

# کلوزاپین، انقلابی جدید در درمان شیزوفرنی

دکتر حسین ملکی استادیار گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

## *Clozapine, A New Revolt in Treatment of Schizophrenia*

### SUMMARY

Clozapine is the first antipsychotic drug with a great efficacy. Thirty to fifty percent of treatment-resistant schizophrenics markedly improved with clozapine. Approximately, 25% of long-term patients, treated with clozapine, could be discharged.

This improvement included negative as well as positive symptom areas.

Clozapine produced no extrapyramidal side effects. Tardive dyskinesia, a major side effect of antipsychotics is not probably induced by the drug. Agranulocytosis that occurs in 1-2% of patients treated with clozapine is the most dangerous side effect with a high mortality rate. So, weekly monitoring of white blood cell count is necessary for safe and effective use of clozapine because fatal outcomes can be reduced and even completely prevented by the early detection of the reduction in white blood cell count.

Clozapine offers considerable promise for better antipsychotic effect than currently available drugs, but its high cost causes substantial problems for patients with limited financial income.

### خلاصه

ترخیص بیمار از بیمارستان گردد. دارو بر روی علائم مثبت و منفی هردو تأثیر می‌کند.

کلوزاپین فاقد اثرات اکستراپیرامیدال است و بویژه ایجاد دیسکیتزی دیررس نمی‌کند، اما احتمال بروز تشنج در مصرف آن بویژه با مقادیر بالاتر از ۶۰۰ میلی‌گرم بیش از سایر داروهای

کلوزاپین اولین داروی ضدپسیکوزی است که قدرت اثر بهتری در مقایسه با سایر داروهای ضد پسیکوز دارد. مطالعات نشان داده‌اند که حدود ۳۰-۵۰٪ بیماران شیزوفرنیک مقاوم به درمان با کلوزاپین بهبودی بیشتری بدست می‌آورند. میزان بهبودی در ۲۵٪ موارد درحدی است که می‌تواند منجر به

کلوزاپین (Clozapine) دارویی که اخیراً وارد بازار پاره‌ای از کشورها گردیده، دارویی است که امید زیادی برانگیخته است. این دارو قدرت اثر (efficacy) بیشتری در مقایسه با سایر داروهای ضدپسیکوز نشان‌داده و از آنجا که این امر امکان اقامت بسیاری از بیماران مزمن شیذوفرنیک را در خارج از بیمارستانها فراهم نموده است دارویی استثنایی تلقی گردیده‌است (۳).

کلوزاپین با اسم شیمیایی 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [4,1] diazepines

دارویی است که از گروه دی‌بنزودیازپینها (dibenzodiazepines) که از لحاظ ساختمان شیمیایی مشابه داروی ضد پسیکوز دیگری از گروه دی‌بنزوکسازپینها (dibenzoxazepine) یعنی لوکسپین (loxapine) می‌باشد، اما از نظر اثرات فارماکولوژیک با آن تفاوت‌های عمده‌ای دارد (۲). کلوزاپین در سال ۱۹۶۲ سنتز گردید (۴). فقدان اثرات اکستراپیرامیدال و عدم بروز دیسکینزی دیررس در مصرف طولانی آن نکات مثبتی بودند که کار تحقیق و مطالعه را بر روی این دارو دامن زدند. اما وقتی در سال ۱۹۷۵ در فنلاند در ۱۶ بیمار، گرانولوسیتوپنی (granulocytopenia) گزارش گردید و دیده شد که ۱۳ نفر مبتلا به آگرانولوسیتوزیس شده و ۸ نفر از آنها بدلیل عفونتهای ثانوی فوت شدند دارویی بربادرفته تلقی گردید. لیکن از آنجا که این دارو اولین دارویی بود که قدرت اثر بیشتری در مقایسه با داروهای ضدپسیکوز نشان داده‌بود بار دیگر با اشتیاق بیشتری موضوع تحقیقات متعدد قرارگرفت (۲، ۳). زیرا می‌توانست مشعل امیددی را در دل‌های بیماران و خانواده‌های بیماران برافروزد. درمان شیذوفرنی که در سال ۱۹۵۰ با ورود کلرپرومازین دستخوش انقلابی بزرگ گردید آیا حالا با ورود کلوزاپین می‌تواند دومین انقلاب خود را جشن بگیرد؟

### اثرات فارماکولوژیک

کلوزاپین یک داروی ضد پسیکوز آتیپیک (atypical antipsychotic) می‌باشد. اصطلاح «آتیپیک» به داروهای پسیکوزی گفته می‌شود که اثرات اکستراپیرامیدال

ضدپسیکوز است. بروز آگرانولوسیتوزیس که در ۱-۲٪ موارد رخ می‌دهد خطرناکترین عارضه این دارو را تشکیل می‌دهد، زیرا می‌تواند منجر به مرگ بیمار گردد. این امر کنترل هفتگی تعداد گلبولهای سفید را بعنوان بخش تفکیک‌ناپذیر درمان با کلوزاپین مطرح کرده‌است. تجارب نشان‌داده است که در صورت وجود دقیق چنین کنترلی می‌توان احتمال مرگ و میر ناشی از مصرف دارو را به صفر رساند.

### مقدمه

شیذوفرنی خطیرترین و سخت‌ترین بیماری روانپزشکی است. این بیماری که حدود ۱٪ کل جمعیت را مبتلا می‌سازد (۱) در بسیاری از موارد می‌تواند سیری مزمن و روبه زوال‌رونده پیدا کند و صدمات جدی از لحاظ شخصیتی، روابط بین فردی و عملکردهای شغلی و خانوادگی و اجتماعی وارد آورد. شیذوفرنی چه از نظر شخصی، چه از نظر اجتماعی، چه از نظر مادی و چه از نظر معنوی بار سنگینی است که روانپزشکی امروز را برای در کنترل درآوردن آن به مبارزه می‌طلبد.

