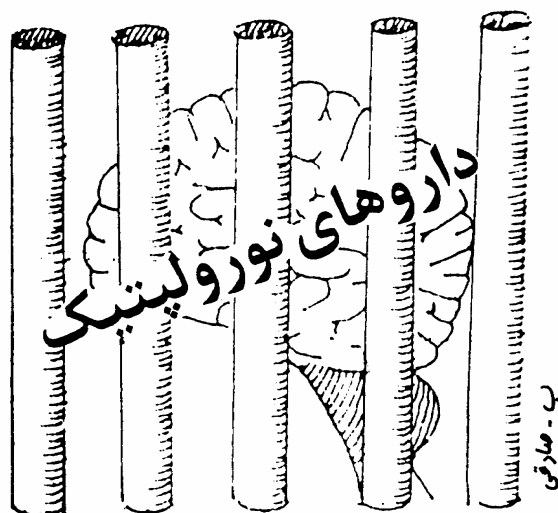


دکتر فرشاد روشن ضمیر
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



مقدمه:

سایکوز یا جنون شکل‌های مختلفی دارد که یکی از مهمترین انواع آن اسکیزوفرنی است. این اختلال یک درصد جمعیت را مبتلا می‌سازد و به تخمین مدیر بهداشت روانی WHO نزدیک به ۵۳ میلیون نفر در دنیا به این عارضه مبتلا هستند. هزینه درمان و مراقبت از این بیماران بسیار بالا و سنگین است. در سالهای اخیر علاوه بر داروهای کلاسیک نورولپتیک، عرضه چند داروی جدید امیدهایی را در زمینه کنترل این قبیل بیماران برانگیخته است.

● برای اولین بار در دهه پنجاه با معرفی دو داروی رزپین و کلرپرومازین مبحث داروهای ضدجنون گشوده شد.

بررسی‌های ژنتیکی بتواند در آینده به شناسایی زود هنگام افراد مستعد بیانجامد (۶). از خصوصیات بالینی مبتلایان عوامل زیر قابل ذکر است:

- توهم (که اغلب به صورت خودبزرگ بینی تظاهر پیدا میکند)، هذیان، اختلال در قضاوت و اختلال در تفکر که معمولاً منجر به نتیجه‌گیریهای غیرمنطقی میشود.

در بررسی‌های اپیدمیولوژیکی سه عامل خطر برای بروز اسکیزوفرنی ذکر میشود: خصوصیات ژنتیکی، دشواریهای حین بارداری یا زایمان و نیز تولد در زمستان.

● دیسکنزی یک عارضه خارج هرمی است که معمولاً بصورت دیررس گسترش می‌یابد.

برای فرزندان والدین مبتلا بیش از سایرین احتمال وقوع اسکیزوفرنی وجود دارد که تا حد ۴۰ درصد بالا میرود. در دوقلوهای دو تخمکی شانس ابتلا ۱۰ درصد است در حالیکه در دوقلوهای تک تخمکی به حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد میرسد، از سوی دیگر خانمهای بارداری که در ماههای ششم و هفتم بارداری به آنفلوآنزا مبتلا میشوند (یعنی در مقطعی که قشر مغز جنین در حال شکل‌گیری و تکامل است) یا در مادران بارداری که در سه ماهه اول بارداری با کرسنگی و سوءتغذیه روبرو باشند، خطر اسکیزوفرنی شدن طفل افزایش پیدا میکند از نظر سبب‌شناسی عامل مساعد کننده بیماری

● امروزه بیش از ۲۰ داروی مختلف نورولپتیک برای مصرف بیماران در دسترس قرار دارد که این داروها در چندین گروه از نظر ساختمان شیمیایی قرار می‌گیرند.

«داروهای نورولپتیک»

داروهای نورولپتیک یا آنتی‌سایکوتیک را برای کنترل انواع سایکوز مورد استفاده قرار می‌دهند. مهمترین انواع سایکوز به شرح زیر دسته‌بندی میگردد (۸):

- * Schizophrenia
- * Affective disorders
- * Organic psychos

از میان اختلالات فوق، اسکیزوفرنی شدیدترین اختلال روانی است که کثرت وقوع آنرا حدود یک درصد برآورد کرده‌اند. در آمریکا یک چهارم تختهای بیمارستانی بوسیله بیماران اسکیزوفرن اشغال میشود و هزینه‌های بسیاری را بصورت مستقیم و غیرمستقیم بر بودجه درمانی آن کشور تحمیل مینماید (سالانه حدود ۲۰ تا ۳۰ بلیون دلار) (۷). مبتلایان به اسکیزوفرنی دچار روان از هم گسیخته شده، میان فکر، عاطفه و رفتار آنان گسستگی بروز میکند. به نوشته کاپلان بیماری معمولاً قبل از ۲۵ سالگی شروع شده و تمام عمر دوام پیدا میکند (۱). برای بروز اسکیزوفرنی داشتن یک زمینه ژنتیکی مساعد مورد تأیید قرار گرفته تا جائیکه ممکن است

در دشواریهای هنگام تولد و تقلیل عرضه اکسیژن به نواحی در حال توسعه و رشد مغز قابل ذکر است.

