



بررسی میزان شیوع تشنج در بیماران تحت درمان با کلوزاپین در مرکز روانپزشکی شهید اسماعیلی

دکتر میرفهاد قلعه بندی*، دکتر مهرداد افتخار**

چکیده

هدف: دو عارضه جدی کلوزاپین که مصرف آن را به عنوان داروی رده اول درمان اسکیزوفرنیا محدود کرده است، آگرانولوسیتوز و تشنج است. این پژوهش به منظور بررسی میزان شیوع تشنج در بیماران تحت درمان با کلوزاپین انجام شده است. روش: آزمودنیهای پژوهش را کلیه بیمارانی که تا اسفند ۱۳۷۷ در مرکز روانپزشکی شهید اسماعیلی با کلوزاپین تحت درمان بوده‌اند، تشکیل دادند. یافته‌ها: اطلاعات به دست آمده از بررسی پرونده‌های ۷۰ بیمار تحت درمان نشان داد که ۹ بیمار (۱۲/۹٪) دچار نوعی تشنج شده‌اند. از این بیماران ۶ بیمار (۸/۶٪) مبتلا به تشنج تونیک کلونیک و ۳ بیمار (۴/۳٪) مبتلا به تشنج میوکلونیک شدند. در تمام بیمارانی که تشنج نمودند، مقدار کلوزاپین مصرفی ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم بود و از نظر آماری ارتباط معنی‌داری بین بروز تشنج با هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی مانند جنس، سن و میزان مصرف دارو یافت نشد. نتیجه: با توجه به شیوع بالاتر تشنج در این بررسی برای پیشگیری از بروز آن، مراقبتهای بیشتری از بیماران تحت درمان با کلوزاپین مانند پرهیز از به کار بردن چند دارو با هم، شروع دارو از مقدار مصرف کم و افزایش تدریجی مقدار آن توصیه می‌گردد.

Andeeshah
Va
Rafiar
اندیشه و رفار
۱۸

کلید واژه: تشنج، کلوزاپین، اسکیزوفرنیا

مقدمه

اسکیزوفرنیا مؤثر بوده و عوارض جانبی کمتری ایجاد می نمایند. از آنجا که این داروها (بجز کلوزاپین به دلیل تأثیرات شدید آن و نیاز به نمونه برداری هفتگی خون) به عنوان مهمترین داروهای انتخابی درمان اسکیزوفرنیا شناخته

روانپزشکی در دهه اخیر شاهد ورود نسل جدید داروهای آنتی پسیکوتیک با عنوان آنتاگونیست های دوپامین و سروتونین بوده است. این داروها بر نشانه های مثبت و منفی

* روانپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران. تهران، کیلومتر ۶ جاده مخصوص کرج، مرکز روانپزشکی شهید نواب صفوی

** روانپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران. تهران، کیلومتر ۶ جاده مخصوص کرج، مرکز روانپزشکی شهید نواب صفوی

