

# سندرم نورولپتیک بدخیم ناشی از قطع مصرف کلوزاپین

عباس عطاری<sup>۱</sup>، شهریار مؤذنی<sup>۲</sup>

## گزارش مورد

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم نورولپتیک بدخیم Neuroleptic Malignant Syndrome یک عارضه کشنده ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک به ویژه نوع قدیمی (تی پیک) می باشد. این عارضه با مصرف کلوزاپین خیلی به ندرت گزارش شده است و برای درمان NMS بهتر است داروی آنتی سایکوتیک به کلوزاپین تبدیل گردد.

**مواد و روش ها:** بیمار مرد ۴۲ ساله از حدود ۲۰ سال قبل با تشخیص اسکیزوفرنیای مزمن تحت درمان بوده است. وی به علت مقاومت به درمان از ۲ سال قبل تحت درمان با کلوزاپین بوده است. به دنبال قطع مصرف کلوزاپین دچار علائم NMS می گردد و پس از درمان مناسب علائم آن رفع شده و علائم حاد اسکیزوفرنیا آشکار می گردد و با شروع مجدد کلوزاپین علائم حاد بیماری کنترل می گردد.

**نتیجه گیری:** اگرچه NMS از عوارض جانبی مصرف داروهای آنتی سایکوتیک می باشد ولی کلوزاپین در درمان NMS مفید گزارش گردیده است. هم چنین کلوزاپین تنها داروی آنتی سایکوتیک است که در درمان NMS مفید است.

**واژه های کلیدی:** آنتی سایکوتیک، کلوزاپین، سندرم نورولپتیک بدخیم

**ارجاع:** عطاری عباس، مؤذنی شهریار. سندرم نورولپتیک بدخیم ناشی از قطع مصرف کلوزاپین. مجله تحقیقات علوم رفتاری ۱۳۹۴؛ ۱۳(۳): ۳۵۸-۳۵۳ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۲۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۷/۲۳

۱. استاد روان پزشکی، گروه روان پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: a\_attari@med.mui.ac.ir

۲. دستیار روان پزشکی، گروه روان پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

### مقدمه

سندرم نورولپتیک بدخیم (NMS یا Neuroleptic Malignant Syndrome) (۱) عارضه کشنده داروهای ضدجنون می باشد و در هر مرحله ای از سیردرمان می تواند رخ دهد. این سندرم شامل سه گروه علائم می باشد: علائم حرکتی، علائم اتونوم و یافته های آزمایشگاهی (Neuroleptic Malignant Syndrome) علائم حرکتی شامل رژی دیتی، دیستونیا، میوتیسم، آژیتاسیون، کندی حرکتی و یا بی حرکتی و کونفوزیون (اختلال سطح هوشیاری).

علائم اتونوم شامل هیپرترمی، تعریق، افزایش فشارخون و تاکیکاردی است. یافته های آزمایشگاهی در این سندرم عبارت

است از افزایش گلبول سفید، افزایش کراتینین فسفوکیناز (CPK)، بالارفتن آنزیمهای کبدی، افزایش میوگلوبین در پلاسما، وجود میوگلوبین در ادرار. گاهی این سندرم منجر به نارسایی کلیه و کبدی می گردد. در یک تا دو در هزار کسانی که داروهای ضد جنون به ویژه داروهای قدیمی (Typical Antipsychotic) استفاده می کنند مشاهده می شود. در مردان و افراد جوان شایعتر است. میزان مرگ و میر آن حدود ۱۰ تا ۲۰٪ است (۱). اگرچه اغلب سندرم نورولپتیک بدخیم متعاقب مصرف داروهای ضدجنون قدیمی (آنتاگونیست گیرنده دوپامین (DRA یا Dopamine Receptor Antagonists) دیده می شود، ولی به ندرت با داروهای جدید ضدجنون (SDA یا Serotonin Dopamine