وضعیت‌های غیرطبیعی ساختمانی که در نواحی هیپوکامپ مغز بیماران اسکیزوفرن مشاهده میشود مؤید این مسئله است زیرا این نواحی به هیپوکسی بسیار حساس میباشند، توضیح بدیل (آلترناتیو) آنست که ژن یا ژنهایی مسئول بر وز تغییراتی در توسعه امبریو بوده جنین را نسبت به بروز دشواریهای (کمپلیکاسیونهای) زایمانی مستعد میسازند. تفسیر عامل خطر سوم یعنی تولد در زمستان خیلی دشوار است. در میان متولدین زمستان احتمال ابتلا به اسکیزوفرنی هشت درصد نسبت به متولدین سایر فصول بالاتر بوده است، مکانیسم این اثر دانسته نیست (۱).

● پارکینسونیسم از جمله آثار اکستراپیرامیدال است که با داروهای آنتی سایکوتیک قدرتمند و به گونه‌ای وابسته به دوز معمولاً در اولین روزها یا هفته‌های آغاز درمان بروز می‌کند.

فرضیه دوپامینی

با توجه به این که تمامی داروهای کلاسیک ضد جنون مسدود گیرنده دوپامینی (D₂) میباشند و نیز اثرات آنتی‌سایکوتیکی این

داروها متناسب با قدرت انسداد گیرنده بیش گفته است، بنظر میرسد که سیستم دوپامینرژیک مغز در اسکیزوفرنی دخالت داشته باشد (۷). افزایش تعداد گیرنده‌های دوپامینی در بافتهای مغزی متوفیانی که به اسکیزوفرنی مبتلا بوده‌اند، اثبات شده و دلیل دیگری بر دخالت سیستم دوپامینی در این زمینه است (۱). باور بر این است که انسداد گیرنده‌های D₂ در سیستم دوپامینی نیگرواستریاتال توسط داروهای نورولپتیک منجر به بروز عوارض خارج هرمی (اکستراپیرامیدال) میگردد در حالیکه انسداد گیرنده‌های D₂ در مزولیمبیک ارتباط نزدیکی با آثار آنتی‌سایکوتیکی آن دارد. محدودیتی که در مورد مدل «انسداد گیرنده» وجود دارد تفاوت زمانی میان انسداد گیرنده (ظرف چند ساعت) و ظهور اثر درمانی (بعد از هفته‌ها) آن است (۷). البته کشف گیرنده‌های دیگری برای دوپامین (D₃, D₄, D₅) و ارتقاء دانش ما در مورد هم پوشانی (تداخل) میان سیستم‌های دوپامینرژیک مزولیمبیک و مزوکورتیکال موجب تجدید نظر در فرضیه دوپامینی گردیده است. در فرضیه بازنگری شده حدس زده می‌شود که فعالیت کاهش یافته دوپامینی در سیستم مزوکورتیکال منجر به بروز سیمپتومهای منفی و افزایش فعالیت سیستم دوپامینی در سیستم مزولیمبیک منجر به ظهور سیمپتومهای سایکوتیک میگردد علاوه بر اینها تغییرات سیستمهای انتقال عصبی و نوروپیتایدها در بیماران اسکیزوفرن گزارش گردیده است. توجهاتی که اخیراً به سیستم

سروتونینرژیک جلب شده ناشی از کارآئی متفاوت داروی کلونازپین است، ضمن آنکه نقشی احتمالی برای سیستم گلوتاماترژیک و اسیدهای آمینه تحریکی نیز در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی قائل شده‌اند (۱).

دارو درمانی

برای اولین بار در دهه پنجاه با معرفی دو داروی رزپرین و کلرپرومازین مبحث داروهای ضدجنون گشوده شد. کلرپرومازین را ابتدا به عنوان یک داروی سداتیو پیش بیهوشی تهیه کرده بودند اما بزودی متخصصین اعصاب و روان متوجه شدند که این دارو موجب افزایش کارآئی باربیتوراتها در آرام نمودن بیماران مانیاک و سایکوتیک میشود (۹).

مطالعات Carlsson و همکارانش منجر به این نتیجه شد که اثر داروهای آنتی‌سایکوتیک ناشی از انسداد گیرنده‌های دوپامینی بعد

سیناپسی است و آنها تصور نمودند که این عمل آغازگر سلسله وقایعی میشود که منجر به بروز آثار درمانی سریع و ماندگار میگردد. امروزه از داروهای زیادی برای درمان و کنترل بیماران سایکوتیک استفاده میشود که تنها تفاوتشان مقدار داروی مصرفی و شدت و ضعف عوارض جانبی آنها است. ذکر این نکته نیز ضروری است که داروهای آنتی‌سایکوتیک درمان کننده نبوده «سیمپتومهای منفی» اسکیزوفرنی نیز به داروهای کلاسیک پاسخ نمی‌دهند از همه اینها گذشته درصدی از بیماران نسبت به درمانهای رایج مقاوم بوده یا پاسخ آنها به درمان ناقص است (۱).

