبب شد تا جهت تعیین عوارض دارو در مبتلایان به اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان این تحقیق انجام گیرد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی آینده نگر در بیمارستان روانپزشکی رازی انجام شد. 80 بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان براساس ضوابط بین المللی و معیارهای ژوهش انتخاب شده. و پس از طی دو هفته مرحله بدون دارو و انجام آزمون Brief Psychiatric Rating Scale (مقیاس مختصر ارزیابی روانپزشکی)، 60 بیمار با نمره آزمون مساوی یا بالاتر از 45 وارد پژوهش شدند و بعد از 6 هفته درمان با هالوپریدول 40 بیمار که نمره آزمون آنها تغییر نکرده بود، به عنوان اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان انتخاب گردیدند. سپس بعد از دو هفته مرحله مجدد بدون دارو، کلوزاپین با دستورالعمل واحد و حداکثر تا 900 میلی گرم تا هفته بیستم تجویز شد. در نهایت عوارض دارو با استفاده از آزمون های خونی، پرسشنامه عوارض خارج هرمی و داخلی و به صورت هفتگی مورد سنجش قرار گرفت.

یافته ها: 8 بیمار به علت عوارض جانبی شدید از مطالعه حذف شدند. ارتباط معناداری بین میانگین میزان گلوبول سفید، قرمز و هموگلوبین خون و همچنین نمره عوارض خارج هرمی بین ابتدا و انتهای درمان به دست نیامد، ولی این ارتباط در مورد پلاکت های خونی معنادار بود. شایع ترین علامت خارج هرمی، ترشح بزاق و شایع ترین عارضه داخلی، خستگی، ضعف و خواب آلودگی بود. تقریباً کلیه عوارض جانبی در انتهای مرحله درمانی و با میزان های بالای کلوزاپین رخ داده بود که در تعدادی نیز منجر به قطع درمان گردید.

استنتاج: دقت بیشتر در انجام آزمون های خونی هفتگی و نیز مصاحبه و معاینه طبی دقیق و منظم و در نظر داشتن احتمال بروز عوارض نامعلوم در هنگام تجویز کلوزاپین و همچنین آموزش مناسب به بیماران و مراقبین آنها، می تواند تضمینی برای استفاده به جا و سالم این دارو باشد.

واژه های کلیدی: کلوزاپین، عوارض جانبی، اسکیزوفرنیا، مقاوم به درمان، مراحل درمان

* متخص روانپزشکی، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
* تهران: اولین - خیابان کودکیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی گروه روانپزشکی
** متخص روانپزشکی مرکز آموزشی و درمانی روانپزشکی رازی تهران
*** روانشناس بالینی مرکز آموزشی و درمانی روانپزشکی رازی

تاریخ تصویب: 84/12/3

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 84/7/24

تاریخ دریافت: 84/6/19 **E**

مقدمه

کلوزاپین به عنوان یک داروی ضد روانپریشی مؤثر بر اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان، نزدیک به دو دهه پیش یک بار دیگر در عرصه درمانی ظاهر گردید. چشم گیرترین اثرات آن علاوه بر دستگاه عصبی مرکزی، اثراتی است که بر دستگاه خون ساز و دستگاه قلبی و عروقی دارد. به نظر می رسد به جز آگرانولوسیتوز و تشنج، سایر عوارض جانبی این دارو و از جمله عوارض خارج هرمی آن کمتر از داروهای ضد روانپریشی سنتی باشد (1-4).

آگرانولوسیتوز بنا به تعریف کاهش تعداد گلوبولهای سفید خون به ویژه لوکوسیت های نوع پلی مورفو نوکلتر است. این وضعیت در 1 تا 2 درصد همه بیماران تحت درمان با کلوزاپین پیدا می شود، حال آنکه این رقم در بیماران تحت درمان با داروهای ضد روانپریشی رایج 0/04 تا 0/05 درصد است. در بعضی از مطالعات اولیه دیده شده است که حدود یک سوّم بیماران که بر اثر کلوزاپین دچار آگرانولوسیتوز می شدند، فوت می کردند ولی پیگیری های دقیق تر بالینی در مورد وضعیت خونی بیماران درمان شده با کلوزاپین می تواند با تشخیص زودرس مشکلات خونی و قطع مصرف آن در نهایت مانع مرگ بیمار گردد. آگرانولوسیتوز ممکن است به تدریج و یا ناگهانی ایجاد شود ولی بیشتر از همه در شش ماهه اول درمان بروز می کند. سن بالا و جنس مؤنث دو عامل خطر دیگر برای پیدایش آگرانولوسیتوز ناشی از کلوزاپین می باشند. کلوزاپین ممکن است همراه با موارد خوش خیمی از لوکوسیتوز (0/6 درصد)، لوکوپنی (3 درصد)، اتوزینوفیلی (1 درصد) و افزایش سرعت رسوب گلوبول های قرمز باشد (2و1).