ورود داروهای ضد پسیکوز (anti-psychotic) از اوایل دهه ۱۹۵۰ گام بزرگی در درمان این بیماران بود. دارو درمانی به همراه سایر تدابیر درمانی غیربیولوژیک در بهبود کامل یا نسبی گروه وسیعی از بیماران شیذوفرنیک نقش بزرگی ایفا نمود، اما علیرغم تمام اینها حدود ۲۰ - ۱۰٪ بیماران بهره بسیار اندکی از درمانهای جاری می‌برند. پاره‌ای از بیماران نیز که در اوایل مصرف داروها در راه بهبودی قدم برمی‌دارند بدلیل پاره‌ای عوارض جانبی بسویژه دیس‌کینزی دیررس (retardive dyskinesia) و یا ناتوانی دارو در جلوگیری از عودهای مکرر بیماری به سمت ازمان پیشرفته به ۲۰ - ۱۰٪ فوق افزوده می‌گردند. این گروه از بیماران نیازمند مراقبتهای دقیقتر و مشکلتر و گاه بستری دائمی در مراکز روانپزشکی هستند. وجود علائم پسیکوتیک غیرقابل کنترل و بارز در پاره‌ای از این بیماران کاربرد روشهای درمانی غیربیولوژیک را نیز محدودتر می‌سازد. در نتیجه وضعیت بیماران را بدتر و مایوس‌بارتر می‌کند (۲).

در مطالعه Honigfele و همکارانش در سال ۱۹۸۴ کلوزاپین با مقدار ۱ به یک در مقایسه با کلرپرومازین و با مقدار حدود ۳۹۷ میلی‌گرم در برابر ۷/۶ میلی‌گرم باهالوپریدول پس از ۶ هفته درمان مقایسه شده‌است. این مطالعات اثرات درمانی بهتر کلوزاپین را خاصه در بیماران بشدت بیمار و مقاوم به درمان نشان داد. مثلاً در حالیکه کلرپرومازین تنها در ۴۴٪ بیماران اثرات درمان مطلوب بجا گذاشته کلوزاپین در ۶۷٪ موارد مؤثر بوده و حال آنکه کلوزاپین در ۳۱٪ بیماران اثرات درمانی مطلوب بوجود آورده است (۲، ۳).

در مطالعه Claghorn و همکارانش در سال ۱۹۸۷ نیز کلوزاپین با کلرپرومازین به نسبت ۱ به ۲ مقایسه شده و کلوزاپین با توجه به شاخصهای مورد مطالعه برتر شناخته شده‌است (۲، ۳).

Kane و همکارانش در سال ۱۹۸۸ (۲) نیز ۳۱۹ بیماری را که براساس ضوابط تشخیصی DSM-III مبتلا به شیذوفرنی شناخته شده بودند انتخاب کردند. محققین که مایل بودند اثرات درمان کلوزاپین را در بیماران مقاوم به درمان یعنی کسانی که بیش از همه در انتظار ورود داروهای جدید هستند پیازمایند، بیمارانی را انتخاب کردند که حداقل در عرض پنج سال گذشته سه دوره درمان حداقل بمدت شش هفته با داروهای ضد پسیکوز و حداقل با دو دارو با ساختمانهای شیمیایی متفاوت از یکدیگر و حداقل با مقداری برابر ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین را بدون نتیجه قابل توجه پشت سر گذاشته بودند. این بیماران هیچیک در عرض پنج سال گذشته عملکرد (functioning) خوبی نداشته‌اند. این گروه بیماران همگی دچار بیماری با شدتی بیش از حد متوسط (نمرهٔ آزمون BPRS بالاتر از ۴۵ و نمرهٔ آزمون CGI حداقل ۴) بوده‌اند و به‌ویژه علائم مثبت شیذوفرنی نظیر بی‌سازمانی افکار (conceptual disorganization)، سوءظن (suspiciousness)، توهم (hallucinations) و محتوی فکری غیرعادی (unusual thought content) در آنها بارز بوده است.

این بیماران در آغاز مطالعه با حداقل ۶۰ میلی‌گرم

ناچیزی را در مطالعات انسانی نشان داده‌اند و در حیوانات نیز ایجاد کاتالپسی (cathalepsy) نمی‌کنند.

پاره‌ای از این داروها آنتاگونیستهای تقریباً اختصاصی گیرنده‌های D<sub>2</sub> (و نهایتاً سایر انواع گیرنده‌های دوپامینی) هستند نظیر سولپیرید (Sulpiride) و راکلوپراید (Raclopride) و پاره‌ای دیگر نیز نظیر کلوزاپین دارای اثرات گسترده بر روی انواع گیرنده‌های سروتونرژیک، آدرنرژیک و نظایر آنها می‌باشند (۲، ۴).

این دارو بروی گیرنده‌های S<sub>2</sub> سروتونرژیک و α<sub>1</sub> آدرنرژیک و H<sub>1</sub> هیستامینرژیک و گیرنده‌های موسکارینیک استیل کولین اثرات مهارکنندگی دارد. اتصال دارو به گیرنده‌های D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub> دوپامینرژیک یکسان و تقریباً مشابه سایر داروهای ضد پسیکوز است. این دارو حتی در مقادیر بالا نیز تنها بطور موقت و بسیار اندک سطح پرولاکتین را بالامی‌برد. رابطهٔ بین این اثرات با اثرات درمانی کلوزاپین چندان روشن نیست. اما از آنجا که در مطالعات آزمایشگاهی بین میزان اتصال داروهای ضد پسیکوز به گیرنده‌های D<sub>2</sub> و اثرات درمان داروها همبستگی قابل توجهی وجود دارد بنظر می‌رسد قدرت اثر بیشتر دارو در مقایسه با سایر داروهای ضد پسیکوز از طریق دیگری بجز اثر بر سیستم دوپامینرژیک اعمال می‌شود (۲، ۴، ۵). پاره‌ای از محققین نیز معتقدند که دارو عمدتاً بر روی سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک (mesolimbic) اثر دارد (۶).

