

در باره بیماری پارکینسون و درمان آن

دکتر محمد رضا زرین دست

کلینریژیک و دوپا مینرژیک ساخته میشوند. تصور میشود انتهای نرون‌های این سیستم‌ها به استریاتوم ختم میشوند که مسئول حرکات منظم ارادی است و بطور طبیعی حرکات منظم بدن تعادل موجود بین دو سیستم نامبرده را برقرار میکند بهم خوردن تعادل بین این دو سیستم اختلالات حرکتی بوجود می‌آورد برای مثال زیاد شدن بیش از حد فعالیت سیستم دوپا مینرژیک باعث افزایش فعالیت حرکتی و رفتاری و کم شدن تونوس عضلات مشخص کننده بیماری کره هانگتینگتون میشود. برعکس کمبود یا نبودن دوپامین و یا اختلال و کم کاری در سیستم دوپامینرژیک عامل تولیدکننده پارکینسون است (شکل ۲).

سلول برون‌های دوپامینرژیک در ناحیه Substantia Nigra قرار دارند و آکسون آنها به Striatum میرسد که دارای گیرنده‌های دوپامینی است. هرگونه ضایعه که منجر به خراب کردن Substantia Nigra و یا ارتباط این ناحیه و استریاتوم شود و در نتیجه مقدار دوپامین در استریاتوم کم گردد تولید علائم بیماری پارکینسون را مینماید (شکل ۱).

البته مواد وقفه دهنده گیرنده‌های دوپامینی مثل بوتیروفون‌ها و کلرپرومازین نیز میتوانند حالات نظیر

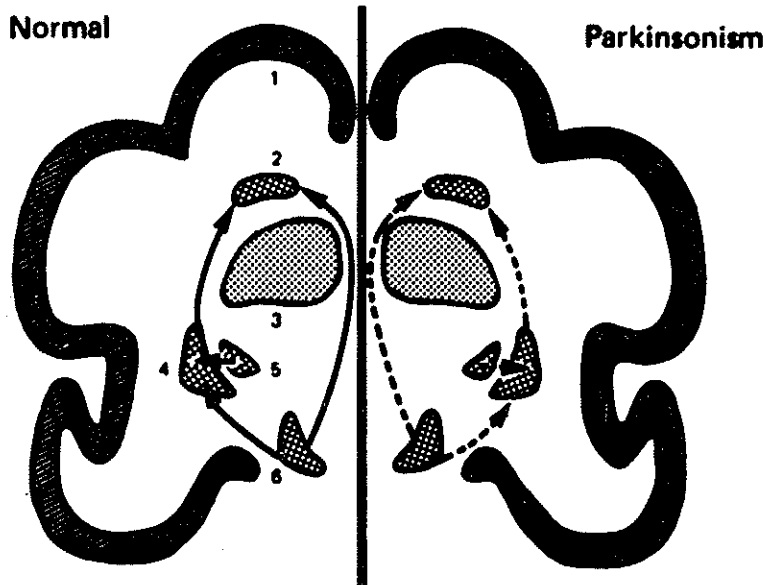
بیماری پارکینسون اختلال عصبی است که بیشتر از دهه ششم زندگی ببعده عارض میگردد و بطور تدریجی توانایی حرکتی بیمار را کم میکند. این بیماری معمولاً با چهار نوع علائم کلینیکی بروز مینماید که عبارتند از لرزش و کندی حرکت و سفتی عضلات و بالاخره سه عارضه فوق در مراحل پیشرفته موجب بروز اختلال وضعیتی بیمار میشوند.

لرزش: ممکن است طی استراحت هم وجود داشته باشد و غالباً هنگام حرکت ارادی یا طی خواب از بین میرود و با هیجان و استرس افزایش مینماید.

