

## مورد نادر Oculogyric Crisis ناشی از کلوزاپین

ابراهیم صالحی فر<sup>+</sup> (Ph.D.) \* سید حمزه حسینی<sup>\*\*</sup> (M.D.)

## چکیده

**سابقه و هدف:** بحران حرکت چشم حول محور قدامی - خلفی (Oculogyric crisis) یک واکنش دیستونیک حاد می باشد که به طور شایع با داروهای ضد روان پریشی خاص (Typical) اتفاق می افتد. تظاهرات دیستونیک با داروهای ضد روان پریشی غیر خاص (Atypical) نظیر کلوزاپین نادر می باشد. هدف از این مقاله، گزارش یک مورد نادر Oculogyric crisis ناشی از کلوزاپین می باشد که به طور موفقیت آمیزی با بی پریدین درمان شده است.

**مواد و روش ها:** بیمار خانم ۴۲ ساله با تاریخچه ۱۹ ساله اسکیزوفرنی بوده که تحت درمان با داروهای ضد روان پریشی خاص تپیکال با قدرت بالا (High-potency)، ریسپریدون و لیتوم در مقادیر و مدت زمان مناسب قرار داشته است. به علت پاسخ ناکافی به داروهای قبلی، کلوزاپین به میزان روزانه ۲۵ میلی گرم شروع و به تدریج به روزانه ۱۵۰ میلی گرم رسانده شد. در حین دریافت کلوزاپین، دو حمله Oculogyric crisis اتفاق افتاد که با بی پریدین درمان شد.

**یافته ها:** گرچه تمایل کم تر کلوزاپین به مهار گیرنده های دوپامینرژیک D2 و اثرات ضد پاراسمپاتیکی آن ممکن است توجه کننده بروز بسیار پایین واکنش های دیستونیک آن باشد، این واکنش ها ممکن است در برخی از بیماران اتفاق افتد و با بی پریدین قابل درمان است.

**استنتاج:** واکنش دیستونیک باید به عنوان یک عارضه جانبی کلوزاپین مد نظر پزشکان قرار بگیرد و براساس مورد گزارش شده، به نظر می رسد که بی پریدین درمان مناسبی برای این عارضه باشد.

**واژه های کلیدی:** کلوزاپین، دیستونی، Oculogyric Crisis، بی پریدین

## مقدمه

دیستونی حلقی - حنجره ای، اسپاسم پلک (blepharospasm)، کج شدن گردن (torticollis) و کشیده شدن سر به سمت پشت (retrocollis) انقباضات تونیک طولانی مدتی هستند که به سرعت و معمولاً طی

بحران حرکت چشم حول محور قدامی - خلفی (oculogyric crisis) و سایر واکنش های دیستونیک شامل قفل شدن فک (trismus)، اسپاسم زبان (glossospasm)، بیرون زدگی زبان (tongue protrusion)،

\* متخصص داروسازی بالینی، عضو هیأت علمی (استادیار) مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>+</sup> مولهف مسئول: ساری - کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشکده داروسازی

\*\* متخصص اعصاب و روان، عضو هیأت علمی (دانشیار) مرکز تحقیقات بیماری های اعصاب و روان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۶/۲۷ تاریخ تصویب: ۸۵/۹/۲۲

تدریج قطع شد. به علت خواب آلودگی شدید بیمار قادر به تحمل مقادیر بالاتر نبوده است. در آزمایش‌های منظم خونی که برای بیمار انجام شد هیچ مدرکی دال بر کاهش نوتروفیل‌ها به دست نیامد. علائم حاد اسکیزوفرنی بیمار به طور نسبی به کلوزاپین پاسخ داد. سه ماه بعد از شروع کلوزاپین، بیمار با واکنش دیستونی oculogyric crisis به بیمارستان برگشت. برای بیمار ۵ میلی‌گرم بی‌پریدین به صورت تزریق عضلانی تجویز شد که به طور کامل واکنش دیستونیک برطرف شد. به دنبال شروع مجدد کلوزاپین، یک حمله دیگر دیستونی ایجاد شد که مجدداً با تجویز عضلانی ۵ میلی‌گرم بی‌پریدین از بین رفت. بعد از حمله دوم، برای بیمار مقدار نگهدارنده بی‌پریدین (روزانه ۲ میلی‌گرم خوراکی) آغاز شد و اکنون بیمار تحت درمان با روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم کلوزاپین همراه با ۲ میلی‌گرم بی‌پریدین قرار داشته و مشکل خاصی از نظر واکنش‌های دیستونیک ندارد.