در مطالعات بر روی جواندگان نیز این دارو برخلاف سایر داروهای ضد پسیکوز ایجاد کاتالپسی نمی‌کند. کلوزاپین در ایجاد حرکات استرنوتیپیک، آنتاگونیست آمفتامین نیز نیست. تعداد گیرنده‌های D<sub>2</sub> را نیز افزایش نمی‌دهد و برخلاف سایر داروهای ضد پسیکوز از میزان ترشح دوپامین در مغز می‌کاهد (۳).

## قدرت اثر

مطالعات متعدد انجام شده در اروپا و امریکا همه دال بر برتری قدرت اثر کلوزاپین در مقایسه با کلرپرومازین و هالوپریدول بوده است.

و یاد مراکز درمانی خارج از بیمارستانها به زندگی ادامه دهند، گرچه بدلیل مشکلات اجتماعی و کاری خود نیازمند ادامه مراقبتهای پزشکی و اجتماعی بودند. میزان بهبودی در ۶/۵٪ بیماران درحدی نبود که این بیماران حتی پس از دو سال نیز از بیمارستان ترخیص گردند. در میان بیمارانی که ظرف همین مدت با داروهای دیگر ضد پسکوز تحت درمان بودند ۱۵/۷٪ پس از دو سال از بیمارستان ترخیص نشده بودند و تنها ۴۴٪ بیماران ترخیص شده پس از دو سال دوباره در بیمارستان بستری نگردیدند. مقدار مصرف روزانه کلوزاپین در این مطالعه بطور متوسط ۳۰۰-۴۸۰ میلی گرم بوده است.

در مطالعه Honigfeld & Patin در سال ۱۹۹۰ (۸)، طی دو سال اول درمان با کلوزاپین با مقدار متوسط ۳۵۰-۴۵۰ میلی گرم روزانه تنها ۲۷/۸٪ از بیمارانی که از بیمارستان مرخص شدند دوباره بستری شدند و حال آنکه همین درصد برای کلرپرومازین ۵۶/۲٪ بوده است. مطالعه Naber & Hippus در سال ۱۹۹۰ (۶)، نیز نتایج مشابهی را بدنبال داشت.

Meltzer و همکارانش در ۱۹۹۰ (۹)، نیز نشان دادند که شش ماه درمان با کلوزاپین کیفیت زندگی، روابط خانوادگی و اجتماعی و کارایی شغلی و تحصیلی در ۳۸ بیمار شیذوفرنیک مقاوم به درمان را بهبود بخشیده است، درحدی که در ۵۵٪ موارد بیماران قادر به کار یا ادامه تحصیل گردیده‌اند. این دارو پس از یکسال، ۸۳٪ از میزان بستری شدن مجدد بیماران نیز کاسته است. در این مطالعه نیز دارو با مقدار متوسط  $489 \pm 30$  میلی گرم تجویز شده بود.

حاصل آنکه، از مجموعه مطالعات انجام گرفته می توان نتیجه گرفت که حدود ۳۰-۵۰٪ بیماران شیذوفرنیک مزمن مقاوم به درمان با کلوزاپین بهبودی بیشتری بدست می آورند. میزان بهبودی در ۲۵٪ موارد درحدی است که می تواند منجر به ترخیص بیمار از بیمارستان گردد. اشتغال به کار نیز در مورد بیمارانی که تحت درمان با کلوزاپین قرار می گیرند از ۰-۳٪ به ۲۰-۳۹٪ افزایش می یابد (۶). دارو بروی علائم مثبت و منفی بیماری هر دو تأثیر می کند، اما تأثیر آن بروی علائم مثبت بیشتر است.

هالوپریدول و ۶ میلی گرم بنزتروپین (یک داروی آنتی کولینرژیک) بمدت شش هفته تحت درمان قرار گرفتند و آنگاه بیمارانی را که تغییر قابل ملاحظه‌ای پیدانکرده بودند به دو گروه تقسیم کردند. گروه اول را تحت درمان با حداکثر ۹۰۰ میلی گرم کلوزاپین و گروه دوم را تحت درمان با حداکثر ۱۸۰۰ میلی گرم کلرپرومازین و ۶ میلی گرم بنزتروپین قرار دادند. مطالعه در شرایط کاملاً دوسوکور (double blind) صورت پذیرفت. از ۳۱۹ بیمار اولیه ۲۶۸ بیمار به مرحله دوم رسیدند. در پایان شش هفته درمان میزان بهبودی باتوجه به آزمونهای CGI و BPRS در گروه کلوزاپین سه برابر بیشتر از گروه کلرپرومازین بود. این برتری پس از هفته اول آشکار شده و تا پایان مطالعه ادامه داشته است. کلوزاپین هم بر علائم مثبت (که در فوق ذکر شد) اثرات درمانی مطلوبی اعمال کرده بود و هم بر علائم منفی نظیر گوشه گیری هیجانی (emotional withdrawal)، کندی عواطف (blunted affect) و کندی پسیکوموتور (psychomotor retardation). حاصل آنکه، در پایان مطالعه تنها ۴٪ بیمارانی که کلرپرومازین مصرف کرده بودند در گروه بهبود یافته جای گرفتند و حال آنکه در گروه کلوزاپین این رقم در حدود ۳۰٪ بوده است. در این مطالعه بیمارانی بهبود یافته تلقی می شدند که نمره آزمون BPRS آنها پس از مطالعه ۲۰٪ کاهش یافته باشد و یا نمره CGI آنها به ۳ تنزل پیدا کرده باشد و یا در هر حال نمره آزمون BPRS آنها پس از درمان به کمتر از ۳۵ رسیده باشد.

