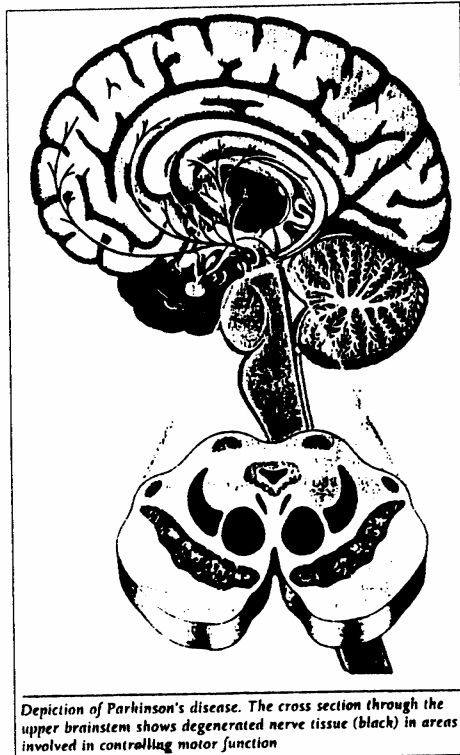




## دارو درمانی پارکینسون

دکتر فریدون سیامک نژاد

پارکینسون یک بیماری پیشرفته ناشی از اختلال سیستم اعصاب مرکزی است. میزان ابتلای به آن، یک نفر در هر هزار نفر است، که در سنین بالای ۶۵ سال، به یک نفر در هر ۲۰۰ نفر افزایش می‌یابد. پارکینسون بیماری ویژه ناتوانی و ضعف است، زیرا درمانی برای آن وجود ندارد. درمان‌های دارویی در این مورد تنها باعث تخفیف علائم بیماری می‌شود. مشخصات این بیماری در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱

### پاتوفیزیولوژی

علت عمده بیماری پارکینسون ناشی از آسیب نورون‌های دوپامینرژیک در سیستم Nigro - Striatal مغز است. این مسأله به طور غالب باعث نقصان هدایت عصبی دوپامین در منطقه حرکتی Corpus Striatum می‌شود. علائم بیماری زمانی بروز می‌کند که تقریباً ۸۰٪ نورون‌های دوپامینرژیک آسیب دیده باشند. فعالیت فوق العاده سیستم کلینرژیک Striatal در این حالت، نتیجه مستقیم نقصان دوپامین است. اسکن مغز بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون در شکل ۲ نشان داده شده است.

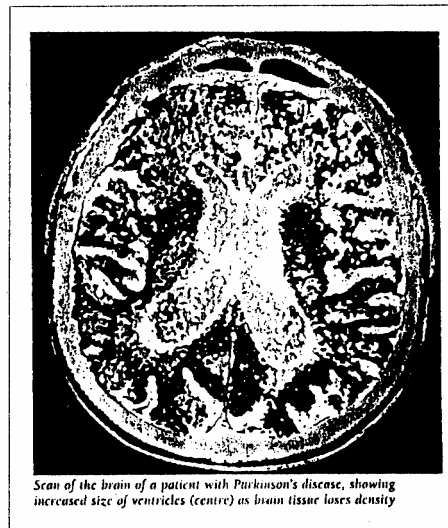
لوودوپا همیشه همراه با یک ترکیب مهارکننده محیطی دوپا - دکربوکسیلاز همچون کربی دوپا یا بنزرازید عرضه می‌شود. مهارکننده‌های دوپا - دکربوکسیلاز از تبدیل محیطی لوودوپا به دوپامین جلوگیری کرده، ولی از سد خونی مغز عبور نمی‌کنند.

همراه شدن مهارکننده‌های محیطی دوپا - دکربوکسیلاز اجازه می‌دهد تعداد کمتری لوودوپا مصرف شود، که این مسأله از یک سو عوارض محیطی آن همچون تهوع، استفراغ و اثرات قلبی - عروقی را کاهش داده، و از سوی دیگر مقدار بیشتری لوودوپا وارد مغز شده، در نتیجه اثرات درمانی بیشتری بروز می‌کند.

