

گزینه‌های دارو شناختی برای درمان بدحرکتی‌ها

ترجمه: دکتر مهرداد شکیب‌آذر

کارشناس امور دارویی

خلاصه

بدحرکتی‌ها (Dyskinesias)، حرکات غیر ارادی نابهنجاری هستند که با میزان بیش از حد حرکات مشخص می‌شوند. به طور معمول، این حرکات طبیعی کره‌ای شکل (Choreiform) دارند. این حرکات به دلایل سیستمیک، متابولیک، اندوکرینولوژیک، ساختمانی، عروقی، عفونی یا وضعیت دژنراتیو ارثی به وجود می‌آیند یا ممکن است ناشی از سموم یا برخی داروها باشند. در بسیاری بدحرکتی‌های غیر وابسته به دارو، درمان علت زمینه‌ای برای برطرف شدن حرکات کافی است، هرچند در صورت شدت حرکات باید به منظور کنترل آنها از درمان موقت بهره جست. بدحرکتی‌های ناشی از دارو اغلب با قطع مصرف داروی مسبب از بین می‌روند. در این بین بدحرکتی دیررس (Tardive) که به دلیل مصرف داروهای مسدودکننده گیرنده‌های دوپامینی که اکثر آنها اثر ضد سایکوز دارند، عارض می‌شود یک استثنای مهم به حساب می‌آید. بدحرکتی دیررس پایدار بوده و حتی بعد از قطع داروی مسبب، پیشرفت هم می‌کند و به خودی خود فروکش نمی‌کند. نوع شایع دیگری از بدحرکتی ناشی از دارو را می‌توان در بیماران مبتلا به پارکینسون که لوودوپا مصرف می‌کنند، مشاهده کرد.

اگرچه گزارش شده که داروهای آنتی‌کولینرژیک، گابائوژنیک، سروتونرژیک و عوامل مسدودکننده کانال‌های کلسیم در پاره‌ای موارد اثر بخش بوده‌اند، با این حال داروهای تخلیه‌کننده ذخیره دوپامینی موفقیت بیشتری در درمان بدحرکتی‌های کره‌ای شکل داشته‌اند. درمان بدحرکتی ناشی از لوودوپا مستلزم دستکاری رژیم دارویی ضد پارکینسون بیمار می‌باشد.

* * *

مقدمه

بدحرکتی‌ها شکلی از حرکات غیر عادی و نابهنجاری هستند که در آن میزان حرکات بیش از حد معمول مشاهده می‌شود. اگرچه از لحاظ فنی بدحرکتی‌ها شامل انواع مختلفی از حرکات غیر عادی از جمله دیستونی، رعشه، میوکلونوس و تیک هستند، طبق قرارداد اصطلاح فوق معمولاً به حرکات کره‌ای شکل اطلاق می‌شود. با این حال ممکن است در یک بیمار چندین نوع از این حرکات به طور هم زمان وجود داشته باشد. این مقاله ابتدا به بدحرکتی‌های کره‌ای شکل می‌پردازد. حرکات کره‌ای شکل بی‌نظم، سریع و ناپایدار هستند. ممکن است فقط چند عضو محدود از بدن

را درگیر کنند از جمله بدحرکتی‌های دهانی و حفره دهانی-زبانی در بدحرکتی دیررس کلاسیک یا کل بدن ممکن است دچار حرکتی شود که از یک بخش به بخشی دیگر جریان می‌یابد. بیمار گاهی اوقات با تلفیق این حرکات با حرکات هدفدار سر و دست آنها را مخفی می‌سازد. با این حال در حرکات کره‌ای شکل جزئی یا گاهی اوقات کاملاً بارز، بیمار ممکن است نگران نشده یا حتی از وجود این حرکات بی‌خبر باشد و تلاشی برای پنهان کردن آنها نکند.

بدحرکتی‌های کره‌ای شکل ممکن است به دلایل دژنراتیو ارثی، سیستمیک، متابولیک، آندوکرینولوژیک، عفونی، عروقی یا ساختمانی عارض شود یا ممکن است ناشی از اثر سموم یا برخی داروها باشد. در مقاله حاضر آن گروه از بدحرکتی‌ها مورد بحث قرار می‌گیرند که پزشکان بیشتر با آنها سروکار دارند و درمان‌های داروشناختی مشخصی را می‌توان برای آنها توصیه کرد. با این حال آگاهی از سبب شناسی بدحرکتی‌های کره‌ای شکل، که برخی بسیار نادرند، به منظور ارزیابی مناسب بیمار و تجویز درمان صحیح بسیار حایز اهمیت است.

پدیده بدحرکتی، بدون در نظر گرفتن سبب شناسی بیماری، معمولاً یکسان است. با این وجود، درمان آن می‌تواند متفاوت باشد. شایع‌ترین بدحرکتی‌های ناشی از دارو (بدحرکتی دیررس و بدحرکتی ناشی از لوودوپا) اکثراً کره‌ای شکل هستند. هرچند ممکن است بیمار دچار حرکات دیستونی نیز باشد.

۱- بدحرکتی‌های ناشی از دارو

گزارش شده هنگامی که غلظت سرمی

تعدادی از داروها از جمله آنتی‌کولینرژیک‌ها، ضد تشنج‌ها، ضد بارداری‌های خوراکی، لیتیوم، دیگوکسین و سایمتیدین در گستره سمی قرار می‌گیرد می‌تواند باعث بدحرکتی‌های کره‌ای شکل شود، درمان مناسب، کاهش مقدار مصرف یا قطع دارو است. در بدحرکتی‌هایی که در زیر شرح داده شده‌اند باید از درمان اضافی نیز بهره گرفت.