شده‌اند اصطلاح داروهای "غیر متعارف" که پیشتر به این داروها گفته می‌شد معنای خود را از دست داده است و این داروها عموماً "داروهای نسل دوم" نامیده می‌شوند (سادوک و سادوک^۱، ۲۰۰۰). نخستین داروی شناخته شده این گروه کلوزاپین است. کلوزاپین در سال ۱۹۵۸ در انستیتوی دکتر واندر^۲ در سوئیس هنگامیکه اشموتز^۳ ترکیبات سه حلقه‌ای و اثرات پسیکوتروپیک آنها را بررسی می‌نمود کشف شد و برای نخستین بار با کد "HF-1854" در ماه مه ۱۹۶۰ در بررسیهای جانوری بکار رفت. در سال ۱۹۷۲ کلوزاپین وارد داروخانه‌های سوئیس و اتریش شد. با شروع بررسیهای بالینی بر روی کلوزاپین، این دارو به عنوان یک داروی آنتی پسیکوتیک مؤثر شناخته شد که عوارض اکستراپیرامیدال - بارزنی نیز ایجاد نمی‌کرد (همان‌جا). در سال ۱۹۷۵ کلوزاپین وارد فنلاند شد و به دنبال گزارشهایی مبنی بر ایجاد آگرانولوستیوز و مرگ و میر ناشی از آن در این کشور و سایر کشورها، کلوزاپین از بازارهای دارویی جمع‌آوری گردید. در سال ۱۹۹۰ اداره امور غذایی و دارویی آمریکا^۴ تجویز کلوزاپین را برای بیماران اسکیزوفرنیک مقاوم به درمان و یا بیمارانی که به علت عوارض اکستراپیرامیدال و دیسکنزی تاخیری شدید، آنتی پسیکوتیک‌ها را تحمل نمی‌کنند پذیرفت (همان‌جا). کلوزاپین در این مدت توانسته است جایگاه خود را در درمان بیماران پیدا نموده و روز به روز به شکل گسترده‌تری به کار برده شود. کلوزاپین افزون بر کاهش علائم مثبت، بر علائم منفی بیماران نیز اثر نموده و همچنین باعث بهبودی دیسکنزی تاخیری در بیماران می‌گردد که ممکن است به علت اثر دارو بر گیرنده‌های سروتونین باشد (استال^۵، ۲۰۰۰). ولوکا^۶ (۱۹۹۶) با مروری بر بررسیهای

انجام شده درباره کلوزاپین دریافت که کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا باعث کاهش پرخاشگری، خودکشی و سوء مصرف مواد می‌گردد. همچنین در بیماران اسکیزوفانتیو، بیماران خلقی مقاوم به درمان، افسردگی پسیکوتیک، وسواس، اختلال شخصیت مرزی و بیماریهای نورولوژیک مانند پارکینسون با بهبود علائم همراه است (سادوک و سادوک، ۲۰۰۰).

در میان داروهای نسل جدید کلوزاپین دارای بیشترین اثرات درمانی و در عین حال بیشترین عوارض جانبی است (استال، ۲۰۰۰). دو عارضه جدی کلوزاپین که به کارگیری آن را در میان داده‌های رده اول درمانی اسکیزوفرنیا محدود می‌کنند آگرانولوستیوز و تشنج هستند (کاپلان^۷، ۱۹۹۸). در سال‌های اخیر شیوع آگرانولوستیوز با آزمایش مرتب خون کاهش یافته است (میلر^۸، ۲۰۰۰). هر چند که ممکن است تشنج اثر سودمند درمانی داشته و برخی از اثرات دارو ناشی از افزایش تحریک‌پذیری نواحی زیر قشری مخ باشد، عارضه ناخوشایندی است که مصرف دارو را در بسیاری از موارد محدود می‌کنند (دنی^۹ و استیونس^{۱۰}، ۱۹۹۵). تشنج عارضه‌ای وابسته به مقدار مصرف دارو است. سادوک و سادوک (۲۰۰۰) میزان بروز تجمعی تشنج در مدت یکسال از شروع مصرف را برای دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز ۱ تا ۲٪، دوز ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم ۳ تا ۴٪ و برای دوز ۶۰۰ تا ۹۰۰ میلی‌گرم

- | | |
|--------------------------------------|-------------|
| 1- Sadock | 2- Wander |
| 3- Schmutz | |
| 4- Food and Drug Administration(FDA) | |
| 5- Stahl | 6- Volavka |
| 7- Kaplan | 8- Miller |
| 9- Denney | 10- Stevens |

