

پیراستام، سر سلسله داروهای نوتروپیک

دکتر فرشاد روشن‌ضمیر - دکتر بهزاد صادقی

خلاصه

با ارتقای سطح مهدانش و عرضه داروهای جدید، سن متوسط در اکثر کشورها افزایش یافته و تدریجاً درصد قابل توجهی از جمعیت خصوصاً در کشورهای صفتی، در رده سالمندان قرار می‌کیرند که به دلیل افزایش سن بیش از سالهای پیش در معرض بیماریهای همچون اختلالات تحلیل برنه اعصاب واقع می‌شوند. هر چند برای کاهش این قابل اختلالات و یا درمان احتمالی آنها سرمایه گذاری‌های گستردگای صورت گرفته ولى فرآورده‌های دارویی محدودی مجوز عرصه به بازار را پیدا کرده‌اند که به طور عمدۀ درگروه نوتروپیک‌ها قرار می‌کیرند.

پیراستام معروفترین دارویی کروه نوتروپیک‌ها، اثر خود را بر CNS اعمال می‌کند و موجب محافظت از معز در برابر حالات ایستکس می‌گردد و ضمناً در حیوانات سالم و آنها که دچار اختلالات عملکرد مغزی شده‌اند موجب تقویت و تصحیح فرآینهای فرآکیری و حافظه می‌شود.

مقدمه

بیشتری یافته است که از میان آنها می‌توان به بیماری‌های تحلیل برنه اعصاب انسانی، بیماری‌های ویژه سالمندان اشاره نمود.

با بالا رفتن متوسط «طول عمر» در جوامع انسانی، بیماری‌های ویژه سالمندان برجستگی



**جدول ۱ - دسته‌بندی داروهایی که برای
رفع اختلالات نورودژنراتیو مرتبط با سن
صرف می‌شوند**

- | |
|--|
| 1. Historical |
| (a) Cerebral vasodilators |
| (b) Central nervous system stimulants |
| (c) Psychotropics/neuroleptics |
| 2. First generation |
| (a) Nootropics (neural metabolic enhancers) |
| 3. Second generation |
| (a) Anticholinesterases |
| (b) Selective muscarinic agonists |
| (c) Various amine agonists |
| (d) Various neuropeptides |
| (e) Beta carboline inhibitors |
| (f) Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors |
| 4. Third generation |
| (a) Neurotrophic/tropic agonists |
| (b) Modulators of abnormal proteins |
| (c) Neurotoxin antagonists/inhibitors |

آسیب دیده (مسدود یا دچار تنگی) می‌رسد یعنی خون در نواحی سالم بیشتر جریان پیدا می‌کند و محرومیت نواحی صدمه دیده از عدم خونرسانی کافی چشمگیرتر می‌شود به این پدیده «ستندرم رباش خون در مغز» گفته‌اند.

واژه نوتروپیک که از دو کلمه یونانی *noos* به معنای «ذهن» و *tropein* به معنای «به سوی» تشکیل شده است و اولین بار توسط Giurgea به کار گرفته شد. به عقیده او این واژه می‌توانست معرف داروهایی باشد که به صورت اختصاصی بر کلیه فعالیت‌های مراکز بالاتر مغزی و جامعیت اثر می‌گذاردند. امروزه این واژه به telencephalic

گفته شده که بیماری آلزایمر در آمریکا هزینه‌ای برابر ۵۰ بیلیون دلار به بار آورده است. به دلیل همین بار مالی عظیم تحقیقات گستردگی برای مهار چنین اختلالاتی در سالمندان آغاز شده و به نتایج چشمگیری نیز منجر گردیده است.

از لحاظ دارویی، نوتروپیکها باعث بهبود عملکرد مغزی در برخی بیماری‌های ناتوان کننده می‌شوند. این داروها توانایی مغز را برای حفظ فعالیت طبیعی در حالت‌های کمبود یا نبود اکسیژن بالا نگهداشت، از بروز فراموشی ناشی از کمبود اکسیژن در حیوانات جلوگیری می‌کنند، ضمن آنکه موجب تغییراتی در عملکرد طبیعی اعصاب در فرد سالم نمی‌شوند.

از نظر تاریخی سه گروه دارو از سالیان قبل تاکنون مورد استفاده قرار گرفته‌اند (جدول ۱).

۱- گشادکننده‌های عروق مغزی

۲- محرکهای CNS

۳- داروهای سایکوتروپیک-نورولپتیک

متأسفانه هیچ یک از این دسته‌های دارویی قادر به رفع مشکلات ناشی از تحلیل عصبی یا بیماری‌های ایجاد کننده اختلال در ادراک نبوده‌اند، هر چند در زمینه‌های دیگری با موفقیت از آنها استفاده شده است. مثلاً باور اولیه چنین بود که کاهش ادراک و بروز آلزایمر ناشی از کمبود خون رسانی به مغز است اما اسالهای بررسی نشان داد که این داروها یا بی‌اثر و یا در نهایت بسیار کم اثر می‌باشند.

امروزه روشن شده است که با مصرف گشادکننده‌های عروقی خون کمتری به نواحی

ب - دارو باید روی قدرت امواج EEG اثرات مشخصی داشته باشد (ترتیب چنان امواجی را نباید تغییر دهد).

ج - باید از سد خونی-مغزی (BBB) عبور نماید.

د - حداقل عوارض جانبی را دارا باشد.

ه - این دارو باید در انسان و حیوان باعث افزایش فعالیت متابولیکی مغز شود.

با بررسی این دو تعریف و سایر تعاریف و نظرات موجود، داروهای نوتروپیک از لحاظ کاربردی و به صورت ۴ خصوصیت عمومی توصیف گردیده‌اند:

اول - یک داروی نوتروپیک باید جنبه‌ای از فرآیندهای ذهنی چون یادگیری و فراگیری اطلاعات، حافظه و بازیافت خاطره (یادآوری) را بهبود بخشد.