۱-۱- اختلالات دیررس (دیسکنزی تاردیو):

اختلالات دیررس ناشی از درمان با داروهایی است که به صورت آنتاگونیست گیرنده D_2 دوپامینی عمل می‌کنند. این داروها را معمولاً به نام «نورولپتیک» می‌خوانند هر چند که این امر از لحاظ فنی درست نیست چرا که رزرسپین-نخستین داروی نورولپتیک-سبب تخلیه دوپامین پیش سیناپسی شده و باعث بروز اختلالات دیررس نمی‌شود. در مقایسه حاضر اصطلاح «داروهای مسدودکننده گیرنده دوپامینی» یا DRBAs* برای داروهایی به کار خواهد رفت که قادرند سبب اختلالات دیررس گردند. اکثر DRBAها را داروهای ضد سایکوز تشکیل می‌دهند، اما برخی دیگر از داروهای پر مصرف از قبیل متوکلوپرامید و پروکلرپرازین که هر دو در ناراحتی‌های گوارشی به کار می‌روند، فلوناریزین و سیناریزین (مسددهای کانال کلسیم) و داروی ضد افسردگی آموگزابین نیز دارای این ویژگی هستند.

اختلال دیررس ممکن است «هنگام شروع» مصرف دارو یا «پس از قطع» آن آغاز شود. مورد اخیر عامل تفریق اختلال دیررس از اختلالات حرکتی ناشی از داروهایی است که مانند DRBAها عمل نمی‌کنند و با قطع مصرف

داروی مسبب بر طرف می‌شوند. معیارهای تشخیصی انجمن روان‌پزشکی آمریکا برای اختلالات دیررس این است که باید سابقه حداقل سه ماه مصرف مداوم یا منقطع DRBAها قبل از بروز حرکات وجود داشته باشد، که این موضوع سبب تشخیص اختلال دیررس از واکنش‌های دیستونی حاد یا بروز پارکینسونیسم تحت حاد به واسطه درمان با DRBA می‌گردد. این که چه فاصله‌ای باید بین قطع مصرف DRBA و آغاز اختلال حرکتی باشد تا بتوان اختلال را از نوع دیررس به حساب آورد، هنوز مورد بحث است. هرچند در این مورد دوره‌های زمانی چند هفته‌ای تا چندماهه پیشنهاد شده است.

اختلالات دیررس ممکن است کره‌ای شکل، دیستونی، انقباض ماهیچه‌ای (میوکلونوس) یا شبه تیک باشند. بدحرکتی دیررس عموماً به حرکات کره‌ای شکلی اطلاق می‌گردد که اغلب ناحیه دهانی و اندام انتهایی را درگیر می‌کند. برعکس، ساختمانهای محوری (گردن، تنه) بیشتر در دیستونی‌های دیررس درگیر هستند. دیستونی دیررس در بیمار ممکن است به صورت اختلال حرکتی مجزا و یا همراه با بدحرکتی دیررس روی دهد. افزایش سن و مونث بودن عوامل مهم خطر در بروز بدحرکتی دیررس به حساب می‌آیند و زنان سالمند شدیدترین حالت بیماری را دارند. تشخیص شیزوفرنی یا اختلال عاطفی نیز از جمله عوامل بالقوه خطرناک می‌باشد. جنس و سن در دیستونی دیررس عامل خطر محسوب نمی‌شوند.

پاتوفیزیولوژی اختلالات دیررس کاملاً تبیین نشده است. درجه حساسیت در برابر دارو

انسداد گیرنده D_2 را ذکر کرده‌اند، این موضوع نمی‌تواند عدم بروز اختلالات دیررس را ضمن درمان با داروهای تخلیه‌کننده دوپامین که باعث حساسیت فوق‌العاده گیرنده نیز می‌شوند، توضیح دهد.

سایر سبب شناسی‌های پیشنهادی عبارتند از: آسیب ناشی از DRBAها به نورون‌های گابائریک و در نتیجه کاهش مهار گابائریک، آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد به وسیله DRBAها از طریق افزایش روگشت (turn over) دوپامینی، تغییر هدایت کلسیمی در نورون‌ها، حالت هیپوکولینریک نسبی و تغییراتی در عملکرد سروتونریک و نوروپپتیدی. با این حال چرخه (مدار) گانگلیون‌های قاعده‌ای پیچیده است و فرض بدکاری سیستم شیمیایی به تنهایی در پاتوفیزیولوژی اختلالات دیررس شاید کمی ساده‌اندیشی تلقی شود.

از آن رو که درمان اختلالات دیررس مشکل است و ممکن است هرگز بر طرف نشوند، از این رو اصل عمده در درمان، پیشگیری از عود آنها است، بنابراین باید از DRBAها در صورت لزوم و برای حداقل زمان لازم استفاده شود.

موارد مصرف به جای DRBAها عبارتند از سایکوز، درمان حاد تهوع و اختلالات عصب شناختی از قبیل بیماری هانتینگتون یا سندرم توره (Tourette). با این حال بیماران مبتلا به بیماری‌های پیش گفته ممکن است دچار اختلالات دیررس نیز شوند که در این صورت تنها آن هنگام که درمان با سایر داروهای سالم‌تر ناموفق بوده باشد باید از DRBAها استفاده کرد.

در صورت ضرورت درمان مداوم، باید به صورت دوره‌ای داروهای ضد پارکینسونیسم

باید هنگام استفاده از یک داروی اسپیکال ضد سایکوز، نظیر کلوزاپین، که تمایل نسبتاً بیشتری به گیرنده‌های D_1 و D_3 دارد تا به گیرنده‌های D_2 بسیار مراقب بود. مشخص شده است که گیرنده D_3 بیشتر در سیستم لیمبیک قرار دارد و تحریک آن اغلب پاسخ‌های رفتاری را متأثر می‌سازد تا پاسخ‌های حرکتی تا امروز گزارش‌های متقاعد کننده‌ای دال بر بروز بدحرکتی دیررس در بیماران تحت درمان با کلوزاپین منتشر نشده است. درمان با کلوزاپین در تقریباً ۱٪ بیماران تحت درمان سبب آگرانولوسیتوز شده است. از این رو درمان با این دارو مستلزم پایش مکرر (در آمریکا، هر هفته) تعداد گلبول‌های سفید است. بنابراین سازگاری بیمار ضمن استفاده از کلوزاپین بسیار حایز اهمیت است. سایر عوارض جانبی بالقوه جدی عبارتند از: تشنج و هیپوتانسیون ارتواستاتیک.