Alvir و همکاران (1993)، میزان آگرانولوسیتوز در شش هفته اول درمان با کلوزاپین در بیماران اسکیزوفرنیک مزمن را 9 درصد گزارش نمودند (16) و Deliliers و همکاران (2000) این میزان را 3 درصد گزارش نمودند (10). در مطالعه ای در فنلاند (1970) از بین 35000 بیمار اسکیزوفرنیای مصرف کننده کلوزاپین، تنها 7 بیمار به آگرانولوسیتوز مبتلا شدند (9و5)، حدود 5 درصد از بیمارانی که کلوزاپین را بیش از 600 میلی گرم در روز مصرف می کنند و 3 تا 4 درصد مصرف کنندگان 300 تا 600 میلی گرم در روز و 1 تا 2 درصد مصرف کنندگان زیر 300 میلی گرم در روز، دچار تشنج می شوند. مطالعات مختلف این میزان را از 0/2 تا 21 درصد گزارش نموده است (14، 12).

به طور معمول و بر اساس بسیاری از متون مرجع علمی، عوارض خارج هرمی که مشخصه داروهای ضد روانپریشی سنتی است، با کلوزاپین دیده نمی شود و یا خیلی کمتر است (2و1). Wagstaff و Bryon نیز در مطالعه خود (1995) بر این فرضیه صحه گذاشته اند (18و13).

از عوارض شایع دیگر در درمان با کلوزاپین، می توان به رخوت، خستگی، ترشح بزاق، افزایش وزن، علائم گوارشی، اثرات ضد کولینرژیک و تب اشاره کرد. نتایج مطالعه Naber (1999)، نشان داد که ترشح بزاق در 5 تا 6 هفته اول درمان با کلوزاپین روی می دهد و می تواند مشکل ساز باشد. از طرفی شیوع خستگی را نیز 6 تا 8 درصد گزارش شد (7و19).

با توجه به نقش بارز و مشخص کلوزاپین در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن و خصوصیات ویژه و منحصر به فرد آن از یک سو و از سوی دیگر وجود

ب) عدم پاسخ به درمان های دارویی که شامل حداقل سه دارو از سه طبقه مختلف داروهای ضد روان پریشی معمول و به مدت حداقل شش هفته باشد.

بدین ترتیب 80 بیمار اسکیزوفرنیک به عنوان بیماران مقاوم به درمان وارد مطالعه شدند. در

مرحله بعد به مدت دو هفته کلیه داروهای ضد روانپریشی آنها قطع شد و در پایان دو هفته آزمون Brief Psychiatric Rating Scale (مقیاس مختصر ارزیابی روانپزشکی BPRS) و یا اجرا گردید 60 بیمار با BPRS مساوی و یا بالاتر از 45 وارد پژوهش شدند. در این مرحله برای اطمینان بیشتر از مقاومت بیماران به داروهای معمول روانپریشی، درمان شش هفته ای با هالوپریدول به میزان 20 میلی گرم در روز به همراه بی پریدن به میزان 6 میلی گرم در روز برای 60 بیمار فوق تجویز گردید که در نهایت تعداد 40 بیمار که از میزان نمره BPRS آنها کاسته نشده بود، به طور مستند به عنوان گروه مقاوم به درمان در طرح پژوهشی قرار گرفتند (بدین مفهوم که شاید در درمان های قبلی ضوابط لازم رعایت نشده بود و اصولاً نمی بایست وارد طرح می شدند). لازم به ذکر است که کلیه نمونه گیری ها به صورت تصادفی انجام شد.

مجدداً بعد از گذشت دو هفته از مرحله بدون درمان دارویی، کلوزاپین با دستورالعمل واحد و با رعایت ضوابط اخلاقی پژوهش تجویز گردید. به این ترتیب که ابتدا از خانواده بیماران و یا قیم آنها پس از ارائه توضیحات و اطلاعات لازم در مورد درمان با کلوزاپین و فوائد و عوارض احتمالی آن، رضایت نامه کتبی اخذ و به پرونده بیماران ضمیمه شد. سپس بیماران وارد مرحله بعدی پژوهش شدند.

