

سایکوفارماکولوژی

اختلالات تیک

نعیمه ماشین چی

دانشجوی کارشناسی ارشد روانشناسی، دانشگاه تبریز

ابتدا در سر و صورت ظاهر شده سپس به مناطق دورتر منتقل می‌شوند. پاک کردن گلو، فریاد زدن و صداهای ساده غیرکلامی شایع‌ترین تیک‌های صوتی هستند. تیک‌های پیچیده شامل مواردی مثل لمس کردن، بو کردن ضربه زدن، پژواک رفتار (echopraxia)، پژواک کلام (echolalia) می‌باشند. هرزه‌گویی و استفاده از عبارات و کلمات مستهجن و زشت (coprolalia) تنها در تعداد اندکی از بیماران ظاهر می‌شود و یک تظاهر موقتی است (۴، ۵).

اختلالات تیک را می‌توان به دو نوع اختلالات تیک اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی کرد. TS جز

اختلالات تیک از جمله سندروم توره (TS) شایع هستند. تقریباً ۵ درصد کودکان دبستانی دارای تیک بوده و ۱ درصد آن‌ها مبتلا به سندروم توره می‌باشند. سندروم توره (TS) اولین بار در ۱۸۸۵ توسط Gilles de La Tourette به‌عنوان یک اختلال بالینی با تیک قابل توجه، کوپروولالیا و رفتار نامناسب توصیف شد (۱، ۲). تیک‌های حرکتی ساده باید از پرش‌های میوکلونوس افتراق داده شوند (۳). تیک‌ها، تکراری، ناگهانی غیرریتیمیک، تقلیدی و کلیشه‌ای هستند که معمولاً در پاسخ به یک میل مفرط و غالباً در چند نوبت رخ می‌دهند. تیک‌های حرکتی معمولاً

اختلالات اولیه است که ملاک تشخیصی آن طبق (DSM-IV) وجود هر دو تیک حرکتی و صوتی، با شروع در کودکی و دوام حداقل به مدت یک سال می‌باشد که با نوساناتی در انواع تیک‌ها و شدت آن‌ها همراه می‌باشد. تیک‌های کمتر از یک سال تیک‌های گذرا نامیده می‌شوند (CTD) که تیک حرکتی یا صوتی (نه هر دو) را شامل می‌شود (۱، ۳، ۴، ۵).

اختلالات تیک ثانویه غالباً وجود یک اختلال رشدی مغزی مثل عقب‌ماندگی ذهنی، اوتیسم و شرایط نورودژنراتیو و ژنتیک مثل بیماری ویلسون نورودژنراسیون همراه با تجمع آهن مغزی و بیماری هانتینگتون و سایر ضایعات تروماتیک (انسفالوپاتی ایسکمیک و سکته مغزی) و اختلالات ایمنی CNS (سندروم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید و کره سیدنهام) و عفونت‌های CNS و یا عارضه دیررس دارویی یا سندروم محرومیت را نشان می‌دهد (۳).

یک حس موضعی یا احساس ناراحتی کلی معمولاً پیش از تیک‌ها وجود دارد که با ایجاد تیک تسکین می‌یابد. تیک‌ها مختصراً به طور ارادی می‌تواند مهار شوند اما با یک میل مفرط در بروزشان همراهند.

این قابلیت مهار و میل مفرط مشخصات حایز اهمیت در تمایز تیک‌ها از سایر اختلالات حرکتی مثل تره‌مور، دیستونی، کره و میوکلونوس هستند. تیک‌ها می‌توانند با استرس و اضطراب بدتر شوند قابل حدس زدن بوده و با گذشت زمان تیک‌های جدیدی جایگزین انواع قدیمی می‌شوند و می‌توانند با بحث با بیمار در مورد آن‌ها توسط وی و ای از طریق مشاهده تیک سایر بیماران توسط وی ابداع

شوند. میانگین شروع تیک در بیماران TS بین ۷-۵ سالگی بوده و ۹۶ درصد بیماران علایمی را تا ۱۱ سالگی خواهند داشت. شدت تیک‌ها بین ۸-۱۵ سالگی بوده، در طی نوجوانی کم‌رنگ‌تر شده و در بزرگسالی خیلی کمتر قبال ملاحظه‌اند هر چند بیشتر بزرگسالان مبتلا هنوز تیک‌های خفیفی دارند (۴، ۵، ۶).

نقش ژنتیک در بیماری با مطالعه روی دوقلوها ثابت شده‌است. TS پدیده پیچیده‌ای است که با چندین ژن و فاکتورهای غیرژنتیک مثل وقایع قبل از تولد، بعد از تولد، هورمون‌ها، پاسخ‌های ایمنی و ... سروکار دارد (۳، ۴، ۵).

