



گزارش یک مورد آگرانولوسیتوز بدنبال مصرف کلوزاپین

دکتر حمید طوفانی^{*}، دکتر فاطمه بهدانی^{**}

چکیده

مقدمه: کلوزاپین نخستین داروی ضد پسیکوز مؤثر با کمترین عوارض خارج هرمی است، که در مقایسه با نورولپتیکهای استاندارد آگرانولوسیتوز بیشتری ایجاد می‌کند. ۱-۲٪ بیمارانی که کلوزاپین دریافت می‌کنند دچار گرانولوسیتوپنی یا آگرانولوسیتوز می‌شوند. آگرانولوسیتوز ناشی از کلوزاپین یک اختلال بالقوه کشنده است که به توجه بالینی فوری نیاز دارد. روش: این نوشتار گزارش یک مورد آگرانولوسیتوز بدنبال مصرف کلوزاپین در یک بیمار زن ۵۲ ساله مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن است. نتیجه: با توجه به نادر بودن آگرانولوسیتوز در پی کاربرد کلوزاپین و کم بودن عوارض جانبی به این دارو در بیماران پسیکوتیک، به نظر می‌رسد کلوزاپین با کنترل منظم شمارش گلبولهای خون یک داروی مؤثر در درمان اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان، بیماران مبتلا به تاردیودیسکینزیا و بیماران با عوارض خارج هرمی شدید باشد.

Andeesheh
Va
Rafiar
اندیشه و رفیار
۱۸

کلید واژه: آگرانولوسیتوز، کلوزاپین، اسکیزوفرنیا

موسکارینی استیل کولین را مهار می‌کند (ونکامند^(۱))، ماردرد^(۲) و کاپلان^(۳)، (۱۹۹۵).
با مصرف کلوزاپین گالاکتوره، دیستونی و دیسکنزی ایجاد نمی‌شود و بروز عوارض خارج هرمی نیز بسیار نادر است (کاپلان و سادوک^(۴)، ۱۹۹۸).

کلوزاپین یک داروی ضد پسیکوز غیر تیپیک است که اثرات ضد پسیکوتیک متفاوت آن به دلیل بلوک شدن گیرنده‌های دوپامین و سروتونین است. کلوزاپین گیرنده‌های D4 (نورولپتیکهای تیپیک گیرنده D2 را بلوک می‌کنند)، 5HT₂، گیرنده‌های H₁، a₁، a₂ و گیرنده‌های

* روانپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد. مشهد، بیمارستان ابن سینا.
** دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد.

1-Vankamend
3-Kaplan

2-Marder
4-Sadock

آگرانولوسیتوز یک پیامد جدی و خطرناک مصرف نورولپتیکها است که در ۱-۲٪ بیماران درمان شده با کلوزاپین (۰/۰۴ تا ۰/۰۵٪ در مصرف نورولپتیکهای استاندارد) گزارش شده است (مندلوویتز، گرسون^(۱) و آلویس^(۲)، ۱۹۹۵). سه گروه از بیماران اسکیزوفرنیا کاندید مصرف کلوزاپین هستند:

- ۱- بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مقاوم به درمان و با برتری علائم منفی
- ۲- بیماران مبتلا به دیسکنزی تأخیری
- ۳- بیماران با عوارض خارج هرمی شدید هنگام مصرف دوز مورد نیاز از نورولپتیکهای کنونی (ونکامند و همکاران، ۱۹۹۵)

روش

در این مقاله یک مورد آگرانولوسیتوز ناشی از کلوزاپین در بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن معرفی شده است. بیماران زن ۵۲ ساله‌ای است که با تشخیص اسکیزوفرنیای مزمن از ۳۸ سال پیش با داروهای ضد پسیکوز تپیک تحت درمان بوده و از ۱۱ سال پیش، پیوسته در بخش مزمن بیمارستانهای حجازی و ابن سینای مشهد بستری بوده است. با آنکه داروی ضد پسیکوز در این مدت قطع نشده، هذیان، توهم و تحریک‌پذیری بیمار کماکان ادامه داشته است. در تاریخ ۷۶/۱۱/۲۵ پس از قطع تدریجی داروهای پیشین، ۲۵ میلی گرم کلوزاپین تجویز شد و با کنترل CBC هفتگی دوز کلوزاپین به ۳۰۰ میلی گرم در روز افزایش یافت. ۱۱ هفته پس از آغاز درمان در CBC هفتگی بیمار نتایج زیر گزارش شد:

WBC=۱۸۰۰ platelet=۴۱۰/۰۰۰
 poly=۰/۴ HCT=۰/۴۰
 lymph=۰/۵۸
 mono=۰/۲

اریتروسیت و پلاکت بیمار عادی بود. کلوزاپین بیمار

قطع و مشورت هماتولوژی انجام شد. بیمار در بخش جدا (ایزوله) نگهداری گردیده و به دلیل تب به کمک آنتی بیوتیک با طیف گسترده تحت درمان قرار گرفت. بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان و سونوگرافی کبد و طحال انجام شد. CBC بیمار روزانه کنترل شد که کاهش تدریجی را نشان داده و به میزان زیر رسید:

WBC=۸۰۰ platelet=۳۲۰/۰۰۰
 poly=۰/۴ HCT=۰/۳۸
 lymph=۰/۹۰
 mono=۰/۶

سونوگرافی کبد و طحال عادی بود.