هنگامی که به نظر می‌رسد بیماری در شرف ابتلا به اختلال دیررس است در صورت امکان باید درمان با DRBAها را متوقف کرد. هر چند قطع دارو ممکن است منجر به تشدید موقتی حرکات گردد. برخی از بیماران از ابتلای خود به بدحرکتی دیررس به ویژه بدحرکتی دهانی، حفره دهانی، زبانی، بی‌خبر می‌باشند. با این وجود در صورت تداوم حرکات و آزار دهنده‌گی آنها برای بیمار باید درمان را آغاز کرد. در صورت شدت حرکات به هنگام آغاز درمان اضافی می‌توان بر مقدار مصرف DRBAها افزود. با این حال افزایش مقدار مصرف فقط ممکن است به طور موقت سبب کاهش حرکات شود اما معمولاً شانس فروکش کردن بیماری را به همراه نخواهد داشت.

عوامل چندی ارزیابی درمان‌های مناسب اختلالات دیررس را مشکل می‌سازد. حرکات دیررس ممکن است بر حسب فشارهای بیرونی و حالات روان‌شناختی دچار نوسان شوند، اما در برخی مطالعات زمان‌بندی ارزیابی‌ها به دقت کنترل نگردیده است. چند مقیاس میزان سنجی برای ارزیابی حرکات وجود دارد، اما نتایج حاصل از مقیاس‌های مختلف ممکن است با یکدیگر همخوانی نداشته باشند. شاید بهبود در حرکت گزارش گردد اما این امر پاسخ بالینی قابل توجهی محسوب نمی‌شود. بالاخره این‌که بسیاری مطالعات از نوع Unblinded بوده و تعداد اندکی بیمار را شامل می‌شدند.

(شکل ۱) نمای درمان پیشنهادی بر اساس نتایج گزارش شده از کارآزمایی‌ها و تجارب شخصی را نشان می‌دهد.

۱- الف - عوامل موثر بر سیستم انتقال عصبی دوپامینی

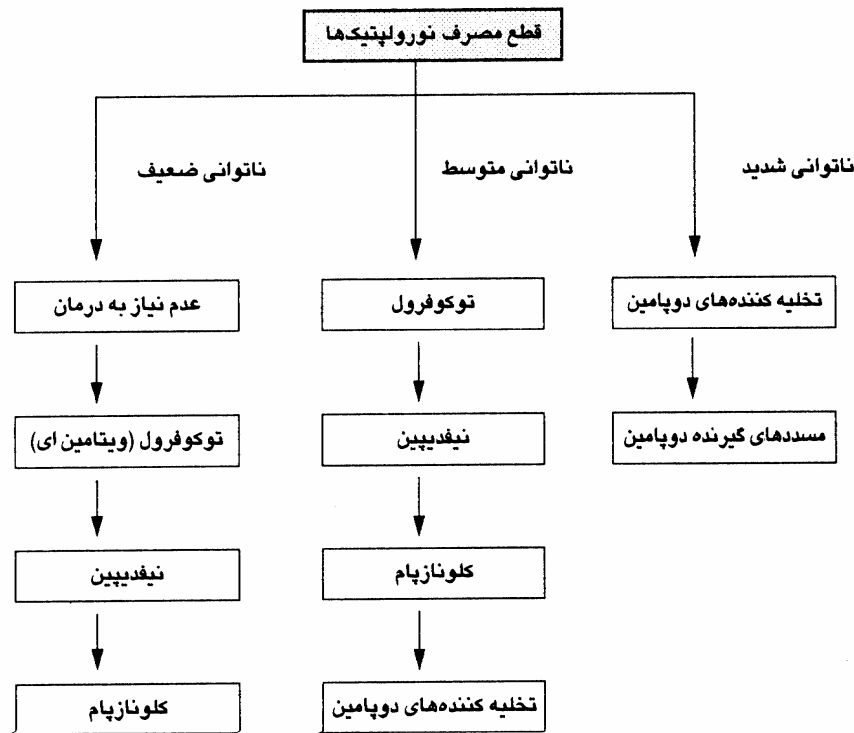
در برخی مطالعات دیده شده است که رزپین و تترابنازین که از جمله تخلیه‌کننده‌های دوپامینی هستند، درمان‌های موثری برای فرونشانی بدحرکتی‌های دیررس بوده‌اند، با این وجود این داروها همیشه سودمند واقع نمی‌شوند. رزپین به طور دایمی به گرانول‌های ذخیره‌ای آسیب می‌زند، حال آن‌که تترابنازین به طور موقت باعث آسیب گرانول‌ها شده و دوره اثر کوتاهتری دارد. اگرچه تترابنازین سبب انسداد گیرنده دوپامینی نیز می‌شود، تاکنون مشاهده نگردیده که باعث القای اختلال دیررس گردد. با این حال از لحاظ نظری می‌تواند با توانایی فرونشانی دایمی بیماری تداخل داشته

میلی گرم در روز نیز برسد. مقدار مصرف آغازین برای تترابنازین ۱۲/۵ میلی گرم تا ۲۵ میلی گرم در روز است که روزانه مقادیر مشابهی به آن افزوده شده تا سرانجام به برنامه کارآمد ۴ مرتبه در روز برسد. برای رسیدن به مقدار مصرف موثر ممکن است تا ۲۰۰ میلی گرم تترابنازین در روز لازم باشد.

