

عارضه پارکینسون ناشی از داروهای روانگردان در بیماران اسکیزوفرن

* غلامحسین احمدزاده^۱ MD، محسن فروغی پور^۲ MD، مهستی بابائیان^۳ MD، سامان رضایی^۴ MD

^۱ دانشیار بیماریهای اعصاب و روان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ^۲ دانشیار بیماریهای مغز و اعصاب، ^۳ دستیار داخلی، ^۴ دستیار

گوش و حلق و بینی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۰/۱۴ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۱۹

خلاصه

مقدمه: داروهای روانگردان بخش مهمی از درمان بیماران را در روانپزشکی شامل می شوند. اما عوارض جانبی همانند پارکینسونیسم دارویی، مشکلات فراوانی به وجود آورده که از علل عمده قطع درمان از سوی بیماران است. هدف از این مطالعه بررسی عارضه پارکینسون در بیماران مبتلا به اسکیزوفرن که داروهای روانگردان استفاده می کنند بوده است.

روش کار: این مطالعه توصیفی - مقطعی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرن در سال ۱۳۷۸ در بیمارستانهای نور و شریعتی انجام شده است. ۲۰۰ نفر از بیماران مبتلا به اسکیزوفرن که به عارضه پارکینسون مبتلا بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. متغیرهای سن، جنس، خانواده میزان و مدت مصرف دارو، نشانه های تشخیصی پارکینسون و مصرف همزمان داروی آنتی کلینریژیک در پرسشنامه جمع آوری و سپس به وسیله آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

نتایج: از ۲۰۰ بیمار مورد مطالعه ۱۲۲ مرد و ۷۸ بودند. شیوع عارضه ۲۶/۵٪ بود. عارضه در جنس مونث (۳۲٪ در برابر ۲۲/۹٪ در مردان) سن بالا (۱۹-۱۰ سال: صفر درصد، بالاتر از ۵۰ سال: ۳۳٪) عدم مصرف همزمان آنتی کلینریژیک (۳۵/۷٪ در برابر ۲۵٪ مصرف همزمان) افزایش داشت. عارضه در گروههای دارویی با قدرت بالا، متوسط و کم به ترتیب ۲۸/۷٪، ۲۹/۴٪ و ۱۹/۲٪ بود. افزایش عارضه با میزان کمتر از ۱۰۰ میلی گرم (معادل کلرپرومازین) نسبت به گروه دارویی ۳۰۰ - ۱۰۱ میلی گرمی ($p > ۰/۰۵$) و نیز در فاصله زمانی ۳-۶ ماه پس از شروع درمان دیده شد. فراوانترین علامت بالینی سفتی و سختی ۸۴/۹٪ بود. شیوع عارضه با داروی آتپیک کلوزاپین ۱۱/۷۶٪ بود.

نتیجه گیری: عارضه در جنس مونث، سن بالاتر، عدم مصرف همزمان ترکیب آنتی کلینریژیک شیوع بالاتری داشت. عارضه در تمام خانواده های دارویی و حتی داروی آتپیک دیده شد. پارکینسون دارویی در شروع درمان شیوع بالاتری داشته، با ادامه درمان و افزودن آنتی کلی نرژیک کاهش یافته است.

کلمات کلیدی: اسکیزوفرنی، روانگردان، پارکینسون، آنتی کلی نرژیک

مقدمه

علل شایع عدم پذیرش و ادامه درمان توسط بیمار و یا همراهان بیمار بوده و منجر به شکست درمانی می شود. سندرم پارکینسونی با شش تظاهر لرزش در حال استراحت، سختی، کندی حرکات، کاهش حرکات از دست دادن رفلکس های وضعیتی و پدیده یخ زدن^۲ شناخته می شود که حداقل یکی از دو علامت لرزش در حال استراحت و یا کندی حرکات جهت تشخیص باید وجود داشته باشد (۱، ۲، ۳).

داروهای آنتی کولینرژیک یکی از موثرترین داروها در درمان عوارض اکستراپیرامیدال می باشند. بحث های فراوانی وجود دارد که آیا با شروع داروهای روان گردان درمان پیشگیری از عوارض اکستراپیرامیدال با داروهای آنتی کولینرژیک لازم است یا خیر (۱، ۲، ۳). این مطالعه با هدف بررسی بروز پارکینسونیسم دارویی و نقش مصرف داروهای آنتی کولینرژیک در پیشگیری از آن صورت گرفته است.