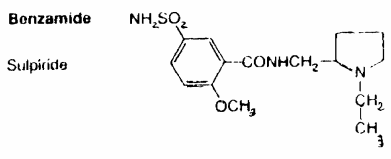
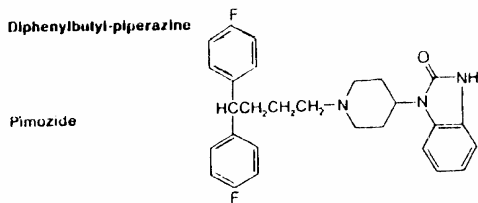
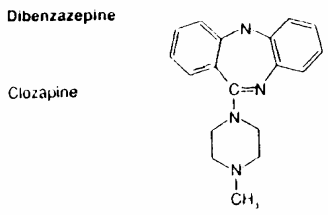
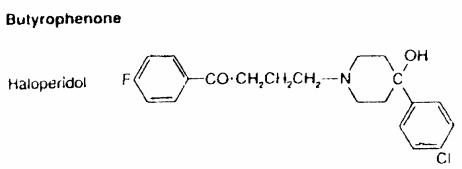
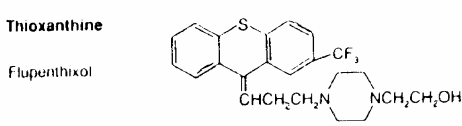
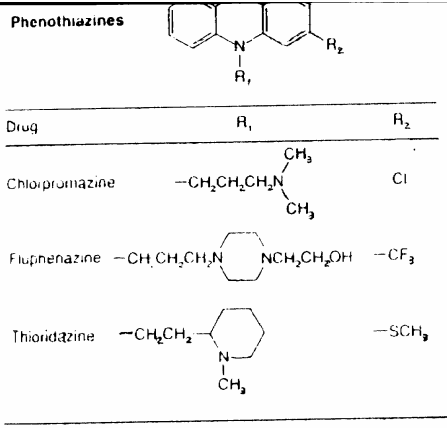
دسته‌بندی داروهای نورولپتیک

امروزه بیش از ۲۰ داروی مختلف نورولپتیک برای مصرف بیماران در دسترس قرار دارد که این داروها در چندین گروه از نظر

جدول (۱): مقایسه دوز داروهای نورولپتیک و قدرت آنها

| Drug | Acute Dosage (mg/day) | Maintenance Dosage (mg/day) | Potency |
|-----------------|-----------------------|-----------------------------|---------|
| Haloperidol | 10-60 | 3-20 | 2 |
| Fluphenazine | 10-60 | 3-20 | 2 |
| Thiothixene | 20-80 | 5-30 | 4 |
| Trifluoperazine | 20-80 | 5-30 | 5 |
| Loxapine | 40-160 | 20-80 | 9 |
| Molindone | 50-200 | 20-100 | 12 |
| Thioridazine | 400-800 | 100-300 | 100 |
| Chlorpromazine | 400-1000 | 100-300 | 100 |

Chlorpromazine, 100 mg, has equal antipsychotic activity to haloperidol, 2 mg.



ساختمان شیمیایی قرار میگیرند (شکل ۱). از فنوتیازین‌ها، مشتقات بوتیروفنون و تیوگزانتین‌ها بعنوان داروهای کلاسیک یا «تیپیکال» نام برده میشود. مهمترین داروهای فنوتیازینی عبارتند از: کلرپرومازین، تری فلوپرازین، فلوفنازین، پرفنازین و تیوریدازین. از مشتقات عمده بوتیروفنونها: هالوپریدول و دراپریدول و از ترکیبات تیوگزانتین، Thiothixene قابل ذکر میباشد. در گروه کم شمارتر داروهای «آتیپیکال» داروهای مانند سولپیراید (Sulpiride)، پیموزاید (Pimozide)، کلوزاپین (Clozapine) و لوکسپین (Loxapine) قرار دارند، (در جدول شماره ۱، مقادیر مصرف و پوتنسی بعضی از این داروها با هم مقایسه شده است).

بنظر میرسد که داروهای گروه اخیر ممکن است علاوه بر انسداد گیرنده D₂، توان انسداد گیرنده D₁ پیش سیناپسی را نیز داشته باشند. در جدول شماره (۲) آثار داروهای مختلف نورولپتیک بر روی گیرنده‌های مختلف و نیز آثار دیگر و عوارض جانبی آنها با یکدیگر مقایسه گردیده است (۸).