اگر چه اختلاف کمی بین کربی دوپا و بنزرازید وجود دارد، ولی مقدار روزانه ۷۵ میلی‌گرم از مهارکننده‌های دکربوکسیلاز باعث مهار دکربوکسیلاسیون محیطی لوودوپا می‌شود.

●● لوودوپا پیش‌تاز آمینو اسید دوپامین است که مهم‌ترین دارو در درمان بیماری پارکینسون محسوب می‌شود. ●●

عوارض جانبی لوودوپا شایع بوده و بستگی به مقدار مصرف آن دارد. این عوارض عبارت از تهوع، استفراغ، کاهش فشار خون، تغییرات حرکتی یا دیسکنزی، توهم و گیجی هستند. تهوع و استفراغ ممکن است بعد از مصرف هر دوز



Scan of the brain of a patient with Parkinson's disease, showing increased size of ventricles (centre) as brain tissue loses density

شکل ۲

### دارو درمانی

داروهایی که در کاهش علائم بیماری پارکینسون معرفی می‌شوند، عبارتند از:

### لوودوپا B یا C

لوودوپا پیش‌تاز آمینو اسید دوپامین است که مهم‌ترین دارو در درمان بیماری پارکینسون محسوب می‌شود. تبدیل لوودوپا به دوپامین توسط آنزیم دوپا - دکربوکسیلاز صورت می‌گیرد که باعث پر شدن دوباره دوپامین در شیارهای مغز می‌شود. نتیجه این مسأله، ایجاد بهبودی در کندی و سختی حرکت می‌باشد. این دارو همچنین اثر ناچیزی بر لرزش، اختلال حواس و بی‌ثباتی دارد.



مصرف لوودوپا، تناوب آن و فرمولاسیون دارو دارد.

اشکالی که رها شدن لوودوپا از آنها تغییر پیدا کرده با نام‌های Co - Careldopa و Co - Beneldopa در حال حاضر در دسترس قرار دارند. این مسأله باعث می‌شود که نیازی به استفاده از دوزهای پایین لوودوپا هر چند ساعت یک بار نباشد. اگر چه دو فرم فوق شبیه به هم هستند، ولی به نظر می‌رسد که Co - Beneldopa اثر طولانی‌تری از Co - Careldopa داشته باشد. دو فرم مذکور فراهمی زیستی کمتری از محصولات استاندارد (تقریباً ۲۰٪ کمتر) دارند.

وقتی درمان با این فرم‌ها که مقادیر تغییر یافته‌ای از لوودوپا را آزاد می‌کنند شروع می‌کنیم، مصرف دو بار در روز آنها کافی بوده و مقدار مصرف روزانه آنها نیز مثل هم است. مقادیر مصرف این دو ترکیب بر اساس کنترل بهبودی بیماری بایستی اندازه‌گیری شود، زیرا امکان دارد که بیشتر از دو بار در روز مورد نیاز باشد.

بعضی بیماران صبح‌ها ممکن است احساس کنند که در کنترل علائم بیماریشان تأخیر افتاده است. استفاده از مقادیر کم لوودوپای استاندارد یا فرم‌های تغییر شکل یافته آن، برای شروع سریعتر اثرات ممکن است به Kickstart در پاسخ‌دهی کمک کند.

استفاده از فرم‌های دارویی لوودوپا با میزان رهش تغییر یافته به عنوان آخرین

دارو همراه غذا، بعد از غذا و یا به وسیله مصرف توأم دومپریدون (آنتاگونیست محیطی دوپامین) تشدید شود.

داروهای ضد تهوع همچون متوکلوپرامید که از سطح خونی مغز عبور می‌کنند، به دلیل تشدید علائم پارکینسون، نباید در این مورد مصرف شوند.