روش کار

این مطالعه توصیفی - مقطعی از بهار تا زمستان سال ۱۳۷۸ در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بستری یا مراجعه کننده به بیمارستانهای شریعی و نور اصفهان انجام شده است. ۲۰۰ نفر از بیماران اسکیزوفرن مصرف کننده داروهای روانگردان، مورد مطالعه قرار گرفتند. متغیرهای مورد بررسی وجود یا عدم وجود پارکینسون، سن، جنس، گروه دارویی، میزان و مدت مصرف دارو و استفاده همزمان داروی آنتی کلی نرژیک بوده است. دیگر انواع اختلالات حرکتی غیر ارادی در این مطالعه، بررسی نشدند. روش گردآوری اطلاعات، پرسشنامه و نیز معاینه بیماران بود.

هر نمونه انتخاب شده یک بار توسط پژوهشگران بررسی معاینه شده و جهت تشخیص وجود پارکینسونیسم دارویی از جدول نشانه های تشخیصی پارکینسونیسم دارویی ارائه شده توسط DSM 4 استفاده شد (شامل چرخ دنده ای یا لوله

اسکیزوفرنی یکی از شایع ترین اختلالات روانی می باشد که حدود ۱/۵-۱ درصد افراد جامعه را درگیر می کند این بیماری اغلب در سنین جوانی شروع شده و به همین دلیل به آن جنون جوانی هم گفته می شود. بر اساس معیارهای DSM4^۱ زمانی وجود این بیماری مورد قبول پزشک قرار می گیرد که حداقل ۶ ماه طول کشیده و علائم مرحله حاد بیماری حداقل یک ماه وجود داشته باشد. مرحله حاد بیماری به این صورت تعریف می شود که از علائم توهم و هذیان و علائم به هم ریختگی حداقل دو علامت وجود داشته باشد (۱، ۲، ۳). بر طبق تئوری دوپامینی این بیماری ناشی از افزایش فعالیت سیستم دوپامینرژیک در مغز می باشد و داروهای روانگردان بخش مهمی از درمان بیماران را تشکیل می دهند. این داروها به عنوان مهارکننده های گیرنده های D2 دوپامینی شناخته می شوند. هرچند اصطلاح روان گردان و آنتاگونیست دوپامینرژیک کاملاً مترادف نیستند و ترکیباتی با خاصیت روانگردان نیز وجود دارند که از راههایی به جز بلوک دوپامینی اعمال اثر می کنند. این داروها تحت عنوان داروهای روان گردان آتپیک شناخته می شوند. نقش درمانی آنها عمدتاً ناشی از اثرات آنتاگونیستی بر روی گیرنده های سروتونین در مغز (HT2 5) و به درجات کمتر اثرات آنتاگونیستی در برابر گیرنده های D2 دوپامینی می باشد. از این خانواده می توان کلوزاپین و رسپیدون و ... نام برد (۱، ۲، ۳).

داروهای روان گردان علی رغم اثرات مفید درمانی عوارض گوناگونی نیز دارند که مهمترین آنها عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از بلوک گیرنده های دوپامینی در گانگلیونهای قاعده ای می باشد. این عوارض شامل دیستونی حاد، پارکینسونیسم، سندرم نورولپتیک بدخیم، تاردیو دیسکینزی و آکاتزی می باشد. بروز عوارض جانبی از جمله پارکینسونیسم دارویی که دومین علت شایع سندرم پارکینسونی در جهان می باشد سبب محدودیت استفاده از این داروها می شود و این عارضه از

^۱ DSM4: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

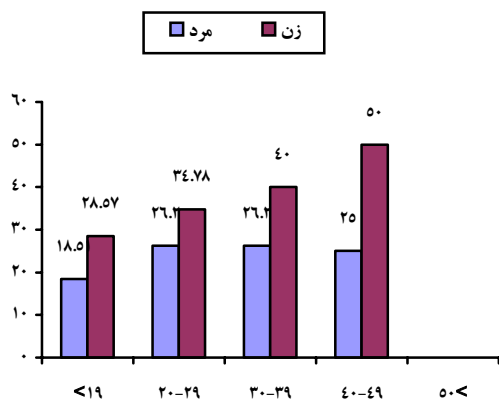
^۲ Freezing phenomena

متوسط و پایین) و آتیپیک بوده که تنها روانگردان آتیپیک مورد بررسی کلوزاپین بود. تقسیم بندی بر اساس میزان دارو با تبدیل به میزان معادل کلرپرومازین (جدول ۱) و سپس گروه بندی آن به صورت کمتر از ۳۰۰، ۳۰۰-۵۰۰، ۵۰۰-۳۰۱ و بیشتر از ۵۰۰ میلی گرم بوده است. تقسیم بندی بر اساس زمان به صورت کمتر یا برابر ۱ ماه، ۱ تا ۳ ماه، ۳ تا ۶ ماه، ۶ ماه تا یکسال، ۱ تا ۵ سال و بیشتر از ۵ سال بوده است.