اگر نتوان فشار خون ارتوستاتیک را مرتباً پایش کرد، آنگاه افزایش مقدار مصرف رزپین و تترابنازین باید آهسته تر (مثلاً هفتگی) انجام شود. هرچند این موضوع رسماً مطالعه نگردیده اما ذکر شده که تترابنازین کمتر از رزپین باعث هیپوتانسیون ارتوستاتیک می شود. از عوارض

باشد. از سوی دیگر با استفاده از تترابنازین رسیدن به مقدار مصرف موثر سریع تر بوده و تیتراسیون مقدار مصرف نیز آسان تر است. تترابنازین مورد تأیید FDA قرار نگرفته است، با این وجود بیمار با داشتن نسخه پزشک می تواند این دارو را از سایر کشورها (مثل کانادا، انگلستان، استرالیا، دانمارک و نروژ) به ایالات متحده وارد کند.

مقدار مصرف آغازین برای رزپین ۰/۲۵ میلی گرم در روز است که روزانه ۰/۲۵ میلی گرم به آن افزوده می شود تا سرانجام به یک برنامه کارآمد زمان بندی شده ۴ مرتبه در روز رسید. مقادیر مصرف این دارو ممکن است تا ۶



کسکل، آ. جانسون، جاده کتی های نیورولس

جانبی هر دو دارو می‌توان پارکینسونیسم و Apathy را ذکر کرد. بعد از درمان دراز مدت با هر کدام از این دو دارو ممکن است افسردگی بروز کند. وجود زمینه افسردگی از موارد منع مصرف نسبی این داروها است.

α -متیل تیروزین (AMT) به مقدار ۴-۱ گرم در روز سبب مهار تیروزین هیدروکسیلاز، یعنی آنزیم کاتالیز کننده مرحله‌ای در سنتز دوپامین، می‌گردد. این ماده را می‌توان برای تسریع کنترل بدحرکتی دیررس به رژیم درمانی رزپین یا ترابنازین اضافه کرد. با این حال به دلیل افزایش بروز عوارض جانبی ناتوان کننده (افسردگی، هیپوتانسیون ارتوستاتیک، پارکینسونیسم) عملی بودن این رویکرد معلوم نیست. مصرف AMT با مقادیر بیش از ۲ گرم در روز سبب کریستالوری می‌شود. همچنین مشاهده گردیده که تخلیه کننده‌های دوپامینی داروهای موثری برای درمان دیستونی دیررس هستند. داروهای آنتی‌کولینرژیک نیز که در درمان بدحرکتی دیررس بی‌اثرند یا حتی سبب تشدید این بیماری می‌شوند، در بیماران مبتلا به دیستونی دیررس ممکن است سودمند باشند. در یک مطالعه گذشته‌نگر شامل بیماران مبتلا به دیستونی دیررس مقدار مصرف موثر تری هگزی فنیدیل (بنزهگزل) ۳۲-۱۰ میلی‌گرم در روز (متوسط) ۲۱/۳ میلی‌گرم در روز بود، حال آن‌که مقدار مصرف پروفناملین (اتوپروپازین) تقریباً ۱۰ برابر بیشتر است. عوارض جانبی همان‌هایی بودند که از ترکیبات آنتی‌کولینرژیک انتظار می‌رود (نارسایی شناختی، مشکلات گوارشی، تاری دید، احتباس ادرار، خشکی دهان) اما در بیماران مبتلا به شیزوفرنی هیچ تشدید در

نشانه‌های روانی مشاهده نشد.

تلاش برای حساسیت زدایی گیرنده‌های بسیار حساس دوپامینی با لودوپا برومکریپتین اکثراً بی‌اثر بوده و در برخی بیماران حرکات عملاً بدتر شده‌اند. هنگام آزمودن سودمندی Selegiline علیه تشکیل رادیکال‌های آزاد، این دارو احتمالاً به دلیل اثرات آنتی‌دوپامینرژیک خود باعث بدتر شدن بدحرکتی‌ها می‌گردد.

کلوزاپین داروی مناسبی برای آن گروه از بیماران مبتلا به بدحرکتی دیررس است که باید به مصرف داروهای ضد سایکوز ادامه دهند. این دارو همچنین برای ارزیابی تاثیر بر حرکات دیررس نیز مورد آزمون قرار گرفته است. در کارآزمایی‌های آزاد کنترل نشده، پاسخ بهتری با مقدار مصرف بیش از ۶۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت حداقل ۶ هفته، مشاهده شد. شواهدی نیز در دست است که نشان می‌دهد حرکات دیستونی بیشترین پاسخ را داشته‌اند. توضیح محتمل برای بیان این‌که چرا ضمن درمان با کلوزاپین امکان بهبود وجود دارد این است که کلوزاپین با انسداد گیرنده‌های D_2 حرکات را فرو می‌نشاند یا در عین حال که سایکوز با کلوزاپین کنترل می‌شود، بدحرکتی‌ها به خودی خود فروکش می‌کنند. اثرات آنتی‌کولینرژیک کلوزاپین شاید بهبود مشاهده شده در برخی بیماران مبتلا به بدتونوسی دیررس باشد.

۱-۱-ب- عوامل موثر بر سایر سیستم‌های انتقال عصبی

داروهایی که در زیر مورد بحث قرار می‌گیرند بر سیستم‌های انتقال عصبی غیر از سیستم دوپامینرژیک موثر هستند. این داروها در کنترل حرکات دیررس تأثیر کمتری دارند اما

در بیماران مبتلا به نشانه‌های کمتر ناتوان کننده، می‌توان پیش از استفاده از تخلیه‌کننده‌های دوپامینی، از آنها بهره گرفت.