کلوزاپین به شکل قرص های 100 میلی گرمی ساخته یک کارخانه داروسازی در یک شکل و یک

اختلافات فاحش در میزان ابتلا به عارضه خطرناک آگرانولوسیتوز در نژادهای انسانی مختلف مورد مطالعه قرار گرفته و احتمال دخالت یک عامل وراثتی نامعلوم در این خصوص و همچنین گزارشات متفاوت در مورد میزان شیوع عوارض جانبی دیگر ناشی از کلوزاپین و نیز عدم وجود مطالعات کنترل شده در مورد سایر اندکس های خونی نظیر هموگلوبین، گلوبول قرمز و پلاکت خونی در تحقیقات بین المللی، بر آن شدیدیم تا عوارض جانبی کلوزاپین را در نمونه ای از بیماران ایرانی مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن ارزیابی نمائیم (17).

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی آینده نگر و طی یک سال در مرکز آموزشی و درمانی روانپزشکی رازی وابسته به دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران انجام گرفته است. ابتدا از کلیه روانپزشکان مرکز درخواست گردید تا از بین حدود 600 بیمار مرد بستری در بخش های حاد و توانبخشی، تمامی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای تحت معالجه خود را در سنین بین 20 تا 50 سال و نیز فاقد اختلال روانپزشکی همراه، وابستگی و سوء مصرف مواد و بیماری شدید داخلی و جراحی و همچنین دارای دو شرط زیر (به عنوان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان) را معرفی نمایند:

الف) شمول معیارهای DSM-IV در مورد اسکیزوفرنیا.

(Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorder)

اندازه مورد استفاده قرار گرفت، ابتدا به میزان 25 میلی گرم در روز شروع شد سپس روزانه 25 میلی گرم اضافه گردید در طول سه هفته به 500 میلی گرم در روز رسید. این میزان دارو به مدت سه هفته ثابت نگه داشته شد و سپس بر حسب نظر روانپزشک تا آخر هفته بیستم به تدریج به 900 میلی گرم در روز رسید. در ابتدا طول مدت درمان دوازده هفته نظر گرفته شده بود اما جهت ارزیابی دقیق تر درمان تا هفته بیستم ادامه یافت (2,1).

سنجش عوارض جانبی شامل؛ مصاحبه و معاینه بالینی، تکمیل چک لیست عوارض داخلی، اجرای Extra Pyramidal Scale (مقیاس ارزیابی عوارض خارج هرمی EPS) و آزمایشات کامل خونی برای سنجش اندکس های خونی بود که به صورت هفتگی تا انتهای هفته بیستم با شیوه یکسان و با یک دستگاه واحد انجام گرفته و در چک لیست های مربوطه ثبت گردید.

مقیاس عوارض خارج هرمی در سال 1970 توسط Simpson و Angus ساخته شد و دارای 10 آیتم است که شامل راه رفتن، سقوط یا افتادگی بازوها، تکان دادن شانه، سختی آرنج، تثبیت موقعیت و یا سختی مچ، آونگ سانی ساق، افتادن سر، ضربه به گلابلا، لرزش و ترشح بزاق می باشد. برای هر کدام از این آیتم ها نمراتی از صفر تا چهار بر روی پیوستاری با تعاریف مشخص در نظر گرفته شده است. بعد از درجه بندی هر آیتم، مجموع نمرات ده علامت فوق به عنوان نمره نهائی عوارض خارج هرمی هر فرد محاسبه می گردد (24,23).

چک لیست عوارض داخلی نیز به صورت خود ساخته و بر اساس عوارض ذکر شده از کلوزاپین در منابع علمی معتبر و مطالعات کنترل شده و نیز مشاهدات بالینی همکاران پژوهش طراحی گردید.

به منظور ارزیابی عوارض جانبی دارو و مقایسه آنها با یکدیگر، نقاط پایه ارزیابی در سه مرحله مختلف

درمانی به صورت قبل، ابتدا و انتهای درمان در نظر گرفتیم. منظور از قبل، ابتدا و انتهای درمان به ترتیب، دوره دو هفته ای بدون دارو، هفته های اول تا پنجم درمان با کلوزاپین و هفته های شانزدهم تا بیستم درمان با کلوزاپین بود.