دوم - دارو باید توانایی محافظت از مغز در برابر برخی عوامل مهاجم و آسیب رساننده را داشته باشد مثلاً بتواند مغز را در برابر کمبود اکسیژن و شوک الکتریکی تشنج را حفظ نماید.

سوم - دارو نباید فعالیت کلاسیک سایکوفارماکولوژیک دیگری داشته باشد مثل این‌که فقد اثر خواب آوری-آرامبخشی یا تحریک کننده باشد.

چهارم - سمیت و عوارض جانبی پایینی داشته باشند، در حال حاضر سمیت کم برای دارویی که به قصد افزایش توانایی ذهنی بکار می‌رود، ضروری است.

دو داروی هیدرژین (Hydergine) یا دی هیدروارگوتوكسین) و وینکامین که از اولین

صورت وسیعتری در مورد داروهایی که بر عملکرد ذهنی اثر گذاشته و وضعیت دارویی ویژه‌ای از خود نشان می‌دهند بکار گرفته می‌شود.

با معیارهای مورد قبول امروز داروهای نوتروپیک باید دارای خصوصیات زیر باشند:

۱ - این داروها باید باعث افزایش یادآوری برخی رفتارهای خاص یاد گرفته شده در حیوانات آزمایشگاهی شوند (برای مثال دوری از یک عامل آزار دهنده یا تنبیه‌ی).

۲ - این داروها باید سبب حفظ رفتارهای یاد گرفته شده در برابر دستکاری‌های آشفته کننده ذهن بشوند به عبارتی چنان رفتارهایی نباید در برابر اعمال مخرب و تغییر دهنده‌ای مثل کمبود اکسیژن یا تشنج ناشی از تحریک الکتریکی، فراموش شوند.

۳ - باید انتقال یا جریان اطلاعات بین دو نیمکره را تسهیل نمایند.

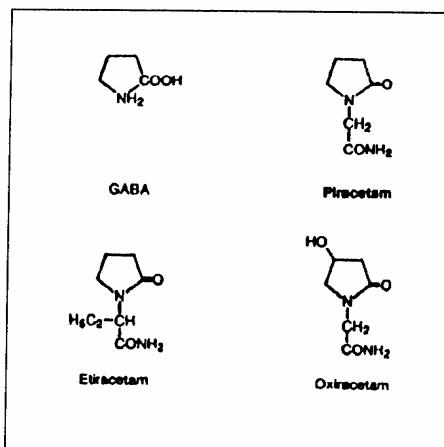
۴ - باید مغز را در برابر عوامل مهاجمی مثل ایسکمی یا بعضی داروهای (سمومیت با باریتورات‌ها) محافظت نمایند.

۵ - نباید خواص دارویی همانند سایر داروهای عصبی - روانی (خواب آلودگی - عوارض خارج هرمی و...) از خود نشان دهند.

بعدها Skonida در تعریف خود، دیدگاه متفاوتی را برگزید. تعریف او مبنی بر ۵ معیار بود:

الف - دارو نباید اثر مستقیمی بر تون عروقی (اعم از اتساع یا انقباض) داشته باشد.

مروری بر خواص دارویی پیراستام
پیراستام مشتق حلقی کاما-آمینو بوتیریک اسید (GABA) و سر دسته نوتروپیکها می باشد. کلمه «نوتروپیکها» بر مبنای نقشی که ناحیه telencephalon در فعالیت CNS ایفا می کند و احتمال تاثیر فارماکولوژیک این خانواده در این ناحیه انتخاب شده است. این خانواده با هدف افزایش کارآیی کلیه فعالیت‌های حیاتی مغزی



ساخته شده‌اند. مهمترین ویژگی آنها تسهیل یادگیری و تثبیت حافظه و همچنین توانایی آنها در افزایش مقاومت مغز در برابر اختلالات یادگیری و انواع مختلف سمیت‌های دارویی و کمبود تجربی اکسیژن (هایپوکسی) می باشد. این داروها قادر اثرات اعم از آرام کردن یا تحریک بوده، بر سیستم حرکتی نیز تاثیر نمی گذارند. آزمون‌های مختلف ارزیابی اثرات دارویی پیراستام در گونه‌های مختلف جانوری چون گربه، موش‌های سوری و بزرگ، خرگوش و

داروهای به دست آمده برای این منظور هستند هم اکنون در گروه نوتروپیکها طبقه بندی می شوند.

لازم به ذکر است که در گذشته با توجه به توانایی این داروها در افزایش جریان خون، آنها را از گروه گشادکننده‌های عروق مغزی به شمار می آوردند اما امروزه روشن شده که این اثر آنها غیر مستقیم یا ثانویه است.

امروزه ترکیباتی را که مشتق از ۲-پیرولیدینون (2-Pyrrolidinone) هستند به عنوان نوتروپیک‌های کلاسیک به شمار می آورند: پیراستام - Aniracetam - Pramiracetam. پیراستام اولین عضو این خانواده که سرشناس‌ترین داروی نوتروپیک به شمار می آید مشتق حلقی کاما-آمینو-بوتیریک اسید (GABA) است. پیراستام می تواند عملکرد طبیعی مغز را در برابر آسیبهای مثل هیپوکسی، القای تشنج با جریان الکتریکی و سمتیت ناشی از باریتیوراتها در حیوانات آزمایشگاهی حفظ نماید. ضمن آنکه این دارو سبب تسهیل فرآیند یادگیری و یادآوری در مدل‌های مختلف حیوانی و در حیوانات پیر گردیده است. با مطالعه مدل‌های الکتروفیزیولوژیک و رفتاری نشان داده‌اند که پیراستام ارتباط بین دو نیمکره مغز و همچنین ارتباط نواحی مختلف هر دو نیمکره را افزایش می دهد که حاصل نهایی آن ممکن است به عمل انتقال اطلاعات در مغز کمک نماید.