## مواد و روش‌ها

بیمار مرد ۴۲ ساله که با تشخیص بیماری اسکیزوفرنی از حدود ۲۰ سال قبل تحت درمان با آنتی سایکوتیک های مختلف بوده است و به علت مقاومت به درمان از حدود ۲ سال قبل تحت درمان با روزانه ۳۰۰ میلی گرم داروی کلوزاپین قرار گرفته است. بیمار از حدود ۳ هفته قبل از بستری و بدون مشورت با پزشک معالج اقدام به قطع داروی کلوزاپین کرده است. پس از حدود یک هفته از قطع داروی کلوزاپین به علت تب، اختلال سطح هوشیاری و توهم و هذیان به اورژانس روان پزشکی مرکز نور اصفهان مراجعه و بستری می‌گردد (تابستان ۱۳۹۳). در بدو ورود به اورژانس مورد ارزیابی روان پزشکی قرار گرفت. به کندی به سؤالات پاسخ می‌داد؛ علایمی از اختلال شناختی مشاهده نگردید؛ توهم شنوایی و هذیان گزند و آسیب داشت؛ فشار خون نرمال بود؛ ضربان قلب ۹۵ در دقیقه در حالت استراحت داشت؛ رزیدیتی مختصری در اندام‌ها مشهود بود؛ درجه حرارت ۳۹ درجه بود؛ رفلکس‌ها نرمال بود؛ معاینه ته چشم نکته پاتولوژیک نداشت. در سابقه داروئی مصرف هیچ گونه دارو یا ماده ای را طی دو هفته گذشته ذکر نشده بود. با احتمال آنسفالیت مشاوره نورولوژی درخواست گردید و در ضمن آزمایشات مورد لزوم درخواست گردید. با انجام مشاوره بیمار در بخش نورولوژی پذیرش می‌گردد. بیمار با ظن به امپریکال آنسفالیت و مننژیت تحت درمان اولیه قرار گرفته و LP جهت تأیید تشخیص انجام می‌شود. LP نرمال گزارش شده است. بیمار مورد مشاوره عفونی قرار می‌گیرد، نبض و فشار خون بیمار نرمال گزارش گردیده است. بیمار دچار رزیدیتی مشخص در تمامی بدن، تب بالا در حدود ۳۹/۵ درجه، افزایش آنزیم‌های عضلانی CPK در حدود ۱۵۰۰ u/l، لکوسیتوز در حدود  $14000 \text{ Ceu/mm}^3$  و افزایش مختصر آنزیم‌های کبدی شده بود و به تدریج عملکرد کلیوی بیمار مختل شده و منجر به افزایش BUN و Cr شده است. جهت کاهش ازوتمی دو مرتبه همودیالیز برای بیمار انجام می‌شود. با منفی شدن جواب آزمایشات بیمار از جمله LP، UC/UA و بهتر شدن وضعیت بیمار پس از هیدریشن و درمان‌های حمایتی با

(Antagonists) به ویژه با کلوزاپین مشاهده شده است (۴-۲). کلوزاپین حتی در درمان NMS هم پیشنهاد می‌شود (۵). کلوزاپین یک دی بنزوتیازپین از گروه داروهای آنتی سایکوتیک جدید (Atypic) می باشد. در درمان بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان مفید است. هم‌چنین برای عارضه دیسکینزی دیرس ناشی از داروهای ضد جنون مفید می‌باشد. کلوزاپین در درمان مانیای مقاوم به درمان، افسردگی سایکوتیک شدید، بیماری پارکینسون، هانتینگتون و بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و اسکیزوافکتیو که افکار خودکشی دارند توصیه شده است. سایر اختلالات مقاوم به درمان نظیر وسواس یا اوتیسم هم استفاده شده است (۶).

کلوزاپین آنتاگونیست گیرنده‌های  $5\text{-HT}_2\text{A}$ ،  $D_1$ ،  $D_3$ ،  $D_4$  و  $\alpha$  می‌باشد. با توجه به اثر آنتاگونیستی کمتر روی گیرنده  $D_2$  عوارض اکستراپیرامیدال کمتری نسبت به سایر داروهای آنتی سایکوتیک ایجاد می‌کند. شایعترین عوارض جانبی آن خواب آلودگی، سرگیجه، سنکوب، هیپوتانسیون، تهوع و استفراغ، افزایش وزن، یبوست، عوارض آنتی کولینرژیک و سیالوره می باشد. احتمال تشنج در ۴٪ موارد مصرف وجود دارد (دوز بالاتر از ۶۰۰ میلی گرم روزانه) تب، لکوپنی و اگرانولوسیت در یک درصد کسانی که کلوزاپین مصرف می‌کنند دیده می‌شود (۶).

در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که دچار NMS ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک می‌شوند تبدیل داروی آنتی سایکوتیک به کلوزاپین توصیه می‌گردد (۵).

در مواردی به طور پراکنده گزارشاتی از بروز سندرم نورولپتیک بدخیم پس از قطع داروهای نورولپتیک گزارش گردیده است. (syndrome withdrawal malignant neuroleptic) (۷).

مواردی از دیسکینزی، دیستونیا، دلیریوم با سایکوز و یا عارضه نورولپتیک بدخیم به دنبال قطع مصرف کلوزاپین گزارش گردیده است (۸-۱۱) در این گزارش یک مورد بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا که پس از قطع داروی کلوزاپین دچار علائم سندرم نورولپتیک بدخیم گردیده است ارائه می‌گردد.