در بیوپسی مغز استخوان؛ مغز استخوان هیپوسلولار با افزایش مگاکاریوسیت و پلاسموسیت گزارش شد.

در بررسی سرولوژی سرم بیمار HLA-DR11 و HLA-DR3 گزارش شد. بیمار تحت درمانهای نگهدارنده قرار گرفته ۲۰ روز پس از قطع درمان با کلوزاپین تعداد گلبولهای سفید به ۴۱۰۰ با ۴۲٪ چند هسته‌ای (پلی‌نوکلئو) رسید و بتدریج بالا رفت، از این رو نیازی به تزریق G-CSF^(۳) نشد.

بحث در یافته‌ها

آگرانولوسیتوز عارضه خطرناک درمان با کلوزاپین است که در مراحل گوناگون درمان ممکن است بروز کند (زالوکا، گاجوسکا^(۴)، ۱۹۹۵؛ لاماری^(۵)، ۱۹۹۵). اگر چه خطر ایجاد آگرانولوسیتوز در سه ماه اول درمان بالاتر است اما در یک سال اول درمان نیز این خطر وجود دارد، پس از یکسال درمان امکان شیوع آگرانولوسیتوز به ۰/۸٪ می‌رسد (ونکامند و همکاران، ۱۹۹۵).

عوامل خطرزای ابتلا به آگرانولوسیتوز عبارتند از: افزایش سن، جنس مؤنث، یک عامل ژنتیک نامعلوم

- | | |
|----------------------------------------------------|------------|
| 1-Gerson | 2-Alvir |
| 3-Granulocyte-macrophage,colony stimulating factor | |
| 4-Gajewska | 5-Lamarque |

(مندلویتیز^(۱) و همکاران، ۱۹۹۵)، وجود DR4، DQW3، DR2، HLA-B38 در یهودیان، مدت زمان به کار بردن دارو (۷۶٪ موارد بین هفته ۴ تا ۱۸ درمان رخ می‌دهد)، (مندلویتیز و همکاران، ۱۹۹۵). خطر مرگ و میر در آگرانولوسیتوز ناشی از کلوزاپین نزدیک به ۲٪ برآورد شده است (همان جا).

مکانیسم ایجاد آگرانولوسیتوز ناشناخته است و فرضیه‌های چندی به شرح زیر مطرح شده است:

۱- اثر سمی مستقیم متابولیت‌های کلوزاپین بر روی مغز استخوان (هاسه‌گاوا^(۲)، کولا^(۳) و ملتزر^(۴)، ۱۹۹۴).

۲- سازوکار دستگاه ایمنی بدن.

۳- تشکیل رادیکال‌های آزاد سمی (مندلویتیز و همکاران، ۱۹۹۵؛ لیندی^(۵)، پپینگر^(۶) و هوارد^(۷)، ۱۹۹۵).

بررسی‌ها نشان داده‌اند که سرم بیماران با آگرانولوسیتوز ناشی از کلوزاپین برای گلبول‌های سفید چند هسته‌ای افراد عادی مسموم کننده است (گرسون^(۸)، ۱۹۹۴).

مسموم شدن ناشی از تولید یک جزء ایمونوگلوبولین اغلب از نوع IGM است. این سمیت از طریق مهار گلیکولیز بعد از فاگوسیتوز یا تشدید آزاد شدن از سطح لیز شده گلبول‌های سفید چند هسته‌ای ایجاد می‌شود (پیس سیوتا^(۹)، کونینگز^(۱۰)، ۱۹۹۴).

در بیماران تحت درمان با کلوزاپین باید CBC هفتگی کنترل شود (وان - مالیک^(۱۱)، توو^(۱۲)، هاک^(۱۳)، ۱۹۹۵). اگر WBC زیر ۲۰۰۰ در میلی متر مکعب و گرانولوسیت زیر ۱۰۰۰ در میلی متر مکعب باشد کلوزاپین باید قطع شود و بیمار نباید هرگز دوباره کلوزاپین دریافت کند. کنترل CBC بیمار تا ۴ هفته پس از قطع کلوزاپین نیز باید ادامه یابد.