برگشت به وضعیت طبیعی در EEG پس از رساندن مجدد هوا به خرگوش‌های hypoxic با مصرف پیراستام به نحو معنی داری کاهش یافت.

همچنین معلوم شد که این اثر محافظتی پیراستام با استفاده همزمان از epoprostenol (پروستاسایکلین یا پروستاگلاندین₂) با یک مکانیسم ناشناخته تقویت می‌شود. به علاوه دو داروی پیراستام و دی‌هیدروارگوکریستین (dihydroergocrinestine) در مدل‌های حیوانی کمبود اکسیژن و خونرسانی مغزی دارای اثرات تقویتی (سینتریستی) مشابهی روی هم بوده‌اند. تصور می‌شود این وضعیت به علت تاثیرات تکمیل‌کننده دو دارو روی سلول‌های عصبی مغز و احتمالاً خواص فیزیکوشیمیایی و بیوشیمیایی خون می‌باشد.

Dimov و همکارانش اثر پیراستام را بر تضعیف موضعی فعالیت قشر مغز روی گربه‌ها مطالعه کردند. آنها موادی را به صورت موضعی در نواحی خاصی از مغز قرار دادند. این مواد معروف به داشتن اثر غیر فعال کننده روی عملکرد عصبی هستند. پیراستام توانست کاهش فعالیت ناشی از کلرید‌پتاسیم را کم کرده، از مدت کاهش سطح فعالیت با آدنوزین منوفسفات (AMP) نیز بکاهد، به علاوه تقریباً به طور کامل مانع از اثر تضییفی فنوباربیتال می‌گردد. از آنجایی که این نمونه‌های دپرسیون موضعی مکانیسم‌های مختلف، ولی اثر یکسان دارند، منطقی است پذیرفت که پیراستام با عملی غیر

ماهی طلایی (Gold fish) انجام شده، تا اثر دارو در تسهیل فرآیندهای یادگیری و یادآوری و همچنین تاثیر بر مقاومت در برابر صدمات مختلف وارد به مغز (کمبود اکسیژن، شوک الکتریکی تشنج زا و سمیت با باریتورات) سنجیده شود.

محافظت در برابر آسیب‌های مغزی ثابت شده است که پیراستام می‌تواند عملکرد طبیعی مغز را در برابر مهاجم‌های مختلف و آسیب‌های مغزی چون کمبود اکسیژن یا سمیت‌ها، در حیوانات آزمایشگاهی حفظ نماید. این عوامل مهاجم شامل کمبود اکسیژن بافت مغزی و مسمومیت با داروها می‌شود. وقتی موشهای بزرگ آموزش داده شده در آزمون اجتناب انتفعالی^۱ را در شرایط کمبود اکسیژن قرار دادند، در آزمون‌های بعدی همانند موشهای آموزش ندیده رفتار می‌کردند اما اگر به موشهای حین مراحل یادگیری یا درست پیش از آزمونهای ارزیابی حافظه ۱۰۰ mg/kg پیراستام داده می‌شد، دیگر اثری از فراموشی پیش گفته که ناشی از کمبود اکسیژن بود دیده نمی‌شد.

پژوهشگری به نام Nikolova در سال ۱۹۸۴ نشان داد که پیراستام در چند مدل حیوانی دیگر در حالات مختلف کمبود اکسیژن (مثل حالتهای نبود اکسیژن anoxia، نبود یا کمبود خونرسانی) می‌تواند از مغز محافظت نماید و دارای محدوده وسیعی از اثرات ضد کمبود اکسیژن (antihypoxic) است.

در آزمایشی دیگر، مشاهده شد که زمان



قفس دو قسمتی نگهداری شده و به آنها شوک‌های غیر قابل اجتنابی واژد می‌شود، ۲۴ ساعت بعد میزان باقی ماندن حافظه (retention memory) با توجه به میانگین تاخیر ورود حیوان به قسمت واردکننده شوک یا در صد زمانی که حیوان در آن قسمت صرف می‌کند سنجیده می‌شود. این آزمایشات هم در حیوانات سالم و هم در آنها که به واسطه کبود اکسیژن یا تشنج ناشی از شوک الکتریکی (ECS) دچار فراموشی شده‌اند، انجام گرفته است. مشاهایی که یادگرفته بودند، با فشار یک میله به عنوان جایزه به آنها آب داده می‌شود، هفت روز بعد از جهت retention امتحان مجدد شدند. در این آزمایش موشهایی که پیراستام دریافت می‌کرده‌اند، تاخیر (latency) کمتری برای یادآوری داشته‌اند، تا مشاهایی که دارونما (Saline) دریافت می‌داشتند. Wolthuic و Giurca در مطالعات جداگانه هر کدام نتایج مشابهی به دست آورده‌اند، ماهی‌های قرمزی که پیراستام دریافت کرده بودند، بیشتر از ماهی‌های گروه شاهد که دارو دریافت نکرده بودند به آزمون دوری از تاریکی پاسخ مثبت می‌دادند. جالب است که در بیشتر مطالعات این اثر مثبت دارو تنها چند روز پس از آموزش دیده می‌شد که این امر نشان می‌دهد بازیافت حافظه (memory retrieval) تسهیل شده است نه فراگیری اطلاعات، در همین ارتباط، در مطالعات قبلی روی موشهای بزرگ معلوم شد که با تزریق پیراستام، پیش از انجام کارآزمایی بازیافت

اختصاصی سبب حفظ و نگهداری فعالیت (طبیعی) قشری مخ می‌گردد.