شروع یا تشدید علایم تیک تحت تاثیر عفونت با استرپتوکوک B - همولیتیک گروه A نیز مطرح شده است که در صورت دارا بودن ملاک‌های Swedo (۱۹۹۸) تحت عنوان «اختلالات عصبی - روانی خود ایمن ناشی از استرپتوکوک در کودکان» (PANDAS) معروف شده است که در صورت اثبات عفونت به وسیله آزمایش باید با آنتی‌بیوتیک مناسب درمان شود (۳، ۷).

از نظر نوروبیولوژی دخالت جریان‌های رابط نواحی فرونتال و استریاتال، ضایعات پالیدوم و قشر اربیتوفرونتال، کاهش فعالیت در حالت استراحت گانگلیا بازال، کاهش متابولیسم گلوکز در قشر فرونتال، اختلال کارکرد تنظیم دوپامینرژیک استریاتال یا فرونتال، افزایش غیرطبیعی فعالیت دوپامینرژیک پیش سیناپسی، تغییرات در سیستم‌های سروتونین، نورآدرنالین و نوروپپتید و عدم تعادل بین جریان‌های استریاتال لیمبیک و حرکتی در مطالعات مختلف مطرح شده است (۵).

■ اختلالات همراه

اختلالات تیک خصوصاً TS می‌توانند همزمان با علایم اختلالات دیگری شامل اختلال وسواسی فکری - عملی (OCD=Obsessive Compulsive Disorder)، اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی (ADHD=Attention Deficit and Hyperactivity Disorder)، اختلال هدایتی، اختلال لجبازی و نافرمانی (ODD=Oppositional Defiant Disorder)، حملات فوران خشم و پرخاشگری، بی‌ثباتی خلقی، کاهش تحمل ناکامی اضطراب، افسردگی و اختلالات خواب همراه باشند. شناسایی این اختلالات همراه از آن‌جا حایز اهمیت است که ممکن است بیش از خود تیک‌ها ناتوان‌کننده و زجردهنده باشند (۸، ۵). مشخص نیست که هر یک از این اختلالات بخشی از فنوتیپ اختلال تیک باشد یا نه (۸).

OCD با امیال ناگهانی و سرزده و تکراری برای عمل همراه است. شیوع آن در TS تا ۸۰ درصد گزارش شده و شدت آن ممکن است چند سال پس از رسیدن شدت تیک به اوج خود، افزایش یابد. OCD همراه با تیک در بزرگسالی ممکن است شدیدتر شده و ماندگاری بیشتری نسبت به خود تیک‌ها داشته باشد (۹، ۵).

ADHD در ۶۰-۴۰ درصد کودکان مبتلا به TS یافت می‌شود. این افراد آشفتگی، واکنش هیجانی و وسواسی را تجربه می‌کنند که منجر به اشکال در انجام وظایف روزمره‌ای می‌شود که نیاز به توجه دایمی و تمرکز دارد.

حملات و طغیان‌های انفجاری در بیش از ۵۰ درصد بیماران TS دیده می‌شود که طی آن‌ها

بیمار کنترل خود را از دست می‌دهد و پس از فروکش نمودن بحران شرمنده می‌شود. رفتارهای ضداجتماعی مثل دروغ گفتن، دزدی، دعواکردن و ... نیز با توجه به زمینه رفتارهای تخانوادگی و اقتصادی مشهود است. بی‌خوابی، خواب‌گردی، خواب ناکافی نیز با تیک‌ها همراهند و تیک‌ها ممکن است در طی خواب نیز مشاهده شوند و بهبود کیفیت خواب می‌تواند علایم TS را بهبود بخشد (۵). سندروم پاهای بی‌قرار (RLS=Restless Legs Syndrome) نیز در TS گزارش شده است که یک عامل خطر مهم برای RLS بزرگسالی محسوب می‌شود (۱۳، ۹).

■ درمان اختلالات تیک

اولین رویکرد درمانی در اختلالات تیک آموزش و عدم پنهان‌سازی علایم است. افراد در تماس مکرر با این کودکان باید درباره تیک‌ها، نوسان‌های و بیماری‌های احتمالی همراه اطلاعاتی داشته باشند و بدانند درخواست دایمی از کودک برای کنترل تیک‌هایش بی‌فایده و همراه با تنش‌زایی و بدترشدن تیک‌ها می‌باشد.

معمولاً به خانواده‌ها درباره تیک و دو اختلال مهم همراه با آن یعنی OCD و ADHD باید آموزش داده شود و این‌که حضور تیک‌ها و علایم همراه دلیلی برای جلب توجه از طرف کودک و به اختیار او نیست و باید محیط خانواده آن‌قدر حمایت‌آمیز باشد که کودک به راحتی به والدین نزدیک شده و در مورد تیک‌ها پنهان‌سازی نداشته باشد. کاهش استرس‌های روانی نیز باید مدنظر قرار گیرد (۵، ۳).

