

## گزارش یک مورد حمله انقباضی چشم به دنبال مصرف کلوزاپین

دکتر سید حمزه حسینی<sup>۱\*</sup>، دکتر فاطمه شیخ مونس<sup>۲</sup>

۱- دانشیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- دستیار روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت ۸۵/۱۰/۱۷، تاریخ پذیرش ۸۶/۴/۲۷

## چکیده

**مقدمه:** حمله انقباضی عضلات چشم (Oculogyric crisis) یک نوع دیس تونی حاد ناشی از نورولپتیک محسوب می‌شود. این عارضه در مصرف داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک به خصوص کلوزاپین که دارای خواص آنتی کلینرژیک است نادر می‌باشد. در این مقاله یک مورد حمله انقباضی چشم به دنبال مصرف کلوزاپین گزارش شده است.

**مورد:** بیماری که در این گزارش معرفی می‌شود خانم ۲۵ ساله‌ای است که به دلیل توهمات شنوایی، سست شدن تداعی و بدبینی به اطرافیان با تشخیص اسکیزوفرنی تحت درمان قرار گرفت. وی به علت عدم پاسخ به داروهای آنتی سایکوتیک تی پیک تحت درمان با کلوزاپین قرار گرفت و بعد از آن دچار دفعات مکرر حمله انقباضی چشم شد که نهایتاً با تجویز آنتی کلینرژیک (قرص آرتان) بهبود یافت.

**نتیجه گیری:** در این مورد خاص، کلوزاپین مسئول ایجاد دیستونی حاد به صورت حمله انقباضی چشم بوده است. هر چند این عارضه نادر است، باید به عنوان یک عارضه جانبی کلوزاپین مد نظر پزشکان باشد. براساس مورد گزارش شده، به نظر می‌رسد که قرص آرتان درمان مناسبی برای این عارضه باشد.

**واژگان کلیدی:** کلوزاپین، حمله انقباضی چشم، دیستونی حاد، آرتان

\*نویسنده مسئول: کیلومتر ۵ جاده سازی نکا- بیمارستان زارع- مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری

Email: [hamze\\_hoseini@yahoo.com](mailto:hamze_hoseini@yahoo.com)

## مقدمه

حدود ۱۰ درصد از همه بیمارانی که تحت درمان با آنتی سایکوتیک‌های تی پیک قرار می‌گیرند در چند ساعت یا چند روز نخست درمان دچار عارضه دیس تونی و انقباض عضلات می‌شوند، دیستونی می‌تواند به صورت قفل شدن، فک، زبان، اسپاسم زبان، بیرون زدگی زبان، اسپاسم پلک کج شدن گردن باشد. درگیری عضلات چشم می‌تواند موجب حمله انقباضی عضلات چشم شود که مشخصه‌اش حرکت چشم‌ها به طرف بالا و کنار می‌باشد. این عارضه در افرادی که آنتی سایکوتیک‌های تی پیک با قدرت بالا مصرف می‌کنند و به خصوص در مردان جوان شایع‌تر است (۱).

بروز کلی این عارضه از ۲/۳ درصد در دهه ۱۹۶۰ به ۶/۴ درصد در سال‌های اخیر افزایش یافته که به مصرف وسیع داروهای آنتی سایکوتیک تی پیک نسبت داده شده است (۲). این عارضه در بین داروهای آنتی سایکوتیک آتی پیک نادر است (۲). در بسیاری از موارد به دنبال عوارض شدید خارج هرمی داروهای آنتی سایکوتیک تی پیک، بالینگران اقدام به جایگزینی آنتی سایکوتیک آتی پیک می‌کنند. در منابع مختلف ذکر شده است که کلوزاپین به علت خواص آنتی کلیژیک، خطر بروز علائم خارج هرمی را افزایش نمی‌دهد (۱، ۳).

هدف از این مطالعه، علاوه بر معرفی یک مورد نادر که به دنبال مصرف کلوزاپین دچار دیس تونی حاد شده است، توجه به درمان به موقع این عارضه می‌باشد زیرا که دیس تونی حاد، به علت دیسترسی که بر بیمار تحمیل می‌کند، یکی از عوامل مهم در عدم پذیرش برنامه درمانی از سوی بیماران باشد.