NMS قطعی می‌گردد و با درمان مناسب و تجویز بروموکرپتین بتدریج علائم NMS برطرف می‌گردد. قبلاً مواردی از کاتاتونیا ناشی از قطع مصرف کلوزاپین گزارش گردیده است (۱۳-۱۲). سريت و همکاران موردی از کاتاتونیا چند روز پس از قطع مصرف کلوزاپین گزارش کرده‌اند که به الکترولیت‌شوک (ECT یا Electro-Convulsive therapy) پاسخ نداد ولی با شروع کلوزاپین علائم کاتاتونیا برطرف گردیده است (۱۰).

در یک مورد ۳ بیمار از بین ۱۲۵۰ بیمار تحت درمان با کلوزاپین به عارضه NMS ناشی از قطع مصرف کلوزاپین گزارش گردیده است (۲) در گزارش دیگری ۲ مورد مشابه ارائه گردیده است (۳). در موارد بسیار محدود و پراکنده NMS ناشی از قطع مصرف کلوزاپین گزارش گردیده است (۱۱ و ۶). مارژنیک و همکاران یک مورد NMS ناشی از قطع مصرف کلوزاپین و هالوپریدول گزارش کردند (۱۱).

سندرم نورولپتیک بدخیم ناشی از بلوک گیرنده دوپامین در استریاتوم می‌باشد. از آنجا که کلوزاپین اثر ضعیفی روی گیرنده  $D_1$  و  $D_2$  در استریاتوم دارد بنابراین کمتر احتمال می‌رود که کلوزاپین باعث NMS گردد (۴). کلوزاپین در درمان NMS هم مطرح گردیده است. در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا که با مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک دچار NMS می‌گردند، توصیه می‌شود که داروی آنتی‌سایکوتیک به کلوزاپین تغییر یابد (۶-۵).

برای درمان NMS داروی بروموکرپتین، دانترولن و آمانتادین مطرح گردیده است. کاهش تب بیمار، هیدراتاسیون و کنترل علائم حیاتی، توجه به وضع کلیه و کبد از موارد مدیریت درمان NMS می‌باشد (۱).

### بحث

هدف این پژوهش اعتباریابی پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) در جمعیت عادی (دانش‌آموزان) بود. بررسی ویژگی‌های روان‌سنجی نسخه فارسی پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) همسانی درونی قابل‌قبول تا عالی با ضریب آلفای کرونباخ بین ۰/۵۰ تا ۰/۸۵

تشخیص NMS جهت بیمار داروی بروموکرپتین شروع گردید. پس از کاهش علائم NMS و تثبیت وضعیت جسمی، بیمار به مرکز پزشکی نور- اورژانس روانپزشکی انتقال یافت و درمان بیمار با تشخیص Clozapine Withdrawal NMS با ادامه داروی بروموکرپتین و هیدریشن و سایر درمان‌های حمایتی ادامه یافت. به تدریج در عرض یک هفته رژیذیتی بیمار کاهش چشمگیر یافت، تب بیمار قطع شد، آنزیم‌های عضلانی به حد قابل قبول رسید و لکوسیتوز بیمار مرتفع شد و علائم روانپزشکی توهم، هذیان در بیمار بیش از پیش خودنمائی نمود. داروی کلوزاپین مجدداً با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز برای بیمار تجویز و به تدریج افزایش یافت تا علائم اسکیزوفرنی بیمار در دوز حدود ۲۰۰ میلی‌گرم کنترل شد. سرانجام بیمار با حال عمومی خوب ترخیص گردید.

### بحث

NMS یک عارضه نادر ولی کشنده داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشد، لذا در اورژانس روان‌پزشکی از اهمیت زیادی برخوردار است و نیاز به توجه دقیق پزشکی دارد.

این عارضه به ویژه با داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی (تی‌پیک یا آنتاگونیست گیرنده دوپامین) مخصوصاً در دوزهای بالا High-Potency و تزریقی بیشتر دیده می‌شود (۶). البته با داروهای جدید آنتی‌سایکوتیک (آتی‌پیک - آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونین و دوپامین) هم گزارش گردیده است (۵، ۱). امور و همکاران مواردی از بروز سندرم نورولپتیک بدخیم پس از قطع مصرف داروهای نورولپتیک گزارش کرده‌اند (۷).