■ درمان دارویی تیک‌ها

بخش عمده‌ای از افراد مبتلا نیاز به درمان دارویی نخواهند داشت و در صورتی که تیک‌ها با عملکرد روزمره تداخل داشته و منجر به مشکلات اجتماعی و ناراحتی و درد بیمار شود درمان‌های دارویی مطرح خواهند شد. اولین قدم در تصمیم‌گیری درمانی در بیماران TS انتخاب مناسب‌ترین علایمی است که موجب بیشترین مشکلات در زندگی روزمره می‌شود. در یک بیمار ممکن است خود تیک‌ها و در دیگری OCD یا ADHD هدف درمانی باشد.

□ نورولپتیک‌ها

مسددهای دوپامین با بیشترین شواهد اثربخشی در مطالعات دو سوکور همراه بوده‌اند. در حالت کلی دوزاژ نورولپتیک‌ها کمتر از مقدار مورد استفاده برای بیماران سایکوتیک و قانون کلی این است: «از کم شروع کن و آهسته جلو برو».

هالوپریدول و پیموزید موثرترین داروهای تیبیکال بوده‌اند که اثربخشی تقریباً معادلی داشته‌اند، هر چند عوارض جانبی هالوپریدول بیشتر می‌باشد. فلوفنازین نیز با کاهش علائم همراه بوده است. دوزهای شروع هالوپریدول ۰/۵-۰/۲۵ میلی‌گرم در روز با دوز نگهدارنده ۰/۵-۱ میلی‌گرم در روز و پیموزید ۰/۵-۱ میلی‌گرم در روز با دوز نگهدارنده ۲-۸ میلی‌گرم در روز می‌باشد. عوارض جانبی این داروها شامل افزایش وزن، خواب‌آلودگی، اضطراب، علائم خارج هرمی تاکیکاردی و طولانی شدن موج QT می‌باشد که مصرف آن‌ها را زیاد مطلوب نمی‌سازد (۱، ۴، ۵، ۳).

نورولپتیک‌های آتیپیکال به خاطر عوارض جانبی کمتر در مصرف طولانی‌مدت ترجیح داده می‌شوند. تیابراید (Tiabride)، سولپراید (Sulpride)، آمی‌سولپراید (Amisulpride) راکلوپراید (Raclopride)، رموکسیپراید (Remoxipride)، متوکلوپرامید (Metoclopramide) جزو این خانواده دارویی می‌باشند.

تیابراید با اثر وقفه انتخابی گیرنده D_2 دوپامین با دوز ۶-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز پس از ۶ هفته به میزان ۳۰-۴۴ درصد با کاهش علائم همراه بوده است (۸، ۴). ریسپریدون (Risperidone) با خاصیت وقفه گیرنده‌های D_2 و $5-HT_2$ به نظر می‌رسد به علت خاصیت وقفه - در برابر عوارض خارج هرمی و دیسکینزی دیررس اثر حفاظتی داشته باشد. البته اثر آنتاگونیستی D_2 اساس اثر درمانی این داروها است (۸). داروهای آتیپیکال که مصرف ترجیحی دارند شامل ریسپریدون (۴-۰/۵ میلی‌گرم)، اولانزاپین (۱۰-۲/۵ میلی‌گرم) آریپیرازول (Aripiprazole) می‌باشند که علیرغم عوارض جانبی درازمدت کمتر باز هم به علت احتمال ایجاد دیسکینزی دیررس باید با کمترین دوز ممکن تجویز شوند. هر چند این عارضه در بیماران TS ندرتاً رخ می‌دهد (۳). یک عارضه مهم این داروها بروز «سندروم متابولیک» (گروهی از ناهنجاری‌های بالینی و آزمایشگاهی شامل چاقی شکمی، مقاومت انسولین، هیپرتانسیون، دیس‌لیپیدمی، کاهش HDL و افزایش تری‌گلیسیرید) خواب‌آلودگی و افزایش وزن می‌باشد (۵، ۳). البته در یک مطالعه

پارکینسونیسم بوده است. این دارو هر چند موجب دیسکینزی دیررس نمی‌شود، ولی تخلیه‌کننده‌های دوپامین ممکن است موجب سندروم نورولپتیک بدخیم حتی سال‌ها پس از مصرف شوند (۳، ۴، ۶).

پرگولید (Pergolide) یک آگونیست D_2/D_1 دوپامین می‌باشد که برای درمان پارکینسون ارایه شده ولی در تیک هم موثر بوده است. در یک مطالعه با دوز 177 ± 61 میکروگرم در سه دوز منقسم در روز موجب بهبود ۵۰ درصد علائم در ۷۵ درصد بیماران شده است. همراهی عارضه سندروم پای بی‌قرار (RLS) با تیک یک عامل مثبت در پاسخ‌دهی بیشتر به دارو گزارش شده است. از سایر آگونیست‌های دوپامین که با نتایج کم و بیش مثبت و امیدوارکننده‌ای در کاهش تیک‌ها همراه بوده‌اند می‌توان به روپینیرول (Ropinirole) آماتادین (Amantadin)، سلژیلین (Selegiline) پرامی‌پکسول (Pramipexole) و تالی‌پکسول (Talipexole) اشاره کرد.