سربی)، لرزش در حال استراحت، بررسی رفلکس پیشانی چشمی^۳، اختلال راه رفتن^۴، اختلال در تکلم، کندی حرکت و کاهش حرکت بوده است (۱، ۲، ۳). تقسیم بندی جنسی به دو گروه مرد و زن و تقسیم بندی سنی به گروههای ۱۹-۰ سال، ۲۹-۲۰ سال، ۳۹-۳۰ سال، ۴۹-۴۰ سال و ۵۰ سال و بیشتر از آن صورت گرفت. تقسیم بندی براساس خانواده دارویی، به گروه روانگردان های تیپیک (شامل سه دسته با قدرت بالا،

جدول ۱- جدول معادل سازی میزان داروهای روانگردان با کلرپرومازین

دارو	قدرت کم		قدرت متوسط					قدرت بالا	
	کلرپرومازین	مزوریدازین	دروپریدول	مولیندون	فلوفنازین	تری فلورپرازین	تیوتکین	مالوپریدول	پیموزاید
معادل قدرت دوز بر اساس میلی گرم	۱۰۰	۵۰	۱۰	۱۰	۲	۵	۵	۲	۱



نمودار ۱ - توزیع فراوانی عارضه پارکینسون داروهای

روانگردان در بیماران مورد مطالعه به تفکیک جنس

در تفکیک سنی - جنسی در تمام گروههای سنی بروز عارضه در زنان بالاتر از مردان بوده و این برتری بروز عارضه در زنان به ویژه در سنین بالاتر، چشمگیر بود به شکلی که در گروه سنی بیشتر از ۵۰ سال، در مردان در ۲۵٪ موارد در حالی که در زنان در ۵۰٪ عارضه دیده شد (نمودار ۱).

۱۷۲ نفر به طور همزمان تحت درمان با داروی آنتی کلی نرژیک بوده اند که ۴۳ نفر آنان (۲۵٪) دچار عارضه پارکینسونیسم دارویی بودند. از ۲۸ بیمار بدون مصرف

جهت تجزیه و تحلیل آماری، از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی مربوط به هر گروه سنجیده شد و برای مقایسه گروههای مختلف و تعیین اختلاف آماری از آزمون پروپورشنال^۵ استفاده شد.

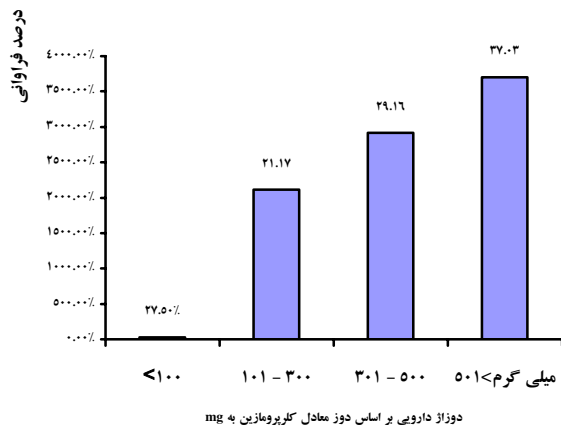
نتایج

۲۰۰ بیمار مورد مطالعه (شامل ۱۲۲ مرد و ۷۸ زن) بودند. ۵۳ نفر (۲۶/۵٪) دچار پارکینسونیسم دارویی شده بودند (شامل ۲۸ مرد و ۲۵ زن). بروز عارضه در مردان ۲۲/۹٪ و در زنان ۳۲/۰۵٪ بود. بروز عارضه در دو جنس، اختلاف معنی داری نداشت. همچنین توزیع سنی عارضه نشان دهنده افزایش مرتب درصد بروز عارضه از گروه سنی ۱۹-۱۰ سال تا بیشتر از ۵۰ سال بوده است (نمودار ۱). مقایسه گروههای سنی مختلف چه در کل و چه در هر گروه جنسی، اختلاف معنی داری ($p > 0/05$) نشان نمی داد ولی در مقایسه بروز عارضه در گروه سنی کمتر از ۲۰ سال با گروه سنی بیشتر از ۲۰ سال، ($p < 0/05$) اختلاف معنی دار بوده و گروه سنی بیشتر از ۲۰ سال خطر بالاتری برای بروز بیماری داشتند.

3 Glabella
4 Shuffling gate
5 Proportional

در مقایسه گروه‌های دارویی مختلف اختلاف آماری معنی داری دیده نشد. نکته قابل توجه بروز بالاتر عارضه در گروه دارویی با قدرت متوسط بود. از ۶۸ بیمار تحت درمان با پرفنازین ۶۵ نفر همزمان داروی آنتی کلی نرژیک نیز دریافت می کردند، علی رغم این مسئله بروز عارضه در این گروه حتی بالاتر از گروه دارویی با قدرت بالا بوده است.