در مطالعه‌ای دیگر اثر پیراستام روی خرگوشهایی که مقادیر بالای باربیتورات دریافت کرده‌اند، بررسی شد. وقتی که پیش از تجویز دوز کشنده سکوباربیتال، پیراستام به صورت خوراکی یا تزریق داخل وریدی داده می‌شد در قیاس با گروه شاهد تا حد زیادی از میزان مرگ و میر کاسته می‌گردد. علاوه بر این، مصرف پیراستام مانع از ایجاد تغییرات EEC در حالت مسمومیت با باربیتورات‌ها نیز می‌شود.

تسهیل یادگیری و یادآوری

اثرات مثبت پیراستام بر یادگیری و یادآوری در آزمونهای حیواناتی متعدد با استفاده از روش‌های آموزش و ارزیابی آموخته‌های انسان داده شده است.

این آزمایشات انواع مختلفی داشته‌اند.

(") در یک نوع، یک مازدوراهه به شکل ۲ ("Y" maze) وجود داشته و به مشاهای یاد داده می‌شد که تنها وقتی چراغ روشن است، آب بخواهد، مطالعات مربوط به نگهداری خاطره و تثبیت آن شامل ۲ روش شرطی کردن اجتنابی فعالیت avoidance operant conditioning task و شرطی کردن اجتنابی غیر ارادی Passive avoidance conditioning task در روش اول به حیوانات آموخته می‌شود که از شوک الکتریکی دوری کنند و یادگیری به وسیله تعداد پاسخ‌های صحیح سنجیده می‌شود و در روش دوم حیوانات در یک قسمت از یک

اطلاعات تسهیل و تسریع می‌شود.
رفع نماید. ظاهراً این اثر
ربطی به خصوصیات داروی ایجادکننده
فراموشی ندارد، چرا که پیراستام تغییری در
اثرات رفتاری مبهم ناشی از این داروها ایجاد
نمی‌کند. پیراستام توانست فراموشی ناشی از
اسکوپولامین را در موش‌های بزرگ هم رفع
نماید.

با آن که شواهد زیادی دال بر تاثیر پیراستام
بر حافظه و یادگیری حیوانات وجود دارد اما
برخی مطالعات به چنین نتایجی دست نیافتد.

در آزمون‌های ارزیابی میزان فراگیری
(acquisition) و حافظه (retention) (با روش‌های
اجتنابی فعال یا غیرفعال روی موش‌های بزرگ
جوانتر و سالم‌تر استفاده از پیراستام باعث
بهبود عملکرد حیوانات نشد. این نتیجه را
نمی‌توان به علت روش تزریق یا دوز دارو
دانست، چرا که روش تزریق و دوز دارو مشابه
مطالعات دیگر بود. همین طور، پیراستام در
آزمون‌های اندازه‌گیری تاخیر در بروز
اشتباهات مجدد و آزمون 2 way avoidance
بی‌اثر بوده، بر میزان حفظ خاطره در موش‌های
سوری نیز اثر نکذشت.

تسهیل ارتباط بین دو نیمکره مغزی
برای سنجش میزان یادگیری از طریق یک
چشم، یکی از دو چشم موش را پوشانده و
سیگنال‌های قابل رویتی را به او نشان می‌دهند.
بدین ترتیب اطلاعات ابتدا به نیمکره مخالف چشم
باز می‌رسد، در حالی که نیمکره دریافت کننده

در آزمون باماز ۲ شکل روی موش‌های
بزرگ، در صورت انتخاب درست، آب و غذا به
موش داده می‌شد، در این آزمایش با استفاده از
پیراستام، یادگیری به میزان چشمگیری تسهیل
شد، در کسب واکنش اجتنابی شرطی، با استفاده
از مقادیر بالای پیراستام نیز نتایج مشابهی به
دست آمد.

مشاهده شد که با مصرف پیراستام زمان
بروز اشتباهات مجدد در آزمون اجتنابی
2 Way Shuttle avoidance تسهیل می‌شود.

میزان تاثیر پیراستام ممکن است نسبت به
سن حیوانات تغییر کند، بنابراین مطالعاتی جهت
مقایسه اثرات آن در موش‌های جوان و مسن
طرahi شد. پیراستام در موش‌های جوان نیز به
اندازه قابل توجهی باعث بهبود در یادگیری
گردید، اما در موش‌های پیر به میزان موثرتری
باعث بهبود عملکرد در یک آزمون تنبیه‌ی شد.
این نتایج با نتایج آزمایش‌های قبلی روی
موش‌های پیر همخوانی دارد، در تحقیقات
هاسمانوا و همکارانش مشخص شد که پیراستام
در موش‌های بزرگ ۵ هفته‌ای یادگیری و
یادآوری را بهبود می‌دهد که این اثر در
موش‌های ۸ هفته‌ای آشکارتر بود.

در چند مطالعه به بررسی اثر ضد فراموشی
پیراستام پرداخته شد. پیراستام می‌تواند
اثر فراموشی (ایی اسکوپولامین، دیازپام
و شوک الکتریکی) تشنج‌زار در موش‌های
سوری طی آزمون تنبیه‌ی غیر اختیاری



خونرسانی به آن ناحیه بوده است.

مشابه همین حالت، پیراستام باعث بهبود جریان خون در نواحی قشری و مرکزی کلیه در موش‌های مبتلا به اختلال در خونرسانی به کلیه‌ها شد. تزریق وریدی پیراستام به میزان ۶ تا ۱۰ گرم در ۱۸ بیمار مبتلا به کم خونی حاد مغزی باعث افزایش کلی در جریان خون بخش خاکستری مغز شد ولی این افزایش در بخش سفید مغز روی نداد.