سایر آثار داروهای نورولپتیک: عوارض جانبی داروهای نورولپتیک با قدرت ضدسایکوزی آنها ارتباط دارد. داروهای قوی‌تر (آنهايي که تمایل بالاتری

شکل (۱): ساختمان داروهای نورولپتیک

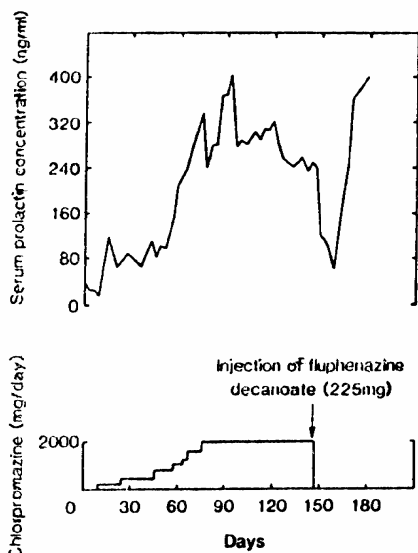
جدول (۲): داروهای مختلف آنتی سایکوتیک

سایر آثار و نیز عوارض جانبی داروها

| Chemical type | Examples | اثر داروهای نورولپتیک بر گیرنده‌های مختلف | | | | | | | | | | Notes | |
|---|--------------------------|---|----------------|------|----------------|------|------|-------------|-----|----|------|-------|---|
| | | D ₁ | D ₂ | α-Ad | H ₁ | Musc | 5-HT | Anti-emetic | Sed | EP | Hypo | | Other |
| Typical neuroleptics | | | | | | | | | | | | | |
| Phenothiazine aliphatic piperazine piperidine | Chlorpromazine | ++ | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | + | Hypothermia, obst. jaundice (esp. chlorpromazine), hypothermia, dry mouth, blurred vision, urinary retention, hypersensitivity, incr. prolactin, causing gynaecomastia etc. |
| | Fluphenazine | + | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | + | |
| | Trifluoperazine | + | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | + | |
| | Thioridazine | + | ++ | +++ | - | ++ | ++ | - | ++ | ++ | ++ | + | |
| Butyrophenone | Haloperidol | + | +++ | ± | + | ± | + | + | - | ++ | + | + | Droperidol is short-acting, used in anaesthesia |
| | Droperidol | + | +++ | ± | + | ± | + | + | - | ++ | + | + | |
| Thioxanthines | Flupenthixol | ++ | +++ | ++ | - | - | ++ | + | + | ++ | + | + | Available as depot preparations |
| | Clopenenthixol | + | +++ | ++ | - | - | ++ | + | + | ++ | + | + | |
| Atypical neuroleptics | | | | | | | | | | | | | |
| Benzamide | Sulpiride | - | +++ | - | - | - | - | + | + | + | - | - | Poorly absorbed Long-acting |
| | Diphenylbutyl-piperazine | - | +++ | - | - | - | - | + | + | + | - | - | |
| Dibenzo-diazepine | Clozapine | + | ++ | +++ | ++ | ++ | +++ | - | ++ | ± | + | + | Effective in some 'neuroleptic-resistant' patients Regular blood-counts needed No effect on prolactin |
| | | | | | | | | | | | | | |

*D = dopamine receptors; α-Ad = α-adrenoceptors; H₁ = histamine receptors; Musc = mACh receptors
†Sed = sedation; EP = extrapyramidal motor disturbances; Hypo = hypotension

توصیه شده است. تزریق داروهای مثل دیفن‌هیدرامین، بنزآتروپین و دیازپام میتواند درمان کننده عارضه باشد مشروط بر آنکه با تجویز انواع خوراکی همان داروها ادامه پیدا نماید.



شکل ۲ - اثر داروهای نورولپتیک بر روی ترشح پرولاکتین در بیماران اسکیزوفرن

آکاتیزیا:

یک عارضه وابسته به دوز است که بصورت بیقراری حرکتی دیده میشود و گاهی این تحرک بیش از حد به حساب ناکافی بودن دوز داروهای نورولپتیک گذاشته میشود ولی با تجویز داری نورولپتیک بیشتر، وضعیت وخیم‌تر خواهد شد. برای رفع این اختلال کاستن از دوز داروهای نورولپتیک، تعویض داری مصرفی با داروهای که پوتنس

برای گیرنده‌های D₂ بعد سیناپسی دارند) معمولاً موجب بروز آثار اکستراپیرامیدال مثل دیستونی و آکاتازی میشوند، در حالیکه عوامل کمتر قدرتمند، تمایل به ایجاد عوارض آنتی کولینرژیک، آلفابلاکری و خواب آلودگی دارند(۹). علاوه بر این بسیاری از داروهای نورولپتیک دارای توان ضداستفراغی نیز هستند که این خاصیت با انسداد گیرنده‌های دوپامینی در منطقه گیرنده‌های شیمیایی استفراغ (CTZ) در بصل‌النخاع ارتباط دارد. شایان ذکر است که بیماری مسافرت به داروهای ضد دوپامین پاسخ نداده، داروهای آنتی‌هیستامین یا آنتی‌موسکارینی را در آن مورد تجویز می‌کنند.