نتایج بروز عارضه در سنجش براساس میزان دارویی (با تبدیل به دوز معادل کلروپرومازین) در نمودار ۳ ارائه شده است. در سنجش تمامی گروهها با یکدیگر اختلاف معنی داری مشهود نبود ولی نکته جالب توجه بروز بالاتر عارضه در گروه کمتر از ۱۰۰ میلی گرم نسبت به گروه بلافاصله بعد از آن یعنی ۳۰۰ - ۱۰۱ میلی گرم بود. در دوزاژ کمتر از ۱۰۰ میلی گرم مصرف همزمان داروی آنتی کلینرژیک تنها ۳۷/۵٪ بود ولی در میزان بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم این میزان به ۹۲/۸٪ می رسید. این مطلب تا حدودی توجیه کننده بروز بالای عارضه در دوزاژ کمتر از ۱۰۰ میلی گرم می باشد.



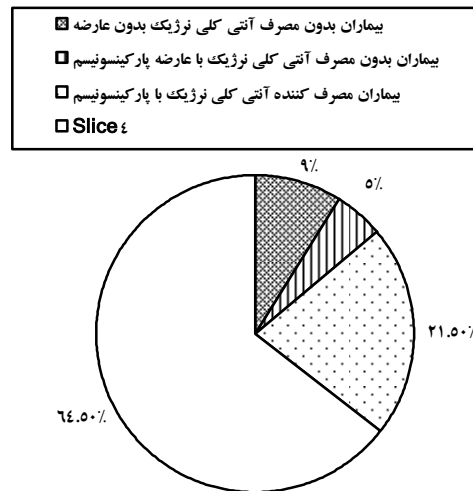
نمودار ۳ - توزیع فراوانی میزان داروهای روانگردان در

بیماران مبتلا به پارکینسون مورد مطالعه

تنها داروی آتپیک (کلوزاپین) جزء گروه با قدرت پایین سنجیده شد. ۱۷ نفر از ۵۲ بیمار در گروه با قدرت پایین تحت درمان با کلوزاپین بوده اند.

دو نفر از دریافت کنندگان کلوزاپین (۱۱/۷۶٪) دچار عارضه پارکینسونیسم بودند که هیچ کدام تحت درمان همزمان

آنتی کلی نرژیک عارضه در ۱۰ نفر (۳۵/۷۱٪) مشاهده شد. شیوع بسیار پایین تر عارضه در گروه با مصرف داروی آنتی کلی نرژیک مشهود بود ولی اختلاف دو گروه معنی دار نبوده است (نمودار ۲).



نمودار ۲ - توزیع فراوانی وجود یا عدم وجود پارکینسون در مصرف آنتی کلی نرژیک ها همزمان در بیماران مورد مطالعه

داروهای با قدرت بالا در این مطالعه تری فلورپرازین، فلونازین، تیوتکسین و هالوپریدول، تنها داروی با قدرت متوسط پرفنازین، و داروی با قدرت پایین شامل کلروپرومازین بوده و تنها روانگردان آتپیک مورد بررسی کلوزاپین بود. نتایج در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲ - توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر اساس گروه

داروی مصرفی به تفکیک وجود یا عدم وجود عارضه

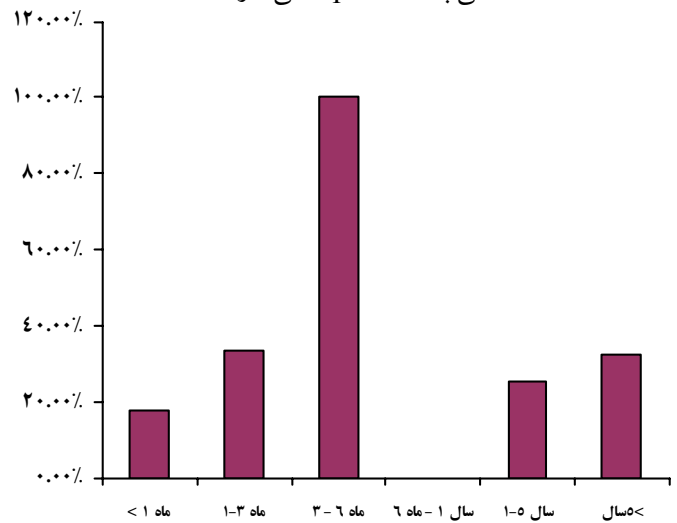
بیماران	با عارضه پارکینسونیسم (درصد فراوانی عارضه)	بدون عارضه پارکینسونیسم (درصد فراوانی عارضه)	مجموع
خانواده دارویی			
قدرت بالا	۲۳ (۷۵/۲۸٪)	۵۷ (۲۵/۷۱٪)	۸۰
قدرت متوسط	۲۰ (۴۱/۲۹٪)	۴۸ (۵۹/۷۰٪)	۶۸
قدرت پایین	۱۰ (۲۳/۱۹٪)	۴۲ (۷۸/۸۰٪)	۵۲