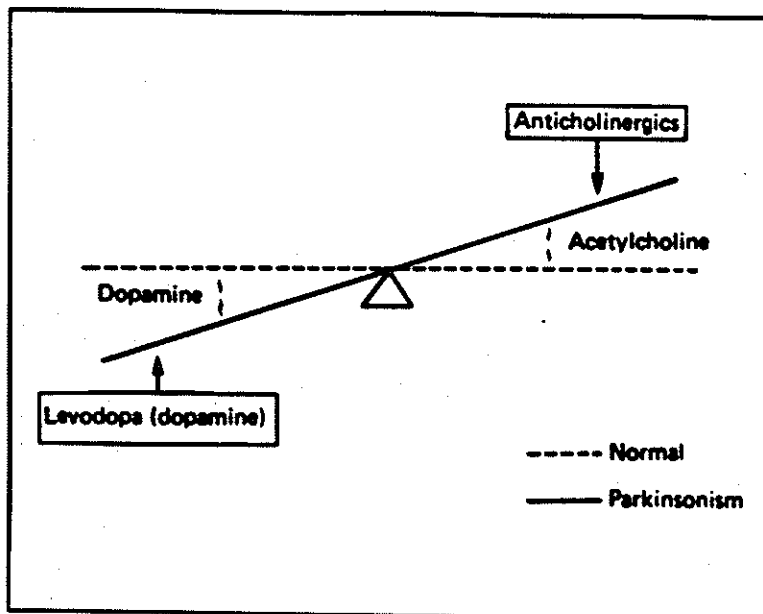
کندی حرکت: با از دست رفتن حرکت طبیعی و آهسته شدن تمام حرکات بدن مشخص میشود.

سفتی: زیاد شدن تونوس عضلات است و بالاخره با پیشرفت بیماری توانایی ایستادن و نگاهداری تنه هنگام ایستادن و راه رفتن از بیمار سلب میشود و در نتیجه حالت خم شدن در بیمار پیشرفت مینماید در حالت پیشرفته بیماری، از دست دادن قدرت حرکت باعث عوارض و نشانه‌هایی مانند نقص رفلکس‌های وضعیتی و کاهش عمل بهم زدن پلک - Micropho- micrographia, nia میگردد.

فیزیوپاتولوژی: استیل کلین و دوپامین دو واسطه شیمیایی هستند که در مغز وجود دارند. ترتیب توسط سیستم‌های



شکل ۱ = ۱- قشر مغز، ۲- کد تنوکلئوس، ۳- تالاموس، ۴- پوتامن، ۵- پالیدم، ۶- سابستانشیانیکرا مجموع ۲ و ۴ استریاتوم است
 خطوط نقطه چین نشان دهنده ارتباط ناقص بین استریاتوم و سابستانشیانیکرا



شکل ۲ - عدم تعادل سیستم کلینریژیک و دوپامینریژیک در بیماری پارکینسون و محل اثر داروها

بیماری پارکینسون را بوجود آورند (۱) .

درمان دارویی : دو گروه دارو در درمان بیماری پارکینسون بکار میرود .

(۱) داروهای فعال کننده سیستم دوپامینرژیک .

(۲) داروهای وقفه دهنده سیستم کلینرژیک، غالباً تجویز توام هر دو دسته داروی دوپامینرژیک و آنتی کلینرژیک اثر بیشتری دارند .

۱ - داروهای فعال کننده سیستم دوپامینرژیک :

Hornykiewicz معلوم کرد که گانگلیون‌های بازال بیماران پارکینسونی خالی از دوپامین میشوند

(۳) و از آنجا که دوپامین از سد خون و مغز عبور نمیکند اثر درمانی در بیمار پارکینسون ندارد. از این جهت برای افزایش فعالیت دستگاه دوپامینی مغز از داروهای استفاده میشود که از سد خون و مغز عبور کنند .

Levodopa : پیش‌تاز دوپامین است که وارد بافت استریاتال مغز شده و در آنجا تحت اثر آنزیم دوپا دکر - بوکسیلاز، دکر بوکسیله گشته و به دوپامین تبدیل میگردد . تقریباً ۷۵٪ بیماران تحت درمان با این دارو نتیجه خوب میگیرند (۱) . تمام علائم پارکینسون با این دارو بهبود مییابد گرچه سفتی عضلات، کندی حرکت بیشتر از لرزش برطرف میشود .