## بحث

تا جایی که ما می‌دانیم واکنش دیستونی ناشی از کلوزاپین به صورت oculogyric crisis تا به حال گزارش نشده است. کلوزاپین یک داروی روان‌افزای غیرخاص از مشتقات بنزودیازپین می‌باشد که در مقایسه با داروهای خاص، تمایل بیش‌تری در اتصال به گیرنده‌های D1 و D4 دوپامینرژیک داشته و به جهت عدم انسداد شدید D2 دوپامینرژیک و نیز داشتن اثرات ضد پاراسمپاتیک، بروز عوارض خارج هرمی با کلوزاپین بسیار پایین است (۳). سایر اثرات دارویی کلوزاپین، انسداد گیرنده‌های سروتونینی و هیستامینی است.

آسیب‌شناسی دقیق دیستونی حاد مشخص نشده اما دو نظریه در این زمینه مطرح شده است. ۱- افزایش آزادسازی پیش‌سیناپسی دوپامین به عنوان پاسخ

۲۴ تا ۹۶ ساعت اول شروع داروهای ضد روان‌پریشی و یا افزایش مقدار آنها اتفاق می‌افتند. بیماران جوان‌تر (به خصوص آقایان) و افراد تحت درمان با داروهای ضد روان‌پریشی با قدرت بالا، بیش‌تر در معرض خطر واکنش‌های دیستونیک قرار دارند. بروز کلی این عارضه ۲/۳ درصد در دهه ۱۹۶۰ به ۶۴ درصد در سال‌های اخیر افزایش یافته که به مصرف وسیع داروهای ضد روان‌پریشی با قدرت بالا نسبت داده شده است (۲،۱). با داروهای ضد روان‌پریشی غیر خاص و به خصوص کلوزاپین، بروز واکنش‌های دیستونی که ضرورت درمان را در پی داشته باشد، نادر می‌باشد. در این مقاله بیماری که به دنبال مصرف کلوزاپین دچار oculogyric crisis شده و به طور موفقیت‌آمیزی با بی‌پریدین درمان شده است، گزارش می‌شود.

## معرفی بیمار

بیمار خانم ۴۲ ساله‌ای است که با تاریخچه ۱۹ ساله اسکیزوفرنی (بر اساس معیارهای DSM-IV) به بیمارستان روانپزشکی زارع مراجعه و بستری شده است. در زمان پذیرش، بیمار از توهمات شنیداری (به صورت شنیدن فرمان انجام کار از سوی فردی دیگر) و نیز دیلوژن‌های بدنی-جنسی (somatosexual)، صحبت کردن بدون داشتن ساختاری مشخص، بی‌قراری و اختلال قابل توجه روانی-اجتماعی (psychosocial) رنج می‌برد.

قبل از مراجعه اخیر پرفنازین، هالوپریدول، تری‌فلوپرازین، فلوپنازین، ریسپریدون و لیتیم (lithium augmentation) با مقادیر مناسب و مدت کافی برای بیمار تجویز شده بود.

به جهت پاسخ ناکافی به درمان‌های قبلی، برای بیمار کلوزاپین با میزان روزانه ۲۵ میلی‌گرم شروع شد و به تدریج به روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم افزایش یافت. با شروع کلوزاپین سایر داروهای قبلی ضد روان‌پریشی بیمار به

کلوزاپین ممکن است به اختلال حرکتی تأخیری منجر شود (۱۵،۱۴،۱۳). به علاوه مصرف کلوزاپین با سایر اختلالات حرکتی نظیر تیک‌های صورت نیز همراه بوده است (۱۶).

در خصوص ارتباط بین مصرف کلوزاپین و اختلالات حرکتی شامل انواع مختلف واکنش‌های دیستونیک گزارش‌های متناقضی ارائه شده است. کارپ و همکاران (۱۹۹۹) مطرح کردند که کلوزاپین ممکن است در درمان دیستونی عمومی و موضعی موثر باشد و تاثیر آن در نوع عمومی بیشتر از نوع موضعی می‌باشد (۱۷). هاناگاسی<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۴) از کلوزاپین در درمان دیستونی دهانی-فکی مقاوم به درمان استفاده کردند (۱۸). گرچه تیل<sup>۳</sup> و همکاران (۱۹۹۴) نتوانستند اثرات سودمندی از کلوزاپین به میزان روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم را در دیستونی گردن نشان دهند (۱۹)، در گزارش دیگری مصرف روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم کلوزاپین با بهبودی ملایمی در این گروه از بیماران همراه بوده است (۲۰). تروگمن<sup>۴</sup> و همکاران (۱۹۹۴) بیمار مبتلا به دیس کینزی تأخیری شدید را گزارش کردند که پاسخ بسیار خوبی به کلوزاپین داده است (۲۱).