این افزایش عارضه با افزایش سن در هر دو جنس به چشم می خورد ولی در جنس مونث چشمگیرتر بود. مطابق یافته های قبلی زنان مسن از بیشترین خطر ابتلا برخوردار می باشند (۱، ۲، ۳). که این مطلب در مطالعه حاضر نیز دیده شد، هر چند اختلاف معنی دار نبود. به نظر می رسد که در تجویز روانگردان ها در بیماران سالمند احتیاط بیشتری مورد نیاز است. نکته جالب عدم بروز عارضه در گروه سنی ۱۹-۱۰ سالگی بود. مطابق یافته های قبلی کودکان از احتمال بیشتری جهت ابتلا به عارضه برخوردارند، (۱) اما در مطالعه حاضر این مطلب دیده نشد. کمترین میزان بروز عارضه در داروهای تیپیک در گروه با قدرت پایین وجود داشت. ولی برخلاف انتظار میزان بروز عارضه در گروه با قدرت متوسط از بیشترین درصد فراوانی برخوردار بود (۲۹/۴٪). تنها داروی با قدرت متوسط در این مطالعه پرفنازین بوده است یعنی این دارو به تنهایی بالاترین میزان عارضه را ایجاد کرده بود. این مسئله، علی رغم مصرف همزمان داروی آنتی کلی نرژیک در کنار پرفنازین (در ۶۵ نفر از ۶۸ بیمار این گروه) روی داده بود. دوزاژ دارویی مورد استفاده در پرفنازین بر اساس معادل کلرپرومازین از ۱۰۰ تا ۵۰۰ میلی گرم متفاوت بوده و عارضه در تمام دوزهای مصرفی دیده شد. شیوع بالاتر عارضه در پرفنازین با مطالعات قبلی مطابقت ندارد (۱-۴) شاید این امر به دلیل مقطعی بودن مطالعه فوق و تغییر داروی مصرفی در طی دوره درمان بوده است و در واقع بخشی از عارضه همراه با پرفنازین، باقیمانده ای از مصرف داروی پیشین باشد.

بروز عارضه در کلوزاپین ۱۱/۷۶٪ بود. در مطالعات قبلی شیوع ترمور در افراد تحت درمان با کلوزاپین ۶٪ و سختی نیز ۶٪ بوده است (۱، ۳). با توجه به این که مطالعه فوق مقطعی بود به سختی می توان ادعا کرد که آیا عارضه مربوط به خود کلوزاپین بوده یا باقیمانده ای از تجویز داروی پیشین است، اما نکته مهم عدم بروز عارضه در تمام موارد مصرف همزمان آنتی کلی نرژیک با کلوزاپین و همچنین بروز بسیار پایین تر عارضه نسبت به میانگین بروز آن در روانگردان های تیپیک بود. این نتیجه با دیگر مطالعاتی که عدم بروز و یا بروز بسیار

با داروی آنتی کلی نرژیک نبوده اند. به عبارتی دیگر از بیماران تحت درمان با کلوزاپین ۱۰ نفر همزمان داروی آنتی نرژیک مصرف نمی کرده اند که ۲ نفر از آنان دچار عارضه پارکینسونیسم بودند (۲۰٪).

نتایج بدست آمده درباره زمان دارو، در نمودار ۴ ارائه شده است. نکته قابل توجه بروز ۱۰۰٪ عارضه در گروه ۶-۳ ماه و سپس به صفر رسیدن آن در گروه زمانی بلافاصله بعد یعنی ۶ ماه تا یکسال بوده است که اختلاف دو گروه با یکدیگر و نیز اختلاف بروز عارضه گروه ۶-۳ ماه با گروههای ۵-۱ سال و < ۵ سال همگی با ($p < 0/05$) معنی دار است.



نمودار ۴ - توزیع فراوانی مدت زمان مصرف داروهای روانگردان در بیماران مبتلا به پارکینسون مورد مطالعه

شایعترین علامت پارکینسونیسم در این مطالعه سختی و سختی (۸۴/۹٪) و پس از آن کندی حرکت ۷۱/۶٪ بوده است. کمیاب ترین علامت نیز لرزش بوده است.

بحث

شیوع بالاتر پارکینسونیسم دارویی در زنان در مطالعات قبلی گزارش شده است (۱، ۲، ۳). در مطالعه حاضر نیز بروز عارضه در جنس مونث شیوع بالاتری داشت ولی اختلاف دو گروه معنی دار نبود. با افزایش سن میزان بروز عارضه افزایش یافت.