## مورد

بیمار خانم ۲۵ ساله‌ای است که با سابقه اسکیزوفرنی (براساس معیارهای DSM-IV-TR) به بیمارستان روانپزشکی زارع مراجعه و بستری شده است. در زمان پذیرش دچار این علائم بوده است: گوشه‌گیری و عدم

ارتباط با دیگران<sup>۱</sup>، بدبینی به اطرافیان، توهمات شنوایی و سست شدن تداعی‌ها<sup>۲</sup>.

قبل از مراجعه اخیر به مدت سه سال تحت درمان با آمپول فلوفازین ۲۵ میلی گرم عضلانی هفتگی و قرص آرتان ۲ میلی گرم سه بار در روز بوده است. به عنوان تقویت کننده درمان، قرص لیتین ۳۰۰ میلی گرم دو بار در روز مصرف می‌کرد. در این مدت عوارض اکستراپیرامیدال نداشت. به علت قطع مصرف داروها با عود مجدد علائم در بیمارستان زارع بستری شد. ابتدا داروهای قبلی برای وی شروع شد. به دنبال مقاوم بودن به درمان بعد از یک ماه تحت درمان با کلوزاپین قرار گرفت و داروهای قبلی به تدریج قطع شد. قرص کلوزاپین با دوز ۲۵ میلی گرم در روز شروع شد و به تدریج بر میزانش افزوده شد و به ۵۰ میلی گرم در روز رسید، در این زمان بیمار دچار Oculogyric crisis شد. به همین دلیل قرص آرتان به مقدار ۲ میلی گرم در روز برایش تجویز شد. به علت عدم کنترل علائم سایکوتیک، دوز کلوزاپین به تدریج افزوده شد تا به ۳۵۰ میلی گرم در روز رسید، توهمات شنوایی و دیگر علائم کنترل شد اما بیمار به کرات دچار Oculogyric crisis می‌شد به همین دلیل قرص آرتان افزوده شد و به ۶ میلی گرم در روز رسید. بعد از آن بیمار از نظر واکنش‌های دیستونیک مشکلی نداشت. لازم به ذکر است در طول مدت بستری برای بیمار از آنتی سایکوتیک‌های دیگر (مثلاً به عنوان PRN) استفاده نشده است. قابل ذکر است در مدت درمان یک بار تجویز قرص آرتان قطع شد که علائم دیستونی حاد عود کرده و مجدداً داروی مذکور تجویز شده است.

## بحث

در بررسی مقاله‌ها و متون عارضه حمله انقباضی چشم‌ها به عنوان یک عارضه جانبی کلوزاپین تا به حال گزارش نشده است.

کلوزاپین جزء داروهای آنتی سایکوتیک آتی پیک محسوب می‌شود که تمایل زیادی به گیرنده‌های D<sub>4</sub>

1 - Social Withdrawal.

2 - Loosening of association.

مختلف واکنش‌های دیستونی در بیماران تحت درمان با کلوزاپین منتشر شده است.

کارپ و همکاران گزارش کردند که ممکن است کلوزاپین در درمان دیستونی کانونی دژنرالیزه موثر باشد (۱۴). هاناگاسی و همکاران در مقاله‌ای گزارش کردند که کلوزاپین در درمان دیستونی مفید است (۱۵)، اما نیل و همکاران نتوانستند از کلوزاپین با دوز ۳۰۰ میلی گرم در روز در بیماری که دیستونی گردن داشت استفاده کنند (۱۶).

بارباد و همکاران گزارش کردند که بهبودی خفیفی در بیماران با دیستونی، هنگام تجویز کلوزاپین ۱۰۰ میلی گرم روزانه دیده می‌شود (۱۷). تروگمان و همکاران گزارش کردند که یک بیمار با دیس تونی دیر رس به طور دراماتیک با مصرف کلوزاپین بهبود یافته است (۱۸). از طرفی الیوت و همکاران یک واکنش دیس تونی را به دنبال افزایش دوز کلوزاپین (۴۸ روز بعد از شروع درمان) گزارش کردند (۱۹).