جذب و متابولیسم و دفع Levodopa بسرعت از روده جذب میشود . بطور خوراکی بعد از ۵/۰ تا ۲ ساعت حداکثر غلظت خونی میرسد . نیمه عمر آن در پلاسما کوتاه و از یک تا سه ساعت است . جذب Levodopa بستگی به pH شیره معده و مدت زمان مجاورت دارو با مخاط معده و فلور روده دارد . برای مثال کندی تخلیه معده (چه در اثر عوامل مربوط بخود معده باشد و چه بواسطه مصرف داروهای آنتی کلینرژیک) و زیاد بودن اسید معده و رقابت با جذب این دارو باعث خوردن مقادیر زیاد غذاهای پروتئین دار ممکن است جذب دارو را کم کند . بهرحال فقط ۱٪ داروی خورده شده بدون تغییر وارد مغز میشود .

اثرات جانبی : معمولاً تهوع و استفراغ و بی‌اشتهایی در شروع مصرف دارو حاصل میگردد . تهوع و استفراغ باعث تحریک گیرنده‌های دوپامینی مرکز استفراغ واقع در پیاز نخاع بوجود میاید . بی‌اشتهایی ممکن است باعث افزایش فعالیت سیستم

دوپامینرژیک مغز باشد (۵) . تجویز دارو همراه با عدا که حداکثر غلظت پلاسما Levodopa را کم میکند) و یا کم کردن مقدار مصرف آن عوارضی را ممکن است تقلیل دهد. گرچه فنوتیازین‌ها داروهای ضد استفراغ قوی هستند ولی جهت درمان استفراغ در این مواقع قابل مصرف نیستند زیرا با اثر دوپامین در گیرنده‌های استریاتال تداخل مینمایند عبارت دیگر اثر ضد پارکینسونی Levodopa را کم میکنند. اختلال ریتم قلب : تاکیکاردی سینوسی و انقباضات بطنی حاصل از تحریک گیرنده‌های بتای دستگاه عصبی سمپاتیک بوجود میاید . علت اینست که Levodopa به نورآدرنالین و آدرنالین تبدیل شده و دوما ده‌اخر گیرنده‌های بتا را تحریک میکنند . اختلال ریتم بیشتر در بیماران که ضایعه عروقی قلب دارند بوجود میاید . داروهای وقفه دهنده گیرنده‌های بتا مانند پروپرانولول جلوی آریتمی را میگیرد .

هیپوتانسیون : Levopoda باعث متابولیسم خارج مغزی خود باید فشار خون شریانی را بالا برد ولی برخلاف انتظار آنرا در حالت ایستاده نقصان میدهد . که ممکن است باعث تبدیل L-Dopa به دوپامین باشد که گیرنده‌های دوپامینی عروق را تحریک کرده و باعث انبساط آنها میگردد . ولی بهرحال چندی پس از مصرف دارو قابل تحمل میشود .

حرکات غیر طبیعی غیرارادی : این حرکات تقریباً در نصف بیماران طی دو ماه شروع درمان ظاهر میگردد و غالباً مصادف با بهبودی بیمار است این حرکات متنوع بوده و عبارتند از تیک‌های زبانی صورتی و شکلک درآوردن و سر تکان دادن و حرکات نوسانی در بازو و پا است .

گرچه تمام این اختلالات با کم کردن مقدار دارو یا بکار بردن Pyridoxine کم میشود . متأسفانه بکار بردن این شیوه‌ها اثرات Levodopa را کم میکند در هر صورت طبیب میبایستی مقدار دارو را بطریقی بکار برد که با ماگزیم اثر کمتر اثرات جانبی عارض گردد .

اثرات جانبی رفتاری : اغلب بیماران پارکینسونی دارای اختلال حافظه و قدرت قضاوت و یا سایر اختلالات روانی هستند . بعلاوه توهم و کم‌خوابی و حالت مانیک و هیجان و کابوس و افزایش تمایلات جنسی مشاهده میگردد . در بیماران مبتلا به ضایعات عروق کرونر و آریتمی قلبی و بیماریهای انسدادی عروق مغز و اختلالات روانی باید دارو را با احتیاط

بیشتری مصرف کرد.