به نظر می‌رسد که زمان بروز واکنش‌های دیستونیک بعد از شروع کلوزاپین متفاوت بوده و چندان قابل پیش بینی نمی‌باشد. الیوت<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۰۰) واکنش دیستونیک ناشی از کلوزاپین را که ۴۸ روز بعد از شروع دارو و به دنبال افزایش مقدار آن (تا حد روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم) اتفاق افتاده بود را اعلام کردند (۲۲) در حالی که در گزارش دی‌لیون<sup>۶</sup> و همکاران (۱۹۹۱)، دیس کینزی فک ناشی از کلوزاپین دو هفته بعد از شروع کلوزاپین بروز کرده که به درمان با داروی ضد پاراسمپاتیک مقاوم بوده است (۲۳).

جبرانی به انسداد گیرنده‌های دوپامینرژیک ۲- بیش حساسیتی (hypersensitivity) گیرنده‌های بعد سیناپسی دوپامینرژیک که افزایش اثرات دوپامین آزاد شده را به دنبال خواهد داشت (۱).

به علاوه افزایش و یا کاهش غلظت داروی ضد روان پریشی در اوایل درمان نیز ممکن است در بروز این عارضه نقش داشته باشد (۴). واکنش‌های حاد دیستونیک را می‌توان به طور موثری با داروهای ضد پاراسمپاتیک (نظیر بی‌پریدین، تری هگزی فینیدیل و بنزتروپین)، بنزودیازپین‌ها یا دیفن هیدرامین درمان کرد (۴،۵).

گرچه بسیاری از جنبه‌های آسیب شناسی اختلالات حرکتی ناشی از داروها به اثرات ضد D2 در سیستم عصبی مرکزی مرتبط شده است (۴) مطالعات اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر عدم تعادل بین سیستم دوپامینرژیک و کولینرژیک، واکنش دیستونیک حاد داروهای روان‌افزای مختلف از طریق تحریک گیرنده‌های سیگما-۱ و سیگما-۲ واسطه‌گری می‌شود (۶). با در نظر گرفتن تمایل پایین تر داروهای ضد روان پریشی جدید (نظیر ریسپریدون، آلانزاپین و کلوزاپین) در انسداد D2، تجویز این داروها با عوارض خارج هرمی پایین تری همراه بوده و در بین داروهای جدید نیز، عوارض خارج هرمی کلوزاپین کم‌تر از سایر داروهای این خانواده می‌باشد. کلوزاپین نه تنها با عوارض خارج هرمی بسیار کم‌تری همراه است، بلکه در درمان برخی از اختلالات حرکتی نظیر اختلالات حرکتی تأخیری (tardive dyskinesia) ناشی از داروهای ضد روان پریشی خاص موثر بوده (۹،۸،۷) و گزارش‌هایی از موثر بودن آن در سایر اختلالات حرکتی نظیر بیماری هانتینگتون، لرزش ذاتی (essential tremor) و بیماری پارکینسون نیز منتشر شده است (۱۲،۱۱،۱۰). قطع ناگهانی یا کاهش شدید میزان

1. Karp  
2. Hanagasi  
3. Thiel  
4. Trugman  
5. Elliott  
6. de Leon

فرد نسبت به دارو (Idiosyncrasy) بوده و در صورتی که زود شناسایی شود قابل پیشگیری خواهد بود. شمارش گلبول‌های سفید در زمان شروع و سپس به صورت حداقل هفته‌ای یکبار طی شش ماه اول درمان باید انجام شود. این پایش برای بیمار ما انجام شد و شمارش گلبول‌های سفید در حد قابل قبول (بالتر از ۳۰۰۰ در میلی‌متر مکعب) باقی ماند.

سایر عوارض جانبی کلوزاپین شامل خواب‌آلودگی، کاهش فشار خون وضعیتی، افزایش وزن، کاهش نبض و در مقادیر بالا تشنج می‌باشد. کوتاپین و آلانزاپین داروهای روان‌افزای غیرخاص دیگری هستند که در اتصال به گیرنده‌های مختلف شبیه کلوزاپین عمل می‌کنند؛ بدون آن‌که عارضه آگرانولوسیتوز را به دنبال داشته باشند. ریسپریدون نیز در مقایسه با کلوزاپین، داروی ضد روان‌پریشی غیرخاص بی‌خطرتری محسوب می‌شود که قبل از شروع کلوزاپین برای بیمار ما در نظر گرفته شده بود.