آنچه که در مورد بیمار ذکر شده در گزارش حاضر، متفاوت از مقالات و گزارشات قبلی می‌باشد آن است که برخلاف بسیاری منابع که کلوزاپین را عاری از عوارض خارج هرمی می‌دانستند، دیده شده که حمله انقباضی عضلات چشم که یک نوع دیس تونی حاد محسوب می‌شود به دنبال شروع کلوزاپین رخ می‌دهد. برای رد سایر علل که ممکن است باعث این عارضه شود چندین بار بیمار معاینه شد، گزارشات پرستاری و معاینات روانپزشک حاکی از آن بود که حمله انقباضی چشم‌ها نمی‌تواند صرفاً یک واکنش تبدیلی<sup>۲</sup> باشد. اختلال تبدیلی عبارت است از یک یا چند نشانه عصبی که با یک اختلال طبی یا عصبی شناخته شده قابل توجه نیست به علاوه تشخیص این اختلال ایجاب می‌کند که عوامل روان شناختی با شروع یا تشدید علائم ارتباط داشته باشد. این اختلال نوعاً در زمینه استرس رخ می‌دهد (۱، ۳) در حالی که بیمار معرفی شده زمینه استرس نداشته است و با قطع آرتان علائم

$D_1$  دارد، در صورتی که آنتی سایکوتیک‌های تی پیک بیشتر تمایل به گیرنده  $D_2$  دارند و شاید همین تفاوت در محل اثر دارو بتواند نادر بودن عوارض اکستراپیرامیدال به همراه مصرف کلوزاپین را توجیه کند (۴).

پاتوفیزیولوژی دقیق دیستونی حاد مشخص نشده است اما دو تئوری در این زمینه وجود دارد:

۱- افزایش دوپامین پیش سیناپسی به عنوان پاسخ جبرانی به بلوک شدن گیرنده‌های دوپامین.

۲- حساسیت بیش از حد گیرنده‌های دوپامین پس سیناپسی (وقتی که غلظت داروی آنتی سایکوتیک در فواصل تجویز دارو افت می‌کند) (۲).

افزایش یا کاهش ناگهانی غلظت آنتی سایکوتیک نیز می‌تواند باعث ایجاد این عارضه بشود (۵).

واکنش شدید دیس تونی می‌تواند به طور موثر با آنتی کلینرژیک‌ها (مثل بی پریدن، تری هگزی فینیدیل، بنزوتروپین) و بنزودیازپین‌ها و آنتی هیستامین‌ها درمان شود (۲). بسیاری از جنبه‌های پاتوفیزیولوژی اختلالات حرکتی مرتبط با داروها، به علت خواص ضد گیرنده  $D_2$  آنتی سایکوتیک‌ها است (۵).

با در نظر گرفتن تمایل کم آنتی سایکوتیک‌های آتی پیک (مثل ریسپریدون، اولانتزپین، کوئتیاپین و کلوزاپین) به گیرنده  $D_2$  تجویز آنها با عوارض کمتری همراه است (۱). در این بین کلوزاپین نسبت به دیگر آنتی سایکوتیک‌های آتی پیک با عوارض حرکتی کمتری همراه است. حتی در درمان برخی بیماران که دچار عوارض حرکتی ناشی از سایر آنتی سایکوتیک‌ها (مثل دیسکینزی تاخیری) شده‌اند، استفاده می‌شود (۸-۶) و حتی گزارش شده که در درمان بیماری هانتینگتون ترمور اولیه<sup>۱</sup> و پارکینسونیسم از کلوزاپین استفاده شده است (۹-۱۱).

از طرفی گزارشاتی وجود دارد مبنی بر این که کلوزاپین می‌تواند باعث تیک و دیسکینزی تاخیری شود (۱۲، ۱۳). گزارشات ضد و نقیض متعددی در مورد انواع

