



اختلالات حرکتی ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک

دکتر فائزه عظیمی^۱، دکتر نیایش محبی^۲

۱. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دوپامین - روتونین یا آگونیست‌های نسبی (آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم) دریافت می‌کنند. در صورت عدم مدیریت صحیح، این عوارض می‌توانند منجر به کاهش پایبندی بیمار به درمان یا حتی امتناع کامل از مصرف دارو شوند. یکی دیگر از عوارض جدی داروهای آنتی‌سایکوتیک، سندروم نورولپتیک بدخیم (Neuroleptic Malignant Syndrome) است

اختلالات حرکتی ناشی از مصرف داروهای Antipsychotics شامل پارکینسونیسم، آکاتیزییا، دیستونی حاد و دیسکینزی دیررس (Tardive dyskinesia) هستند. این عوارض عمدتاً در اثر مهار گیرنده‌های دوپامین در سیستم اکستراپیرامیدال ایجاد می‌شوند. بروز این عوارض در بیماران دریافت‌کننده داروهای مسدود دوپامین (آنتی‌سایکوتیک‌های نسل اول) شایع‌تر از بیمارانی است که داروهای مسدود

عوارض اکستراپیرامیدال را بیشتر می‌کنند. فرضیه غالب این است که نورولپتیک‌ها اثر درمانی خود را در اسکیزوفرنی از طریق مهار دوپامین در سیستم مزولیمبیک اعمال می‌کنند، در حالی که مهار دوپامین در جسم مخطط (Striatum) منجر به بروز عوارض اکستراپیرامیدال می‌شود.

از این رو، لازم است روان‌پزشکان نسبت به حرکات غیرطبیعی ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک، به‌ویژه داروهای مسدود دوپامین، هوشیار باشند.

پارکینسونیسم

تظاهرات بالینی پارکینسونیسم ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک مشابه علایم بیماری پارکینسون است. این علایم شامل کندی حرکت، سفتی عضلات، Cog-wheeling، لرزش در حالت استراحت، mask face، کاهش بیان چهره، وضعیت خمیده بدن، shuffling gait، کاهش رفلکس‌های وضعیتی و ترشح بزاق بیش از حد می‌باشند. این علایم معمولاً طی چند هفته پس از شروع درمان ظاهر می‌شوند و در بیماران مسن یا کسانی که از داروهای نسل اول با پوتنسی بالا مانند هالوپریدول استفاده می‌کنند، شایع‌تر هستند. در موارد شدید، بیماران ممکن است دچار دیسکینزی کامل شوند که شباهت زیادی به کاتاتونیا دارد.

رویکردهای درمانی:

۱- کاهش دوز یا تغییر دارو از نسل اول (FGAs) به نسل دوم (SGAs).

که یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود و در صورت عدم درمان مناسب، با میزان مرگ‌ومیر بالا همراه خواهد بود.

در این مطلب به بررسی تظاهرات بالینی، مقیاس‌های ارزیابی و رویکردهای درمانی اختصاصی برای هر یک از اختلالات خارج‌هرمی و همچنین سندروم نورولپتیک بدخیم پرداخته می‌شود.

مقدمه

شواهد علمی نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پیش از ظهور داروهای نورولپتیک، برخی اختلالات حرکتی از جمله رفتارهای غیرطبیعی، تیک‌ها، استریوتیپی، کاتالپسی و اکوپراکسی، همچنین حرکات اوروفاسیال مشابه دیسکینزی دیررس (Tardive Dyskinesia, TD) را بروز می‌دادند

در مراحل اولیه درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک، مشاهده گردید که بیماران دچار برخی ناهنجاری‌های حرکتی مرتبط می‌شوند. در گذشته این ناهنجاری‌ها به‌عنوان بخشی ضروری از اثربخشی داروهای آنتی‌سایکوتیک مطرح بودند. با این حال، برخی نویسندگان گزارش کرده‌اند که عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از دارو برای اثربخشی درمان الزامی نیستند.

مطالعات جدید نشان داده‌اند که اشغال بیش از ۸۰ درصد گیرنده‌های دوپامین D2 نه تنها اثربخشی داروهای آنتی‌سایکوتیک را افزایش نمی‌دهد، بلکه احتمال بروز

۲- افزودن داروهای ضدپارکینسونی در صورت ضرورت ادامه درمان.