تداخل دارویی: دگر بوکسیله شدن Levodopa توسط دگر بوکسیلازی که وابسته به پیریدوکسین است انجام میگیرد. بنظر میرسد که مقادیر فارماکولژیک پیریدوکسین متابولیسیم خارج مغزی را زیاد مینماید. بنابراین داروی کمتری وارد مغز میشود. هنگام تجویز این دارو مصرف پیریدوکسین ممکن است اثر درمانی آنرا کم و یا معکوس نماید. آگاهی بیمار از اینکه بیشتر از ۵ میلی گرم پیریدوکسین در فرآورده‌های چندویتامین وجود دارد ضروری است. یک فرآورده چند ویتامین که حاوی پیریدوکسین نیست دارویی بنام Laborec میباشد. هنگامیکه Levodopa همراه با وقفه دهنده دوپا دگر بوکسیلاز تجویز میشود اثر تداخلی پیریدوکسین از بین میرود.

رزپین دوپامین مغز را تخلیه کرده و بدین ترتیب در عمل Levodopa مداخله مینماید. تجویز مداوم رزپین میتواند پارکینسون بوجود آورد. این عامل نیز باید در تشخیص اتیولوژی بیماری در نظر گرفته شود. اگر مدت مصرف رزپین کم باشد احتمالاً پس از قطع مصرف دارو پارکینسون از بین میرود.

فنوتیازین‌ها نیز با وقفه گیرنده‌های دوپامین تولید سندرم‌های اکسترا پیرامیدال میکنند. تجویز فنوتیازین‌ها توام با Levodopa اثر دارو را کم کرده و یا از بین میرود. بدین جهت فنوتیازین‌ها را نمیبایستی برای مقابله با اثر استفراغ آور دارو بکار برد.

وقفه دهنده‌های منوآمینواکسیداز: این داروها از غیر فعال شدن دوپامین و نورآدرنالین و سایر کاتکول آمین‌ها جلوگیری مینمایند. بدین جهت بطور غیر منتظره‌ای اثرات مرکزی Levodopa و متابولیت‌های کاتکول آمین آنرا تشدید مینمایند.

حمله بالا رفتن فشارخون و تب از عوارض خطرناک تجویز توام این داروهاست.

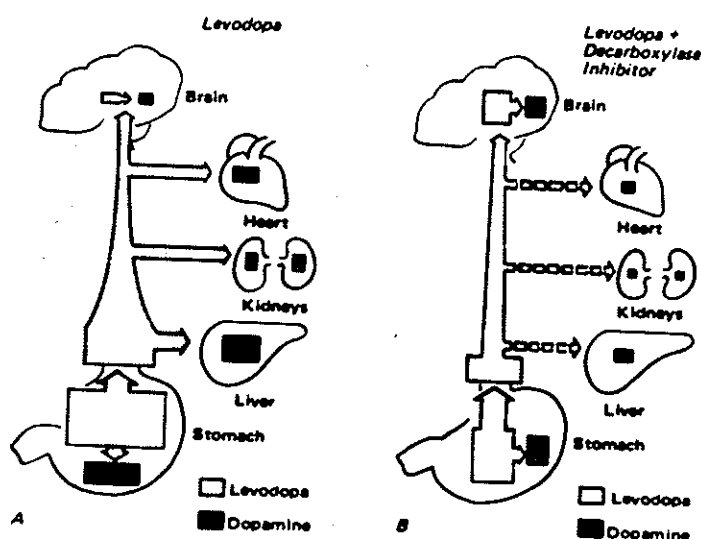
داروهای آنتی کلینرژیک مانند تری هگزیفنیدیل (آرتان) و بنزوتروپین (Cogentin) پرو سیکلیدین (Kemadrin) و سایر آنتی کلینرژیک‌ها بطور سینرژیک با Levodopa جهت بهبود علائم پارکینسون بخصوص لرزش بکار میروند. گرچه مقادیر زیادی داروی آنتی کلینرژیک میتواند خالی شدن معده را بقدر کافی آهسته کند و جذب Levodopa را در روده

کوچک بتأخیر اندازد. این اثر احتمالاً آنقدر هست که اثر درمانی دارو را کم میکند.