داده‌های اخیر حاصل از MRI حاکی از آن است که دوپامین می‌تواند عملکرد مهارتی ناقص قشر فرونتال افراد مبتلا به TS را بهبود بخشد (۸، ۴).

□ آگونیست‌های α_2 - آدرنرژیک

این داروها اثربخشی متوسطی در تیک‌ها دارند و درمان مطرح برای تیک همراه با ADHD می‌باشند (۳، ۴).

کلونیدین (Clonidine)، آلفا آگونیستی است که دهه ۱۹۷۰ در درمان تیک‌ها مورد استفاده قرار گرفته است ولی امروزه گوانفاسین (Guanfacine) ترجیح داده می‌شود چرا که موجب خواب‌آلودگی و

۱۲ هفته‌ای با داروی آریپیپرازول، تغییری در BMI بیماران مشاهده نشده است (۱۰).

نقش کوئتیاپین (Quetiapine) در درمان TS در مطالعات open-table گزارش شده که بیشترین عارضه آن خواب‌آلودگی بوده است. تفسیر اثربخشی این دارو نیاز به مطالعات کنترل شده وسیع‌تری دارد (۱۱، ۵).

زپرازیدون (Ziprasidone) داروی آتیپیکال دیگری با خاصیت انسداد D_2 ، $5-HT_2$ ، $5-HT_1$ و آنتاگونیست ضعیف نوراپی‌نفرین و مهارکننده ضعیف بازجذب سروتونین است که در مطالعات محدودی اثربخشی آن در کاهش تیک‌ها گزارش شده است که با عوارضی چون خواب‌آلودگی بی‌خوابی، آکاتیزی یا ولی افزایش وزن غیرقابل توجهی همراه بوده است (۸، ۵).

در مورد هزینه‌گویی و رفتارهای خودآسیب‌زنی آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال درمان‌های دارویی انتخابی هستند (۵).

□ تخلیه‌کننده‌ها و آگونیست‌های دوپامین

تترابنازین (Tetrabenazine) یک داروی تخلیه‌کننده دوپامین با مهار قابل برگشت VMAT2 (Vesicular Monoamine Transporter)، تنها حامل جابه‌جاکننده دوپامین سیتوپلاسمی در وزیکول‌های سیناپسی می‌باشد که در ۱۹۵۶ به عنوان یک داروی آنتی‌سایکوتیک معرفی شد و در اختلالات حرکتی مثل کره و TS با دوز ۲۵-۱۲/۵ میلی‌گرم سه بار در روز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو در سال ۲۰۰۸ توسط FDA برای درمان کره هانتینگتون تایید شد. شایع‌ترین عوارض جانبی آن خواب‌آلودگی، افسردگی، بی‌خوابی و

بدتر شدن تیک‌ها همراه باشند ولی این اثر موقتی بوده و شدت تیک‌ها پس از چند هفته به سطح اولیه یا حتی کمتر از آن می‌رسد.

اثربخشی و تحمل‌پذیری متیل فنیدات بیشتر از سایر داروهای این گروه بوده است و رفتارهای وسواسی ناشی از دکس آمفتامین نیز با آن مشاهده نشده است. فرآورده‌های طولانی اثر آن با کنترل مطلوب ADHD در طی روز در مدرسه همراه می‌باشند. استفاده تکمیلی از این نوع فرآورده برای دانشجویانی که ساعات درسی غیرقابل پیش‌بینی دارند، نیز مناسب است. شایع‌ترین عوارض جانبی شامل کاهش اشتها، کاهش وزن، اختلال کار معده، سردرد و بی‌خوابی می‌باشد. به نظر می‌رسد کلونیدین اثر سینرژستی با محرک‌ها داشته باشد و علائم رفتاری و عوارض آن را تعدیل نماید ولی بی‌خطر بودن این ترکیب دارویی مورد تردید است (۳، ۴). آخرین الگوریتم منتشره در مورد درمان ADHD شامل شروع درمان با محرک‌ها است که متعاقباً با آتوموکستین (Atomoxetine) (مهارکننده بازجذب نوراپی‌نفرین) و کلونیدین یا گوانفاسین ادامه می‌یابد. بوپروپیون (Bupropione) آهسته رهش نیز می‌تواند سودمند باشد (۵).