البته در مطالعه‌ای دیگر دیده شد که پیراستام به میزان ۴/۸ گرم تا ۹/۶ گرم در ۸ بیمار با عالیم جنون متوسط تاثیری بر جریان خون مغزی نداشته است. نظریات متفاوتی برای توجیه اثر بهبود در جریان خون مویرگی توسط پیراستام ارایه گردیده است.

۱- کاهش تجمع پلاکتی

۲- افزایش انعطاف پذیری گلbul قرمز

۳- کاهش چسبندگی گلbul‌های قرمز آسیب دیده به سلول‌های اندوتیال

۴- اثر ضد انقباض عروقی

مکانیسم عمل

مکانیسمی که با آن پیراستام بر حافظه و اختلالات ذهنی اثر می‌گذارد ناشناخته است. بیشتر مطالعاتی که اخیراً به بررسی مکانیسم عمل پیراستام پرداخته‌اند روی آثار کولینرژیک آن متمرکز بوده‌اند. پیراستام سطح استیل کولین ناحیه هیپوکامپ را در مغز موش‌های بزرگ تغییر می‌دهد. این امر نشان می‌دهد که احتمالاً پیراستام آزادسازی استیل کولین و دیگر

مستقیم اطلاعات، در حال یادگرفتن این علامت اولیه است. نیمکره دیگر بر اساس اطلاعات انتقال یافته از جسم پینه‌ای (corpus callosum) یک خاطره ثانویه‌ای (Second trace) را تشکیل می‌دهد. این خاطره ثانویه ضعیفتر از خاطره اولیه (primary trace) می‌باشد و شدت آن بستگی به میزان عملکرد جسم پینه‌ای در انتقال اطلاعات دارد. تجویز پیراستام تزریقی به میزان ۱۰۰ mg/kg موش‌ها، نشان داده که موجب تسريع در فرآیند یادگیری می‌شود. در صورتی که عمل یادگیری به طور مستقیم تنها با یک چشم (و در نتیجه با یک نیمکره) از مغز انجام شود، قدرت خاطره ثانویه در نیمکره مربوط به چشم باز با مصرف پیراستام به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد.

اثر بر جریان خون مویرگی

پیراستام در برخی شرایط جریان خون مویرگی (microcirculation) را بهبود می‌بخشد. این اثر هم در عروق محیطی و هم در عروق مرکزی مشاهده شده است. در یک مطالعه روی جریان خون مغزی در گرده‌ها، پیراستام در گرده‌هایی که دچار اختلال خونرسانی مغزی بوده‌اند، اثر مثبتی از خود نشان داد.

در آزمایشی دیگر، قسمتی از سطح پوست ناحیه شکم موش‌های بزرگ را دچار کم خونی کردند (از طریق جراحی) مصرف پیراستام در این موش‌ها باعث شد به میزان قابل ملاحظه‌ای توانایی آن ناحیه پوست در رشد و زندگ ماندن حفظ شود که این اثر ظاهرأ به علت بهبود



اثرات دارو را توجیه نماید، دارو راه اصلی تولید انرژی یعنی تجزیه گلوكز را در برش‌های قشر مغز موش تحريك می‌کند همین یافته تایید می‌کند که پیراستام می‌تواند در حالت‌های کمبود اکسیژن اثر محافظتی برای مغز داشته باشد. همچنین با مصرف آن مشاهده شده است که تبدیل ADP به ATP تسریع شده و شرکت فسفر 32 در فسفولیپیدهای مغزی افزایش می‌یابد.

از آنجایی که پیراستام نشان داده است که در درمان پارکینسونیسم و حالت جنون (psychotic) شیزوفرنی موثر می‌باشد، تصور می‌شود برخی اثرات رفتاری آن از طریق سیستم دوپامینی باشد. پیراستام غلظت متابولیت‌های دوپامین را در بافت corpus striatum افزایش می‌دهد، بدون آن که میزان خود دوپامین تغییر محسوسی نماید و این نشان می‌دهد که تغییر و دوباره سازی (turn over) دوپامین بالارفته است و به این شکل بر فعالیت سیستم واسطه‌های عصبی مغزی اثر می‌گذارد.

گرچه پیراستام از لحاظ ساختمانی مشابه GABA است، این دارو هیچ اثری بر میزان برداشت (آپ‌تیک) یا فعالیت GABA در نواحی مختلف مغزی ندارد. البته دو محقق به نام‌های Bering و Multor طی مطالعاتشان روی اثر پیراستام بر گیرنده‌های واسطه‌های عصبی مختلف مغز گوشه و موش دیدند که پیراستام تا حدی به گیرنده ال-گلوتامات و کمتر از آن به گیرنده‌های GABA تمایل دارند.

واسطه‌های عصبی را تسریع می‌کند. طی مراحل پیری نیز تراکم (دانسیته) و عملکرد چندین گیرنده واسطه‌های عصبی در انسان و حیوان دچار تغییر می‌شود. درمان طولانی مدت موش‌های سوری پیر با پیراستام باعث برگشت تراکم و عملکرد گیرنده‌های موسکارینی به وضعیت طبیعی شد، بنابراین ممکن است پیراستام به صورت یک داروی تنظیم کننده ارتباط بین سلول‌ها عمل نماید. همچنین معلوم شده است که پیراستام در گربه‌ها انتقال بین سلول‌های عصبی را تسهیل می‌کند. گرچه روی مکانیسم قطعی این اثر اتفاق نظر وجود ندارد. تصور می‌شود که این اثر نتیجه افزایش سنتز یا آزادسازی استیل کولین (و یا هر دو) در پایانه‌های عصبی حرکتی باشد، در هر حال اگر به واسطه افزایش ساخت استیل کولین باشد، متحمل‌ترین مکانیسم افزایش تمایل به بازبرداشت (آپ‌تیک) کولین است که در سیناپتوزومهای هیپوکامپی موش بزرگ (rat) مشاهده شده است. پیراستام و کولین اثرات تسهیل کننده همسو و تقویت کننده‌ای (سینرژیستی) بر انتقال کولینرژیک در مغز داشته، فرضیه وجود تمایل بالا برای بازبرداشت کولین و افزایش تولید استیل کولین به عنوان مکانیسم‌های اصلی اثر دارو را تایید می‌کند.