وقفه دهنده‌های دوپا دگر بوکسیلان Levodopa را تبدیل به دوپامین مینماید. فعالیت این آنزیم در خارج از مغز (مثلاً در دیواره روده، کبد، کلیه‌ها و قلب) بیشتر است. بعلت متابولیسیم سریع خارج مغزی Levodopa، مقادیر زیاد دارو جهت جان‌نشین کردن ذخائر دوپامین مغز لازم است وقفه دهنده‌های دوپا دگر بوکسیلاز از سد خون و مغز عبور نمیکنند. تجویز این داروها (Carbidopa و Benserazide) توام با Levodopa دگر بوکسیلاسیون آنرا در بافت‌های محیطی کم مینماید (شکل ۳) این کاهش دگر بوکسیلاسیون باعث میشود که مقدار بیشتری از Levodopa به مغز برسد. Carbidopa توام با Levodopa به نسبت یک در ده بصورت قرص با نام تجاری Sinemet در آمریکا مصرف میگردد.

مزیت این طریقه درمان مصرف توام Levodopa با وقفه دهنده‌های دوپا دگر بوکسیلاز اینست که مقدار دارو تا ۷۵٪ تقلیل مییابد پیریدوکسین اثر دارو را کم نمیکند. تهوع و استفراغ که با تحریک گیرنده‌های دوپامینی در پیاز نخاع بوجود میاید کمتر و یا جلوگیری میشود بیماری طی چند روز بدرمان جواب میدهد در صورتیکه با مصرف تنه‌های Levodopa کسب نتیجه مناسب چند هفته طول میکشد و بالاخره بنظر میرسد که بهم خوردن ریتم قلب کمتر بروز میکند (1,6).

مقدار مصرف درمانی: دو مرحله در مصرف درمانی Levodopa مشخص شده است (۹). مرحله اول شروع درمان با این دارو است که چند هفته طول میکشد. در این مرحله مقدار دارو را بتدریج زیاد مینمایند تا از عوارض کم خوابی و تهوع و بی‌اشتهایی جلوگیری گردد. مقدار دارو در این مرحله ۲۵۰ میلی گرم و سه وعده در روز بطور خوراکی بعد از غذا است. مقدار آنرا میتوان افزایش داد و روزانه ۲ تا ۴ گرم به مقادیر منقسم، طی ۶ تا ۸ هفته بکار برد. نکته مهم اینست که باید مصرف دارو را بتدریج زیاد نمود. نتیجه افزایش سریع مقدار مصرف دارو، درمان ناقص و ظهور عوارض سمی است. مرحله دوم درمان، تجویز مقدار نگاهدارنده داروست در این مرحله اثرات سودمند دارو ظاهر شده است. این مرحله بطور متوسط از ۲ ماه تا ۲ سال طول میکشد.



شکل ۳ -

سمت چپ: دگر بوکسیلاسیون محیطی لوودوپا به فرم دوپامین
سمت راست: تجویز وقفه دهنده دوپا دگر بوکسیلاز توام با لوودوپا و زیاد شدن مقدار دوپامین مغز در این قسمت.

مینرژیک است. آمانتادین اثر کمتری از Levodopa دارد ولی اثرش از آنتی کلینرژیکها بیشتر است. اثر آن با تجویز توام با Levodopa تقویت میشود (8). اثر آمانتادین طی چند روز بحداکثر میرسد. بعد از ۶ تا ۸ هفته مداوم اثرش کم میشود. دارو بطور کامل و سریع از روده جذب میشود. با مصرف روزانه ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیگرم بطور خوراکی اثرات جانبی کمی دارد. ندرتا گیجی، لکنت زبان، اختلال روانی و خواب آلودگی رخ میدهد (۱). بروموکریپتین (مشتق ارگو) دارویی جدید جهت درمان پارکینسون است.

برای کسب نتیجه مناسب از دارو، در نظر گرفتن وضع بیمار و تنظیم مقادیر مصرف دارو لازم است. تجویز توام Levodopa و Carbidopa با ۴۰۰ میلیگرم لوودوپا و ۴۰ میلیگرم کاربیدی دوپا به مقادیر منقسم در روز شروع میشود. این مقدار را میتوان بتدریج تا حداکثر ۱۵۰۰ میلیگرم لوودوپا (همراه با ۱۵۰ میلیگرم کاربیدی دوپا) زیاد نمود. برای بیمارانی که قبلا تحت درمان با لوودوپا بودند، درمان را هنگام شب و بمدت ۸ ساعت قطع نموده و درمانتوا را شروع مینمایند بقسمی که مقدار مصرف روزانه Levodopa ۷۵٪ تقلیل یابد.