برای به حداقل رساندن عوارض جانبی رنج‌آور، لوودوپا بایستی در ابتدا با احتیاط به کار رود. مقدار مصرف دارو بایستی براساس پاسخ‌های بالینی تنظیم شود، که این مسأله برای چهار تا پنج سال اول مصرف دارو مفید است.

در ابتدا، مصرف هر ۶ تا ۸ ساعت لوودوپا می‌تواند علائم بیماری را کنترل کند، اگر چه پیشرفت بیماری باعث می‌شود که اثرات دارو کاهش یابد. افزایش متناوب لوودوپا موجب کنترل بیماری شده تا این که مقدار نگهدارنده روزانه دارو به دست آید.

کاهش تدریجی کنترل علائم بیماری، بعد از چندین سال مصرف دارو حتمی بوده و به صورت تغییر در علائم بیماری و کم و زیاد شدن اثرات دارو ظاهر می‌شود. این مسأله به وسیله دوره‌های یک در میان از تحرک (زیاد شدن) و عدم تحرک (کم شدن) علائم پارکینسون مشخص می‌گردد.

ارتباط این حالات و ترتیب درمان امری پیچیده بوده و احتیاج به مهارت در تنظیم مقدار

۳- قرص ۱۱۰ میلی گرمی (۱۰۰ میلی گرم لوودوپا و ۱۰ میلی گرم کربی دوپا به شکل منوهیدرات).

۴- قرص ۲۷۵ میلی گرمی (۲۵۰ میلی گرم لوودوپا و ۲۵ میلی گرم کربی دوپا به شکل منوهیدرات).

تمام اشکال دارویی فوق در لیست داروهای ایران وجود دارد.

دارو هنگام شب، به تخفیف علائم شدید شبانه و صبح زود بیماری پارکینسون کمک می‌کند. پیشنهاد شده که استفاده از فرم‌های تازه لوودوپا در حمله بیماری پارکینسون ممکن است باعث تأخیر یا ممانعت از تغییرات حرکتی و دیسکنزی شود. البته این مسأله هنوز ثابت نشده است.

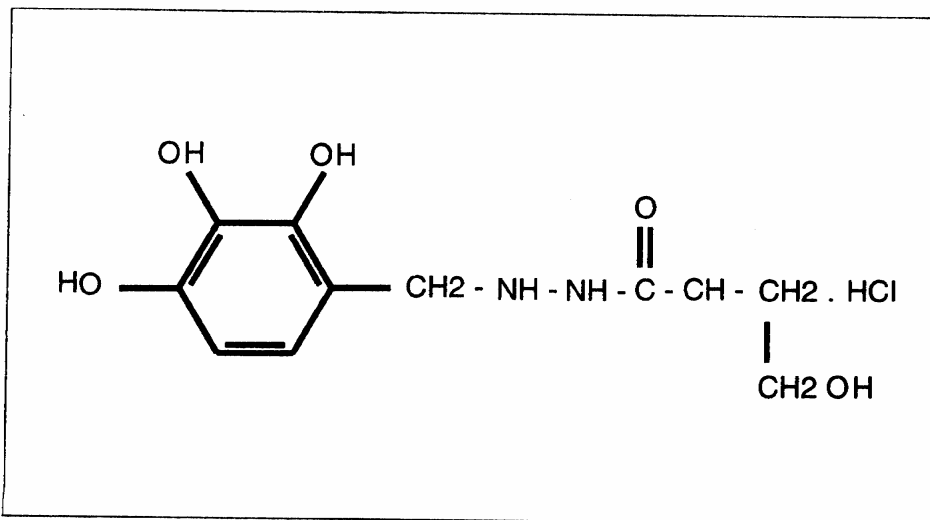
### اشکال دارویی

۱- قرص ۱۲۵ میلی گرمی (۱۰۰ میلی گرم لوودوپا و ۲۵ میلی گرم بنزرزید به شکل هیدروکلراید).