جهت تجزیه و تحلیل یافته ها از آزمون های آماری تفاوت میانگین ها و آزمون تی استفاده شد و در نهایت تمامی یافته ها به کمک نرم افزار Epi مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها

تمام نمونه ها مرد با میانگین سنی $40/68 \pm 1$ سال، و دامنه سنی 57-27 سال بودند. میانگین سنی شروع بیماری $1 \pm 19/97$ سال و دامنه سنی 31-14 سال بود. همچنین میانگین مدت اقامت بیماران در بیمارستان $1 \pm 8/55$ سال بود.

میانگین میزان مصرف دارو در ابتدای درمان 250 میلی گرم و در انتهای درمان 689 میلی گرم بود. جدول شماره یک بیماران خارج شده از طرح به علت عواض شدید درمان را نشان می دهد.

جدول شماره 1: توزیع فراوانی نمونه های مورد پژوهش برحسب خروج طرح به علت عوارض جانبی شدید کلوزاپین در بیماران اسکیزوفرنیک بستری بیمارستان رازی تهران

عارضه جانبی شدید	تعداد (درصد)
گرانولوسیتونی و آگرانولوسیتوز	3 (7/5)
لکوسیتوز و انوزینوفیلی شدید	1 (2/5)
تشنج غیر قابل کنترل	1 (2/5)
عدم تحمل دارو به علت عوارض داخلی شدید	3 (7/5)
کل	8 (20)

چنانچه جدول شماره 1 نشان می دهد، 3 بیمار به علت گرانولوسیتونی و آگرانولوسیتوز از مطالعه خارج

علیرغم قطع موقت دارو و استفاده از فنوباربیتال از مطالعه کنار گذاشته شد.

دوبیمار به علت آنمی شدید، ضعف مفرط، سرگیجه،

تهوع شدید، استفراغ، دل درد، کاهش وزن، افت فشار خون و عدم تحمل این عوارض علیرغم کاهش دوز دارویی، در انتهای درمان از طرح خارج گردیدند. یک بیمار نیز به علت بزرگی تدریجی و پیشرونده تیروئید، آنمی شدید، لکوسیتوز، افزایش پلاکت و تب در اواسط درمان از ادامه درمان بازماند. کلیه این علائم در هر سه بیمار بعد از قطع دارو و به تدریج برطرف گردید.

چنانچه جدول شماره 2 و 3 نشان می‌دهد: میزان گلوبول سفید بیماران در ابتدای درمان افزایش یافته است و به تدریج از میزان آن کاسته شده است ولی آزمون تی در گروه‌های همتا، تفاوت معنادار آماری را در میانگین میزان گلوبول سفید ابتدا با انتهای درمان نشان نداد. میزان هموگلوبین خون بیماران به تدریج با بالا رفتن میزان مصرف دارو، افت داشت ولی تفاوت ابتدا با انتهای درمان از نظر آماری معنادار نبود. میزان گلوبول قرمز خون در طی مراحل مختلف درمانی تغییر آشکاری نداشت. میزان پلاکت خون در ابتدای درمان افزایش و در انتها کاهش داشته است و این ارتباط بین ابتدا و انتهای درمان معنادار بود ($P < 0/05$) جدول شماره 4 علائم خارج مری را در نمونه‌ها نشان می‌دهد.

جدول شماره 2: میانگین و انحراف معیار گلوبول سفید، هموگلوبین، گلوبول قرمز، پلاکت و عوارض خارج هرمی در مراحل مختلف درمان در بیماران اسکیزوفرنیک بستری بیمارستان رازی تهران

مراحل مختلف درمان	گلوبول سفید میانگین ± انحراف معیار	هموگلوبین میانگین ± انحراف معیار	گلوبول قرمز میانگین ± انحراف معیار	پلاکت میانگین ± انحراف معیار	عوارض خارج هرمی میانگین ± انحراف معیار
قبل از درمان	1870/5 ± 6715/6	9/7 ± 14/5	469 ± 5088	57100 ± 238500	0 ± 0
ابتدای درمان	2488/3 ± 8621/8	10/5 ± 13/9	506 ± 5091	68500 ± 252800	1/93 ± 1/51
انتهای درمان	2604/8 ± 8287/5	13/1 ± 13/7	560 ± 5029	70600 ± 232300	1/86 ± 1/39