تغییرات صرع گونه^{۱۱} داشته‌اند. تغییرات EEG نیز با سطح سرمی دارو ارتباط دارد و سطح سرمی ۳۵۰ تا ۴۵۰ نانوگرم در میلی لیتر با آهسته شدن EEG همراه است (فروندریچ^{۱۲} و همکاران، ۱۹۹۷). هرچند که در بسیاری از بررسیها بیشترین نوع تشنج، تشنج ژنرالیزه تونیک - کلونیک بوده است. سیلوستری^{۱۳} (۱۹۹۸) انواع دیگر تشنج مانند تشنج ژنرالیزه میوکلونیک، صرع موضعی مرکب^{۱۴} و صرع موضعی ساده^{۱۵} را گزارش نموده است. این امر ممکن است به این علت باشد که پزشکان همواره تشنج تونیک - کلونیک را بیشتر مورد توجه قرار می‌دهند و گونه‌های دیگر مانند پرش عضلانی میوکلونیک ممکن است کمتر گزارش شود. نظر به این که داروی یادشده توسط هلال احمر جمهوری اسلامی ایران توزیع و زیر پوشش خدمات بیمه درمانی قرار گرفته و مصرف گسترده‌ای یافته است و همچنین به دلیل اهمیت بروز تشنج و نبود کارهای پژوهشی در این زمینه در ایران، شیوع تشنج در بیماران بستری تحت درمان با کلوزاپین مورد بررسی قرار گرفت.

روش

این پژوهش از نوع گذشته نگر^{۱۶} بوده و

۵٪ گزارش نموده‌اند. گلدرا^۱ و همکاران (۲۰۰۰) شانس تشنج را در دوز پایین ۲٪ و در دوز بالاتر از ۶۰۰ میلی گرم ۶٪ گزارش نموده است. اولسن^۲ (۱۹۹۸) افزایش شانس تشنج را با سطح خونی بالاتر از سطح توصیه شده (سطح بالاتر از ۳۵۰ نانوگرم در میلی لیتر) را گزارش نموده است و به این ترتیب ارتباطی بین شانس تشنج و سطح خونی قائل گردیده است. مواردی از تشنج با دوز پایین کلوزاپین نیز گزارش شده است (برای نمونه راواسیا^۳، ۱۹۹۸). پاسیا^۴ و دویسنکی^۵ در بررسی شیوع تشنج در ۵۶۲۹ بیمار تحت درمان با کلوزاپین تشنج در دوز پایین در هنگام افزایش میزان مصرف دارو و در دوز بالا در درمان نگهدارنده را گزارش نمودند. افرادی که سابقه صرع داشتند بلافاصله پس از شروع دارو در دوز پایین تشنج نمودند. این یافته که با ادامه مصرف دوز ثابت ممکن است شانس تشنج افزایش یابد در دیگر بررسیها نیز گزارش شده است. در پژوهش استیونس و دنی و زوت^۶ (۱۹۹۶) بر روی موشها دوز ثابت هفتگی کلوزاپین به میزان ۱ میلی گرم در کیلوگرم تجویز گردید. پس از سومین تزریق همان دوز ایجاد تشنج میوکلونیک می‌کرد. بنابراین ممکن است افزایش تحریک پذیری مغز به دنبال مصرف دوز ثابت رخ دهد و به بیان دیگر پدیده کیندلینگ^۷ رخ دهد. کلوزاپین همانند دیگر داروهای آنتی پسیکوتیک تغییرات EEG ایجاد می‌کند. حدود یک سوم بیماران با مصرف کلوزاپین تغییرات EEG دارند (جانستون^۸ و همکاران، ۱۹۹۸). تغییرات به صورت آهسته شدن امواج و کاهش امواج آلفا و افزایش امواج تتا و دلتا است. مصرف دارو برای مدت طولانی همزمانی^۹ امواج مغزی را در پی دارد (همان جا). در بررسی شولد^{۱۰} (۲۰۰۰) ۷۸٪ بیماران تغییرات قابل توجه EEG نظیر کندی امواج و ۳۳٪ بیماران

- | | |
|-----------------------------|------------------|
| 1- Gelder | 2- Olesen |
| 3- Ravasia | 4- Pacia |
| 5- Devinsky | 6- Szot |
| 7- Kindling | 8- Johnston |
| 9- synchronisation | 10- Schuld |
| 11- epileptiform | 12- Freudenreich |
| 13- Silvesteri | |
| 14- complex partial seizure | |
| 15- simple partial seizure | |
| 16- retrospective | |

