گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۵۸ خرداد و تیر سال ۱۳۸۵ (۱۳۹-۱۳۴)

# مورد نادر Oculogyric Crisis ناشی از کلوزاپین

**ابراهیم صالحی فر** (Ph.D.) *+ **سید حمزه حسینی** (M.D.) **

## چکیده

**سابقه و هدف :** بحران حرکت چشم حول محور قدامی- خلفی (Oculogyric crisis) یک واکنش دیستونیک حاد می‌باشد که به طور شایع با داروهای ضد روان پریشی خاص (Typical) اتفاق می‌افتد. تظاهرات دیستونیک با داروهای ضد روان پریشی غیرخاص (Atypical) نظیر کلوزاپین نادر می‌باشد. هدف از این مقاله، گزارش یک مورد نادر Oculogyric crisis ناشی از کلوزاپین می‌باشد که به طور موفقیت‌آمیزی 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 تیپیکال با قدرت بالا (High-potency)، ریسپریدون و لیتیوم در مقادیر و مدت زمان مناسب قرار داشته است. به علت پاسخ ناکافی به داروهای قبلی، کلوزاپین به میزان روزانه ۲۵ میلی‌گرم شروع و به تدریج به روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم رسانده شد. در حین دریافت کلوزاپین، دو حمله Oculogyric crisis اتفاق افتاد که با بی پریدین درمان شد.

**یافته ها :** گرچه تمایل کم‌تر کلوزاپین به مهار گیرنده‌های دوپامینرژیکی D2 و اثرات ضد پاراسمپاتیکی آن ممکن است توجیه کننده بروز بسیار پایین واکنش‌های دیستونیک آن باشد، این واکنش‌ها 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 می‌رسد که بی پریدین درمان مناسبی برای این عارضه باشد.

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

## مقدمه

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

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



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-13 ]
www.SID.ir

۲۴ تا ۹۶ ساعت اول شروع داروهای ضد روان پریشی و یا افزایش مقدار آنها اتفاق می‌افتند. بیماران جوان‌تر (به خصوص آقایان) و افراد تحت درمان با داروهای ضد روان پریشی با قدرت بالا، بیش‌تر در معرض خطر واکنش‌های دیستونیک قرار دارند. بروزکلی این عارضه ار ۲/۳ درصد در دهه ۱۹۶۰ به ۶۴ درصد در سال‌های اخیر افزایش یافته که به مصرف وسیع داروهای ضد روان پریشی با قدرت بالا نسبت داده شده است(۱،۲). با داروهای ضد روان پریشی 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 موفقیت آمیزی با بی‌پریدین درمان شده است، گزارش می‌شود.

## معرفی بیمار

بیمار خانم ۴۲ ساله‌ای است که با تاریخچه ۱۹ ساله اسکیزوفرنی (براساس 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، بی قراری و اختلال قابل توجه روانی- اجتماعی (psychosocial) رنج می‌برد.

قبل از مراجعه اخیر پرفنازین، هالوپریدول، تری فلوپرازین، فلوفنازین، ریسپریدون و لیتیوم (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 روان پریشی بیمار به 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. علایم 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 بی پریدین 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 ۲میلی‌گرم 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 روان افزای غیرخاص از مشتقات بنزودیازپین می‌باشد که درمقایسه با داروهای خاص، تمایل بیش‌تری دراتصال به‌گیرنده‌های 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 گیرنده های سروتونینی و هیستامینی است.

آسیب شناسی دقیق دیستونی حاد مشخص نشده اما دو نظریه در این زمینه مطرح شده است. ۱- افزایش آزادسازی پیش سیناپسی دوپامین به عنوان پاسخ

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-13 ]



www.SID.ir

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 نیزممکن 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 فنیدیل و بنزتروپین)، بنزودیازپین‌ها یا دیفن هیدرامین درمان کرد(۵،۴).

گرچه بسیاری از جنبه‌های آسیب شناسی اختلالات حرکتی ناشی از داروها به اثرات ضد D2 درسیستم 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 ازطریق تحریک‌گیرنده‌های سیگما-۱ و سیگما-۲ واسطه گری می‌شود(۶). با در نظر گرفتن تمایل پایین تر داروهای ضد روان پریشی جدید (نظیر ریسپریدون، اُلانزاپین وکلوزاپین) 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 ازاختلالات حرکتی نظیراختلالات 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 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[1] 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[2] و همکاران (۲۰۰۴) از کلوزاپین در درمان دیستونی دهانی- فکی مقاوم به درمان استفاده کردند(۱۸). گرچه تیل[3] 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[4] و همکاران (۱۹۹۴) بیمار مبتلا به دیس کینزی تأخیری شدید را گزارش کردند که پاسخ بسیار خوبی به کلوزاپین داده است(۲۱).

به‌نظر می‌رسد که زمان بروز واکنش‌های دیستونیک بعد از شروع کلوزاپین متفاوت بوده و چندان قابل پیش بینی نمی‌باشد. الیوت[5] 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 درگزارش دی‌لیون[6] و همکاران(۱۹۹۱)، دیس‌کینزی فک ناشی از کلوزاپین دو هفته بعد از شروع کلوزاپین بروز کرده که به درمان با داروی ضد پاراسمپاتیک مقاوم بوده است (۲۳).

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

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-13 ]



www.SID.ir

فعالیت ضد دیستونی کلوزاپین ممکن است از اثرات مهار D1 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 میلی گرم رسانده شد و علی‌رغم عدم پاسخ‌دهی کامل بیمار، به علت خواب آلودگی شدید، امکان افزایش بیش‌تر مقدار آن وجود نداشته است.

کاهش خطرناک گلبول‌های سفید (Agranulocytosis) یک عارضه تهدید کننده حیات کلوزاپین محسوب می‌شود که در ۱ درصد بیماران اتفاق می‌افتد(۲۴). این واکنش، عکس العمل غیرعادی فرد نسبت به دارو (Idiosyncreasy) 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 (بالاتر از ۳۰۰۰ در میلی‌متر مکعب) باقی ماند.

سایرعوارض جانبی کلوزاپین شامل خواب‌آلودگی، کاهش فشار خون وضعیتی، افزایش وزن، کاهش نبض و در مقادیر بالا تشنج می‌باشد. کواتیاپین و اُلانزاپین داروهای روان افزای 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 روان پریشی غیرخاص بی‌خطرتری محسوب می‌شود که قبل از شروع کلوزاپین برای بیمار ما در نظر گرفته شده بود.

علی‌رغم بی خطر بودن نسبی داروهای ضد روان پریشی غیرخاص نظیرکلوزاپین 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 بی پریدین به طور موفقیت آمیزی در درمان این عارضه استفاده کرد.

## فهرست منابع


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


Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-13 ]



www.SID.ir

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, Maremmani 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, Lagueny A. A pilot trial of clozapine in the treatment of cervical dystonia. ***J Neurol*** 1998; 245: 329-331.

Archive of SID
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-13 ]


www.SID.ir

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

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-13 ]



www.SID.ir