جدول شماره 3: آزمون t محاسبه شده بین میانگین گلوبول سفید، هموگلوبین، گلوبول قرمز، پلاکت و عوارض خارج هرمی در مراحل مختلف درمان در بیماران اسکیزوفرنیک بستری بیمارستان رازی تهران

شدند. یکی از بیماران در انتهای درمان با گلوبول سفید 1400 و گرانولوسیت 600 همراه با علائم عفونی از طرح خارج شد و زیر نظر متخصص خون در بخش ایزوله مورد درمان قرار گرفت که خوشبختانه بعد از قطع دارو و انجام درمان طبی، وضعیت بیمار رو به بهبودی گذاشت. دو بیمار دیگر نیز با گرانولوسیتوپنی (WBC زیر 3000) در انتهای درمان و علائم عفونی (تب، ضعف، عفونت ادراری، عفونت گلو و ...) و تکرار

مکرر گرانولوسیتوپنی علیرغم ملاحظات ویژه (قطع دارو، بهبودی حال عمومی و طبیعی شدن میزان گلوبول سفید و در نهایت شروع مجدد دارو) از مطالعه کنار گذاشته شدند. میزان گلوبول سفید این دو بیمار نیز بعد از قطع دارو به وضعیت طبیعی برگشت. بنابراین در مجموع یک بیمار (2/5 درصد) به علت آگرانولوسیتوز و دو بیمار (5 درصد) به علت گرانولوسیتوپنی از طرح خارج شدند.

یکی از بیماران به علت لکوسیتوز شدید به میزان 25500 و ائوزینوفیلی شدید تا 75 درصد، بعد از انجام اسپیراسیون مغز استخوان و بنا به توصیه متخصص خون از مطالعه حذف گردید. علائم این بیمار به تدریج از اواسط درمان شروع شد و در انتهای درمان به اوج خود رسید.

یکی دیگر از بیماران به علت تشنج غیر قابل کنترل در انتهای درمان و با میزان 600 میلی گرم کلوزاپین،

مراحل مختلف درمان	گلوبول سفید			هموگلوبین			گلوبول قرمز			پلاکت			عوارض خارج هرمی			
	شده	آزادی	محدوده	شده	آزادی	محدوده	شده	آزادی	محدوده	شده	آزادی	محدوده	درجه	محدوده	درجه	محدوده
قبل از درمان یا ابتدای درمان	3/6	31	0/001	2/7	31	0/01	0/04	31	0/01	31	0/001	31	درجه	0	درجه	0
قبل از درمان یا انتهای درمان	2/3	31	0/01	3/9	31	0/001	0/72	31	0/001	31	0/001	31	درجه	0	درجه	0
ابتدای درمان یا انتهای درمان	0/8	31	غیرمستند	1/5	31	غیرمستند	1/17	31	غیرمستند	31	غیرمستند	31	درجه	31	درجه	0/52

چنانچه جدول 2، 3 و 4 نشان می‌دهد، میانگین نمره عوارض خارج هرمی در ابتدا و انتهای درمان تفاوت چندانی با یکدیگر نداشت ولی ترشح بزاق از بین بقیه علائم خارج هرمی از شدت بیشتری برخوردار بود. جدول شماره 5 عوارض داخلی دارو را در مراحل مختلف درمان نشان می‌دهد.

همان گونه که در جدول شماره 5 مشاهده می‌شود بیشترین شیوع عوارض داخلی کلوزاپین، خستگی، ضعف، خواب آلودگی، سرگیجه و آبریزش دهان بود.

جدول شماره 4: میانگین و انحراف معیار علائم ده گانه خارج هرمی در مراحل مختلف درمان در بیماران اسکیزوفرنیک بستری بیمارستان رازی تهران

علائم خارج هرمی	میانگین ± انحراف معیار
راه رفتن	0/49 ± 0/22
افتادگی بازوها	1/13 ± 0/41
تکان دادن شانه	3/50 ± 1/06
سختی آرنج	2/74 ± 1/19
تثبیت موقعت و یا سختی مج	4/58 ± 1/81
آونگ سانی ساق	4/79 ± 2/09
افتادن سر	5/09 ± 2/19
ضربه به گلابلا	6/02 ± 4/41
لرزش	3/90 ± 4/47
ترشح بزاق	8/73 ± 7/25