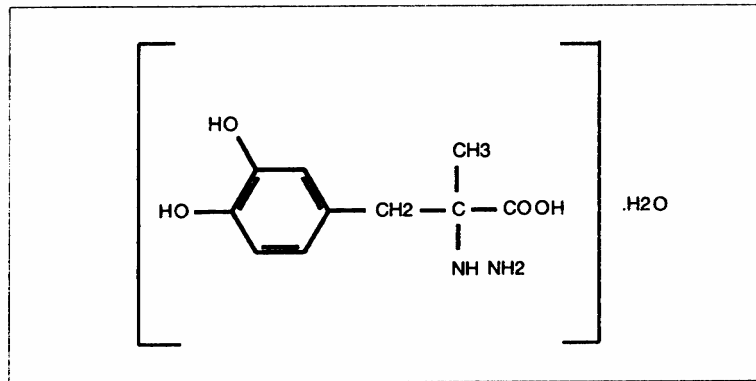
۲- قرص ۲۵۰ میلی گرمی (۲۰۰ میلی گرم لوودوپا و ۵۰ میلی گرم بنزرزید به شکل هیدروکلراید).

### بنزرزید

بنزرزید هیدروکلراید (سرزاید هیدروکلراید) عبارتست از  $C_{10}H_{15}N_3O_5, HCl$  که در آب کاملاً محلول است. ۲۸/۵ میلی‌گرم بنزرزید هیدروکلراید برابر ۲۵ میلی‌گرم بنزرزید است.



«Benserazide»



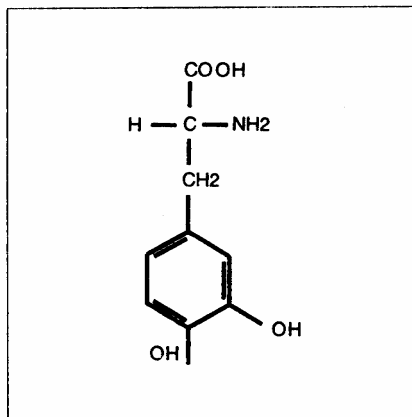
«Carbidopa»

### لوودوپا

لوودوپا (دی هیدروکسی فنیل آلانین یا ال دوپا) عبارتست از  $C_9H_{11}NO_4$  که پودری سفید یا تقریباً کرم رنگ بوده و بدون بو و به صورت کریستال است. در آب به آرامی حل شده ولی در اسید کلریدریک کاملاً محلول است. در الکل، کلروفرم و اتر غیر قابل حل می باشد. باید دور از نور و رطوبت نگهداری شود.

### کربی دوپا

کربی دوپا (آلفامتیل دوپا هیدرازین) عبارتست از  $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$  که پودری سفید یا زرد کم رنگ بوده و بدون بو می باشد. در آب و متانول به آرامی حل شده، ولی در الکل اتیلیک تقریباً غیر قابل حل است. باید دور از نور نگهداری شود.



«Levodopa»

## آگونیست‌های دوپامین

آگونیست‌های دوپامین از طریق تحریک مستقیم گیرنده‌های دوپامین (گیرنده‌های  $D_1$ ,  $D_2$  عمل می‌کنند. بروموکریپتین و لیزوراید (Lysuride) از طریق تحریک هر دو گیرنده بخصوص گیرنده  $D_2$  و پرگولاید (Pergolide) از طریق تحریک گیرنده‌های  $D_1$ ,  $D_2$ ، به عنوان ترکیبات استاندارد در آزمایش‌های بالینی مصرف می‌شوند.

روپینیرول (Ropinirole) که یک آگونیست  $D_2$  غیر ارگولین (non-ergoline) است، اخیراً عرضه شده است.