Pevicki و همکارانش در سال ۱۹۹۰ (۷) نیز نشان دادند که بیمارانی که به درمان مقاوم بودند و حداقل بمدت یکسال تحت درمان با کلوزاپین قرار داشتند کاهش قابل توجهی در علائم بیماری پیدا کردند و از دفعات بستری شدن آنها در بیمارستان و طول مدت بستری بودن آنها کاسته شد. هفتاد درصد از بیمارانی که از بیمارستان ترخیص شده بودند تا دو سال بعد دیگر بستری نشدند. میزان بهبودی در ۸۲٪ بیمارانی که به درمان پاسخ داده بودند درحدی بود که این افراد را قادر می ساخت تا در منزل خود

## اثرات جانبی

ویژگی مهم کلوزاپین این است که هرگز و یا احتمالاً بندرت عوارض اکستراپیرامیدال و dyskinesia دیررس ایجاد می‌کند. این مهم از لحاظ کلینیکی حائز اهمیت است، زیرا ایجاد عوارض اکستراپیرامیدال که گاه حتی با مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک نیز بطور کامل قابل کنترل نیست برای بیمار مشکلات زیادی را بوجود می‌آورد و در بسیاری از موارد باعث قطع دارو و عدم همکاری بیمار در مصرف دارو و یا مانع بالابردن مقدار دارو به حد کافی می‌گردد. ایجاد دیس‌کینزی دیررس نیز در واقع خطری است که هر بیماری را که تحت درمان با داروهای ضد پسیکوز است، تهدید می‌کند.

کلوزاپین دیستونی (dystonia) ایجاد نمی‌کند، اما موارد اندکی از بی‌قراری حرکتی (akathisia) و کندی حرکتی (akinesia) با آن گزارش شده است (۲، ۳، ۶). بعنوان مثال، در مطالعه Honigfeld Patin ۱۹۹۰ (۸)، آکاتزی در سال اول درمان در ۳/۸٪ بیماران و در سال دوم در ۳/۹٪ بیماران گزارش شده است.

در ارتباط با حرکات dyskinesic نیز وضع به همین ترتیب است: از ۱۲۰۰۰ بیمار مورد مطالعه در اروپا در ۱۳ مورد حرکات dykinetic گزارش شده است، اما همین ۱۳ مورد نیز از نظر پاره‌ای محققین جای شک و تردید دارد. این دارو در یک بیمار باعث تشدید علائم دیس‌کینزی دیررس که بیمار از قبل به آن مبتلا بود گردیده است. در مطالعه Lieberman در سال ۱۹۸۷ نیز پس از ۶ ماه تا ۴ سال درمان در ۵۰ بیمار، هیچ موردی از دیس‌کینزی دیررس گزارش نشده است. این دارو در مطالعات حیوانی نیز باعث افزایش حساسیت گیرنده‌های دوپامینی D<sub>2</sub> در سیستم مخطط نگردیده است (۲، ۳).

سندرم بدخیم نورولپتیک نیز در یک بیمار که تحت درمان توأم لیتیوم و کلوزاپین بوده گزارش گردیده است (۲).

احتمال بروز تشنج در مصرف این دارو بیش از سایر داروهای ضدپسیکوز است. تشنج در حدود ۱٪ بیمارانی که تحت درمان با داروهای مختلف ضد پسیکوز هستند رخ

می‌دهد، اما در مورد کلوزاپین این عارضه وابسته به مقدار دارو بوده و با مقدار کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم حدود ۲-۱٪ با مقدار ۶۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم بین ۴-۳٪ و با مقادیر ۹۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم حدود ۵٪ می‌باشد (۵، ۸، ۱۰).

Hippius و Naber در سال ۱۹۹۰ (۶)، نیز بروز امواج غیرطبیعی را در ۲۳٪ بیمارانی که تحت درمان با کلوزاپین بوده‌اند گزارش کرده‌اند. Binder و Haler در سال ۱۹۹۰ (۱۰)، توصیه می‌کنند که مقدار کلوزاپین تنها وقتی از مرز ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه بالاتر برده شود که EEG کاملاً طبیعی باشد. آنها مصرف همزمان کلوزاپین با داروهای ضد صرعی را در صورتی که ادامه مصرف کلوزاپین الزامی باشد توصیه می‌کنند.

سایر عوارض دارو در جدول ۱ مطرح گردیده است، اما عوارض خونی دارو جای بحث ویژه‌ای دارد.

اثرات دارو بر روی عناصر خونی می‌تواند مواردی نظیر: کاهش تعداد کلی‌گلبولهای سفید (به کمتر از  $3/9 \times 10^9$ ) یا کاهش تعداد نوتروفیلها (به کمتر از ۵۰٪ کل گلبولهای سفید) را دربر داشته باشد. میزان این اثرات در مقایسه با کلرپرومازین تقریباً یکسان است (۲).

اما مشکل اصلی ایجاد گرانولوسیتوپنی (کاهش تعداد گرانولوسیتها به کمتر از ۵۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب خون) می‌باشد. احتمال بروز این عارضه در طی ۵۲ هفته مصرف دارو حدوداً ۲٪ است. وقوع آگرانولوسیتوزیس در طی هفته ۶-۱۸ درمان بیش از مواقع دیگر است. تا سال ۱۹۸۶، ۱۱۲ مورد آگرانولوسیتوزیس در سطح جهان گزارش شده که در این میان در ۳۵٪ موارد منجر به فوت گردیده است (۲).