۳- قطع موقت داروی آنتی‌سایکوتیک در موارد شدید و آغاز مجدد با دوز پایین‌تر پس از بهبود علائم.

درمان‌های دارویی پارکینسونیسم دارویی ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌ها:

- ۱- دیفن‌هیدرامین ۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز
- ۲- از دسته آنتی‌کولینرژیک‌ها: بنزتروپین ۱-۲ میلی‌گرم سه بار در روز، بیپریدين ۲ میلی‌گرم سه بار در روز، تری‌هگزتری‌فنیدیل ۲ میلی‌گرم سه بار در روز
- ۳- آمانتادین داروی ضدویروسی و آگونیست دوپامین که با آزادسازی دوپامین از پایانه‌های عصبی اثر می‌کند، ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز
- ۴- در صورت Severe rigidity: لورازپام ۱ میلی‌گرم سه بار در روز یا کلونازپام ۰/۵ میلی‌گرم سه بار در روز

ملاحظات بالینی

❖ استفاده پیشگیرانه از داروهای ضدپارکینسونی همچنان بحث‌برانگیز است. سازمان جهانی بهداشت (WHO, 1990) مصرف پروفیلاکتیک آنتی‌کولینرژیک‌ها را توصیه نمی‌کند.

❖ مطالعات نشان داده‌اند که حساسیت به عوارض خارج‌هرمی در میان نژادها متفاوت می‌باشد. به‌طور مثال، بیماران آسیایی غلظت پلاسمایی بالاتری از هالوپریدول دارند و نسبت به عوارض حساس‌تر هستند.

❖ آنتی‌کولینرژیک‌ها می‌توانند عوارض جانبی محیطی (خشکی دهان، یبوست) و مرکزی (اختلال شناختی، تشدید دیسکینزی دیررس) ایجاد کنند. بنابراین، باید با کمترین دوز و کوتاه‌ترین مدت مصرف شوند.

L-dopa به‌طور معمول مناسب درمان پارکینسونیسم ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک نیست، زیرا می‌تواند علائم روان‌پریشی را تشدید کند. با این حال، برخی مطالعات و گزارش‌های موردی نشان داده‌اند که در موارد مقاوم می‌تواند مؤثر باشد.

آکاتیزیا

بیماران مبتلا به آکاتیزیا احساس ناخوشایندی را تجربه می‌کنند که تنها با حرکت تسکین می‌یابد. این بیماران قادر به نشستن آرام نیستند و اغلب دچار اضطراب، بی‌قراری یا هر دو می‌شوند. در بالین، افتراق آکاتیزیا از اضطراب مرتبط با روان‌پریشی دشوار است. بنابراین، افزایش بی‌قراری پس از مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک باید به‌عنوان آکاتیزیا در نظر گرفته شود. هرچند آکاتیزیا معمولاً در کنار پارکینسونیسم طبقه‌بندی می‌شود، اما می‌تواند صرفاً به‌صورت شکایت ذهنی بدون وجود حرکات غیرطبیعی آشکار بروز کند.

دیستونی حاد

دیستونی حاد معمولاً طی یک هفته پس از آغاز درمان با داروهای آنتی سایکوتیک بروز می کند و در بیماران جوان یا کسانی که دوز بالای دارو دریافت می کنند، شایع تر است. این اختلال با انقباضات غیرارادی عضلات اندامها، حنجره، صورت، گردن، شکم و لگن به صورت پایدار یا متناوب مشخص می شود که منجر به حرکات یا وضعیت های غیرطبیعی می گردد. در برخی موارد، بیماران احساس ضخامت زبان و دشواری در بلع را گزارش می کنند. علائم معمولاً طی ۳ تا ۶ ساعت ایجاد می شوند و می توانند شامل ایستوتونوس و بحران اکولوژی یک نیز باشند. بیماران مبتلا به دیستونی حاد اغلب احساس ناراحتی یا ترس دارند و ممکن است دچار عوارضی مانند اسپاسم های شدید عضلانی منجر به دررفتگی مفصل شوند. در موارد شدید، اختلال در حرکت حنجره می تواند عملکرد تنفسی را مختل کند. علت دیستونی حاد به عدم تعادل سیستم های دوپامینرژیک، کولینرژیک و گاباژرژیک در گانگلیای قاعده ای نسبت داده می شود.