مطالعات قبلی لرزش و سختی می توانند بسیار زود و حدود ۳۰-۵ روز پس از درمان آشکار شوند (۱)، در این جا با اثرات جمعی این عارضه پس از شروع درمان در روزهای ۳۰ - ۵ و سپس تا فاصله پایان ششمین ماه درمان مواجهیم یعنی الزاما تمامی ۱۰۰٪ بیماران دچار آن عارضه در گروه ۶-۳ ماه دقیقا در همین زمان دچار عارضه نشده اند، بلکه از زمانی قبل به آن مبتلا بوده اند و به دلیل مقطعی بودن مطالعه در لحظه معاینه شناسایی شده اند. مطلب دیگر استفاده همزمان از داروی آنتی کلی نرژیک است. با افزایش بروز عارضه تمایل به استفاده همزمان از آنتی کلی نرژیک افزایش می یابد چنان که در حد فاصل ۶-۱ ماه حتی یک بیمار بدون مصرف همزمان آنتی کلی نرژیک وجود نداشت. استفاده گسترده از آنتی کلی نرژیک تدریجا سبب کاهش بروز عارضه می گردد (بروز صفر در فاصله ۶ ماه تا یکسال). با کاهش بروز عارضه تمایل به استفاده همزمان از آنتی کلی نرژیک کاهش می یابد، به طوری که این کاهش استفاده در گروههای ۶ ماه تا یکسال (۹۲٪)، ۵-۱ سال (۸۸٪) و بیشتر از ۵ سال (۷۸٪) دیده می شود و در نتیجه بروز عارضه مجددا افزایش می یابد. همچنین پدیده تحمل نیز می تواند در کاهش بروز عارضه در فاصله زمانی ۶ ماه تا یکسال دخالت داشته باشد.

شیوع عارضه در بررسی حاضر در مقایسه با آمار پیشین ارائه شده بسیار پایین تر است (۱). این امر می تواند ناشی از مقطعی بودن مطالعه، استفاده همزمان و وسیع از داروی آنتی کلی نرژیک، و سنجش تمام داروها با قدرتهای مختلف به طور همزمان (حتی کلوزاپین) باشد.

در پژوهشی در سال ۱۹۹۸ در برزیل ۳۳۸ بیمار دچار پارکینسونیسم مورد مطالعه قرار گرفتند که علت ۶۸/۹٪ موارد بیماری پارکینسون و ۱۳/۳٪ ناشی از دارو بوده است. شایعترین داروهای مرتبط با شکل پارکینسون دارویی هالوپریدول و سناریزین و فلوناریزین بوده اند (۴).

در مطالعه ای در ۱۹۹۸ در اسپانیا علت پارکینسون دارویی در ۷۳٪ موارد آنتاگونیستهای کلسیم و در ۱۱/۵٪ داروهای نورولپتیک بوده اند. ۷۳٪ بیماران زن بوده و عارضه در سن

پایین عارضه را در روانگردان های آتپیک نظیر الانزاپین، رسپیریدون و کلوزاپین متذکر شده اند سازگار است (۱-۴).

در کل بیماران بروز عارضه در گروهی که همزمان تحت درمان آنتی کلی نرژیک بودند بسیار پایین تر از گروهی بود که مصرف همزمان آنتی کلی نرژیک نداشتند هر چند اختلاف دو گروه معنی دار نبود. بالاترین بروز عارضه در میزان ۵۰۰ میلی گرم و بالاتر بود که با مطالعات قبلی برابر است (۳،۱). ولی نکته قابل توجه افزایش بروز عارضه در میزان کمتر از ۱۰۰ میلی گرم بود. این امر با سه پدیده در ارتباط است: ۱- بروز عارضه در شروع درمان با داروی روانگردان ۲- عدم درمان همزمان با داروی آنتی کلی نرژیک ۳- پدیده تحمل (۳،۱).

شیوع بالای عارضه در میزان کمتر از ۱۰۰ میلی گرم احتمالا به دلیل بروز عارضه در شروع درمان است. همچنین در چنین دوزهای پایینی تمایل به مصرف همزمان داروی آنتی کلی نرژیک بسیار کم است. نکته دیگر تحمل نسبت به اثرات اکستراپیرامیدال با تداوم درمان است (۳،۱). با مکانیسمی ناشناخته و با تداوم درمان (که می تواند با افزایش دوزاژ دارویی از کمتر از ۱۰۰ میلی گرم به بیشتر از آن همراه باشد) تحمل نسبت به پارکینسونیسم سبب کاهش بروز عارضه می شود. ولی با افزایش بیشتر در میزان و به دلیل بیشتر شدن قدرت دارو در بلوک گیرنده های دوپامینی مجددا عارضه بروز می کند. البته اختلاف در بروز عارضه در میزان های گوناگون از نظر آماری معنی دار نبود.