7. Liorca PM, Chereav I, Bayle FI, et al. Tardive dyskinesia and antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2002;17:129-138.
8. Sacchetti E, Valsecchi P. Quetiapine, Clozapine and Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia induced first-generation antipsychotics: a 124-week case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:354-359.
9. Banvcell U, Ceravolo R, Maremmanni C, et al. Clozapine in Huntington's chorea. *Neurology* 1994; 44: 821-823.
10. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998;13:377-382.
11. Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 1997; 12:483-496.
12. Ertugrul A, Demir B. Clozapine-induced tardive dyskinesia: a case report. *Prog Neuro Psychopharmacol Boil Psychiatry* 2005; 29: 633- 635.
13. Begum M. Clozapin-induced stuttering, Facial tics and myoclonic Seizure: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:202.
14. Krap BI, Goldstein SR, Chen R, et al. An open trial of clozapin for dystonia. *Mor Disord* 1999; 14:625-657.
15. Hanagasi HA, Bilgic B, Gurvit H, Emre M. Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2004;44:84-86
16. Theil A, Dressler D, Kistel C, et al. Clozapine treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1994;44:957-958.
17. Burbaud P, Guehl D, Lagueny A, et al. A pilot trial of Clozapine in the treatment of cervical dystonia. *J Neural* 1998;245:329-331.
18. Trugman SM, Leadbetter R, Zalia ME, Burgdorf RO, Wooten GF. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis. *Mor Disord* 1994:441-446.
19. Elliott ES, Marken PA, Ruehter VL. Clozapine-associated extrapyramidal reaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:615-318.
20. De leon J, Moral L, Camunas C. Clozapine and jaw dyskinesia a case report. *J Clin Psychiatry* 1991;52:494-495.

دیستونی حاد برگشت کرده بود که مجدداً داروی مذکور تجویز شد. دیگر علل این عارضه می‌توانست مصرف آنتی سایکوتیک‌های تی پیک به صورت PRN باشد که با مراجعه به گزارش ثبت داروها، این علت هم رد شد. تفاوت دیگر گزارش حاضر آن است که از درمان آنتی کلینرژیک (آرتان) جهت برطرف شدن حمله انقباضی چشم استفاده شد و بیمار پاسخ مناسبی به آن داد و این برخلاف گزارش دی لئون و همکاران است که گزارش کرده بودند عارضه دیس کنیزی فک به دنبال مصرف کلوزاپین، به درمان با آنتی کلینرژیک پاسخ نمی‌دهد (۲۰).

### نتیجه گیری

چنین گزارشاتی نشان می‌دهند که عوارض خارج هرمی هر چند در مصرف کلوزاپین نادر هستند اما بالینگران باید از این موارد نادر آگاه باشند و بیماران را تحت نظر داشته باشند. دیس تونی از عوامل مهم در عدم پذیرش درمانی از طرف بیمار است و لذا لازم است این واکنش‌های ناخواسته به موقع تشخیص داده شوند و تحت درمان قرار گیرند. طبق این گزارش آرتان می‌تواند درمان مناسبی برای این عارضه محسوب شود.

### منابع

1. Sadock B, Sadock V. Synopsis of psychiatry. 8<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.p. 992-999.
2. Holloman LC, Morder SR. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs. *Am J Health* 1997;54:2461-3477.
3. Sadock B, Sadock V. Comprehensive text book of psychiatry. 8<sup>th</sup> ed. New York:Lippincott Williams; 2004.p. 2712-2718.
4. Coward DM. General pharmacology of Clozapine psychiatry. *Br J* 1992;(171):5-11.
5. Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatry Clin North Am* 1993; 16: 589.
6. Louza MR, Bassitt DP. Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine 5 years follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:180-182.

## A case report of Clozapine induced oculogyric crisis

Hoseini H<sup>1\*</sup>, Sheikh Moonesi F<sup>2</sup>

### Abstract

**Introduction:** Oculogyric crisis which is a dystonic reaction is commonly caused by neuroleptics and rarely occurs with atypical antipsychotics specially Clozapine. In this article a case of Clozapine induced oculogyric crisis is reported.

**Case:** The patient was a 25-years-old woman with auditory hallucination, loosening of association and persecutory delusion that was admitted and treated. Because of poor response to typical antipsychotics, she was prescribed Clozapine. Then she experienced multiple episodes of oculogyric crisis and was treated successfully with anticholinergic medication (Artane).

**Conclusion:** In this special case, Clozapine caused oculogyric crisis. This side effect is rare but should be considered as a possible adverse effect of Clozapine. On the basis of this report, Clozapine induced oculogyric crisis may be treated successfully with Artane.

**Key words:** Oculogyric crisis, Clozapine, acute dystonia, Artane

\*Corresponding author; Email: hamze\_hoseini@yahoo.com

1 - Associate professor, department of psychiatry, Mazandaran University of medical sciences.  
2 - Assistant of psychiatry, Mazandaran University of medical sciences.