در گزارش حاضر که پیدایش سندرم NMS در بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی پس از قطع مصرف کلوزاپین می‌باشد، ابتدا با علائم تب، تغییر سطح هوشیاری، رژیذیتی تشخیص احتمالی آنسفالیت و مننژیت داده می‌شود. پس از بررسی‌های نورولوژیک و عفونی و نرمال بودن LP و کامل ادرار و با توجه به بالا بودن CPK، افزایش آنزیم‌های کبدی لکوسیتوز و اختلال عملکرد کلیوی و تشدید رژیذیتی بیمار، تشخیص

به دست داد. همچنین، همبستگی بین ماده‌ها اثرات متوسط تا بالا (۳۳) را نشان داد. ضریب آلفای به دست آمده با نتایج به دست آمده در نمونه‌های بالینی قابل مقایسه بود (۱۶-۱۷). همچنین نتایج پژوهش نشان داد که نمرات پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) در طول زمان برای زیر نمونه‌ای از شرکت‌کنندگان مطالعه (فاصله زمانی آزمون - باز آزمون ۲ هفته) پایدار بود، که اطمینان را درباره‌ی پایداری مقیاس افزایش می‌دهد.

در حمایت از اعتبار همگرا مقیاس، نمرات پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) به طور معنی‌داری همبستگی قوی‌تری با اضطراب خود گزارشی (نمرات MASC) نسبت به نشانه‌های افسردگی خود گزارشی (نمرات CDI) داشتند. همبستگی بین زیر مقیاس‌ها معنی‌دار بود ولی مقدار آن‌ها بالا نبود، این موضوع نشان می‌دهد که زیر مقیاس‌ها علائم یکسانی را ارزیابی نمی‌کنند، همچنین آن‌ها کاملاً مستقل نیستند و ممکن است انعکاسی از یک چیز کلی (یعنی علائم وسواس) باشند. این نتایج استفاده از پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) به عنوان یک مقیاس کلی از نشانه‌های OCD و نیز ابزاری برای ارزیابی حیطه‌های نشانه‌ی خاص را تأیید می‌کند.

در نهایت این که مدل ۶ عاملی که از پژوهش Foa و همکاران (۱۶) به دست آمده است بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر تناسب عالی نشان داد. در این پژوهش نیز همانند پژوهش اصلی ۶ عامل واری، وسواس فکری، انباشت، شستشو، نظم و خنثی‌سازی به دست آمد. این یافته همسو با پژوهش اصلی و سایر پژوهش‌هایی است که نشان داده‌اند پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان از ۶ عامل تشکیل شده است (۳۴-۳۵).

همبستگی بین زیر مقیاس‌ها در پژوهش ما معنی‌دار است و در چند مورد با پژوهش اصلی Foa و همکاران ۲۰۱۰ تفاوت دارد. یک تبیین احتمالی برای این یافته این است که فوآ و همکارانش برای محاسبه‌ی همبستگی درونی از شرکت‌کنندگان گروه عادی استفاده نکردند. گروه آن‌ها شامل

دو گروه بالینی بود. این احتمال وجود دارد که وجود بیماران در پژوهش اصلی تفاوت بین علائم و بین زیر مقیاس‌ها را افزایش دهد. با توجه به نتایج پژوهش می‌توان بیان داشت که پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) برای ارزیابی نشانه‌های OCD در کودکان و نوجوانان در میان حیطه‌های گوناگون و برای پیدا کردن تغییرات در شدت نشانه در طول زمان سودمند است. سرانجام، پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) همچنین می‌تواند برای مقایسه‌ها در میان گروه‌های سنی مختلف با توجه به وجود پرسش‌نامه‌ی وسواسی اجباری - بازنگری بزرگسال (OCI-R) سودمند باشد.

در مجموع، نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV)، ساختار مشابه نسخه‌ی اصلی آن دارد. پایایی درونی آن در یک نمونه‌ی بزرگ رضایت‌بخش است. با این توصیف، نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) به ما این امکان را می‌دهد که علائم مختلف OCD را در جمعیت غیر بالینی (به ویژه در دانش‌آموزان) اندازه بگیریم. با این وجود، لازم است که این یافته‌ها در جمعیت کودکان و نوجوانان مبتلا به OCD تأیید شود.