همین پدیده در ارتباط با مدت زمان مصرف دارو نیز دیده شد. به طوری که در گروههای کمتر از یک ماه تا ۶-۳ ماه مرتبا بر بروز عارضه افزوده می شد تا آن جا که به ۱۰۰٪ در گروه ۶-۳ ماه می رسید (یعنی بروز عارضه در شروع درمان و عدم تمایل به تجویز همزمان آنتی کلی نرژیک در شروع درمان). ولی نکته قابل توجه به صفر رسیدن بروز عارضه در گروه زمانی ۶ ماه تا یکسال (به علت اضافه شدن داروی آنتی کلی نرژیک و پیدایش پدیده تحمل با تداوم درمان) و سپس مجددا سیر صعودی آن در گروههای بعدی است. مطابق

پایین تری از بروز عوارض اکستراپیرامیدال نسبت به دیگر خانواده های دارویی دارند. (خطر نسبی^۳ ۳ برای داروهای با قدرت پایین در برابر ۱۰/۸ برای دیگر خانواده های دارویی) در حالی که داروهای آتپیک نظیر کلوزاپین خطری مشابه داروهای روانگردان کلاسیک داشتند (خطر نسبی ۸ در برابر ۱۰) (۹). در مطالعه حاضر نیز عارضه پارکینسونیسم دارویی در ۱۱/۷۶٪ از کل بیماران و در ۲۰٪ افراد تحت درمان با کلوزاپین که همزمان مصرف آنتی کلی نرژیک نداشته اند دیده شد. نکته مهم در مطالعه کشور هلند میزان پایین در مصرف داروها بوده است.

در مطالعه ای دیگر در کشور آمریکا در سال ۲۰۰۶ گزارش شد که در برخی موارد تمایل به درمان چند دارویی از داروهای روانگردان آتپیک وجود دارد. در چنین مواردی به علت اثر تجمعی میزان دارویی، شانس بالاتری از بروز عوارض اکستراپیرامیدال و در نتیجه شانس بالاتری از درمان همزمان با داروی آنتی کلینرژیک وجود دارد (۱۰).

تمایل به استفاده از داروی آنتی کلی نرژیک در موارد تعویض دارو از داروی روانگردان کلاسیک به آتپیک کاهش می یابد. این کاهش در مطالعه ای در سال ۲۰۰۵ بر ۴۷۰ بیمار که در ۲۰۹ مورد تغییر دارو از تپیک به آتپیک بود به میزان ۹/۲٪ بوده است. در حالی که در تغییر از داروی تپیک به داروی تپیک دیگر (۲۶۱مورد) مصرف داروی آنتی کلی نرژیک ۱۲/۹٪ افزایش داشت (۱۱).

در نهایت می باید توجه داشت که اختلالات حرکتی خود می توانند جزیی از نمای بیماری اسکیزوفرنی باشد. در مطالعه ای در سال ۲۰۰۵ در کانادا گزارش شد که اختلالات حرکتی در ۲۸/۱٪ (۴۷ نفر از ۱۶۷ بیمار) اسکیزوفرنی در مرحله نخست و بدون مصرف روانگردان دیده شده است. در مقابل در بیماران تحت درمان با روانگردان این عارضه در ۴۶/۳٪ (۱۶۹ بیمار از ۳۶۵ نفر) دیده شد (۱۲). همچنین در مطالعه ای دیگر در اسکاتلند در سال ۲۰۰۵ بر ۱۴۳ بیمار اسکیزوفرن بدون درمان

بالاتر شیوع بیشتری داشته است که یافته های اخیر با نتایج بررسی حاضر مطابقت دارد (۵).

در مطالعه ای دیگر در کشور آمریکا ۲۴ بیمار با پارکینسون دارویی در فاصله ۹۵-۱۹۹۰ مورد بازبینی قرار گرفتند و ۲ نفر دچار بیماری پارکینسون شده بودند. این امر نشان دهنده خطر بالاتر وقوع بیماری پارکینسون در بیماران دچار پارکینسونیسم دارویی می باشد (۶).

در مطالعه ای در سال ۲۰۰۴ میلادی در کشور هندوستان بر ۷۵ بیمار تحت درمان با داروی روانگردان با دوز ۱۳-۲ میلی گرم هالوپریدول در روز، ۹۶٪ (۶۸ نفر) دچار عوارض اکستراپیرامیدال شدند که در ۷۰٪ موارد عارضه در ۵ روز اول و در ۹۰٪ در ۱۰ روز اول پس از شروع درمان بوجود آمد. شایعترین عارضه لرزش (۴۹٪) و سختی (۴۱٪) بوده است (۷). شیوع بسیار بالاتر عارضه در این مطالعه نسبت به مطالعه حاضر به دلایل زیر بوده است: ۱- در تمامی موارد داروی مصرفی روانگردان پر قدرت بوده است ۲- در هیچ موردی مصرف همزمان آنتی کلی نرژیک وجود نداشت. در حالی که در مطالعه حاضر هر سه گروه دارویی مورد بررسی قرار گرفته و در ۸۶٪ موارد مصرف همزمان آنتی کلی نرژیک وجود داشت. مصرف همزمان داروی آنتی کلی نرژیک از آغاز درمان با داروهای روانگردان همچنان مورد بحث است و علی رغم توصیه سازمان بهداشت جهانی به عدم مصرف پیشگیرانه آنتی کلینرژیک، چنین داروهایی در بسیاری از مراکز از ابتدا و گاه به صورت پیشگیری مصرف می شوند (۱، ۳، ۷).