نخستین گام در درمان اینگونه بیماران قطع فوری کلوزاپین و انجام مشاوره هماتولوژی است. پس از جدا کردن بیمار تجویز آنتی بیوتیک دارای طیف گسترده، کنترل CBC، نمونه برداری از بافت و اسپیراسیون مغز استخوان توصیه می‌شود. استفاده از

G-CSF (FILGRASTIM) (گرورنر^(۱۴)، پسج^(۱۵)، سپیتلر^(۱۶)، ۱۹۹۴) بلافاصله پس از تشخیص آگرانولوسیتوز با دوز ۳۰۰ MU در روز زیرپوستی (لامبرتی^(۱۷) و همکاران، ۱۹۹۵؛ چن‌سه‌پا^(۱۸)، ۱۹۹۶) تا زمانی که نوتروفیل به بالای ۱۰۰۰ برسد (دایلر^(۱۹)، ۱۹۹۷) سبب کوتاه شدن دوره آگرانولوسیتوز از ۱۶ روز به ۸ روز و کاهش میزان مرگ و میر و طول بیماری می‌گردد (گرسون، آرسه^(۲۰) و ملتزر، ۱۹۹۴).

با وجود تعداد زیاد بیماران تحت درمان با کلوزاپین در بیمارستان ابن سینا بروز آگرانولوسیتوز بسیار نادر بود و بیمار به درمان‌های نگهدارنده پاسخ داده است. با توجه به نیمرخ مطلوب عوارض جانبی و نادر بودن بروز آگرانولوسیتوز در بیماران کلوزاپین به عنوان یک داروی مؤثر با کمترین عوارض خارج هرمی با کنترل CBC داروی مؤثری می‌باشد.

منابع

- Chenceppa, K. N., Gopalani, A., & Haught, M. K. (1996). The treatment of clozapine-associated agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 111-121
- Daylor, T. (1997). Clozaril abbreviated prescribing information. *British Journal of Psychiatry*, 97, 13.
- Gerson, S.L. (1994). G-CSF and the management of

1-Mendelowitz	2-Hasegawa
3-Cola	4-Meltzer
5-Lindsay	6-Pippenger
7-Howard	8-Gerson
9-Pisciotta	10-Konings
11-Van-Melick	12-Touw
13-Haak	14-Grüner
15-Pesch	16-Spittler
17-Lamberti	18-Chenceppa
19-Daylor	20-Arce

- Clozapine induce Agranulocytosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 139-142.
- Gerson, S.L., Arce, C., & Meltzer, H.Y. (1994). clozapine metabolit that suppresses Hemopoiesis, *British Journal of Psychiatry*, 86, 553-601.
- Gruner, U., Pesch, S., Spittler, S., & Peters, U. (1994). Treatment of Clozapine-induce agranulocytosis with G. CSF. *Dtsch. Med. Wochenchr*, 119, 1467-1470.
- Hasegawa, M., Cola, P.A., Meltzer, H.Y. (1994). Plasma clozapine and desmethyl clozapine level in clozapine-Induced agranulocytosis. *Neuropsychopharmacology*, 11, 45-47.
- Kaplan H. I., & Sadock, B.J.(1998). Biological Therapies. *Synopsis of Psychiatry*, 8th ed. (p.p. 1070-1074). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Lamberti, J.S., Bellnier, T.J., Schwarzkopf, S., & Schneider, E. (1995). Filgrastim treatment of three patient with Clozapine induced cytotoxicity: Evidence for immunogenic mechanism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 143-148.
- Lamarque, V. (1995). Clozapine associated agranulocytosis. *Encephale*, 3, 50-60.
- Linday, L.A., Pippenger, C.E., & Howard, A. (1995). Free radical scavenging enzyme activity and related trace metals clozapine in induced agranulocytosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 353-360.
- Mendelowitz, A. J., Gerson, S.L., & Alvir, J.M., (1995). Clozapine induce agranulocytosis risk factors, monitoring and management. *CNS-Drug*, 4, 412-421.
- Pisciotta, A.V., Konings, S.A. (1994). Release assay of clozapine induced cytotoxicity: Evidence for immunogenic mechanism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 143-148.
- Vankammend, D.P., Marder, S.R., & Kaplan, H. (1995). Biological therapies. *Comprehensive textbook of psychiatry*, (6th ed.). Baltimore: Willams & Wilkins.
- Van-Melick, E.J., Touw, D.J., & Haak, H. L. (1995). Clozapine induced agranulocytosis. *Blood*, 86, 1177-1183.
- Zaluska, M., Gajewska, J. (1995). Agranulocytosis in the course of Clozapine treatment. *Psychiatria Polska*, 29, 67-77.