در میان داروهایی که به نظر می‌رسد فعالیت گاباژژیک را تشدید می‌کنند باکلوفن و اسید والپروئیک (سدیم والپروات) درمان‌هایی با حداقل اثر بخشی برای بد حرکتی‌های دیررس بوده‌اند. بنزودیازپین‌ها آگونیست‌های غیر مستقیم گابا هستند. در دو کار آزمایی کوچک دوسوکور کنترل شده، کلونازپام به مقدار ۱-۱۰ میلی‌گرم در روز توانسته از حرکات دیررس بکاهد، اگرچه بروز تحمل و عدم اثرات سودمند می‌تواند بعد از حدود ۶ ماه ظاهر گردد. این امر با قطع کلونازپام به مدت یک تا دو هفته و به دنبال آن یک «تعطیلات دارویی» دو هفته‌ای قابل برگشت است. در مطالعه‌ای دیگر بیماران که بیشتر به حرکات دیستونیک مبتلا بودند، علیرغم بدترین نمرات در طبقه‌بندی بد حرکتی پیش از درمان، بهترین پاسخ را نشان دادند. در گروهی دیگر از بیماران مبتلا به دیستونی دیررس، ۲۰٪ از بیماران به درمان با یک بنزودیازپین (دیازپام، کلونازپام، لورازپام) پاسخ دادند.

از آنجا که پدیده وابستگی ممکن است ضمن درمان طولانی مدت با بنزودیازپین‌ها به وجود آید، ضمن درمان با بنزودیازپین‌ها باید بسیار مراقب بود. تقلیل فعالیت (Sedation) شایع‌ترین عارضه جانبی است که با مقادیر اولیه کم و افزایش تدریجی مقدار مصرف، به حداقل می‌رسد. برای جلوگیری از بروز نشانه‌های محرومیت از دارو باید از قطع ناگهانی بنزودیازپین‌ها اجتناب کرد.

با توجه به این فرض که درمان دراز مدت با DRBAها موجب تشکیل رادیکال‌های آزاد سمی می‌شود، توکوفرول (ویتامین E) که شکارچی رادیکال‌های آزاد است در چند کار آزمایی کوچک کنترل شده از نوع blinded مورد آزمون قرار گرفته است. مقدار مصرف به کار رفته ۱۶۰۰-۱۲۰۰ واحد در روز بود. بیمارانی که کمتر از پنج سال به بد حرکتی دیررس مبتلا بودند، پاسخ بهتری را نشان دادند. به عبارتی در صورت تداوم آسیب نای از رادیکال‌های آزاد پاسخ بیمار کمتر خواهد بود.

داروهای مسدود کننده کانال کلسیم در توانایی افزایش ترشح پرولاکتین که توسط گیرنده D₂ در هیپوفیز قدامی تنظیم می‌شود و گزارش گردیده که باعث پارکینسونیسم و سندروم‌های دیررس می‌شود، با DRBAها مشترک هستند. پس از گزارش‌هایی از بهبودی قابل ملاحظه در حرکات دیررس بیماران که از این داروها برای تخفیف ناراحتی‌های قلبی - عروقی استفاده می‌کردند، نیفدیپین، وراپامیل و دیلتیازم در کار آزمایی‌های کوچک کنترل نشده‌ای مورد بررسی قرار گرفتند. نیفدیپین (۹۰-۳۰ میلی‌گرم در روز) که برای مدت چهار هفته تجویز گردیده بود، تنها داروی سودمند در این میان بود. بیشترین میزان بهبودی در بیماران مشاهده شد که مقادیر بیشتری را برای دوره طولانی‌تر دریافت کرده بودند. عوارض جانبی قابل ملاحظه‌ای گزارش نگردید.

سم بوتولینوم رهاسازی استیل کولین را از پایانه‌های عصبی در محل اتصال عصب - عضله مختل ساخته و سبب ضعف عضلانی می‌شود. تزریق این سم در عضلاتی که به طور غیر عادی

منتقبض می‌گردند در کنترل موقتی حرکات دیستونی دیررس مفید است. از جمله سایر درمان‌های موثر در برخی بیماران می‌توان از پروپرانولول، کلونیدین، کولین، لسیتین، بوسپرون، تریپتوفان، سیپروهپتادین، لیتیم، داروهای اوبیوتیدی و استروژن‌ها نام برد.

۲-۱- سندروم ظهور ناگهانی عوارض محرومیت

سندروم ظهور ناگهانی عوارض محرومیت زیر گونه‌ای از بد حرکتی‌های دیررس است که در کودکان تحت درمان دراز مدت با DRBAها، پس از قطع ناگهانی این داروها رخ می‌دهد. این عارضه معمولاً طی دو هفته پس از قطع دارو اتفاق افتاده و در عرض ۱۲ هفته خود به خود برطرف می‌گردد. از سرگیری DRBAها باعث کنترل حرکات شده و می‌توان بعد از آن دارو را به تدریج قطع کرد.

۳-۱- بد حرکتی‌های ناشی از مصرف لوودوپا بد حرکتی ناشی از مصرف لوودوپا در بیماران مبتلا به پارکینسون که با لوودوپا درمان گردیده‌اند روی می‌دهد. این بد حرکتی‌ها بیشتر کره‌ای شکل هستند اما بد حرکتی‌های دیستونی و انقباض عضلانی هم ممکن است حادث شود. با این که در برخی بیماران این عوارض در آغاز درمان به ویژه در صورت مصرف مقادیر زیاد لوودوپا روی می‌دهد اما عوارض فوق معمولاً بعد از چندین سال مداوت ظاهر می‌گردند.

پاتوفیزیولوژی بد حرکتی‌های ناشی از لوودوپا هنوز مشخص نشده است. اگرچه تحریک مکرر (با لوودوپای اگزوزن) گیرنده‌های دوپامینی فوق حساس استریاتال و تحریک زیاد گیرنده D_1 از فرض‌های قطعی هستند.