بحث

در هر سه بیماری که به علت گرانولوسیتونی و آگرانولوسیتونی از طرح خارج شدند، افت شدید گلوبول سفید در انتهای درمان رخ داده بود و میزان کلوزاپین نیز بالاتر از 600 میلی گرم بود. بعد از قطع دارو و اقدامات درمانی ویژه، میزان گلوبول سفید هر سه بیمار به میزان طبیعی بازگشت. میزان به دست آمده این در مطالعه نسبت به آنچه در کتب مرجع 1 تا 2 درصد ذکر شده، رقم قابل ملاحظه ای است. در یک بررسی در استرالیا (1998)، میزان بروز آگرانولوسیتوز 0/9 درصد و گرانولوسیتونی، نوتروپنی و لکوپنی 2/6 درصد بود (17). آگرانولوسیتوز می‌تواند مربوط به عوامل ایمنولوژیک و یا سیتولوژیک باشد. هم چنین ممکن است بلوک مستقیم سلول های پایه ای مغز استخوان نیز مؤثر باشد (21 و 20) با توجه به زمان اختلال اسکیزوفرنیا در بیماران مورد مطالعه و اقامت طولانی مدت اکثر آنها در بیمارستان، احتمال تأثیر پذیری ساختار فیزیولوژیکی

جدول شماره 5: میزان عوارض داخلی کلوزاپین در طی مراحل مختلف درمانی در بیماران اسکیزوفرنیک بستری بیمارستان رازی تهران

عارضه	تعداد (درصد)
خستگی، ضعف و خواب آلودگی	23 (57/5)
سرگیجه	8 (20/0)
آبریزش دهان	7 (17/5)
تغییرات EEG	6 (15/0)
لرزش	5 (12/5)
بی‌اشتهایی	5 (12/5)
آنمی	5 (12/5)
لکوسیتوز غیر قابل توجیه	5 (12/5)
کاهش وزن	4 (10/0)
اختلال در تعریق و تنظیم حرارت	4 (10/0)
گرانولوسیتونی و آگرانولوسیتوز	3 (7/5)
تهوع، استفراغ و یبوست	3 (7/5)
کاهش فشار خون وضعیتی	2 (5/0)
تشنج	2 (5/0)
انورینوفیلی	2 (5/0)
خشکی دهان	1 (2/5)
افزایش پلاکت	1 (2/5)

نشان دادن میانگین بالاتر از حد واقعی در انتهای درمان شد.

بنابر آنچه در این مطالعه به دست آمد، شروع درمان با کلوزاپین باعث کاهش میزان هموگلوبین خون و استفاده از میزان های بالاتر آن، افت بیشتری را در میزان هموگلوبین خون ایجاد کرد. احتمالاً حذف سه بیماری که به علت آئمی شدید از مطالعه خارج شدند، در عدم معناداری این ارتباط نقش داشته است. البته افت هموگلوبین خون معیاری است که در مطالعات مختلف کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

نتایج حاصل از این مطالعه هم سو با این ادعای منابع علمی است که تعداد گلبول های قرمز تحت تأثیر کلوزاپین قرار نمی گیرد (22 و 3).

در مطالعه اخیر نشان داده شد که میزان پلاکت خون در انتهای درمان نسبت به ابتدای درمان دچار افت شده است. احتمالاً یکی از علل افت میزان پلاکت خون، بالا رفتن میزان مصرف دارو می باشد. معهداً این یافته با ادعای بسیاری از منابع علمی و مقالات تحقیقی که معتقدند تعداد پلاکت خون تحت تأثیر درمان با کلوزاپین فرار نمی گیرد و یا ندرتاً باعث افت آن می شود، مغایرت دارد (25، 22، 3).

عدم معناداری آماری بین میانگین نمره عوارض خارج هرمی ابتدا و انتهای درمان در مطالعه حاضر، این احتمال را مطرح می نماید که افزایش میزان کلوزاپین و مصرف طولانی مدت آن سبب عوارض خارج هرمی بیش تر نمی گردد (2 و 1) این یافته هماهنگ با مطالبی است که در کتب مرجع روان پزشکی ذکر شده است و نشان دهنده یکی از مزایای کلوزاپین نسبت به داروهای ضد روان پریشی سنتی است (24 و 23).