□ ضدافسردگی‌ها و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)

ضدافسردگی‌ها برای درمان علائم همراه تیک مثل افسردگی، ADHD و خصوصاً OCD به کار می‌روند. از ضدافسردگی‌های سه حلقوی، دزپیرامین (Desipramine) بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته و در کنترل رفتارهای ADHD همراه با تیک مفید

هیپوتانسیون کمتری شده و با یک دوز در شبانه‌روز (موقع خواب) یا ۲ دوز (صبح و شب) موثر می‌باشد در حالی که کلونیدین نیاز به ۳ یا ۴ دوز در شبانه‌روز دارد (۸، ۵، ۳). پیچ ترانسدرمال کلونیدین (۷ میلی‌گرم) می‌تواند برای کودکانی که قادر به مصرف قرص نیستند، مفید باشد که تاثیر آن‌ها ۱-۲ هفته دوام داشته است. آدامس‌های جویدنی نیکوتین همراه با هالوپریدول نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۸، ۴).

عوارض جانبی کلونیدین شامل خواب‌آلودگی سرخوشی، سردرد، سرگیجه، تحریک‌پذیری و خشکی دهان است. شایع‌ترین عوارض گوانفاسیون شامل سردرد و خواب‌آلودگی بوده ولی بروز سنکوپ نیز با آن‌ها گزارش شده است.

در صورت موثر نبودن یک آگونیست آلفا معمولاً یک مسدود کننده دوپامین اضافه شده یا جایگزین می‌شود (۴، ۳).

□ محرک‌ها

برای کودکان و نوجوانان مبتلا به TS+ADHD و اختلالات یادگیری باید شرایط تطبیقی خاصی در مدرسه مثل جایگاه کلاسی خاص، زمان اضافی برای آزمون‌ها در یک اتاق جداگانه و آرام و کمک در سازماندهی انجام تکالیف مدرسه فراهم نمود. یک آگونیست آلفا - ۲ مثل گوانفاسیون می‌تواند داروی انتخاب اول باشد داروهای محرک مثل متیل فنیدات (Methylphenidate)، دکس آمفتامین (Dexamphetamine) و پمولین (Pemoline) نیز ممکن است برای درمان ADHD ناتوان‌کننده و مقاوم به درمان انتخاب شوند که به نظر می‌رسد در آغاز درمان با

داروها شامل خواب‌آلودگی، تغییر اشتها، عوارض گوارشی وابسته به دوز، سردرد، و اختلال عملکرد جنسی می‌باشد (۳، ۴). در موارد مقاومت به داروی SSRIs ترکیب با یک آنتی‌سایکوتیک می‌تواند کمک‌کننده باشد. در هر حال بدتر شدن تیک‌ها پس از درمان OCD همراه آن با ضدافسردگی‌های گزارش شده که موارد قابل توجه آن در صورت ترکیب فلووکسامین با یک ضداضطراب دیگر مثل دیازپام یا کلونازپام بوده است (۴).

مهارکننده‌های بازجذب سروتونین - نوراپی‌نفرین (SNRIs) نظیر ونلافاکسین (Venlafaxine) و دولوکستین (Duloxetine) نیز در کاهش اضطراب شدید همراه با TS به کار رفته‌اند. در مورد افسردگی SSRIs و SNRIs درمان‌های خط اول به حساب می‌آیند اما در کودکان تنها سودمندی فلوکستین کاملاً اثبات شده ولی نباید در صورت وجود افکار خودکشی در کودکان به کار روند در مورد رفتارهای ضداجتماعی - مخالفت‌آمیز علیرغم این که مداخلات اجتماعی و خانوادگی کلیدی هستند در صورت همراهی با OCD شروع درمان همان الگوریتم OCD و در صورت همراهی با ADHD درمان‌های مربوط به آن خواهد بود (۳).

■ سایر داروها

بنزودیازپین‌ها مثل دیازپام، لورازپام و کلونازپام در کاهش علائم TS به کار رفته‌اند. کلونازپام بیشترین کاربرد را داشته و با اثرات متوسط ضدتیک به‌خصوص در بیماران همراه با اختلال اضطراب ارزیابی شده است. این دارو در RLS ضعیف شبانگهی همراه با بی‌خوابی نیز موثر

و حتی برتر از کلونیدین گزارش شده است ولی مصرف آن در کنار داروهای دیگر در کودکان ممکن است با عوارض جدی مثل کولاپس و مرگ ناگهانی همراه باشد.

ایمی‌پرامین و نورتریپتیلین در درمان TS+ADHD و کلومیپرامین در کنترل TS همراه با OCD با سودمندی‌هایی گزارش شده‌اند ولی در هر حال نمودار عوارض جانبی مطلوبی نشان نداده‌اند.