آمانتادین (Amantadine): اثر ضد پارکینسون این دارو احتمالا از طریق آزاد کردن دوپامین از نرونهای سالم دوپا-

بعضی از آنتی هیستامینیک‌ها دارای خاصیت آنتی - کلینرژیک در دستگاه عصبی مرکزی هستند و نتیجتاً در بعضی از بیماران مفید واقع میشوند ، بخصوص بیماران مسن تر که نمیتوانند اثرات جانبی داروهای آنتی کلینرژیک را تحمل نمایند . اثر این قبیل آنتی هیستامینیک‌ها از آنتی کلینرژیک - های موجود کمتر است .

خلاصه

بیماری پارکینسون بعلت بهم خوردن تعادل موجود بین سیستم دوپامینرژیک و کلینرژیک بوجود میآید . این عدم تعادل در نتیجه کم شدن فعالیت دستگاه دوپامینرژیک در مغز است . موادی که گیرنده‌های دوپامینرژیک مغز را وقفه میدهند نیز میتوانند حالات نظیر پارکینسون ایجاد کنند . جهت درمان این بیماری یا فعالیت دستگاه دوپامینی مغز توسط داروهای زیاد کننده دوپامین مغز و یا تحریک کننده گیرنده‌های دوپامینی مخصوص این دستگاه زیاد میشود . و یا آنتی - کلینرژیک‌ها بکار میروند . اثر بیشتر با تجویز توام هر دو گروه دارو حاصل میگردد .

داروهای مورد مصرف و متداول جهت درمان این بیماری در جدولی خلاصه شده است .

مصرف توام آن (۳۰ تا ۶۰ میلی گرم) با لودوپا و وقفه دهنده دکربوکسیلاز بهتر اثر دارد (7) . این دارو مستقیماً مانند آپومرفین روی گیرنده‌های دوپامینی استریاتوم اثر مینماید (4) . گرچه بعقیده بعضی این دارو ممکن است اثر مستقیم و غیرمستقیم (آزاد کردن دوپامین) نیز داشته باشد (2) . بتنهائی خصوصاً با مقادیر زیاد (تا ۱۰۰ میلی گرم در روز) جهت بیمارانی که بمدت طولانی بدرمان با لوودوپا جواب نمیدهند توصیه میشود . علت اینکه بعضی بیماران مدتی به Levodopa جواب داده و سپس اثر دارو کم میشود اینست که ذخائر دوپامینی (Pre-Synaptic) کم میشود و در اینصورت داروها با اثر مستقیم (Post-Synaptic) موثرند . تغییرات خلقی و کم شدن فشارخون وضعیتی مصرف بروموکرپتین را محدود مینماید . عارضه هیپوتانسیون معمولاً هنگامیکه این دارو توام با Levopodal بکار رود بوجود میآید . تغییرات خلقی ممکن است از تحریک گیرنده‌های دوپامینی سیستم Limbic یا گیرنده‌های سروتونینی مغز حاصل شود بجز این اثرات جانبی ، بروموکرپتین به تنهائی یا توام با Levodopa (همراه یا بدون کاربی دوپا) داروی موثری جهت بیماران پارکینسونی است (7) .

۲ - داروهای آنتی کلینرژیک: بیش از یک قرن این داروها موثرترین داروهای موجود جهت درمان بیماری پارکینسون بودند اگرچه معرفی لوودوپا از اهمیت این گروه کاسته است ، بیش از نصف بیماران که از لوودوپا نتیجه میگیرند با تجویز توام این دارو و آنتی کلینرژیک‌ها اثر درمانی بیشتری عایدشان میشود . آنتی کلینرژیک‌ها هم چنین در بیمارانی که از لوودوپا نتیجه درمانی نمیگیرند سودمند است .