در مطالعه حاضر، ترشح بزاق از بین علائم ده گانه خارج هرمی بیش ترین شدت را داشت. در بسیاری از

آنان در طی زمان و در نتیجه آسیب پذیری ایمنولوژیک آنها وجود دارد، که در نهایت منجر به افزایش شیوع آگرانولوسیتوز ناشی از مصرف کلوزاپین می شود (16 و 10)

Barnes و همکاران در مطالعه ای که بر روی 3500 بیمار مصرف کننده کلوزاپین انجام دادند، گزارش نمودند که هفده بیمار دچار آگرانولوسیتوز شدند. از این تعداد، هشت بیمار دچار عفونت شدید شده و در نهایت فوت کردند میزان آگرانولوسیتوز، 4/8 درصد به دست آمد که کمی بیشتر از میزان به دست آمده در این مطالعه (2/5 درصد) بود. در بررسی این محققین نیز

مشخص نشد که بیمارانی بر اثر مصرف کلوزاپین به آگرانولوسیتوز مبتلا شدند. بررسی لیبرمن و همکاران (1994) بر روی بیماران یهودی مبتلا به اسکیزوفرنیا نشان داد که شیوع آگرانولوسیتوز 9 درصد در شش هفته اول درمان با کلوزاپین بود که از نتایج این تحقیق و دیگر مطالعات در این زمینه بیشتر بود؛ این یافته می تواند ناشی از ویژگی های خاص نمونه های مورد بررسی از نظر ساختار ژنتیکی و ایمنولوژیک باشد.

افزایش میزان گلبول سفید در هفته های اول درمان با کلوزاپین، ممکن است بدون توجه خاص روی دهد و تاکنون در چند مطالعه تحقیقاتی، این وضعیت مشاهده شده است. با توجه به میانگین مصرف دارو در طی مراحل درمانی که قبلاً ذکر شد، احتمالاً یکی از علل افت میزان گلوبول سفید از ابتدا تا انتهای درمان، بالا رفتن میزان دارو باشد. معهداً عدم معناداری بین میانگین گلبول سفید ابتدا با انتهای درمان، شاید به واسطه حذف سه بیماری باشد که به واسطه گرانولوسیتوپنی و آگرانولوسیتوز از مطالعه خارج شدند و لذا عدم محاسبه گلبول سفید این سه بیمار در مرحله انتهایی درمان باعث

2) هر چند کلوزاپین همراه با عوارض خارج هرمی اندکی است، ولی احتمال بروز عوارض ویژه ای مثل ترشح بزاق و لرزش با مصرف آن وجود دارد که می تواند با مشکلاتی در تحمل درمان دارویی و در نتیجه قطع درمان همراه باشد، لذا ضروری است که در کاربرد آن به خصوص در میزان بالاتر دارو علاوه بر در نظر

داشتن احتمال بروز چنین عوارض ویژه و اعمال درمان های علامتی خاص، نحوه برخورد با آن را به بیماران، خانواده ها و مراقبین آنان گوشزد کرد (9، 15، 23).

3) با توجه به طیف وسیع عوارض داخلی همراه با شیوع نسبتاً بالا و نیز وجود عوارض ناشناخته به دنبال مصرف کلوزاپین مانند بزرگی غیر قابل توجه تیروئید (در یکی از بیماران این پژوهش که منجر به خروج او از مطالعه شد) پیشنهاد می گردد در طی مدت تجویز کلوزاپین، مصاحبه و معاینات کامل داخلی مورد توجه خاص قرار گیرد (8، 15).

4) پیشنهاد می گردد برای به دست آوردن نتایجی با قابلیت تعمیم بیشتر، پژوهش های دوسوکور، همراه با گروه کنترل در هر دو جنس انجام پذیرد.

5) با توجه به محدود بودن تعداد نمونه های در دسترس در مطالعه حاضر، پیشنهاد می گردد برای نتیجه گیری بهتر در پژوهش های بعدی، تعداد نمونه بیش تری مورد ارزیابی قرار گیرد.

مطالعات، علاوه بر شدت بالای عارضه ترشح بزاق، شیوع آن را بین 2 تا 31 درصد گزارش کرده اند (13).

نتایج بررسی Wagstaff و همکاران در هم سوئی با نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع علائم خارج هرمی ناشی از مصرف کلوزاپین در مقایسه با آنچه که به علت مصرف داروهای معمول ضد روان پریشی دیده می شود کم تر است که می تواند ناشی از اثر بیش تر کلوزاپین بر سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک نسبت به سیستم استریاتال باشد (13).