SSRIs از جمله فلوکستین (Fluoxetine) فلووکسامین (Fluvoxamine)، سرتالین (Sertraline)، پاروکستین (Paroxetine) و سیتالوپرام (Citalopram) به نظر می‌رسد با اثرات آنتی‌موسکارینی و کاردیوتوکسیسیستی و خواب‌آوری کمتر از سه حلقوی‌های داروی مناسبی برای درمان افسردگی و OCD همراه با TS باشند. OCD همراه با تیک می‌تواند حتی ناتوان‌کننده‌تر و زجردهنده‌تر از خودتیک‌ها باشند و حالت تنش و اضطراب ایجاد کند که به نوبه خود شدت تیک‌ها را افزایش دهد که علاوه بر درمان‌های روانشناختی، درمان‌های دارویی را نیز طلب کند. SSRIs درمان‌های دارویی خط اول OCD هستند (۳، ۴) که یک متاآنالیز روی ۱۲ مطالعه فواید حاصل از آن‌ها را کم و بیش یکسان ارزیابی نموده و تفاوت چندانی در کارایی آن‌ها گزارش نکرده است. هر چند در این ارزیابی کلومیپرامین تفوق قابل توجهی به SSRIs نشان داده است (۱۲). دوز این داروها از مقادیر کم شروع شده و به تدریج تا حصول نتایج مطلوب افزایش داده می‌شود تا در کاهش اضطراب و تحریک‌پذیری و به‌طور غیرمستقیم در تخفیف تیک‌ها موثر باشد. شایع‌ترین عوارض جانبی این

است. وابستگی و تحمل از مشکلات درازمدت بنزودبازپین‌ها می‌باشد (۳، ۴، ۵).

داروهای موثر بر GABA مثل پروگابید (Progabide)، لووتیراستام (Levetiracetam) و باکلوفن (Baclofen) نیز مورد توجه بوده‌اند. نتایج مربوط به کارآزمایی آنتاگونیست‌های کانال کلسیم مثل نیفدیپین و وراپامیل نیز که تصور می‌رفت از طریق تاثیر بر گیرنده‌های دوپامین عمل کنند امیدوارکننده نبوده است (۳).

آنتاگونیست‌های آندروژن مثل فلوتامید (Flutamide) و فیناسترید (Finastride) کاهش قابل توجهی در علائم تیک و وسواس در مطالعات مورد نشان داده‌اند ولی علاوه بر نبودن مطالعات کنترل شده، عوارض جانبی دارو مانع به دست آوردن جایگاهی در درمان تیک‌ها می‌باشد. نسبت مردان به زنان مبتلا به تیک ۴ به ۱ می‌باشد (۳، ۴).

بیچ‌های زیرپوستی و آدامس‌های نیکوتین نیز همراه با کارآیی گزارش شده‌اند. احتمال داده می‌شود یک عدم تعادل نسبی بین فعالیت دوپامینرژیک و کولینرژیک در استریاتوم وجود داشته باشد و نیکوتین این عدم تعادل را تغییر دهد (۴، ۸).

از درمان‌های قابل توجه می‌توان به تزریق موضعی توکسین بوتولینوم اشاره کرد که در صورت همراه بودن تیک‌ها با ناراحتی و خودآسیب‌زنی و داشتن ویژگی دیستونیک مثل حرکات آهسته‌گردن یا چشم با بهبود قابل توجهی همراه بوده است (۳، ۱۲). فواید مشابهی برای تیک‌های گردنی همراه با میلوپاتی با تزریق حنجره‌ای برای تیک‌های صوتی شدید از جمله «کوپرالالیا»

گزارش شده است. بیشتر بیماران کاهش یا ناپدید شدن میل درونی‌شان برای انجام تیک را در نواحی تزریق شده بیان کرده‌اند. از عوارض جانبی توکسین بوتولینوم می‌توان به درد و ضعف، هیپوفونیا (تکلم آرام) و احتمال تجربه تیک در عضله تزریق نشده مجاور اشاره کرد. قضاوت در مورد اثربخشی این دارو نیاز به کارآزمایی‌های وسیع کنترل شده دارد (۳، ۵، ۱۲).

از سایر داروهای مطرح شده می‌توان از منیزیم و پیریدوکسین (ویتامین B6)، ماری‌جوانا، اوندانسترون (آنتاگونیست 5HT-3)، کتانسیرین (آنتاگونیست 5HT-2)، ملاتونین و کاربامازپین نام برد (۱۲، ۴، ۱).

■ درمان‌های غیردارویی

□ رفتار درمانی

شواهد کافی از کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی از سودمندی رفتار درمانی در اختلالات تیک حمایت می‌کند. رفتار درمانی در بیمارانی کاربرد دارد که از تیک‌های خود یا میل غیرارادی به انجام آن‌ها آگاهند. رویکرد رفتار درمانی شامل روش‌های زیر است:

■ وارونه‌سازی عادت

(HRT=Habit Reversal Therapy)

HRT یک جایگزین با سابقه موفقیت در کاهش تیک‌های حرکتی در اختلال تیک مزمن و TS بوده است.