بیماران مراجعه کننده به مرکز روانپزشکی شهید اسماعیلی که تحت درمان با کلوزاپین بودند مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه گیری با مراجعه به پرونده‌های پیگیری کلیه بیماران انجام گرفته است. از آنجا که این بیماران در کلینیک کلوزاپین درمانگاه پیگیری می‌شدند، پرونده‌های آنها به طور جداگانه نگهداری می‌شد و همین امر دسترسی به پرونده‌های بیماران تحت درمان با کلوزاپین را آسان تر می‌نمود. گفتنی است از آنجا که لازم است پس از بروز تشنج داروهای بیمار موقتاً قطع و داروی ضد تشنج شروع شود، بروز تشنج معمولاً در پرونده‌ها نوشته می‌شود. آزمودنیهای پژوهش را کلیه بیمارانی که تا اسفند ۱۳۷۷ در مرکز شهید اسماعیلی به کمک کلوزاپین تحت درمان قرار گرفته‌اند تشکیل داده‌اند. از میان ۸۷ پرونده‌ای که معیارهای پژوهش را دارا بوده‌اند، ۱۷ مورد به علت عدم مراجعه بیماران و یا کامل نبودن پرونده‌ها در ثبت نتیجه درمان از بررسی کنار گذاشته شدند و بدین ترتیب جمعاً ۷۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات بدست آمده از پرونده‌ها در برگه‌ای که بدین منظور تهیه شده بود وارد گردید. داده‌ها به کمک نرم افزار SPSS و روشهای آمار توصیفی و ضریب همبستگی تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این پژوهش ۷۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۶ نفر (۳۷/۱٪) زن و ۴۴ نفر (۶۲/۹٪) مرد بودند. میانگین سن بیماران ۳۲/۸ سال (۱۴ تا ۵۳ سال) بود. سن متوسط زنان ۳۲/۴ و سن متوسط مردان ۳۲/۵ بود. هیچ یک از آنان سابقه بیماری نورولوژیک و تشنج نداشتند. در خانواده هیچیک از آنان سابقه بیماری نورولوژیک گزارش نشد. ۶۸ بیمار (۹۷/۱٪) با تشخیص اسکیزوفرنیا

و ۲ بیمار (۲/۹٪) با تشخیص اختلال شخصیت مرزی تحت درمان با کلوزاپین قرار گرفته بودند. در ۵۰ بیمار (۷۱/۴٪) در طی دوره درمان افزون بر کلوزاپین داروی دیگری نیز تجویز شده بود که عمدتاً آمی تریپتیلین بوده است. در ۲۰ بیمار (۲۸/۶٪) داروی کلوزاپین به تنهایی تجویز شده بود. متوسط دوز شروع ۲۹/۱ میلی گرم در روز (انحراف معیار ۱۱/۱ با دامنه ۱۲/۵ تا ۷۵ میلی گرم) بود. افزایش دوز در ۵۹ بیمار (۸۴/۳٪) مساوی و یا کمتر از ۲۵ میلی گرم هر سه روز و در ۱۱ بیمار (۱۵/۷٪) بیشتر از ۲۵ میلی گرم در هر سه روز بود. میانگین میزان مصرف ۳۶۴/۶ میلی گرم (دامنه مصرف از ۲۵ تا ۷۰۰) بود. برای دو بیمار دوز بالاتر از ۶۰۰ میلی گرم تجویز گردیده بود و ۸ بیمار دوز کمتر از ۳۰۰ میلی گرم مصرف می‌کردند. نتایج نشان داد که ۹ بیمار (۱۲/۹٪) دچار نوعی تشنج شدند، از این بیماران ۶ بیمار (۸/۶٪) مبتلا به تشنج تونیک کلونیک و ۳ بیمار (۴/۳٪) مبتلا به تشنج میوکلونیک شدند. هیچ یک از بیمارانی که کمتر از ۳۰۰ میلی گرم و بیشتر از ۶۰۰ میلی گرم در روز داروی یاد شده را مصرف کردند دچار تشنج نشدند. در تمام بیمارانی که دچار تشنج شدند دوز کلوزاپین از ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم بود. در تمام موارد، تشنج در هنگام افزایش میزان مصرف دارو و در سه ماه اول درمان رخ داده بود. در هیچ یک از بیماران مبتلا به تشنج تونیک کلونیک پس از شروع داروی ضد تشنج، تشنج تکرار نگردید. از نظر آماری ارتباط معنی داری میان میزان بروز تشنج و هیچ یک از متغیرها مانند جنس، سن و میزان مصرف دارو یافت نشد. (جدول ۱)