این عارضه ارتباطی با سن، جنس و مقدار دارو ندارد. Hippius و Naber در سال ۱۹۹۰ (۶)، با بررسی و مقایسه مطالعات انجام شده در اروپا و امریکا مشاهده کرده‌اند که درصد آگرانولوسیتوزیس در مطالعات آمریکاییها بسیار بالاتر از مطالعات اروپاییها است، آنها این احتمال را مطرح کرده‌اند که این

CPMS (Clozapine Patient-Management System) خوانده می‌شود. دارو تنها از طریق این سیستم قابل خریداری است. وقتی بیمار توسط پزشک معالج برای درمان با کلوزاپین به این سیستم معرفی می‌گردد دارو بطور هفتگی در اختیار بیمار قرار می‌گیرد و داروی هفته بعد تنها به شرطی به بیمار تحویل می‌شود که آزمایش خون انجام شده باشد. تعیین مقدار داروی مصرفی، طول مدت درمان و سایر تصمیم‌گیریهای درمانی به‌عهده پزشک معالج است و این سیستم تنها در ارتباط با کنترل عوارض خونی دارو فعال می‌باشد (۱۲، ۱۳).

این سیستم تشکیلاتی خصوصی و غیروابسته به مراکز دولتی ارائه خدمات درمانی است. از این رو سیستمی فوق‌العاده گران‌قیمت است به‌قسمی که بیماری که تحت درمان با کلوزاپین قرار می‌گیرد، علیرغم هر مقدار دارو که مصرف نماید و یا در هر محلی که اقامت داشته باشد و یا هرچند باری که از او آزمایش خون صورت گیرد، مخارجی برابر ۱۷۲ دلار در هفته و ۸۹۴۴ دلار در سال را می‌باید تحمل نماید و حال آنکه هزینه درمان سالیانه با سایر داروهای ضد پسیکوز حدود ۵۰۰ دلار در سال می‌باشد. این امر مشکلات زیادی را برای مصرف‌کنندگان دارو بوجود آورده است. مثلاً: خانواده پاره‌ای از بیمارانی که اثرات درمانی مناسب دارو را دیده‌اند به فکر فروش خانه و یا سایر مایملک خود انداخته است تا بتوانند مخارج سنگین درمان را پرداخت کنند. چنین مخارجی بویژه برای بخش دولتی قابل قبول نیست. این امر باتوجه به آنکه درصد بالایی از بیماران شیذوفرینیک تحت حمایت سیستمهای دولتی هستند مشکل غیرقابل حلی را به‌وجود آورده است. در واقع ۸۰٪ از ۱۳۳ تا ۱۸۹ هزار نفری که در آمریکا کاندید دریافت کلوزاپین هستند تحت پوشش مراکز دولتی ارائه خدمات روانپزشکی می‌باشند، در نتیجه تحمل سالیانه ۱/۲ تا ۱/۷ بلیون دلار هزینه درمان برای منابع دولتی غیرقابل قبول است (۱۵-۱۲).

این مخارج سنگین پاره‌ای از متفکرین و مجامع دولتی را به فکر ایجاد سیستمهایی انداخته است که ارزان‌قیمت‌تر از سیستم پیشنهادی شرکت تولیدکننده دارو باشد. این امر باتوجه به آنکه

امر یا محصول مصرف مقادیر بالاتر دارو در آمریکاست و یا بدلیل یک آمادگی ژنتیکی نسبت به ابتلا به این عارضه می‌باشد. Lieberman و همکارانش در سال ۱۹۹۰ (۱۱)، باتوجه به آنکه درصد بروز آگرانولوسیتوزیس در نژاد یهود بالاتر از سایرین بوده است سیستم HLA را مورد مطالعه قرار داده‌اند و نتیجه گرفته‌اند که وقتی فردی دارای مجموعه ژنتیکی DR۴، B۳۸، DQ۴ باشد احتمال بروز این عارضه فوق‌العاده افزایش خواهد یافت. در مطالعه آنها این مجموعه ژنتیکی در ۸۳٪ بیمارانی که دچار آگرانولوسیتوزیس گردیده بودند وجود داشته است و تنها ۸٪ بیمارانی که آگرانولوسیتوزیس داشته‌اند فاقد این مجموعه ژنتیکی بوده‌اند.

راه جلوگیری و کنترل خطرات مرگ‌آفرین این دارو تشخیص سریع عارضه و قطع مصرف دارو می‌باشد. برای این امر لازم است که در طی مصرف دارو و تا چهار هفته پس از قطع مصرف دارو هفته‌ای یکبار شمارش گلبولهای سفید انجام پذیرد.

با این تدبیر دارویی که در صورت بروز آگرانولوسیتوزیس حدود ۴۰٪ خطر مرگ و میر دارد تبدیل به دارویی بی‌خطر و مطمئن می‌گردد. بعنوان مثال، آگرانولوسیتوزیس در ۱۰ بیمار از ۸۹۴ بیمار مورد مطالعه در امریکا که از لحاظ خونی تحت کنترل هفتگی بودند رخ داد، اما همگی آنها بدون ایجاد عوارض پایدار با قطع دارو بهبود یافتند و ظرف دو هفته از لحاظ خونی به حد طبیعی رسیدند (۲-۴).