علی‌رغم ویژگی‌های روان‌سنجی مطلوب این ابزار، این تحقیق چندین محدودیت دارد. برجسته‌ترین محدودیت مطالعه‌ی حاضر فقدان اطلاعات درباره ویژگی‌های روان‌سنجی پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) در نمونه‌های کودکان و نوجوانان دارای اختلال وسواس و اختلالات اضطرابی دیگر است. عدم استفاده از سایر پرسش‌نامه‌های سنجش وسواس در کودکان محدودیت دیگر این پژوهش است. به محققان پیشنهاد می‌شود ویژگی‌های روان‌سنجی این ابزار را در کودکان و نوجوانان دارای اختلال وسواس و سایر اختلالات اضطرابی بررسی کنند همچنین برای تعیین بهتر رویی همگرای ابزار، رابطه‌ی پرسش‌نامه وسواسی - اجباری فرم کودکان (OCI-CV) با سایر مقیاس‌های خود گزارشی OCD کودکان بررسی شود.

## References

1. Sadock BJ. Sadock VA. Ruiz P. Kaplan & Sadock's of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry. 11<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2015: 925, 974, 270.
2. Perminder S. Jane K. Mark K. David K. Clozapin- Induced Neuroleptic Malignant Syndrome. Review and Report of New Cases. *J.Clin- PsyChopharmacology* 1995; 15(5): 365-71.
3. Karagianis JL. Phillips LC. Hogan KP. LeDrew KK. Clozapine –Associated Neuroleptic Malignant Syndrome: Two new cases and a review of the literature. *J Ann Pharmacother* 1999; 33(5): 623-30.
4. Thornberg SA. Ereshefsky L. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Clozapine Monotherapy. *J Pharmacotherapy*. 1993; 13(5): 510-14.
5. Buckley P. Hutchinson M. Neuroleptic Malignant Syndrome . *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995; 58: 271-73.
6. Sadock BJ. Sadock VA. Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of psychiatry 9<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 3200-39.
7. Amore M, Zazzeri N. Neuroleptic Malignant Syndrome after neuroleptic discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995 Dec; 19(8): 1323-34.
8. Ahmed S, Chengappa KN, Naidu VR, Baker RW, Parepally H, Schooler NR. Clozapine withdrawal-emergent dystonias and dyskinesias: a case series. *J Clin Psychiatry* 1998 Sep;59(9): 472-77.
9. Stanilla JK, de Leon J, Simpson GM. Clozapine withdrawal resulting in delirium with psychosis: a report of three cases. *J Clin Psychiatry* 1997 Jun; 58(6): 252-55.
10. Cerit C. Tuzun B. Akpınar E. Sahan E. Clozapine Withdrawal Catatonia Refractory to ECT: A Case Report. 2012; 22(3): 275-77.
11. Margetic B. Auks T. Margetic B. Neuroleptic Malignant Syndrome and Clozapine Withdrawal at the same time? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29(1): 145-147.
12. Lee JW. Robertson S. Clozapine Withdrawal Catatonia and Neuroleptic Malignant Syndrome. A case report. *Ann Clin Psychiatry*. 1997; 9(3): 165-69.
13. Thanasan S. Clozapine Withdrawal Catatonia or Lethal Catatonia in a Schizoaffective Patient with a family history of parkinsons disease. *African J Psychiatry*. 2010; 13: 402-04.

# Clozapine Withdrawal-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome

**Abbas Attari**<sup>1</sup>, **Shahriar Moazeni**<sup>2</sup>

## Case Report

### Abstract

**Aim and Background:** Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a rare, potentially fatal, consequence of antipsychotic drugs specially traditional or typical ones.

NMS is very rare with use of Clozapine. It is useful to change antipsychotic drugs to Clozapine in management of NMS.

**Methods and Materials:** The patient was a 42 year old man who has been diagnosed as chronic refractory schizophrenia from 20 years ago. He has been well maintained on Clozapine for last 2 years. He has been diagnosed NMS after discontinuing Clozapine. After the good management of NMS, Clozapine was administered. Acute symptoms of schizophrenia were controlled after starting Clozapine.

**Conclusions:** NMS is the rare side effect of use of antipsychotic drugs. But Clozapine is an antipsychotic that may induce NMS after its withdrawal. Also , Clozapine is only antipsychotic drug that useful in management of NMS.

**Keywords:** Antipsychotic, Clozapine, Neuroleptic Malignant Syndrome

**Citation:** Attari A, Moazeni Sh. **Clozapine Withdrawal-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome** . J Res Behave Sci 2015; 13(3): 353-358

Received: 15.01.2015

Accepted: 25.10.2015

1. Professor in Psychiatry, Department of Psychiatry, Behavioral Sciences Research Center, Isfahan, Iran (Corresponding Author)  
Email: a\_attari@med.mui.ac.ir
2. Resident in Psychiatry, Department of Psychiatry, Behavioral Sciences Research Center, Isfahan, Iran