بر اثر انسداد گیرنده‌های دوپامینی توسط داروهای نورولپتیک غلظت سرومی پرولاکتین بیماران بالا رفته (شکل - ۲) موجب بزرگی پستان (ژینکوماستی) و ترشح شیر (گالاکتوره) در آنها میگردد. کاهش ترشح هورمون رشد و افزایش ترشح آلدوسترون از آثار کم اهمیت‌تر داروهای نورولپتیک به شمار می‌آیند.

آثار اکستراپیرامیدال

واکنش حاد دیستونی: شامل انقباض غیرارادی عضلات اسکلتی بخصوص در سر و گردن است (قفل شدن آرواره، دیستونی زبان، اسپاسم گردن ...) مردان جوان نسبت به وقوع این عارضه مستعدتر هستند برای پیشگیری، استفاده همزمان از داروهای آنتی‌کولینرژیک همراه با آغاز تجویز نورولپتیک‌های قدرتمند

کمتری دارند و نیز افزودن داروهائی مثل پروپرانولول یا لورازپام و یا یک داروی آنتی‌کولینرژیک به رژیم درمانی، در دستور کار قرار می‌گیرد.

دیسکینزی تأخیری:

دیسکینزی یک عارضه خارج هرمی است که معمولاً بصورت دیررس گسترش می‌یابد. از خصوصیات شایع آن: حرکات غیرارادی و غیرمعمول لبها، زبان، فک، چهره و گردن قابل ذکر است. این اختلال با کاهش میزان یا قطع مصرف داروهای نورولپتیک موقتاً بدتر شده و با افزایش دوز داروها بهبودی حاصل مینماید. تجویز آنتی‌کولینرژیکها نیز موجب بدتر شدن مشکل میگردد. این عارضه در خانمها و بخصوص در سنین بالای ۵۰ شایعتر است. در رأس تدابیر کنترل کننده، پیشگیری قرار دارد: مصرف نورولپتیک تنها هنگامی صورت گیرد که انواع دیگر داروها به خوبی از عهده کنترل بیماری برنیامده باشند، بکارگیری حداقل دوز مؤثر داروهای نورولپتیک برای کوتاهترین دوره ممکن. با در نظر گرفتن بیمار و به محض ظهور عوارض ذکر شده باید نسبت به کاهش یا قطع مصرف داروهای نورولپتیک اقدام نمود البته این عمل ممکن است موجب بدتر شدن عارضه اخیر شود اما این امر معمولاً حالتی گذرا دارد. شواهدی در دست است که حکایت از مفید بودن تجویز ویتامین E در مبتلایان به دیسکینزی دیررس مینماید، کلوزاپین نیز بدیل مناسبی را برای نورولپتیکهای مسئله‌آفرین مطرح میسازد (۹) که این امر مربوط به اثر

انتخابی کلوزاپین و نیز سولپیراید بر مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک ضمن چشم‌پوشی از اثر آن در مسیر نیکرواستریاتال و یا اثر آنتی‌کولینرژیک چشمگیر این دو دارو است (۸).

پارکینسونیسم:

که همانند آثار اکستراپیرامیدال است نیز با داروهای آنتی‌سایکوتیک قدرتمند و به گونه‌ای وابسته به دوز معمولاً در اولین روزها یا هفته‌های آغاز درمان بروز میکند این عارضه سندرمی است با خصوصیات زیر: سختی عضلانی (ریجیدیتی)، کندی حرکات (برادی کینزی) و رعشه (تره‌مور). آهسته شدن حرکات شخص میتواند بصورت نبود حرکات چهره و ظاهر ماسک مانند آن بشود. خطر بروز پارکینسونیسم ضمن آنکه در خانمهای سالمند شایعتر است اما در کودکانی که داروهای قدرتمند آنتی‌سایکوتیک دریافت می‌کنند نیز دیده شده است.