بنابراین کنترل دقیق تعداد گلبولهای سفید بخش ضروری درمان به این دارو را تشکیل می‌دهد. برای انجام این کار در کشور آمریکا سیستمی وضع گردیده است که یک قطب آن را شرکت تولیدکننده دارو، و قطب دیگر آن را مؤسسه دیگری که مسئول جمع‌آوری خون بیماران است و قطب سوم را نیز یک آزمایشگاه که کار آزمایش خونها را برعهده دارد تشکیل می‌دهد. یک سیستم کامپیوتری مجهز ارتباط این سه مرکز را برقرار می‌کند. بیش از ۲۰۰ نفر در درون این سیستم استخدام شده و آموزش دیدند تا کار خون‌گیری و کنترل بیماران را عهده‌دار شوند. این سیستم تحت عنوان

بنظر بسیاری از متفکرین کاهش هزینه درمان وقتی امکانپذیر است که مصرف کلوزاپین منجر به بسته شدن بیمارستانهایی که برای اقامت طولانی بیماران شیذوفرنیک در نظر گرفته شده گردد. اما این امر هنوز امکانپذیر نیست، زیرا کلوزاپین تنها می‌تواند موجبات ترخیص گروهی از بیماران شیذوفرنیک مزمن را فراهم آورد (۱۶، ۱۲). پاره‌ای از متفکرین نیز معتقدند که هزینه درمان بیمار در خارج از بیمارستان و لزوم کنترل بیمار در مراکز درمانی سرپایی آنقدرها کمتر از هزینه بستری نیست و قیمت گران کلوزاپین را جبران نمی‌کند (۱۶). حتی این مسئله مطرح شده است که بهبود قابل توجه در حال بیماران مبتلا به شیذوفرنی مزمن و بازگشت آنها به منزل مشکلات جدیدی را خاصه در روابط خانواده و بیمار ایجاد می‌کند که نیازمند مداخلات درمانی متناسب است، بویژه اینکه، کاهش علائم منفی ممکن است حالات هیجانی و عاطفی بیماران را افزایش داده و منجر به بروز رفتارهای تهاجمی و افزایش درگیری با افراد خانواده و نزدیکان گردد (۱۷).

اما شرکت تولیدکننده دارو بر سیاست خود تأکید می‌ورزد «بدون خون دارویی وجود ندارد» (NO Blood, No Drug) (۱۳). اما پاره‌ای از مراکز دولتی که وظیفه حمایت از بیماران روانی را برعهده دارند این شرکت را به طمع‌ورزی متهم می‌کنند و اعتقاد دارند که این شرکت حق ندارد با دریافت مبالغ هنگفت مالی جلوی پیشرفت ارزشمندترین داروی ضدپسیکوز جهان را بگیرد. آنها می‌گویند کلوزاپین تبدیل به دارویی شده است که مردی ثروتمند برای درمان بیماری یک مرد فقیر از آن به عنوان اهرم استفاده می‌کند (۱۲، ۱۶، ۱۸).

بدتر از همه آنکه هزینه تحقیق بر روی این دارو نیز حدود ۹۰۰۰ دلار در سال برای هر بیمار است؛ شرکت اعلام کرده است که برای مصارف تحقیقاتی نیز مبلغ فوق را دریافت خواهد کرد مگر آنکه تحقیقات زیرنظر شرکت صورت گیرد، این امر می‌تواند ارزش و صداقت علمی تحقیقات بر روی این دارو را زیر سؤال ببرد (۱۲).

در پاره‌ای از کشورها این دارو به شکل ساده‌تر و ارزاتری توزیع می‌شود امکانپذیر است. بعنوان مثال، در انگلیس و کانادا این دارو از طریق شبکه‌های ارائه خدمات دولتی توزیع می‌شود و مخارجی تقریباً برابر ۱۵۰۰-۱۰۰۰ دلار در سال برای هر بیمار را در بر می‌گیرد. در آلمان غربی و دانمارک نیز خود پزشکان معالج مسئول کنترل عوارض خونی دارو هستند (۱۶).

اما در آمریکا شرکت تولیدکننده دارو سیستم‌های پیشنهادشده را رد کرده است. این شرکت معتقد است که بویژه سیستم‌های دولتی قادر به کنترل دقیق این امر نیستند. خاصه آنکه بسیاری از بیماران شیذوفرنیک همکاری کامل درمانی ندارند و بروز حتی یک مرگ در این زمان به مفهوم جمع‌آوری دارو از بازار آمریکا بوده و ضرر سنگینی را به شرکت وارد خواهد کرد. این در حالی است که آمار جهانی مرگ و میر کلوزاپین در خارج از سیستم CPMS از سال ۱۹۸۵ تا ۱۹۸۹ بین ۳-۶ نفر در سال بوده است (۱۴، ۱۶)، اما شرکت تولیدکننده دارو می‌گوید در ۱۸۰۰ بیماری که در درون این سیستم تحت درمان قرار گرفته‌اند ۱۸ مورد آگرانولوسیتوزیس رخ داده است اما هیچ موردی از مرگ و میر بوقوع نیپوسته است (۱۳).

شرکت تولیدکننده دارو امیدوار است که نتایج درخشان درمانی باعث شود که خانواده بیماران شیذوفرنیک برای خرید کلوزاپین به سیستم‌های بهداشت روانی دولتی فشار آورند (۱۴). در واقع در حال حاضر نیز حدود نیمی از ایالات، هزینه درمان با کلوزاپین را در مورد درصدی از بیماران تقبل کرده‌اند (۱۳، ۱۶). تبلیغات اصلی عمدتاً "براین پایه قرار دارد که نشان‌دهنده هزینه درمان با کلوزاپین وقتی با بهبود حال بیمار منجر به ترخیص از بیمارستان گردد در مجموع کمتر از وقتی است که بیمار بدلیل عدم کنترل حالات روانی خود مجبور به اقامت در بیمارستان است (۷)، اما واقعیت آن است که مخارج درمان با کلوزاپین را می‌باید به شکل یک برآورد کلی در نظر گرفت و مخارج مربوط به درمان بیمارانی که کاندید دریافت کلوزاپین هستند، اما به این روش درمانی پاسخ مطلوب نمی‌دهند را نیز بر آن افزود (۱۵).