گزارش‌های متعارض زیادی درباره این که آیا به تأخیر انداختن درمان با لوودوپا و نخست بهره‌گیری از سایر داروهای ضد پارکینسون با آغاز درمان با ترکیبی از یک آگونیست و لوودوپا، سبب تأخیر در بروز بد حرکتی‌ها خواهد شد یا خیر، وجود دارد. بنابراین گزینش درمان اولیه برای همه بیماران مبتلا به پارکینسون باید با توجه به وضعیت هر بیمار انجام گرفته و سن بیمار، میزان ناتوانی و سطح عملکرد لازم برای انجام فعالیت‌های روزانه را هم باید مد نظر قرار داد. بسیاری از متخصصین توصیه می‌کنند در بیماران با اختلال کارکردی که سن آنها کمتر از ۶۰ سال است در صورتی که رعشه نشانه بارز باشد، درمان با آمانتادین یا آنستی‌کولینرژیک‌ها و یا ترکیبی از یک آگونیست دوپامین و لوودوپا آغاز شود، در حالی که درمان بیماران با سن بیش از ۶۰ سال با لوودوپا آغاز گردد.

بد حرکتی‌های ناشی از لوودوپا را می‌توان با کاهش یا قطع کامل لوودوپا فرونشاند، اما این امر اغلب منتهی به افزایش غیرقابل تحمل پارکینسونیسم می‌شود. بیماران اغلب ترجیح می‌دهند بجای پارکینسونی بودن و ابتلا به کندی حرکت (Bradykinetic)، بد حرکت باشند. گاهی هم از بد حرکتی‌های خود حتی آن هنگام که کاملاً بارز است بی‌اطلاع‌اند. شایعترین بد حرکتی یعنی بد حرکتی از نوع Peak - Dose معمولاً ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از مصرف لوودوپا یعنی هنگامی که غلظت دارو در مغز به حداکثر می‌رسد، روی می‌دهد. تغییر مقدار مصرف با تجویز مقادیر کمتر در فواصل زمانی کوتاه‌تر از شدت بد حرکتی‌ها می‌کاهد. با این حال تک دز کمتر

ممکن است موجب عدم خلاصی کافی از نشانه‌های پارکینسون گردد. افزودن سایر داروهای ضدپارکینسون به ویژه آگونیست‌های دوپامین شاید از افزایش عوارض پارکینسون، بدون تشدید بدحرکتی، جلوگیری کند.

در بیماری پارکینسون تعادل بین دوپامین و استیل کولین در استریاتوم بر هم می‌خورد. با افزایش نسبی فعالیت استیل کولین ترکیبات آنتی‌کولینرژیک از قبیل هگزنیدیل و بنزاتروپین، نشانه‌های پارکینسون را در بیمارانی که باید از مصرف لوودوپا بکاهند، بهبود می‌بخشند. با این حال بدحرکتی‌های مشکل‌ساز با کاهش یا قطع داروی آنتی‌کولینرژیک ممکن است بهتر شود. درمان بدحرکتی‌ها با داروهای کولینرژیک ناموفق بوده است. داروهای گابائوژیک و DRBA نیز بی‌اثر بوده و سبب تشدید پارکینسونیسم شده‌اند.

اثرات کلوزاپین بر بدحرکتی‌های ناشی از لوودوپا، به دلیل تمایل نسبتاً بیشتر دارو برای گیرنده‌های D_1 نسبت به گیرنده‌های D_2 ، در یک مطالعه آزاد کنترل نشده بررسی گردید. بیماران در یادداشتهای شخصی خود نشانه‌های پارکینسون را ضمن مصرف کلوزاپین (۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز) ثبت کردند. بهبودی در دوره، ولی نه در شدت، بدحرکتی‌ها مشاهده شد. هیپوتانسیون ارتوستاتیک، آبریزش از دهان و رخوت شایعترین عوارض جانبی بودند. از آنجا که بدحرکتی‌ها ضمن فعالیت آشکارتر هستند، شاید کاهش بدحرکتی‌ها به دلیل کاهش فعالیت همراه با بروز رخوت باشد. صاحب‌نظران تقسیم دز روزانه را به ۳ تا ۴ نوبت و مصرف بیشترین دز به هنگام خواب شبانه جهت کاهش رخوت

توصیه می‌کنند. اگرچه تضعیف مغز استخوان در هیچکدام از بیماران روی نداد، به دلیل احتمال بروز این عارضه جانبی بالقوه مرگبار کلوزاپین را فقط باید در بدحرکتی‌های ناتوان‌کننده و پس از شکست استراتژی‌های پیش‌گفته به کار گرفت.

شکل دیگری از بدحرکتی که در بیماران مبتلا به پارکینسون پیشرفته مشاهده می‌شود بدحرکتی‌های «دوفازی» است که به نظر می‌رسد با کاهش و افزایش غلظت لوودوپا پدید می‌آید. توجیه احتمالی آن پدیده این است که غلظت‌های کم و زیاد لوودوپا باعث تحریک گیرنده‌های مختلف دوپامینی شده و منتهی به درجات متفاوتی از تحرک می‌گردد.

بدحرکتی‌های دوفازی می‌تواند کره‌ای شکل یا دیستونیک بوده و شدت زیادی داشته باشد. تلاش برای اصلاح این بدحرکتی‌ها با افزایش مقادیر مصرف لوودوپا سبب بروز بدحرکتی‌های Peak - Dose می‌شود. درمان معمولاً با کاهش مقدار مصرف لوودوپا و همزمان افزایش مقدار مصرف آگونیست دوپامینی راهبری می‌شود. گزارش گردیده است که تزریق زیرجلدی آپومورفین ۱٪ هنگام آغاز بدحرکتی ناشی از شروع مصرف دارو از دوره این عوارض و نه از شدت آنها، می‌کاهد بدون این که سبب تشدید بدحرکتی‌های Peak - Dose یا ناشی از اتمام مصرف دارو گردد. احتمالاً آپومورفین فعالیت دوپامینرژیک مرکزی را به سرعت به سطح لازم رسانده اما این فعالیت در حدی نیست که سبب بدحرکتی Peak - Dose گردد.