جدول ۱- توزیع فراوانی آزمودنیهای پژوهش بر حسب انواع تشنج و جنسیت.

نوع تشنج	بدون تشنج	میوکلو نیک	تونیک کلونیک	کل تشنج
زن	۲۲	۱	۳	۲۶
مرد	۳۹	۲	۳	۴۴
کل	۶۱	۳	۶	۷۰
درصد	۸۷/۱	۳/۴	۸/۶	

بحث

در این پژوهش ۷۰ بیمار تحت درمان با کلوزاپین (۲۶ زن و ۴۴ مرد) از نظر بروز تشنج مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که ۹/۱۲٪ بیماران دچار نوعی تشنج شدند که ۸/۶٪ تشنج‌ها تونیک کلونیک و ۳/۶٪ میوکلو نیک بوده است. گزارشها نشان می‌دهند که تشنج عارضه‌ای وابسته به میزان مصرف است و در ۵٪ بیماران که بیشتر از ۶۰۰ میلی گرم در روز این دارو را دریافت می‌کنند دیده می‌شود در حالی که این رقم در مورد بیماران که آن را کمتر از ۳۰۰ میلی گرم در روز دریافت می‌کنند یک تا دو درصد است (کاپلان، سادوک، ۱۹۹۸). در این بررسی بیشتر بیماران ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم دارو در روز دریافت می‌کردند که ۹ مورد تشنج در این بیماران رخ داده است. بنابراین بر پایه یافته‌های پژوهش نمی‌توان تشنج را به میزان مصرف دارو وابسته دانست. ولی باید این وابستگی را بر پایه بسیاری پژوهشهای انجام شده پذیرفت. آنچه در این بررسی مهم است آمار بالاتر تشنج در بیماران نسبت به سایر پژوهشها است (۹/۱۲٪) که متغیرهایی چون به کار بردن چند دارو، افزایش سریع میزان مصرف و یا به کار بردن بیشتر دارو نیز توجیه کننده آن نبوده

است. ممکن است این مسئله به علت تفاوت‌های متابولیسمی در نژاد ایرانی باشد که این تفاوت در متابولیسم می‌تواند باعث تفاوت در سطح کلوزاپین خون تا ۴۵ برابر شود (سادوک و سادوک، ۲۰۰۰). با توجه به اینکه اندازه‌گیری سطح سرمی کلوزاپین به طور منظم در ایران امکان پذیر نیست، بنابراین برای پیشگیری از تشنج، پرهیز از همراه کردن چند دارو، شروع دارو از دوز کم و افزایش تدریجی میزان دارو، گرفتن BEG پیش از تجویز میزان بالاتر از ۶۰۰ میلی گرم در روز و به کار بردن داروی ضد تشنج در دوزی که بیمار قبلاً تشنج کرده است پیشنهاد می‌شود. همچنین در مورد بیمارانی که به دنبال کلوزاپین تشنج نموده‌اند، به ویژه در مواردی که تشنج با میزان مصرف کم دارو رخ داده است، باید از نظر دیگر علل تشنج (مانند بیماری عضوی مغز) مورد بررسی قرار گیرند. نکته دیگر رخداد تشنج میوکلو نیک در ۳ بیمار (۴/۳٪) است. هر چند پژوهشگران دیگری چون سیلوستری (۱۹۹۸) به انواع دیگر تشنج از جمله میوکلو نیک اشاره نموده‌اند ولی در بیشتر بررسیها بر تشنج تونیک کلونیک تأکید شده است. با توجه به آمار چشمگیر تشنج میوکلو نیک، بررسی بیماران از این نظر نیز پیشنهاد می‌شود. به ویژه آنکه در برخی از بررسیها رخداد تشنج میوکلو نیک را به عنوان پیش درآمدی بر تشنج تونیک کلونیک دانسته‌اند. (ملترز^۱ و همکاران، ۱۹۹۸).