نظریه دیگری نیز وجود دارد که می‌گوید پیراستام بر نفوذپذیری غشای میتوکندری‌ها اثر می‌گذارد، اما این فرضیه نمی‌تواند اصلی‌ترین

کوش کوچک (retention performance) جلوگیری به عمل آمد، بنابراین اثر پیراستام احتمالاً وابسته به حضور محصولات فوق کلیوی می‌باشد.

آزمایشات فوق الذکر، اولین آزمون‌های داروشناسی هستند که در آنها تمام داروهای مشابه پیراستام، اثرات مشابهی از خود نشان می‌دهند. پس به طور کلی ممکن است که استروپیدها در القای اثر نوتروپیدکها بر حافظه نقش داشته باشند و یا بر عکس.

از نتایج مطالعات کامل شده، چنین بر می‌آید که پیراستام اثر خود را از طریق تاثیر بر سیستم کولینرژیک اعمال می‌کند. هم اکنون شواهد زیادی دال بر شرکت سیستم کولینرژیک در امر یادگیری و حافظه کشف شده است، به علاوه در مبتلایان به الزایمر نیز سیستم کولینرژیک دچار اختلالات خاصی می‌گردد.

اثرات درمانی در مبتلایان به اختلالات ذهنی وابسته به سن

یکی از مشکلات موجود در ارزیابی و مرور کلی مطالعات به عمل آمده در مورد حافظه و یادگیری در سالمندان، ناهمکوئی و عدم تشابه در کارآزمایی‌های درمانی انجام شده می‌باشد. ارزیابی درمان جنون و آلزایمر فاقد استانداردهای قابل اندازه‌گیری (objective) ذریباره کارآبی درمان می‌باشد. ارزیابی علایم قابل اندازه‌گیری در این بیماری‌ها مشکل است چرا که علایم عموماً درونی (Subjective) بوده،

تمایل (Affinity) بالاتر به گیرنده‌ال-کلواتامات می‌تواند مربوط به تاریخچه طولانی و ثابت نشده آن به عنوان دارویی برای تقویت حافظه و یادگیری باشد. پیراستام همچنین بر میزان شلیک (firing) اعصاب آدرنرژیک موجود در locus coeruleus موسهای بزرگ اثر گذاشت، حساسیت این سلول‌ها مستقیماً در ارتباط با میزان هشیاری و توجه است. بنابراین همین اثر می‌تواند به خوبی توجیه کننده اثر سودمند دارو باشد.

برخی از هورمون‌های پیتیدی که ممکن است در دستگاه عصبی مرکزی عمل نمایند، شناخته شده‌اند. بسیاری از این هورمون‌ها از طریق افزایش سطح AMP حلق‌واری (cAMP) عمل می‌کنند. پیراستام سطح cAMP را در ناحیه پیشانی (frontal brain) خوکجه هندی افزایش می‌دهد، این امر می‌تواند مکانیسم دیگری برای توجیه اثرات پیراستام باشد. اثر تقویت حافظه در موسهای سوری می‌تواند وابسته به وجود غدد آدرنال (فوق کلیوی) باشد چراکه با برداشتن غدد آدرنال در حیوانات، این اثر پیراستام زایل شده است. در حیواناتی که پیش از پیراستام، آمینوگلوتاماید دریافت کرده‌اند. اثرات پیراستام روی رفتار ناشی از باقی ماندن حافظه در موسهای سوری کاهش یافتد با مصرف قبلی آمینوگلوتاماید، مهارکننده چندین مرحله از هیدروکسیل‌اسیتون (توسط سیتوکروم P450 در تولید استروپیدهای قشر فوق کلیوی) از اثر پیراستام روی نگهداری عملکرد

گرم پیراستام برای مدت ۷ روز باعث شد که ۱۰ بیمار مبتلا به SDAT (جنون پیری از نوع آלצהیر) با اختلال حافظه خفیف تا متوسط در روش‌های ارزیابی عملکرد ذهنی و رفتاری نتایج مثبت کم (و بی‌اهمیتی) از خود نشان دهد. سه بیمار از لحاظ روانشناسی بررسی شده، معلوم شد که بهبود یافته‌اند. در روش Buschko Selective Reminding Test حافظه کلامی (verbal memory) به طور متوسط ۷۰٪ بهبود داشت. همچنین کشف شد که بیمارانی که به این درمان پاسخ گفته بودند، پیش از شروع درمان (و طبعاً بعد از آن نیز) از غلظت کولین بالاتری در گلبول‌های قرمز خود برخوردار بوده‌اند این نتیجه با یافته به دست آمده از کارآزمایی کوچک و یک سوکور انجام شده روی ۵ بیمار و با مقادیر افزاینده لسیتین و پیراستام مطابقت دارد. ارزیابی برطبق (IPSCCE) Inventory of psychic & somatic Complaints in the Elderly بود و پیش از شروع مطالعه و در انتهای آن چندین آزمون ارزیابی کارآیی ذهنی انجام شد. درمان توأم باعث شد، طبق نمره گذاری نهایی IPSCCE ۳ نفر از ۵ بیمار بهبود یابند. در ۲ بیمار حافظه کوتاه مدت بهبود یافت و در ۳ بیمار پاسخ دهنده به درمان و یکی از بیماران غیر حساس به درمان، غلظت کولین گلبول‌های قرمز و نسبت کولین در گلبول قرمز به پلاسمما پیش و پس از انجام درمان بالا بوده است. ممکن است غلظت کولین گلبول قرمز به پلاسمما معیار خوبی برای

به علاوه عالیم بیماری در افراد مختلف متفاوت می‌باشد. همچنین معیارهای تشخیصی زیادی در تعریف این بیماری‌ها در سالمدنان دخالت دارند.