دیستونی پای دردناک (Painful leg dystonia) ممکن است آن هنگام که غلظت لوودوپا سرمی

احتمالاً کم است به صورت پدیده «Off» ظاهر شود. این امر اغلب قبل از مصرف اولین دز روزانه دارو، هنگامی که بیمار شروع به حرکت می‌کند، اتفاق می‌افتد. مصرف مقدار معینی از لوودوپا دیستونی را رفع می‌کند اما قطع کامل لوودوپا برای چند روز می‌تواند وقوع آن را منتفی سازد (هرچند بطور مشخص سبب تشدید پارکینسونیسم خواهد شد) و این ادعایی است برخلاف آن که فقط سطوح اندک دوپامین عامل دیستونی است. استراتژی‌های درمانی بالقوه سودمند عبارتند از: نگهداری دزی از لوودوپا در کنار بستر، حل کردن دز لوودوپا در آب برای آغاز اثر سریعتر، کمی تامل (حدود ۱۵ دقیقه) پیش از برخاستن از بستر، مصرف دزی از لوودوپا در خلال شب، استفاده از فرآورده‌های آهسته رهش قبل از خواب تا غلظت بیشتری از لوودوپا در صبح باقی باشد و یا مصرف دزهای شبانه از آگونیس‌ها.

لیتیوم و ساکلوفن نیز گه‌گاه مفید واقع می‌شوند.

۲- بدحرکتی‌های غیروابسته به دارو

جهت درمان بدحرکتی‌های غیروابسته به دارو، برطرف کردن علت زمینه ساز کفایت می‌کند. هرچند اگر این قبیل بدحرکتی‌ها ناتوان کننده یا آزاردهنده باشند ممکن است لازم باشد در آغاز از درمان‌های علامتی بهره جست. از جمله اختلالات غیروابسته به دارو که نیازمند توجه ویژه هستند می‌توان موارد زیر را نام برد:

۱- ۲- بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون شایعترین شکل توارثی کره است. توارث از نوع اتوزومی غالب با نفوذ ژنی ۱۰۰٪ می‌باشد. نشانه‌های بیماری معمولاً

در آغاز بزرگسالی شروع می‌شوند، هر چند ممکن است این نشانه‌ها پیش از ۲۰ سالگی هم مشاهده گردند (که با نشانه‌های بی‌حرکتی - سفیدی بجای کره مشخص می‌شود) یا در سالهای بعد زندگی با گسترش آرامتر علایم، ظاهر گردد. بیماران به فراموشی پیشرونده و برخی اختلالات روانی از جمله افسردگی، شیدایی، رفتار ضد اجتماعی یا شیزوفرنی مبتلا می‌شوند. سعی در درمان فراموشی با آهسته کردن روند پیشرفت بیماری تا به امروز نافرجام بوده و بیشتر درمان‌های دارو شناختی به اختلال حرکتی معطوف گردیده است.

اگر چه تاکنون مشخص نشده که پرفعالیتی سیستم دوپامینرژیک در این بیماری نقش دارد، دارو‌هایی که انتقال دوپامینرژیک را کاهش می‌دهند (DRBA ها و تخلیه‌کننده‌های دوپامین) در تخفیف کره در بیماری هانتینگتون اثرات بسیار سودمندی داشته‌اند. با این حال نباید اقدام به درمان کرد مگر اینکه حرکات کره‌ای شکل اختلال کارکردی ناتوان کننده‌ای به همراه داشته باشد زیرا دارو درمانی تنها تا حدودی قرین توفیق بوده و شاید بیمار را در معرض بروز عوارض جانبی (اختلالات حرکتی دیررس، پارکینسونیسم، افسردگی) قرار دهد. در مقایسه با مقادیر مصرف در اختلالات روانی، این بیماران به مقادیر کمتری از DRBAها نیاز دارند.

۲- ۲- کره سیدنهام

کره سیدنهام در کودکان، معمولاً بعد از عفونت احتمالی استرپتوکوکی گروه A، روی می‌دهد. این بیماری از هنگام کشف آنتی‌بیوتیک‌ها دیگر چندان شایع نیست.

درمان‌های پیشنهادی عبارتند از: کورتیکواستروئیدها، باربیتورات‌ها و استراحت در اتاق تاریک. با این حال هیچ یک از درمان‌های فوق همیشه بر دوره بیماری موثر نیستند و معمولاً کره بعد از چند ماه به خودی خود برطرف می‌شود. مصرف DRBAها به ندرت و فقط برای کنترل حرکات شدید لازم است و به منظور جلوگیری از بروز سندروم ظهور ناگهانی عوارض محرومیت، نباید مصرف آنها را بطور ناگهانی قطع کرد.

در دو مطالعه آزاد کنترل نشده فرونشانی سریع و کامل کره در کودکان با مصرف اسید والپروئیک ۲۰-۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز برای مدت ۸-۱ هفته، گزارش شد. عود بیماری بعد از قطع دارو بسیار نادر بود. از آنجا که بیشتر بیماران در آغاز کره تحت درمان قرار گرفتند معلوم نیست که آیا کره خود به خود برطرف شده یا خیر. رخوت، که از عوامل کاهش‌دهنده کره است، مشاهده نشد.

۳-۲- رقص یک طرفه (Hemiballism)

رقص یک طرفه یا همی‌بالیسم شکل اغراق آمیزی از بدحرکتی کره‌ای شکل است که در آن اختلالات در اندام نزدیکتر به سر بوده و شدت بیشتری دارند. با برطرف شدن حرکات همی‌بالیسمی بیمار ممکن است حرکات کره‌ای شکل خفیف‌تری را نشان دهد. معمولترین سبب شناسی همی‌بالیسم آسیب هسته زیرتالاموسی می‌باشد. هر چند آسیب استریاتوم، مغز میانی، تالاموس یا کورتکس هم ممکن است سبب این حرکات شود. از آنجا که همی‌بالیسم اکثر اوقات به دلیل درگیری عروقی رخ می‌دهد، از این رو تومورها، خون‌ریزی‌ها و آبسه‌ها

نیز می‌توانند از عوامل بروز این اختلال باشند.