اقدامات درمانی برای رفع این عارضه عبارت است از:

- الف: کاهش دوز داروهای آنتی‌سایکوتیک
- ب: جابجائی داروهای مصرفی با داروهای که کمتر قدرتمند هستند.
- ج: تجویز یک داروی آنتی‌کولینرژیک
- د: درمان با یک داروی آگونیست گیرنده دوپامین مثل آمانتادین

نشانه‌گان بدخیم نورولپتیک* (NMS): جدی‌ترین عارضه داروهای نورولپتیک است

که با داروهای نورولپتیک قوی دیده میشود. مکانیسم این عارضه دانسته نیست اما بنظر میرسد که با انسداد انتقال عصبی دوپامینرژیک در بازال گانگلیا و هیپوتالاموس مرتبط باشد چرا که قطع مصرف اگونستهای دوپامینی یا تجویز آنتاگونستهای دوپامینی میتواند موجب تشدید این عارضه شود. این سندرم با نوسان سطح هوشیاری، اختلال سیستم خودمختار (تب، افزایش ضربانات قلب، بی‌ثباتی فشار خون، تعریق) و سختی عضلانی همراه است. یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از لکوسیتوز، بالارفتن CPK و مایوگلوبینمی.

درمان NMS شامل قطع فوری مصرف داروهای نورولپتیک همراه با بکارگیری اقدامات حمایتی، منجمله هیدراته کردن و خنک نمودن بیمار خواهد بود. بروموکرپتین و دانترون برای درمان این سندرم بکار میروند. میزان مرگ و میر این عارضه را ۱۰ تا ۲۵ درصد گزارش کرده‌اند (۹).

سایر آثار:

با توجه به جدول شماره (۲) ملاحظه میشود که فنوتیازینها و تا حدودی سایر داروهای نورولپتیک توان انسداد گیرنده‌های موسکارینی، هیستامینی (H₁)، آلفا آدرنرژیک و سروتونینی را دارند. پیامد انسداد گیرنده‌های موسکارینی:

تاری دید، افزایش فشار داخل چشم، خشکی دهان و چشم و نیز یبوست و احتباس ادرار خواهد بود، از سوی دیگر همین آثار

ضدموسکارینی در تخفیف عوارض اکستراپیرامیدال سودمند خواهند بود. محتمل است که فقدان نسبی عوارض اکستراپیرامیدال کلوزاپین و تیوریدازین ناشی از توان آنتی‌کولینرژیک بالای آنها باشد. هیپوتانسیون وضعیتی به انسداد گیرنده آلفا و بروز آثار سداتیو و ضداستفراغی به خاصیت ضدهیستامینی این دارو مرتبط است (۸).

داروهای آتیپیکال:

علیرغم فوائد زیاد داروهای نورولپتیک در کنترل اسکیزوفرنی، اشکالاتی نیز بر آنها وارد است مثل اینکه: همیشه مؤثر نیستند، برای سیمپتومهای مثبت سایکوپاتولوژیکی ممکن است مفیدتر باشند تا سیمپتومهای منفی، و بالاخره عوارض عدیده آنها در مواردی قابل چشم‌پوشی نیست. از داروهای تازه‌ای که با ادعای برتری نسبت به داروهای قدیمی‌تر اجازه مصرف بالینی یافته‌اند، کلوزاپین (Clozapine)، ریسپریدون (Risperidone) و رموکسی پراید (Remoxypride) قابل ذکر میباشند.

کلوزاپین (Clozapine):

این دارو ابتدا در دهه ۶۰ ساخته شده، و بعد از آزمایشات اولیه روانه بازار گردید اما به دلیل بروز عوارض ناخواسته و خطرناکی مثل افزایش احتمال بروز اگرانولوسیتوز که مواردی از آن به مرگ و میر هم منتهی شد، کلوزاپین خیلی سریع از بازار دارویی خارج گشت اما مجدداً در فوریه ۱۹۹۰ متعاقب شروع

مصرف آن در چند کشور اروپایی وارد بازار دارویی آمریکا نیز شد تا برای درمان بیماران مقاوم یا کسانیکه قادر به تحمل عوارض داروهای معمولی آنتی‌سایکوتیک نبودند، بکار رود (۵). در حال حاضر ۳۰ تا ۶۰ درصد بیماران اسکیزوفرن مقاوم به درمان از این دارو بهره می‌گیرند و آنرا بعنوان بهترین داروی تثبیت شده و بعنوان جایگزین داروهای قدیمی نورولپتیک می‌شناسند البته امکان وقوع اکرانولوسیتوز پیش گفته همچنان وجود دارد اما با پایش (مونیتور کردن) مرتب بیماران به محض وقوع گرانولوسیتوپنی (رسیدن تعداد گرانولوسیتها به کمتر از $105 \times 10^9 / L$) مصرف دارو قطع میشود. اگر تعداد گرانولوسیتها به $\frac{1}{3}$ مقدار فوق برسد وقوع اکرانولوسیتوز تأیید خواهد شد. امروزه روشن شده که احتمال وقوع اکرانولوسیتوز در ۱۸ هفته آغاز درمان ۷۵ درصد سایر مقاطع است نکته قابل توجه اینکه عارضه فوق به هیچ وجه به دوز داروی مصرفی بستگی ندارد. شمارش پیوسته نوتروفیلها و آموزش بیمار مبنی بر اینکه وقوع هرگونه نشانه عفونت را گزارش نماید باعث شده که در انگلستان مرگ و میر ناشی از این دارو به صفر برسد، در آمریکا نیز از میان ۶۵۰۰ بیمار که چند سال است تحت درمان با کلوزاپین قرار دارند تنها یک مورد مرگ گزارش گردیده است (۳).