گفتنی است که مواردی از تشنج میوکلو نیک ممکن است توسط بیمار گزارش نشده باشد و یا پزشک آنرا نیافته و یا ثبت نکرده باشد. بنابراین ممکن است شیوع تشنج میوکلو نیک بیش از یافته

clozapine side-effects. **Journal of Clinical Psychiatry**, 8, 14-17.

Olesen, O.V. (1998). Therapeutic drug monitoring of clozapine treatment. **Clinical Pharmacokinetic**, 34, 497-502.

Pacia, S.V., & Devinsky, O. (1994). Clozapine related seizure. **Neurology**, 44, 2247-2249.

Ravasia, S. (1998). Seizure on low dose clozapine. **Canadian Journal of Psychiatry**, 43, 4420-4424.

Sadock, B. J., Sadock, V. A. (2000). **Comprehensive Textbook of Psychiatry**. Baltimore, Williams and Wilkins.

Schuld, A. (2000). Comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients, with schizophrenia. **Pharmacopsychiatry**, 33, 3109-3111.

Silvesteri, R. C. (1998). Clozapine-induced seizures and EEG abnormalities in ambulatory psychiatric patients. **Annual of Pharmacotherapy**, 32, 1147-1151.

Stahl, S.M. (2000). **Essential Psychopharmacology**. London: Cambridge University Press.

Stevens, J. R., Denney, D., & Szot, P. (1996). Kindling with clozapine. **Epilepsy Research** 26, 295-304.

Volavka, J. (1996). The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. **Journal of Clinical Psychiatry**, 12, 43-46.

این پژوهش باشد.

در بسیاری از موارد زمان دقیق تشنج در پرونده ثبت نشده است. مثلاً در یک ویزیت توضیح داده شده است که تشنج میوکلونیک داشته است اما زمان دقیق آن ذکر نشده است. بنابراین زمان وقوع تشنج در این پژوهش مورد توجه قرار نگرفته است که از محدودیت های پژوهش حاضر به شمار می‌رود.

سپاسگزاری

با سپاس از جناب آقای دکتر ملکوتی ریاست وقت مرکز روانپزشکی شهید اسماعیلی و کارکنان بایگانی این مرکز که نهایت همکاری را با گروه پژوهش داشتند و همچنین سرکار خانم مریم ماهروی که زحمت تنظیم و تایپ مقاله را پذیرفتند.

منابع

- Denney, D., & Stevens, J.R. (1995). Clozapine and seizure. **Biological Psychiatry**, 37, 427-433.
- Freudenreich, O., Weiner, R.D., & McEvoy, J.P. (1997). Clozapine induced electroencephalogram changes as a function of serum level. **Biologic Psychiatry**, 42, 132-137.
- Gelder, M.G., Lopez, J. J., & Andreason. N.C.(2000). **New Oxford textbook of psychiatry**. London: Oxford University Press.
- Johnston, E.C., Freeman, C.P.L., Zealley, A. K. (1998). **Companion to Psychiatric Studies**. London, Churchill Livingstone.
- Kaplan, H.I., Sadock, B. J. (1998). **Synopsis of Psychiatry**, Baltimore: Williams and Wilkins.
- Meltzer, H.Y. (1998). Adverse effects of the atypical antipsychotics. **Journal of Clinical Psychiatry**, 59, 17-22.
- Miller, D. D. (2000). Review and management of