به دلیل ماهیت شدید و ناگهانی حرکات، جهت اجتناب از هرگونه آسیب بیمار را باید در مرحله حاد درمان کرد. این موضوع شامل تمهیدات محافظتی نظیر استراحت در بستر به منظور پیشگیری از زمین خوردن و پوشاندن میله‌ها و انتهای تختخواب با بالشتی نرم جهت اجتناب از خراشیدگی می‌باشد. باید از داروهای ضد سایکوزیا تخلیه‌کننده‌های دوپامین که به سرعت اثر می‌کنند و قابل تیتراسیون سریع هستند استفاده کرد. اکثراً پرفنازین ۲۲-۶ میلی‌گرم در روز، هالوپریدول ۱۵-۲ میلی‌گرم در روز یا تتراپنازین ۲۵-۲۰ میلی‌گرم در روز تجویز و تا هنگام کنترل حرکات، روزانه بر مقدار مصرف افزوده می‌شود. این اقدامات بهتر است در شرایط بیمارستانی انجام گیرد تا بتوان فشارخون بیمار را کنترل کرد.

از رزپین (۶ میلی‌گرم در روز) نیز ممکن است استفاده شود اما تیتراسیون دارو تا رسیدن به دز کافی برای کنترل نشانه‌های حاد، بسیار کند است، همچنین تمایل رزپین به القای هیپوتانسیون به ویژه در سالمندان مسئله ساز می‌باشد. با این حال از آنجا که بیماران سالمند بیشتر در معرض خطر ابتلا به بدحرکتی‌های دیررس ناشی از DRBAها هستند. از این رو رزپین درمان درازمدت مفیدی بوده و پس از این که سایر داروها حرکات را به صورت حاد فرو نشانند می‌توان آن را به آرامی به درمان افزود.

بعد از تقریباً یک ماه، برای تعیین وقوع

بهبود خود به خود یا کاهش شدت حرکات باید دارو را قطع کرد.

جدول ۱ - علل بدحرکتی‌های کره‌ای شکل

توارثی

Huntington's disease
Neuroacanthocytosis
Paroxysmal kinesigenic
Choreoathetosis
Paroxysmal dystonic choreoathetosis
Benign familial chorea
Wilson's disease
Acute intermittent porphyria
Olivopontocerebellar atrophy
Lesch - Nyhan syndrome
Ataxia telangiectasia
Cerebral lipidoses
Glutaric acidemia
Hallervorden Spatz disease

سیستمیک

Polycythemia rubra vera
Autoimmune disease
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Periarteritis nodosa
Multiple sclerosis

سموم

Alcohol
Carbon monoxide
Manganese
Mercury
Toluene

۳- نتیجه‌گیری

درمان موفقیت آمیز بدحرکتی‌ها به سبب‌شناسی آنها بستگی دارد. بسیاری از اشکال بدحرکتی که حاصل شرایط سیستمیک یا متابولیک هستند با برطرف شدن علت زمینه‌ساز درمان می‌شوند. بدحرکتی‌های ناشی از دارو (سندروم‌های دیررس) به واسطه مصرف DRABها، به سختی قابل درمان هستند. بنابراین پیشگیری، فقط با استفاده معقول از DRBAها، حایز اهمیت است. موارد خفیفتر بدحرکتی‌های دیررس را می‌توان با توکوفرول، نیفدپین یا کلونازپام درمان کرد، حال آن‌که در موارد شدیدتر ممکن است به مصرف تخلیه‌کننده‌های دوپامین (رزپین، تترابنازین) نیاز باشد. تنظیم رژیم دارویی ضدپارکینسون برای درمان بدحرکتی‌های ناشی از لوودوپا ضروری است. بدحرکتی‌های بیماری هانتینگتون فقط باید هنگامی درمان شوند (با DRBAها) که ناتوان‌کننده باشند چرا که حرکات را نمی‌توان براحتی به حد کافی کنترل کرد. در کره سیدنهام بندرت نیاز به درمان وجود دارد زیرا این بدحرکتی‌ها معمولاً بعد از چند ماه بخودی خود برطرف می‌شوند. با این حال در مورد همی‌بالیسم باید بیمار را در فاز حاد بیماری درمان کرد زیرا ممکن است بیمار به دلیل شدید و ناگهانی بودن بدحرکتی به خود آسیب بزند، اغلب از DRBAها و رزپین استفاده می‌شود.

Phenytoin, Phenobarbital,
Carbamazepine, Ethosuxamide
Antiparkinsonian Agents:
Levodopa, Anticholinergics, Dopamine agonists,
Amantadine
Dopamine receptor antagonists
Antipsychotic neuroleptics,
Calcium channel blockers (flunarizine,
cinnarizine), Prochlorperazine,
Metoclopramide, Sulpride, Amoxapine,
Clebopride
Stroids
Anabolic stroids, Oral contraceptives Stimulants
Amphetamines, Methylphenidate,
Pemoline, Cocaine, Xanthines
Miscellaneous:
Methyldopa, Antihistamines,
Antimalarias, Cimetidine, Digoxin,
Isoniazid, Lithium, Trazodone,
Tricyclic antidepressants

متفرقه

Dyskinesias of aging

زیر نویس:

* Dopamine Receptor Blocking Agents.

منبع:

Shale H.Tanner C. Pharmacological options for the management of dyskinesias. Drugs. 1996; 52(6): 849 - 860.

متابولیک / آندوکراین

Renal failure
Acquired hepatocerebral - degeneration
Kernicterus
Pellagra
Ben - ben
Chorea gravidarum
Thyrotoxicosis
Hypo/hyponatraemia
Hypo/hyperglycaemia
Hypocalcaemia
Hypomagnesaemia
Hypoparathyroidism

ساختمانی

Brain tumor

عفونی

Sydenham's chorea
Subacute bacterial endocarditis
Viral encephalitis
Brain abscess

عروقی

Basal ganglia infarct
Basal ganglia hemorrhage
Subdural hematoma
Epidural hematoma
Migraine

داروها

Anticonvulsants