تشخیص افتراقی دیستونی حاد شامل conversion disorder، کزاز، تشنج فوکال، هیپوکلسمی، مسمومیت آنتی کولینرژیک، مننژیت و آسیب های تروماتیک (مانند دررفتگی مفصل

شواهد اخیر نشان می دهند که شیوع آکاتیزیا ممکن است بیشتر از آنچه پیش تر تصور می شد باشد، احتمالاً به دلیل تشخیص ناکافی یا اشتباه این عارضه در بسیاری از بیماران، به ویژه کسانی که داروهای نسل دوم جدید مانند آریپیپرازول، لوراسیدون، کاریپرازین و برکسپرازول دریافت می کنند، دیده می شود، زیرا در این بیماران پارکینسونیسم آشکار نیست. آکاتیزیا می تواند رنج قابل توجهی ایجاد کند، تمایل بیماران به ادامه درمان را کاهش دهد و حتی در موارد شدید منجر به احساس ناامیدی و خودکشی شود.

علائم آکاتیزیا اغلب مبهم و غیر اختصاصی هستند (مانند احساس نگرانی یا ناراحتی) و تشخیص افتراقی آن شامل اضطراب، بی قراری و سندروم پای بی قرار است.

از جهت مدیریت این عارضه، کاهش دوز داروی آنتی سایکوتیک اولین اقدام مؤثر می باشد. در کنار آن می توان از لورازپام ۱ میلی گرم سه بار در روز، پروپرانولول ۲۰-۱۰ میلی گرم سه بار در روز، کلونیدین ۰/۳-۰/۱ میلی گرم سه بار در روز (با کنترل فشار خون) استفاده نمود. آماتادین نیز در موارد همراه با پارکینسونیسم جایگاه دارد. قابل ذکر است آنتی کولینرژیک ها معمولاً در درمان آکاتیزیا مؤثر نیستند.

گیجگاهی - فکی، شکستگی فک و شکستگی اربیتال) است.

خط اول درمان آنتی‌هیستامین‌ها مانند دیفن‌هیدرامین ۵۰ میلی‌گرم تزریقی عضلانی یا وریدی یا آنتی‌کولینرژیک‌ها مانند بنزتروپین یا بیپریدین ۲ میلی‌گرم تزریقی عضلانی یا وریدی، این رژیم معمولاً به سرعت علائم دیستونی را برطرف می‌کند. در صورت عدم پاسخ طی ۲۰ دقیقه، تزریقی می‌تواند تکرار شود.

خط دوم درمان بنزودیازپین‌ها مانند لورازپام ۲ میلی‌گرم تزریقی عضلانی یا وریدی، برای بیمارانی که به درمان آنتی‌کولینرژیک پاسخ کامل نمی‌دهند.

❖ بیماران با علائم تنفسی یا نیازمند اکسیژن حمایتی باید به مدت ۱۲-۲۴ ساعت پس از رفع علائم تحت نظر باشند تا احتمال عود بررسی شود.

❖ پس از بهبود دیستونی حاد، داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌توانند مجدداً تجویز شوند. با این حال، آنتی‌کولینرژیک‌ها باید حداقل به مدت دو هفته همراه دارو مصرف شوند.

تاردیو دیسکینریا (TD)

پس از معرفی اولیه داروهای آنتی‌سایکوتیک، گزارش‌های متعددی از بروز نوع جدیدی از اختلالات عصبی در بیماران مبتلا به بیماری‌های روانی منتشر شد.

استفاده گسترده از فنوتیازین‌ها و داروهای مشابه به‌عنوان علت اصلی این اختلال مطرح گردید. اصطلاح «دیسکینزی دیررس» به این دلیل انتخاب شد که این وضعیت تنها پس از مصرف طولانی‌مدت داروهای آنتی‌سایکوتیک بروز می‌کند. TD به ندرت در شش ماه نخست درمان مشاهده می‌شود و ممکن است حتی پس از چند سال درمان و بهبود علائم ظاهر گردد.