تری هگزی فنیدیل (آرتان) نمونه این گروه از دارو - هاست . از نظر اثر فارماکولژیک مشابه آلکالوئیدهای بلادون است . برای مثال آرتان بر روی لرزش ، کندی حرکات و سفتی عضلانی اثر دارد . افزایش سیلان بزاق نیز توسط دارو برطرف میشود . اثرات جانبی آنتی کلینرژیک‌ها ، اختلال تطابق ، گیجی ، هیجان و احتباس ادرار (خصوصاً در بیماران هیپر - تروفی پروستات) میباشد . گرچه اساساً هیچگونه تفاوت فارماکولژیک بین آنتی کلینرژیک‌هایی که بطور معمول بکار میروند وجود ندارد . ولی بعضی بیماران یک فرآورده را بر دیگری ترجیح میدهند .

داروهای موجود و متداول جهت درمان بیماری پارکینسون :

مقدار متوسط	فرمهای قابل مصرف	نام دارو
مصرف روزانه	داروهای موثر بر دستگاه دوپامینرژیک :	
۱/۵ تا ۶ گرم	قرص و کپسول (۱۰۰ و ۲۵۰ و ۵۰۰ میلیگرم)	لوودوپا (لاردوپا و دوپار)
۴۰/۴۰۰ میلیگرم	قرص ۱۰/۱۰۰ میلیگرم یا ۲۵/۲۵۰ میلیگرم	لوودوپا - کاری دوپا (نسبت ثابت ۱/۱۰) (Sinemet)
۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیگرم	کپسول ۱۰۰ میلیگرمی	آمانتادین (Symmetrel)
	داروهاییکه روی سیستم کلینرژیک اثر دارند :	
۱ تا ۶ میلیگرم	قرصهای ۵/۰ و ۱ و ۲ میلیگرم	مزیلات بنزتروپین (Cogentin)
۱ تا ۱۰ میلیگرم	قرصهای ۵ و ۲ میلیگرمی کپسول (Timed- Release) ۵ میلیگرمی و الکزیر ۲ میلیگرم در ۵ سانتیمتر مکعب	تری هگزیفنیدیل (آرتان)
۱ تا ۱۰ میلیگرم	قرص (۲ و ۵ میلیگرمی)	پروسیکلیدین (کمادرین)
۱ تا ۱۰ میلیگرم	قرص (۱/۲۵ و ۲/۵ میلیگرم)	سیکریمین (پاژیتان)
۱ تا ۱۰ میلیگرمی	قرص ۲ میلیگرمی	بپیریدین (آکینتون)
۲۵ تا ۱۰۰ میلیگرم	کپسول (۲۵ تا ۵۰ میلیگرمی)	دیفنیدرامین (بنادریل)
۵۰ تا ۱۰۰ میلیگرم	قرص (۵۰ میلیگرمی)	کلرفنوکسامین (فنوکسن)

REFERENCES

1. Bianchine, J.R., Drug therapy of Parkinsonism, N. Engl. J. Med. 295: 814-818, 1976.
2. Dray, A. & Oakley, N.R., Bromocriptine and Dopamine Receptor Stimulation, J. Pharm.

- Pharmac., 28: 586-588, 1976.
3. Hornykiewicz, O., Parkinson's Disease and its Chemotherapy, *Biochem. Pharmacol.*, 24: 1061-1065, 1975.
 4. Johnson, A.M., Loew, D.M. & Vigouret, J.M., Stimulation Properties of Bromocriptine on Central Dopamine Receptors in Comparison to Apomorphine, (+)- Amphetamine and L-Dopa, *Br. J. Pharmac.*, 56-68, 1976.
 5. Kruk, Z.L., Dopamine and 5-Hydroxytryptamine inhibit Feeding in Rats., *Nature New Biology*, 246: 52-53, 1973.
 6. Kutt, H. & McDowell, F.H., In Drug treatment, Edited By Graeme S. Avery, G.S., 1st Ed, ADIS PRESS Sydney, 777-780, 1976.
 7. Lieberman, A., Kupersmith, M., Estey, E. & Goldstein, M., Treatment of Parkinson's Disease with Bromocriptine, *N.J. Med.*, 295: 1400-1404, 1976.
 8. Parkes, D., In Advances in Drug Research, Edited By ALMA B. SIMMONDS, Academic Press, LONDON, 8: 11-81, 1974.
 9. Yahr, M.D. Levodopa: Drugs Five Years Later, *Ann. Intern. Med.*, 83: 677-682, 1975.