با تمام این اوصاف، پیراستام به صورت خوراکی با مقادیر ۲/۴ تا ۱۰ گرم روزانه در کار آزمایی‌های روی سالمدنان مبتلا به اختلالات ذهنی بکار رفته و روش‌های ارزیابی مختلفی برای سنجش هوش، میزان توجه، حافظه کوتاه و میزان یادآوری خاطره استفاده گردیده است.

پیراستام به همراه پیش سازهای استیل کولین

اختلالات حافظه‌ای موجود در جنون پیری از انواع آלצהیر، (SDAT)^۲ تا حدی زیادی با اختلالات کولینرژیک مغز مرتبط می‌باشد. سعی شده است با استفاده از کولین یالسیتین به تنها، اثرات ناشی از تقویت کولینرژیک بررسی شود، اما این روش نتایج متناقضی به دست داده است. نتیجه آزمایشاتی که روی موش‌های مسن انجام گرفته، نشان می‌دهد که کولین به همراه پیراستام بهتر از درمان جدآگانه با هر یک از دو داروی فوق می‌تواند باعث بهبود اختلال حافظه شود.

این نتیجه محققان را واداشت تا اثر پیراستام و پیش سازهای کولینرژیک را در مبتلایان به جنون پیری مطالعه نمایند.

صرف روزانه ۹ گرم کولین به همراه

مبتلابه آلزایمر، وقتی که پیراستام به تنها یا همراه با لسیتین، در سه پرتوکل درمانی مختلف (در محدوده وسیعی از دوز) اثر داده شد، درمان اثر قابل توجهی بر وضعیت ذهن بیمار یا حافظه آنها نداشته است.

ویژگی‌های فارماکوکینتیکی دارو

پیراستام با مصرف خوراکی به طور کامل جذب می‌شود و بعد از ۲۰-۴۰ دقیقه غلظت پلاسمایی آن به حد اکثر می‌رسد. فراهمی زیستی شکل خوراکی آن نزدیک به صد درصد است. عمر نیمه حذفی پیراستام در افراد سالم بین ۵-۱۶ ساعت است اما در سالمندان احتمالاً این زمان زیادتر خواهد بود. درصد دارو به صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود. پیراستام توانایی عبور از سد خونی-مغزی را داشته تا میل به تجمع در قسمت‌هایی از مغز مثل بخش خاکستری، مخچه و هسته Caudate را نشان داده است.

תداخل‌های دارویی

در بیماران تحت درمان با وارفارین که زمان پروترومبین (PT) آنها ثابت شده است، تجویز پیراستام موجب تغییر PT شده و ضرورت تنظیم مجدد آن را ایجاب می‌کند.

عوارض ناخواسته

پیراستام خیلی خوب توسط بیماران تحمل شده تقریباً فاقد عوارض سوء می‌باشد عوارض

پیش‌بینی نتیجه حاصل از درمان باشد، اما لازم است برای اثبات این نظر کارآزمایی‌های بیشتری انجام شود.

در یک مطالعه دوسوکور روی ۹ بیمار مبتلا به جنون تحلیل برنده اولیه به بیماران مورد مطالعه بر حسب تصادف یکی از سه رژیم پیراستام + لسیتین، پیراستام + دارونما و دارونما + دارونما داده شد. پس از ۲ هفته رژیم پیراستام + لسیتین، تقویتی بر پیراستام + دارونما نداشت. شاید علت عدم تفاوت موجود در نتایج مطالعات فوق، تفاوت موجود در روش‌های ارزیابی به کار گرفته شده در آنها باشد. شاید لازم باشد برای ارزیابی درست اثر این رژیم (توأم)، مطالعات برای مدت زمان‌های بیشتر از آن چه در این تحقیقات انجام شده، ادامه یابد. در مطالعه‌ای طولانی مدت (۵ ماهه) با استفاده از پیراستام + لسیتین اثرات سودمندی بر برخی اختلالات خاص حافظه‌ای در برخی مبتلایان به SDAT مشاهده شده است. در توأم درمانی با پیراستام و لسیتین، حافظه بسیار بیشتر از اختلال در تکلم (aphasia) یا وضعیت عمومی روانی بهبود می‌یابد، چرا که این داروها عملکرد کولینرژیک مغز را بهبود می‌دهند. پاسخ منفی که در برخی بیماران به دست می‌آید، می‌تواند دو علت داشته باشد:

۱- دوز مسوث (Optimum) در افراد مختلف متفاوت باشد.

۲- بیماری در مراحل مختلف قرار داشته باشد. در هر حال، در مطالعه‌ای دیگر روی ۱۸ بیمار

جانبی آن که به ندرت گزارش شده عبارتند از: کبجی خفیف، بی خوابی و حالت تهوع که البته در هیچ موردی شدت عوارض موجب قطع تجویز دارو نگردید. موارد اندکی افزایش وزن، بی قراری و افسردگی با پیراستام نیز گزارش شده است.

دوز از و راه تجویز

پیراستام را می‌توان از راههای خوراکی یا تزریق داخل وریدی در مقدار ۲۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار به صورت روزانه و در چند نوبت تجویز نمود که انتخاب مقدار، بستگی به شدت علایم بیماری دارد.