در این روش بیماران یاد می‌گیرند که شناخت خود را از تیک‌ها افزایش داده و هنگام احساس یک اصرار و میل درونی، یک پاسخ رقابتی و یک

میل مفرط به انجام تیک اجازه نمی‌دهد که تیک بروز نماید. مطالعات (هر چند محدود) نشان می‌دهد طی جلسات و در فاصله بین جلسات تیک‌ها و میل و اصرار به تیک‌ها نیز کاهش یافته و از بهره‌دهی طولانی مدتی برخوردار است. ERP در درمان OCD نیز خیلی موثر بوده است (۱۲، ۵).

■ شرطی شدن کنشگر

(Operant Conditioning)

مدل دیگری است که به مفهوم دادن پاداش در صورت کاهش تیک‌ها و عدم تشویق در صورت بدتر شدن آن‌ها می‌باشد.

■ تمرین بی‌وقفه

(Massed Practice)

عبارت از اجرای تکراری و اختیاری یک تیک تا زمان خستگی می‌باشد (۳).

■ تحریک مغناطیسی از طریق جمجمه

(TMS=Transcranial Magnetic)

(Stimulation)

اخیراً گزارش‌هایی از کاهش تیک‌ها پس از TMS ناحیه حرکتی مکمل منتشر شده است و مطالعات کنترل شده در مورد TMS برای درمان تیک‌های مقاوم یا خودآسیب‌زننده شروع شده است (۳).

□ تحریک عمقی مغز

(DBS=Deep Brain Stimulation)

وقتی درمان‌های محافظه کارانه در TS موفقیت‌آمیز نباشد DBS می‌تواند رویکرد مطرح برای تیک‌های شدید و مقاوم به درمان باشد. DBS عبارت است از جایگذاری نوک یک سیم خیلی نازک در نواحی مورد نظر مغز و سپس هدایت

حرکت ارادی متفاوت با تیک انجام دهند. این پاسخ‌های رقابتی با عضلات آنتاگونیست عضلات تولیدکننده تیک سروکار دارند. این روش نیاز به صرف وقت داشته ولی اثربخشی آن طولانی‌مدت است (۵، ۳). اخیراً از HRT تحت عنوان CGIT (مداخله رفتاری شناختی برای تیک‌ها) نام برده می‌شد چرا که کلمه عادت (habit) می‌تواند به‌طور اشتباه‌آمیزی حاکی از آن باشد که تیک‌ها رفتارهای آموخته شده ارادی هستند. این روش الزاماً در همه بیماران موثر نبوده و همه تیک‌ها را نمی‌کاهد و برای کودکان ۱۰ ساله یا بیشتر که والدینشان نمی‌خواهند آن‌ها دارو دریافت کنند مناسب می‌باشد (۱۲). کارایی آن در کاهش تیک‌های صوتی نیز گزارش شده است (۱۴).

در یک متاآنالیز روی ۱۲ مطالعه میزان اثربخشی HRT در درمان تیک‌ها به‌صورت «نسبتاً موثر» طبقه‌بندی شده است (۱۵).

در برخی مطالعات، کارایی درمان شناختی - رفتاری به اضافه یک SSRI سودمندتر از هر روش به تنهایی گزارش شده است (۱۶). در حالی که یک متاآنالیز کارآزمایی‌های کنترل شده علیرغم معرفی درمان شناختی - رفتاری و دارو درمانی در کنترل OCD میزان اثر رفتار درمانی را بیشتر از دارو درمانی ارزیابی کرده است (۲).

■ مواجهه و پیشگیری از پاسخ

(ERP=Exposure-Response Prevention)

این رفتار درمانی نیز روش امیدوارکننده دیگری است که در آن بیمار تیک‌های خود را در طی دوره‌های زمانی طولانی تضعیف می‌کند و علیرغم

اصلی خطر عوارض جانبی آنتی‌سایکوتیک‌ها باید در برابر فواید آن‌ها به دقت سنجیده شود و با دقت مورد استفاده قرار گیرند (۳).

■ نتیجه‌گیری

اختلالات تیک با شیوع تقریبی ۵ درصد یک بیماری ناهمگن از نقطه نظر اتیوپاتولوژیکی ژنتیکی، پدیده‌های بالینی و روانشناختی است. شناسایی اختلالات همراه با تیک‌ها مثل ADHD (که شایع‌ترین ناهنجاری همراه با تیک‌ها است) OCD، اضطراب، افسردگی، اختلالات خواب و RLS قدم اساسی در طراحی درمان تیک می‌باشد. اختلالات تیک ممکن است در مواردی نیاز به درمان دارویی نداشته باشد و در صورت نیاز به دارو درمانی، درمان‌های خط اول شامل آگونیست‌ها و تعدیل‌کننده‌های دوپامین و آگونیست‌های آلفا - ۲ خواهد بود.