در مطالعه ای در سال ۲۰۰۴ در آلمان بر تأثیر بروز عوارض اکستراپیرامیدال بر میزان پذیرش درمان و ادامه آن از سوی بیمار چنین گزارش شد که سه عارضه اختلال جنسی، عوارض اکستراپیرامیدال و عوارض روحی روانی حاصل از داروهای روانگردان سه علت اصلی قطع درمان از سوی بیمار می باشند. در این مطالعه عوارض اکستراپیرامیدال دومین علت قطع درمان بعد از اختلالات جنسی بوده اند (۸).

در مطالعه ای در سال ۲۰۰۵ در کشور هلند، بر حدود ۱۴۰۳ بیمار گزارش شد که داروهای با قدرت پایین خطر

⁶ Odds Ratio

فاصله زمانی ۶ - ۳ ماه پس از شروع درمان) عارضه شیوع بالاتری داشته ولی با گذشت زمان و پیدایش تحمل در بیمار و اضافه شدن آنتی کلینرژیک به دستورالعمل درمانی شیوع آن کاهش می یافت و مجدداً با رسیدن به میزان بیشتر از ۳۰۱ میلی گرم و نیز گذشت بیشتر از یک سال از شروع درمان شیوع عارضه افزایش می یافت. مطالعات بعدی و آینده نگر جهت تشخیص چگونگی شیوع عارضه در جمعیت ایرانی، در بیماران اسکیزوفرن بدون مصرف روانگردان، تأثیر دیگر داروهای آنتی اکسپیرامیدال، شیوع عارضه در داروهای آتپیک نوین (نظیر الانزپین رسپیریدون...) پیشنهاد می شود.

روانگردان، پارکینسونیسم در ۱۵٪ و دیسکینزی در ۳۵٪ موارد گزارش شد (۱۳).

نتیجه گیری

پارکینسونیسم دارویی دومین علت شایع پارکینسونیسم در جهان است و در مطالعه حاضر شیوعی در حدود ۲۶/۵٪ داشت. در جنس مونث، سن بالاتر و عدم مصرف همزمان داروی آنتی کلینرژیک عارضه شیوع بالاتری داشت. داروی با قدرت متوسط (پرفنازین) شیوع بالایی از عارضه را نشان می داد. عارضه در داروی آتپیک (کلوزاپین) نیز مشهود بود. در شروع درمان (دوزاژ کمتر از ۱۰۰ میلی گرم معادل کلرپرومازین و در



References:

- 1- Sadock BJ, Sadock V.A .Comprehensive text book of psykiatry.7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- 2- Kaplan HI.Synopsis of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1998.
- 3- Rowland LP. Merrit's neurology.10th ed. USA Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2000.
- 4- Cardoso F, et al. Etiology of Parkinsonism in a Brazillian movement disorders clinic. Neuropsiquiatr 1998 Jun; 56(2): 171-5.
- 5- Abad JM. Drug induced Parkinsonism clinical aspects compared with parkinson disease. Rev Neurol 1998 jul; 27(155):35-9.
- 6- Chabolla DR. Drug induced parkinson as a risk factor for parkinson disease a historical cohort study in olmsted county mayo-clin. Proc 1998 Aug; 73(8):724-7.
- 7- Dhavale HS, et al. Prophylaxis of antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in east indians: cultural practice or biological necessity. J Psychiatr Pract 2004 May; 10(3):200-2.
- 8- Lambert, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. Eur psychiatry 2004 Nov; 19(7):415-22.
- 9- Schillevoort I, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes in psychiatric practice: a case-control study. Pharm world Sci 2005 Aug; 27(4):285-9.
- 10- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic poly therapy. Acta Psychiatr Scand 2006 Feb; 113(2):134-41.
- 11- Park S, et al. Effect of switching antipsychotics on antiparkinsonian medication use in schizophrenia: population-based study. Br J Psychiatry 2005 Aug; 187:137-42.
- 12- Honer Wg, kopola LC, Rabinowitz J. Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. J Psychopharmacol 2005 May; 19(3): 277-85.
- 13- McCreddie RG, Srinivasan TN, Padmavati R, Thara R. Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. J Psychiatr Res 2005 May; 39(3): 261-6.