ویژگی‌های اصلی TD عبارتند از:

۱. حرکات غیرارادی و تکراری در بخش‌های مختلف بدن (صورت، تنه، اندام‌ها و گاهی سیستم تنفسی).
 ۲. بروز دیر هنگام در طول درمان یا پس از قطع دارو.
 ۳. تداوم علائم ناتوان کننده برای ماه‌ها یا سال‌ها.
 ۴. پاسخ ضعیف به درمان‌های موجود.
- تشخیص TD گاهی دشوار می‌باشد، بیماران مبتلا معمولاً فعالیت کمتری دارند یا حرکات غیرارادی شبیه به کره (Chorea) نشان می‌دهند. افزایش دوز داروهای آنتی‌سایکوتیک ممکن است علائم TD را پنهان کند و حرکات غیرطبیعی تنها پس از کاهش یا قطع دارو آشکار شوند. اگر این حرکات ظرف چند روز یا هفته برطرف شوند، به‌عنوان «دیسکینزی ناشی از قطع یا بروز ناگهانی» تعریف می‌شوند، اما اگر بیش از یک ماه ادامه یابند، طبق معیار DSM-5 به‌عنوان TD شناخته می‌شوند.

. دوتترنازین نیمه‌عمر کوتاه‌تر (۱۰-۹ ساعت)، نیازمند مصرف دوبار در روز همراه غذا، دوز آغازین ۶ میلی‌گرم روزانه با افزایش تدریجی تا حداکثر ۴۸ میلی‌گرم می‌باشد. والبنزین نیمه‌عمر طولانی‌تر (۲۲-۱۵ ساعت) دارد، امکان مصرف روزانه یک بار با دوز آغازین ۴۰ میلی‌گرم روزانه برای یک هفته و سپس ۸۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد.

❖ عوارض شایع والبنزین شامل خواب‌آلودگی، طولانی شدن QT و اثرات آنتی‌کولینرژیک است، در حالی که دوتترنازین می‌تواند باعث رینوفارنژیت، اختلالات خواب، آکاتیزیا و هیپرپرولاکتینمی شود.

مطالعات طولانی‌مدت نشان داده‌اند که این داروها اثربخشی پایدار و تحمل‌پذیری مطلوبی دارند، حتی در ترکیب با داروهای مسدودگیرنده دوپامین. همچنین پژوهش‌های جاری بررسی می‌کنند که آیا این داروها می‌توانند در درمان روان‌پریشی مقاوم به درمان نیز مؤثر باشند.

سندروم بدخیم نورولپتیک (NMS)

سندروم بدخیم نورولپتیک (NMS) یک واکنش شدید و تهدیدکننده حیات است که در ارتباط با مصرف آتاگونست‌های گیرنده دوپامین یا قطع سریع داروهای دوپامینرژیک رخ می‌دهد. این سندروم

TD کیفیت زندگی بیماران را کاهش داده و منجر به احساس شرمندگی و کناره‌گیری اجتماعی می‌شود. شیوع TD در بیماران دریافت‌کننده داروهای نسل اول حدود ۳۰-۲۵ درصد، در نسل دوم حدود ۲۰ درصد و در بیماران فاقد سابقه مصرف نسل اول تنها ۷/۲ درصد گزارش شده است. عوامل خطر شامل سن بالا، جنس مؤنث، سابقه عوارض خارج‌هرمی و آکاتیزیا، مصرف داروهای نسل اول، استفاده از آنتی‌کولینرژیک‌ها و دوز بالای داروهای آنتی‌سایکوتیک هستند.

قطع تدریجی داروهای آنتی‌سایکوتیک با تمایل بالا به گیرنده D2 اولین اقدام درمانی است. هرچه داروی عامل زودتر قطع شود، احتمال بهبود بیشتر است. در صورت عدم امکان قطع دارو، تغییر به داروهای با خطر کمتر TD مانند کلوزاپین، کوئتیاپین یا آگونست‌های نسبی توصیه می‌شود. داروهای کمکی شامل کلونازپام، جینکوبیلوبا، آمانتادین و تترنازین هستند. آنتی‌کولینرژیک‌ها ممکن است علائم TD را تشدید کنند. در سال ۲۰۱۷، والبنزین و دوتترنازین به‌عنوان مهارکننده‌های برگشت‌پذیر VMAT2 توسط FDA برای درمان TD در بزرگسالان تأیید شدند. این داروها با مهار انتقال دوپامین به وزیکول‌های سیناپسی، آزادسازی آن را کاهش داده و علائم حرکتی را بهبود می‌بخشند

ترانس آمینازها و LDH و لکوسیتور
(12000-30000/mm³) می‌باشد.