کلوزاپین نسبت به گیرنده دوپامینی D₂ خاصیت آنتاگونیستی ضعیفی دارد. بنظر میرسد تمایل بالای این دارو نسبت به اشغال گیرنده‌های دوپامینی D₄ و D₁ در برز آثار

درمانی منحصر به فرد آن دخیل است. سایر فعالیتهای دارو شامل آثار آنتی آدرنرژیک، آنتی سروتونینرژیک (5-HT₃ , 5-HT₂) و آنتی هیستامینی نیز ممکن است در بروز آثار بالینی دارو دخیل باشند (۵).

میزان وقوع اختلالات حرکتی اکستراپیرامیدال با این دارو بالا نیست ضمناً کلوزاپین فاقد عوارض اندوکرینی است اما از عوارضی مثل خواب‌آلودگی، سیلان بزاق، افت فشار خون و تب و گهگاه تشنج سخن به میان آمده است. دوز آغازگر درمان روزانه ۱۲/۵ میلی‌گرم است که تدریجاً آنرا هرورز ۲۵ میلی‌گرم اضافه می‌کنند تا ظرف ۲-۳ هفته به سقف ۳۰۰ یا ۴۵۰ میلی‌گرم در روز برسد. در انگلستان کمپانی سازنده دارو متعهد گردیده که یک سرویس پایش بیماران تحت درمان با کلوزاپین (Clozapine Patient Monitoring Service) تدارک ببیند تا در ۱۸ هفته اول درمان بصورت هفتگی و پس از آن هر دو هفته یکبار فرمول خون بیماران را بررسی و کنترل نماید، این سرویس موظف است که به محض مشاهده سقوط نوتروفیلها مصرف دارو را تا رفع مشکل خونی قطع نماید نکته قابل ذکر دیگر این که هزینه درمان سالیانه یک بیمار با این دارو در انگلستان به حدود ۲۰۰۰ پوند میرسد (۴).

ریسپریدون (Risperidone):

یک داروی آنتی سایکوتیک منحصر به فرد است که دارای توان آنتاگونیستی قدرتمندی در برابر گیرنده‌های دوپامینی (D₂) و سروتونینی (5-HT₂) است. توسعه و تولید دارو از اینجا

ناشی شد که گزارش گردید آنتاگونیست انتخابی 5-HT₂ یعنی ریتانسرین (Ritanserine) موجب بهبود سیمپتومهای منفی اسکیزوفرنی (مثل بد صحبت کردن، کم شدن تحرک، کم شدن احساس لذت) شده هنگام تلفیق با هالوپریدول عوارض اکستراپیرامیدال آنرا کاهش میدهد که علت این امر اثر برتر ریسپریدون روی مسیره‌های دوپامینرژیک مزولمبیک نسبت به نیگرواستریاتال خواهد بود. بنظر میرسد که این دارو ظرف سال جاری وارد بازار دارویی امریکا شود هرچند سابقه چند ساله‌ای برای مصرف آن در کشورهای اروپایی وجود دارد.

تمایل این دارو برای انسداد گیرنده‌های D₂ برابر هالوپریدول است اما همانند کلوزاپین نسبت به گیرنده‌های 5-HT₂ و آلفا-آدرنرژیک نیز تمایل زیادی از خود نشان داده است.

مزایای این دارو نسبت به هالوپریدول عبارت خواهد بود از: آغاز سریعتر اثر آنتی سایکوتیکی، وقوع کمتر آثار اکستراپیرامیدال و بالاخره کارآئی بالای آن در رفع سیمپتومهای منفی اسکیزوفرنی، از این جهت محتمل است که در آتیه ریسپریدون یکی از داروهای شاخص در درمان اسکیزوفرنی به شمار آید.

دوز مناسب برای شروع درمان قرص یک میلی‌گرمی است که ۲ بار در روز مصرف می‌شود در روزهای بعد دوز دارو را تدریجاً افزایش داده به ۳ میلی‌گرم دوبار در روز می‌رسانند اما با توجه به بررسی‌های انجام شده دوز دارو برای هر بیمار بایستی انفرادی تعیین گردد به هر حال سقف دوز مناسب را ۴ تا

۸ میلی‌گرم ذکر کرده‌اند. عوارض شایع دارو شامل اثرات سداتیو، بیخوابی، بیقراری، سیمپتومهای اکستراپیرامیدال و بالاخره اضطراب و رینیت میباشد. عوارض خارج هرمی ارتباط مستقیمی با دوز مصرفی دارو دارد.