## موارد استعمال

همکارانش در سال ۱۹۷۹ درحالیکه کلوزاپین در ۸۰٪ بیماران مبتلا به شیذوفرنی حاد مؤثر بوده است، کلپرومازین در ۷۵٪ بیماران اثرات درمانی خود را ظاهر ساخته است، تفاوتی که از نظر آماری معنی دار نیست (۳).

اما در میان این دو قطب که بالاترین و کمترین موارد استعمال کلوزاپین را تشکیل می‌دهند درصد قابل توجهی از بیماران شیذوفرنیک وجود دارند که نتایج درمانی نسبی از درمان با سایر داروهای ضدپسیکوز بدست آورده‌اند. در این گروه از بیماران می‌توان دارو رامورد آزمایش قرارداد؛ گرچه این نکته که چه بیمارانی ممکن است نتایج درمانی مطلوب‌تری بدست‌آورند، روشن نیست.

از سوی دیگر مخارج سنگین دارو مسائل اخلاقی و قانونی متعددی را در این مورد که چه بیمارانی می‌باید تحت درمان با این دارو قرارگیرند، مطرح ساخته است. اگر این دارو تنها به کسانی داده‌شود که توان مالی پرداخت هزینه درمان را دارند امری غیراخلاقی صورت گرفته‌است و اگر پزشک معالج بدلیل کمبود بودجه درصدی از بیمارانی را که ممکن است با مصرف دارو بهبودی بیشتری بدست‌آورند از مصرف آن منع کند ممکن است منجر به طرح شکایات قانونی بر علیه پزشک معالج گردد. مثلاً چنانچه بیماری بدلیل دیسکیتزی دیررس قادر به ادامه مصرف سایر داروهای ضدپسیکوز نباشد اگر تحت درمان با کلوزاپین قرارنگیرد و این امر منجر به وخامت حال بیمار و بروز صدماتی نسبت به خود و یا دیگران گردد آیا می‌توان پزشک معالج را بعنوان کوتاهی در درمان تحت تعقیب قانونی قرارداد؟ (۲۰، ۲۱).

## نتیجه

مسئله کلوزاپین نظیر بسیاری از مسائل جهان معاصر از پیچیدگی خاصی برخوردار است. دارویی است محصول پیشرفت علم پسیکوفارماکوژی در چند دهه اخیر که خود راههای جدیدی را در شناخت و درمان بهتر اختلالات روانی باز کرده

گرچه پاره‌ای از محققین کلوزاپین را در اختلالات خلقی نیز مورد آزمایش قراردادده‌اند (۶)، اما عمده مؤلفین براین اعتقاد هستند که تنها مورد استعمال کلوزاپین باتوجه به خطرات جدی خونی آن در بیماران شیذوفرنیک مقاوم به درمان است (۲، ۳). بیمار مقاوم به درمان، بیماری است که حداقل با دو داروی ضد پسیکوز از دو گروه دارویی متفاوت بمدت کافی و با مقدار کافی درمان شده ولی نتیجه نگرفته باشد. بنابراین در درجه اول بیماران شیذوفرنیک مزمن که مدتهای طولانی از عمر خود را در بیمارستانها گذرانده باشند کاندید دریافت کلوزاپین هستند. در چنین مواردی باید دارو را بمدت شش هفته ادامه داد و چنانچه اثرات درمانی مطلوب ایجاد نشد آن را قطع نمود، ولی در صورت ایجاد اثرات درمانی مورد نظر لازم است همه درمان را ادامه داد. پاره‌ای از مطالعات نشان‌دهنده‌اند که در برخی از بیماران پس از ۱۲ هفته درمان نتایج مطلوب ایجاد می‌گردد (۱۹). مقدار متوسط دارو بین ۳۰۰-۴۵۰ میلی‌گرم روزانه و حداکثر ۹۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. دارو را باید با مقادیر کم و با دوزهای منقسم آغاز نموده و بتدریج بر میزان دارو افزود (۱۶).

اثرات درمانی دارو درمورد بیماران مقاوم به درمان که دارای علائم پسیکوتیک شدید باشند مطلوبتر است بطوریکه حدود  $\frac{1}{3}$  این بیماران بهبودی مطلوب یا نسبتاً مطلوب بدست خواهند آورد؛ اما برای بیمارانی که به‌شکلی آرام در دنیای هذیانی خود زندگی می‌کنند و یا علائم منفی فراوانی دارند دارو چندان اثرات مطلوبی نخواهد داشت (۵).

بجز گروه فوق بیماران شیذوفرنیک که بدلیل بروز عوارض جانبی داروهای ضدپسیکوز و بویژه دیسکیتزی دیررس قادر به ادامه درمان با داروهای قبلی نیستند کاندید دریافت کلوزاپین بشمار می‌روند. در این گروه از بیماران گاه حتی پاره‌ای از مطالعات دال بر بهبود علائم دیسکیتزی دیررس با مصرف کلوزاپین بوده است (۳، ۵).

کلوزاپین در شیذوفرنی حاد اثرات درمای مشابه سایر داروهای ضدپسیکوز دارد. بعنوان مثال، در مطالعه Shopsin و



ایجاب می‌کند. این امر نشان می‌دهد که ایجاد تشکیلات بهداشت روانی و سازمانها و مراکز دیگری که نقش پیگیری و درمان طولانی مدت بیماران روانی را برعهده داشته باشند علاوه بر فواید و الزامات دیگر برای استفاده از پسیکوفارماکولوژی نوین نیز ممکن است به یک ضرورت اجتناب‌ناپذیر تبدیل گردد.