شیوع NMS بین ۰/۰۲ تا ۳ درصد تخمین
زده شده و میزان مرگومیر حدود ۲۰-۱۰
درصد است. علل مرگ شامل نارسایی
تنفسی، نارسایی قلبی-عروقی، آریتمی،
نارسایی کلیه و آمبولی ریوی هستند.

درمان

۱- قطع داروی عامل: توقف داروهای

آنتی‌سایکوتیک و سایر عوامل مؤثر (لیتیوم،
آنتی‌کولینرژیک‌ها، سروتونرژیک‌ها).

۲- درمان حمایتی: جایگزینی مایعات،

استفاده از پتوهای یخ برای تب، مراقبت از
پوست و پایش عملکرد قلب و کلیه.

۳- دانترولن: شل‌کننده عضلانی

مستقیم، دوز توصیه شده ۱-۳ mg/kg/day
خوراکی یا وریدی و یا بروموکرپتین،
آگونیسست دوپامین: دوز ۷.۵-۴۵mg/day
در سه نوبت. هم‌چنین ترکیب دانترولن
و بروموکرپتین می‌تواند نتایج مطلوبی
ایجاد کند.

۴- بیهوشی عمومی با پروپوفول در موارد

شدید و ECT به‌ویژه در بیماران مقاوم به
درمان دارویی.

پس از بهبود NMS، انتخاب مجدد

دارو باید با احتیاط انجام شود، کلوزاپین
معمولاً گزینه اول است، زیرا کمترین خطر
NMS را دارد

بیشتر در بیماران دریافت‌کننده داروهای
نسل اول با قدرت بالا مانند هالوپریدول
و فلوئنازین گزارش شده است، اما در
بیماران مصرف‌کننده داروهای نسل دوم نیز
مشاهده می‌گردد. شواهد نشان می‌دهند
که NMS ناشی از نسل دوم داروها معمولاً
با شدت کمتر و پیامدهای مرگبار پایین‌تر
همراه است.

عوامل خطر بروز NMS، جنس مذکر،

سن جوانی، دوز بالای دارو، پلی‌فارماسی،
محدودیت فیزیکی، دهیدراسیون و دمای
بالا گزارش شده‌اند.

تشخیص افتراقی: سندروم آنتی‌کولینرژیک

مرکزی، سندروم سروتونین، مسمومیت
با لیتیوم، گرم‌زدگی، عفونت‌های CNS و
کاتاتونی روان‌پریشی.

علائم اصلی NMS شامل سفتی

عضلانی، بی‌ثباتی سیستم عصبی اتونوم،
تب بالا تا ۴۱ °C و دلیریوم می‌باشند.
سفتی عضلانی معمولاً نخستین علامت
بوده و به دنبال آن تب و بی‌ثباتی اتونوم
ظاهر می‌شوند. عوارض می‌توانند
شامل نکروز عضلانی، دهیدراسیون،
میوگلوبینوری شدید، نارسایی کلیه، آریتمی
قلبی و اختلال سطح هوشیاری تا
کما باشند.

یافته‌های آزمایشگاهی NMS

❖ افزایش سطح CPK به دلیل نکروز
عضلانی، اختلالات عملکرد کبدافزایش

1. Tasman A. Riba MB. Alarcón RD. Alfonso CA. Kanba S. Lecic-Tosevski D (Eds.). *Tasman's Psychiatry*. 5th ed. Wiley-Blackwell. 2018; Chapter 134.
2. Vanegas-Arroyave N. Caroff SN. Citrome L. Crasta J. McIntyre RS. Meyer JM. An evidence-based update on anticholinergic use for drug-induced movement disorders. *CNS Drugs* 2024;38(4):239-254.
3. Blanchet PJ. Antipsychotic drug-induced movement disorders. *Canadian J Neurol Sci* 2003;30(S1): S101- S107.
4. Caligiuri MP. Jeste DV. Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drug Aging* 2000;17(5):363-84.
5. Shireen E. Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *J Experimental Pharmacol* 2016;8:1-0.
6. Pandey S. Pitakpatapee Y. Saengphatrachai W. Chouksey A. Tripathi M. Srivanitchapoom P. Drug-induced movement disorders. In *Seminars in Neurology* 2023 Feb (Vol. 43, No. 01, pp. 035-047). Thieme Medical Publishers, Inc.
7. Rissardo JP. Vora N. Mathew B. Kashyap V. Muhammad S. Fornari Caprara AL. Overview of movement disorders secondary to drugs. *Clin Practice* 2023;13(4):959-976.