علی‌رغم بی‌خطر بودن نسبی داروهای ضد روان‌پریشی غیرخاص نظیر کلوزاپین در زمینه ایجاد اختلالات حرکتی، پزشکان باید از امکان بروز واکنش‌های دیستونیک نظیر oculogyric crisis آگاه بوده و با در نظر گرفتن مورد گزارش شده، به نظر می‌رسد که می‌توان از بی‌پریدین به طور موفقیت‌آمیزی در درمان این عارضه استفاده کرد.

فعالیت ضد دیستونی کلوزاپین ممکن است از اثرات مهار DI در استریاتوم که کاهش فعالیت بیش از حد مسیرهای مستقیم پوتامن را به دنبال خواهد داشت، حاصل شود (۱۷). همچنین فعالیت ضدپاراسمپاتیکی قوی کلوزاپین نیز ممکن است در بروز اثرات ضد دیستونی آن نقش داشته باشد.

تجویز کلوزاپین، علاوه بر دیستونی، عوارض شایع‌تر و در برخی از بیماران عوارض تهدیدکننده حیات را ممکن است به دنبال داشته باشد که پایش‌های منظمی را ایجاب می‌کند و به همین دلیل علی‌رغم کارآیی درمانی بسیار بالا، معمولاً کلوزاپین برای بیمارانی که به سایر داروهای غیرخاص و نیز داروهای خاص و در صورت لزوم، توام درمانی آنها پاسخ قابل قبول نداده باشند، به کار برده می‌شود. در بیمار ما، با توجه به پاسخ ناکافی به تقریباً تمام داروهای خاص و نیز داروی غیرخاص ریسپریدون، کلوزاپین در نظر گرفته شد. درمان با مقدار کم شروع و به تدریج تا حد ۱۵۰ میلی‌گرم رسانده شد و علی‌رغم عدم پاسخ‌دهی کامل بیمار، به علت خواب‌آلودگی شدید، امکان افزایش بیش‌تر مقدار آن وجود نداشته است.

کاهش خطرناک گلبول‌های سفید (Agranulocytosis) یک عارضه تهدیدکننده حیات کلوزاپین محسوب می‌شود که در ۱ درصد بیماران اتفاق می‌افتد (۲۴). این واکنش، عکس‌العمل غیرعادی

## فهرست منابع

- Holloman LC, Marder SR. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 2461-2477.
- Marder SR. Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16:567.
- Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (suppl.17): 5-11.
- Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 589.

5. Arana GW, Goff DC, Badlessarini RJ, Keepers GA. Efficacy of Ach prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 993-996.
6. Matsumotor RR, Pouw B. Correlation between neuroleptic binding to sigma (1) and sigma (2) receptors and acute dystonic reactions. *Eur J Pharmacol* 2000; 401: 155-160.
7. louza MR, Bassitt DP. Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine 5 years' follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 180-182.
8. Liorca PM, chereau I, Bayle FJ. Tardive dyskinesia and antipsychotics: a review. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 129-138.
9. Sacchetti E, Valsecchi P. Quetiapine, clozapine, and olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced by first-generation antipsychotics: a 124-week case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 357-359.
10. Bonuccelli U, Ceravolo R, Maremmanni C. Clozapine in Huntington's chorea. *Neurology* 1994; 44: 821-823.
11. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998; 13: 377-382.
12. Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 1997; 12: 483-496.
13. Yovtcheva SP, Stanley-Tilt C, Moles JK. Reemergence of tardive dyskinesia after discontinuation of clozapine treatment. *Schizophr Res* 2000; 46: 107-109.
14. Uzun O, Cansever A, Ozsahin A. A case of relapsed tardive dyskinesia due to clozapine dose reduction. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 369-371.
15. Ertugrul A, Demir B. Clozapine-induced tardive dyskinesia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 633-635.
16. Begum M. clozapine-induced stuttering, facial tics and myoclonic seizures: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 202.
17. Krap BI, Goldstein SR, Chen R. An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord* 1999; 14: 625-657.
18. Hanagasi HA, Bilgic B, Gurvit H, Emre M. Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 84-86.
19. Thiel A, Dressler D, Kistel C. Clozapine treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1994; 44: 957-958.
20. Burbaud P, Guehl D, Laguény A. A pilot trial of clozapine in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol* 1998; 245: 329-331.

21. Trugman JM, Leadbetter R, Zalis ME, Burgdorf RO, Wooten GF. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis. *Mov Disord* 1994; 9: 441-446.
22. Elliott ES, Marken PA, Ruehter VL. Clozapine-associated extrapyramidal reaction. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 615-618.
23. De Leon J, Moral L, Camunas C. Clozapine and jaw dyskinesia: a case report. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 494-495.
24. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the united states. *N Engl J Med* 1993; 329: 162-167.

Archive of SID