با توجه به عوارض فوق و عوارض خونی و افزایش موارد تشنج که در متن به آنها اشاره شده است لازم است این دارو را در بیماران مبتلا به اختلالات مغز استخوانی، صرع، بیماریهای قلبی، گلوکوم، هیپرتروفی پروستات و افرادی که به هر دلیل تعداد گرانولوسیت‌های آنها کمتر از ۳۵۰۰ در هر میلی‌متر مکعب می‌باشد با احتیاط مصرف نموده و یا اصلاً مورد استفاده قرارنداد.

است. این امر که احتمالاً دارو از طریق دیگری غیر از بلوک گیرنده‌های دوپامینی اثرات درمانی خود را اعمال می‌کند فرضیه دوپامینی شیذوفرنی را زیر علامت سؤال برده است و نقش سایر واسطه‌های شیمیایی در ایجاد شیذوفرنی را بطور جدی تر مطرح ساخته است (۳).

کلوزاپین نشان می‌دهد که دارو درمانی امروز چگونه در جنبه‌های از عوامل مالی، اقتصادی، قانونی و اخلاقی و سیاسی گرفتار آمده است. اینگونه مسائل کم و بیش در ارتباط با تمامی داروهایی که توسط شرکتهای خصوصی تولید می‌شوند، وجود داشته و مشکلاتی جدی را درمورد چگونگی استفاده از آنها خاصه در کشورهای جهان سوم بوجود آورده است.

لزوم کنترل هفتگی تعداد گلبولهای سفید نیز ایجاد تشکیلات و سیستمهایی را که دارو در درون آن توزیع و مصرف شود،

عوارض جانبی	
(salivation) افزایش ترشح بزاق	٪۳۱
(constipation) یبوست	٪۱۴
(orthostatic hypotension) کاهش فشار خون وضعیتی	
(hypotension) کاهش فشار خون	٪۹
(hypertention) افزایش فشار خون	٪۴
(tachycardy) طپش قلب	٪۲۵
(benign temperature elevation) افزایش خوش خیم درجه حرارت	٪۱۳
(transient sedation) خواب‌آلودگی موقت	٪۳۹
(weight gain) افزایش وزن	٪۴
(hepatic enzyme elevation) افزایش آنزیمهای کبدی	rare
(dizziness) سرگیجه	٪۱۲/۴

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CGI: Clinical Global Impressions

## REFERENCES

- 1) Kaplan, HI, & Sadock, BJ. (1988). *Synopsis of Psychiatry*, (5th ed.). Baltimore: Williams & Wilkins.
- 2) Kane, J, Honigef U, G, Singer, J, & Meltzer, II. (1988). Clozapine for the treatment, resistant schizophrenic: A double blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiat.*, 45, 789-796.
- 3) Marder, SR, & Van Putten, T. (1988). Who should receive clozapine? *Arch. Gen. Psychiat.*, 45, 865-867.
- 4) Farde, L, Wiesel, F, Halldin, C, & Sedvall, G. (1988). Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with anti-psychotic drugs. *Arch. Gen. Psychiat.*, 45, 71-76.
- 5) Green, AI, & Salzman, C. (1990). Clozapine benefits and risks. *Community Psychiatry*, 41, 379-380.
- 6) Naber, D, & Hippus, H. (1990). The European experience with use of clozapine. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 886-890.
- 7) Revicki, DA, Luce, BR, Wescher, JM, Brown, RE, & Adle, MA. (1990). Cost effectiveness of clozapine for treatment of schizophrenic patients. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 882-885.
- 8) Honigfeld, G, & Patin, J. (1990). A two-year clinical and economic follow up of patients on clozapine. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 882-885.
- 9) Meltzer, HY, Burnett, S, Bastani, B, & Ramirez, LF. (1990). Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 850-854.
- 10) Haller, E, & Binder, RL. (1990). Clozapine and seizures. *Am. J. Psychiat.*, 147, 1069-1071.
- 11) Lieberman, JA, Yunis, J, Egea, E, Canosot, RT, Kane, JM, & Yunis, EJ. (1990). HLA-B38, DR4, DOW3, and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 47, 945-948.
- 12) Salzman, C. (1990). Notes from a state mental health directors meeting on clozapine. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 838-842.
- 13) Westline, WF. (1990). Comments by Sandoz official. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 874-876.
- 14) Griffith, EEH. (1990). Clozapine: Problems for the public sector. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 837.
- 15) Terkelsen, KG, & Grosser, RC. (1990). Estimating clozapine's cost to the nation. *Hospital & Community Psychiatry*, 8, 863-876.
- 16) Reid, W. (1990). Access to care, clozapine in public sector. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 874-876.
- 17) Conley, Rb, & Baker, PW. (1990). Family response to improvement by a relative with schizophrenia. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 898-901.
- 18) Peck, CC. (1990). FDA's position on the clozapine patient management system. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 876-877.
- 19) Mallott, D, & Monroe, R. (1990). Clinical notes on clozapine. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 890-891.
- 20) Pelonero, AL, & Elliot, RL. (1990) Ethical and clinical considerations in selecting patients who will receive clozapine. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 878-880.
- 21) Eichelman, B, & Hartwig, A. (1990). Ethical issues in selecting patients for treatment with clozapine: A commentary. *Hospital & Community Psychiatry*, 41, 880-882.
- 22) Cohen, Chiles, J, & MacNaughton, A. (1990). Weight gain associated with clozapine. *Am. J. Psychiat.*, 147, 503-504.