در مبتلایان به نارسایی کلیوی لازم است که میزان داروی مصرفی را تنظیم و اصلاح نمود.

جایگاه پیراستام در درمان

همزمان با افزایش مشکلات ناشی از افزایش سریع جمعیت سالمدان در کشورهای پیشرفته، کاهش توانایی ذهنی و دیگر اختلالات حافظه‌ای و هوشی رو به افزایش گذاشته است. بنابراین تحقیقات برای یافتن داروهایی که بتوانند عملکرد ذهنی انسان را تقویت نمایند، اهمیت بیشتری یافته است.

جنون پیری اغلب باعث تحلیل حافظه کوتاه مدت، کاهش هشیاری، توجه و انگیزه می‌گردد، اختلالات ذهنی غیر قابل درمان از جمله آلزایمر و

فراموشی سالمدان از جمله مباحث مورد توجه محافل تحقیقاتی می‌باشد.

هم اکنون آلزایمر یکی از مرگبارترین بیماری‌های جوامع پیشرفته و چهارمین علت منجر به فوت در ایالات متحده می‌باشد. در سال‌های آتی با افزایش نسبی جمعیت سالمدان این مسئله پر اهمیت‌تر و جدی‌تر نیز خواهد شد. نحوه بیماری زایی (پاتوزن) در آلزایمر در حال حاضر شناخته شده نیست.

تصور می‌شود چند عامل محتمل در بروز آن نقش داشته باشد. عواملی چون وجود یک پروتئین غیر طبیعی، اختلال در جریان خون و اختلال در سیستم‌های واسطه‌های عصبی. اخیراً اختلالات کروموزومی رانیز به فهرست فوق افزوده‌اند، چراکه مشاهده شده است آن دسته از مبتلایان به نشانگان داون (Down) که به سن ۴۰ سالگی می‌رسند، ضایعات مغزی مشابه آلزایمر داشته، مبتلا به جنون می‌شوند به علاوه هم در بیماری آلزایمر و هم در نشانگان داون (Down's syndrome) یک پروتئین رشت‌های آمیلوپیدی در عروق مغزی یافت شده است در حال حاضر هیچ دارویی برای جلوگیری یا محدود کردن رشد بیماری آلزایمر وجود ندارد و تنها در برخی موارد درمان‌های علامتی جهت بهبود علایم پیشنهاد شده است.

اولین داروهای تقویت کننده ذهن طی مطالعات ارزیابی داروها بر تغییرات رفتاری کشف شدند راه کارهای درمانی اولیه مبتنی بر استفاده از گشادکننده‌های عروقی یا داروهای



صد در صد یکسانی به دست نیامده است، تفاوت در نتایج به دست آمده می‌تواند به علت پیچیدگی اختلالات عصبی و عصبی-شیمیابی موجود در این بیماران باشد البته هنوز در مورد کارآیی بالینی پیراستام در درمان تردیدهای زیادی وجود دارد. با آن که در آزمایشات حیوانی نشان داده شده است که پیراستام و داروهای نوتروپیک مشابه آن، فرآیندهای یادگیری و یادآوری را تسهیل می‌کند، هنوز کار آزمایی‌های بالینی انجام شده روی بیماران سالمند نتایج ضد و نقیضی به دست می‌دهد. با این همه نباید فراموش کرد که از برخی مطالعات بزرگتر با مجموعه بیماران همگونتر، نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای به دست آمده است.

زیرنویس:

1. Passive avoidance
2. Senile dementia of the Alzheimers type (SDAT)

منابع:

1. Bartus RT. Drugs to treat age-related neurodegenerative Problems. J Am Geriatric Soc. 1990; 38: 680-691.
2. Gamzu ER. Hoover TM. Gracon SI. Ninteman MV. Recent developments in 2-Pyrrolidinone-Containing nootropics. Drug Dev Res. 1989; 18: 177 - 186.
3. Vernon MW. Sorkin EM. Piracetam: An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. Drugs and Aging. 1991; 1: 17 - 31.

ضد انعقاد (anticoagulants) به منظور بهبود جریان خون مغزی بوده است. استفاده از مخلوطی از آalkaloidهای ارگو (Hydergine) در درمان ضعف ذهنی وابسته به سن نتایج متفاوتی به دست داده است. هم اکنون عقیده بر آن است که اثرات سودمند این دارو، بیش از آن که به واسطه خاصیت گشادکننگی عروقش باشد، به علت اثر نوتروپیکی اش می‌باشد. داروهای جدیدتر مکانیسم عمل توجیه پذیرتر و تعریف شده‌تری داشتند. برای مثال از مهار کننده‌های کولین استراز و پیش سازهای کولینرژیک استفاده شد که البته موققت آمیز نبود.

پیراستام می‌تواند اولین داروی خانواده جدیدی باشد که می‌تواند در اختلالات ذهنی مفید واقع شوند. این دارو اولین «نوتروپیک» واقعی بوده که به هدف بهبود عملکرد ذهنی طراحی شده است. این دارو از سد خونی-مغزی عبور کرده به صورت انتخابی در قشر مغز تجمع می‌یابد. اثر پیراستام متفاوت از اثر سایر گروه‌های دارویی بوده و اثر ویژه‌ای بر فعالیت CNS دارد. این دارو اثر ضد درد، آرام بخش یا خواب‌آور نداشته، فاقد اثرات تحیرکی شبه-آمفاتامین روی حیوانات است، همچنین به نظر نمی‌رسد که خواص ضد هیستامینی، ضد کولینرژیک یا ضد سروتونینی داشته باشد.

لازم است درباره کلیه نتایجی که تاکنون از کارآزمایی‌های بالینی روی مبتلایان به اختلالات ذهنی وابسته به سن به دست آمده با احتیاط برخورد شود، چرا که نتایج قطعی و