رموکسی پراید (Remoxypride):

رموکسی‌پراید از نظر ساختمانی در گروه سولپیراید قرار میگیرد که علیرغم اثر ضعیف آنتاگونیستی بطور انتخابی به گیرنده‌های مرکزی D₂ متمایل است در عین حال آنتاگونیست قدرتمندی برای گیرنده سیگما به شمار می‌آید. در مقایسه با داروهای معمولی آنتی‌سایکوتیک، این دارو کاتالپسی کمتری تولید میکند و تنها در دوزهای بالا قادر به ایجاد این اثر است، ضمناً عوارض خارج هرمی آن نیز معدود میباشد. از نظر تأثیرگذاری بر سیمپتومهای اسکیزوفرنی همانند هالوپریدول عمل میکند. درمان با این دارو با مصرف روزی یکبار کپسولهای آهسته رهش ۳۰۰ میلی‌گرمی آغاز و تدریجاً آنرا تا سقف ۶۰۰ میلی‌گرم در روز بالا می‌برند. مهمترین عوارض جانبی دارو خستگی، بیخوابی، رعشه، دشواری در تمرکز فکر، آکاتازیا و تا حد کمتری حالت سداتیو میباشد، ندرتاً عوارض سیستم اتونوم و قلبی عسروقی نیز ایجاد میشود. عوارض اکستراپیرامیدال آن نسبتاً معدود است که این امر داروی اخیر را نسبت به داروهای آنتی‌سایکوتیک معمولی اعم از قدرتمند (هالوپریدول) و نیز ضعیف (کلرپرومازین)

برتر نشان می‌دهد.

سال اخیر به نحو چشمگیری تغییر نکرده است، هرچند با معرفی کلوزاپین تلاش‌هایی برای توسعه داروهای آنتی‌سایکوتیک جدید آغاز گردیده که این امر به امیدواری‌هایی برای کشف داروهای مؤثرتر و قابل تحمل‌تر دامن زده است.

در انگلستان ۵ مورد آنمی آپلاستیک در میان ۱۰/۰۰۰ بیمار تحت درمان با آن گزارش شده که یک مورد آن موجب هلاکت بیمار شد لذا توصیه شده است که بیماران قبل از آغاز درمان و در طول درمان با این دارو (تا مدت ۶ ماه) بطور هفتگی و پس از آن به صورت ماهیانه مورد آزمایش قرار گرفته عناصر خونی آنها شمارش شود تا در صورت بروز هرگونه ناهنجاری خونی مصرف دارو متوقف گردد(۲).

* Neuroleptic Malignant Syndrom

منابع:

- 1- Carpenter W.T. & Buchanan R.W. Schizophrenia N.E.J. Med 330 (10) 681-687 March 10 1994
- 2- Collier J. Risperidone and Remoxipride For Schizophrenia Drug and Therapeutics Bulletin 31 (26) 101-102 Dec. 20 1993
- 3- Farmer A.E. & Blewett A. Drug Treatment of Resistant Schizophrenia Drugs 45(3) 378-81 1993
- 4- Hirsch S.R. & Puri B.K. Clozapine: Progress in treating refractory schizophrenia B.M.J. 306 1427-28 May 29 1993
- 5- Kane J.M. Newer Antipsychotic Drugs Drugs 46(4) 586-591 1993
- 6- Michels R. & Marzuk P. Progress in Psychiatry N.E.J. Med 329(8) 554 Aug. 19 1993
- 7- Pickar D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia The Lancet 345 557-560 March 1995
- 8- Rang H.P. & Dale M.M. in: Pharmacology Neuroleptic Drug In: Pharmacology Churchill Livingstone Sec. Ed. 647-50 1991
- 9- Schwarts J.T & Brotman A.W. A clinical Guide to Antipsychotic Drugs Drugs 44 (6) 981-992 1992

*

بالاخره در پایان باید اشاره‌ای هم به دو داروی سولپیراید (Sulpiride) و پیموزاید (Pimozide) بشود که به نحوی انتخابی آنتاگونیست گیرنده D₂ هستند هر دو دارو در درمان اسکیزوفرن‌ها مؤثرند. ادعا شده که سولپیراید به گونه‌ای اختصاصی روی گیرنده D₂ پیش سیناپسی عمل میکند تا گیرنده بعد سیناپسی، علاوه بر این، این دارو بصورت ثانویه موجب افزایش نهایی گیرنده‌های D₂ نمی‌شود امری که با سایر داروهای عادی نورولپتیک قابل مشاهده است. پیموزاید شبیه داروهای معمولی آنتی‌سایکوتیک است با این تفاوت که بعلت طول اثر قابل توجهش میتوان آنرا بصورت یکبار در روز مصرف نمود(۸).

جمع‌بندی:

علیرغم پیشرفتهای قابل ملاحظه‌ای که در فهم اسکیزوفرنی صورت گرفته داروهای بکار گرفته شده برای درمان این اختلال ظرف ۲۰