این بررسی هماهنگ با نتایج Naber (1999) نشان داد که ترشح بزاق در 5 تا 6 هفته اول درمان با کلوزاپین روی می دهد که می تواند برای بیمار مشکل ساز باشد (7). عوارض داخلی کلوزاپین تقریباً مشابه آن چیزی است که در کتاب های روان پزشکی کاپلان و سادوک ذکر شده است. عوارض جانبی زیاد و متنوع کلوزاپین می تواند ناشی از اثرات مختلف دارو بر گیرنده های متفاوت مغزی باشد (2، 1).

نتیجه گیری و پیشنهاد می شود که :

1) میزان بالاتر کلوزاپین احتمالاً همراه با عوارض خونی جدی تری است. لذا پیشنهاد می گردد در هنگام تجویز میزان بالاتر دارو، سیستم های شمارش و سایر آزمایشات لازم به خصوص میزان گلبول سفید، هموگلوبین و پلاکت خونی با دقت بیشتر و به صورت هفتگی کنترل گردد (25، 2، 1).

فهرست منابع

1. Kaplan H, Sadock B: Synopsis of psychiatry, 9th, Baltimore, Williams & Wilkins, 2003.
2. Kaplan H, Sadock B: Comprehensive text book of psychiatry, 8th, Baltimore, Williams & Wilkins, 2005.
3. Jones H.M, Phlousky L.S: Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *British J of Psychiatry*, 2002. 181, pp 271-275.
4. Mashe A, Jonathan R: Effectiveness of clozapine in hospitalized people with

- chronic neuroleptic resistance schizophrenia, *British J psychiatry*, 1995; 167: 760-4.
5. Serretti A, De Ronchi D, Lorenzi C, Berardi D: New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects, *Curr Med Chem*, 2004 Feb; 11(3): 343-58.
 6. Pataracchia RJ: Classical Homeopathic Management of Schizophrenia, Naturopathic Medical Research Clinic, Toronto, 2002.
 7. Naber D.C. Optimizing clozapine treatment, *J clinic psychiatry*, 1999; 6(Suppl 12): 35-38.
 8. Allen Z, John K. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome, *Am J psychiatry*, 1994; 151: 1744-52.
 9. Brown CS et al. Atypical Antipsychotics: Part II Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 1999; 22: 210-7.
 10. Delilieri GL: Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy, *Haematologica* 2000; 85: 238-45.
 11. Roy C, Melvin D, Delaney R. Prevalence of akathisia in patients receiving stable doses of clozapine, *J clinic psychiatry*, 1994; 55(4): 142-5.
 12. Masellis M, Basile V.S, Ozdemir V, et al: Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine, *Biol. Psychiatry*, 2000; 47: 252-266.
 13. Wagstaff A, Bryen H: C.N.S. Drugs: Focus of clozapine, 1995, 4: 370-400.
 14. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA: Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia, Oxford, The cochrane library, 2002.
 15. Young C.R, Bowers M.B, Mazure C.M: Management of the adverse effects of clozapine, *Schizophr bull*, 1998, 24: 381-390.
 16. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al: Clozapine-induced agranulocytosis, *N Engl J Med*, 1993, 329: 162-7.
 17. Delilieri GL, Servida F, Lamorte G, et al: In vitro effect of clozapine on hemopoietic progenitor cells, *Haematologica*, 1998; 83: 882-9.
 18. Cichon S, Nothen M.M, Rietschel M, Propping P. Pharmacogenetics of schizophrenia, *Am. J. Med*, 2002; 97: 98-106.
 19. Masellis M, Basile V.S, DeLuca V. et al: Psychiatric pharmacogenetics of clozapine response: cleaning up a 'dirty drug'. *First Annual Pharmacogenetics in Psychiatry Meeting*, New York: 2002.
 20. Kinon B.J, Lieberman J.A: Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis, *Psychopharmacology*, 2001; 124: 2-34.
 21. Jibson M.D, Tandon R: New atypical antipsychotic medications, *J psychiatr res*, 1998; 32: 215-228.
 22. Andersson C, Chakos M, Mailman R, et al: Emerging roles for novel antipsychotic medications in the treatment of

schizophrenia, *Psychiatr clin north Am*, 1998; 21: 51-179.

23. Barnes T, Mcphilips M.K: Novel antipsychotic, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia, *Int clin psychopharmacol*, 1998; 13 (suppl 13): 49-57.

24. Glazer W.M.Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia and the concept of

atypicality, *J clin psychiatry*, 2000; 61 (suppl 3): 16-21.

25. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations; Adverse effects of the Atypical Antipsychotics, *J Clin Psychiatry*, 1998; 59(suppl 12):17-22.