محرک‌ها و آگونیست‌های آلفا - ۲ درمان انتخابی ADHD و SSRI‌s درمان انتخابی OCD می‌باشند که همراه با SNRI‌s داروهای خط اول درمان اضطراب و افسردگی همراه با تیک‌ها نیز محسوب می‌شوند.

درمان‌های غیردارویی شامل رفتار درمانی از جمله HRT و ERP و حذف عوامل استرس‌زای اجتماعی است. اخیراً DBS در درمان موارد مقاوم به درمان و شدید تیک‌ها مورد توجه واقع شده است.

آن از طریق یک سوراخ کوچک در پوست سر و زیر جمجمه به یک وسیله کوچک کاشته شده زیر استخوان ترقوه که این وسیله (محرک عصبی) ایمپالس‌های عصبی کوچک را از طریق سیم به داخل مغز می‌فرستد و بیمار می‌تواند هر وقت که لازم باشد DBS روشن کند و زمان خواب نیز آن‌را خاموش کند. به عبارتی، DBS مانند یک پیس میکرومغزی عمل می‌کند با این تفاوت که کنترل آن در اختیار بیمار است.

در چند مطالعه DBS با بهبودی قابل توجهی گزارش شده است ولی اثربخشی آن در اختلالات همراه مثل ADHD و OCD نیز باید مورد مطالعه قرار گیرد. عوارض جانبی آن شامل هماتوم سابدورال، تغییر لیبیدو، خستگی، کاهش وزن نوسانات خلقی، سایکوز و بهبود ضعیف زخم می‌باشد (۱۲، ۳).

از سایر روش‌ها می‌توان به لیزر درمانی و استفاده از طب سوزنی اشاره کرد (۱۲).

درمان تیک‌های ناشی از استرپتوکوکوس (PANDAS) تفاوتی با درمان‌های رایج برای اختلالات غیر PANDAS ندارد، اما از تشخیص غلط PANDAS که منجر به مصرف نابه‌جا و غیرضروری آنتی‌بیوتیک‌ها، تعویض پلاسما و ایمنوگلوبولین داخل وریدی می‌شود، باید اجتناب کرد (۷).

اختلالات تیک ثانویه به ضایعات CNS و ... با داروهای آنتی‌سایکوتیک بهبود می‌یابند ولی چون مشخصه اصلی بیماری نیستند این داروها با احتمال وخیم‌تر شدن عملکرد حرکتی عمومی بیمار همراهند، بنابراین با هدف قرار دادن درمان بیماری

1. Garcia-Lopez R. Perea-Milla E. Gracia CR. New therapeutic approach to Tourette Syndrome in children based on a randomized placebo-controlled double-blind IV study of the effectiveness and safety of magnesium and vitamin B6. *Trials*. 2009; 10: 16. Available at URL: <http://www.trialsjournal.com/content/10/16>.
2. Watson HJ. Rees CS. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 489-498.
3. Shprecher D. Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord* 2009; 15: 15-24.
4. Robertson MM. Tourette Syndrome. Associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 200; 123: 425-426.
5. Srour M. Lesperance P. Richev F. Chouinard S. Psychopharmacology of Tic disorders. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17: 152-160.
6. Zheng G. Dwoskin LP. Crooks PA. Vesicular monoamine transporter 2: Role as a novel target for drug development. *Am Assoc Pharmaceut Sci* 2006; 8: E682-E692.
7. Gabbay V. Coffey BJ. Babb JS. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: Comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics* 2008; 122: 273-278.
8. Scahill L. King RA. Lechman JF. Harris N. Contemporary approaches to the treatment of tics in Tourette Syndrome. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22: 189-193.
9. Bloch MH. Peterson BS. Scahill L. Adulthood Outcome of tic and obsessive symptom severity in children with Tourette Syndrome; *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 65-69.
10. Seok Seo W. Sung HM. Seok Seo Hyun. Seg Bai D. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adol Psychopharmacol* 2008; 18: 197-205.
11. Motavali Mokaddes N. Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adol Pharmacol* 2003; 13: 295-299.
12. Packer LE. Tourette. Syndrome plus. Available at URL: <http://www.tourette-syndrome.net/tourette-treatment.htm> 11/1/2009.
13. Geller DA. Biederman J. Stewart E. Which SSRI? A metaanalysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1919-1928.
14. Woosd DW. Twohig MP. Flessner CA. Roloff TJ. Treatment of vocal tics in children with Tourette Syndrome: Investigating the efficacy of habit reversal. *J Appl Behav Analysis* 2003; 36: 109-112.
15. Carr JE. Chong IM. Habit Reversal Treatment of Tic Disorders: A methodological critique of the literature. *Behav Modific* 2005; 29: 858-875.
16. March JS. Franklin ME. Leonard H. Tics moderate treatment outcome with sertraline but not cognitive-behavior therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 344-347.