آگونیست‌های دوپامین مؤثرتر از لوودوپا نیستند، اما به عنوان درمان تعدیل‌کننده علائم پارکینسون، زمانی که لوودوپا به تنهایی کافی نیست، مصرف می‌شوند. مقادیر مورد نیاز لوودوپا با اضافه کردن آگونیست‌های دوپامین به داروهای مصرفی بیمار کاهش می‌یابد، که این مسأله باعث می‌شود تا لوودوپا برای مدت بیشتری مصرف شود.

بیشتر از یک بیمار، آگونیست‌های دوپامین را تحمل نمی‌کنند. عوارض جانبی همچون توم و پریشانی، مصرف آنها را برای بیماران جوانتر و کسانی که نیاز به هوشیاری دارند، محدود می‌کند.

سایر عوارض جانبی همچون کاهش فشارخون وضعی و تهوع نیز باعث می‌شود که مصرف آنها تنها برای چندین هفته مطلوب باشد.

این داروها عموماً روزی سه بار مصرف می‌شوند. در ابتدای مصرف این داروها، دوره‌های بیماری کاهش یافته و لرزش‌ها تقلیل می‌یابند. اگر چه اطلاعات مقایسه‌ای بروموکریپتین، لیزوراید و پرگولاید اندک است، ولی هیچ یک از آنها برتری بارزی بر دیگری ندارند.

## ● آگونیست‌های دوپامین از طریق تحریک مستقیم گیرنده‌های دوپامین (گیرنده‌های $D_1$ , $D_2$ ) عمل می‌کنند. ●

شباهت عمل روپی نیرول به دوپامین، بسیار بیشتر از سایر داروهای این گروه می‌باشد، ولی تجربه درمانی با آن در حال حاضر محدود است.

## سلژیلین (Selegiline)

سلژیلین یک مهارکننده انتخابی منوآمین اکسیداز نوع B «MAO - B» (یکی از آنزیم‌های مسؤو کاتابولیزم دوپامین) است. این دارو تجزیه دوپامین را کاهش داده، در نتیجه باعث افزایش میزان آن در فضای پیوندگاه (Synaptic cleft) می‌شود. به علاوه، سلژیلین مانع برداشت مجدد دوپامین در مسیرهای پس سیناپسی شده، در نتیجه قدرت اثر لوودوپا را در بیماران مبتلا به پارکینسون افزایش می‌دهد.

بدین ترتیب زمانی که سلژیلین همراه با



بیماریشان شدید نیست، و لرزش یا سفتی عضلات در آنها غالب است، مؤثر هستند. این ترکیبات اثر کمی روی کنده حرکات دارند. ترکیبات آنتی موسکارینی به واسطه اصلاح ارتباط زیاد کلینرژیک که در بیماری پارکینسون وجود دارد، چنانچه همراه با لوودوپا مصرف شوند، دارای اثر سینرژیسیم هستند.

ترکیبات آنتی موسکارینی نیز مانند آگونیست‌های دوپامین دارای عوارض جانبی هستند که در بیماران مسن مسأله ساز می‌باشند. البته فرم‌های تغییر شکل یافته لوودوپا همچون CO - Beneldopa یا CO - Careldopa چنانچه در بیماران مسن به تنهایی مصرف شوند، اغلب بی‌ضرر هستند.

**ترکیبات آنتی موسکارینی نیز مانند آگونیست‌های دوپامین دارای عوارض جانبی هستند که در بیماران مسن مسأله ساز می‌باشند.**

به منظور اجتناب از زایل شدن ادراک، تاری دید و احتباس ادرار، باید در مقدار دوز ابتدایی دارو دقت کافی مبذول شود. همچنین برای جلوگیری از بدتر شدن علائم بیماری پارکینسون، قطع دارو باید به تدریج صورت گیرد.

با توجه به این که زیاد شدن ترشح بزاق در بیماری پارکینسون مسأله ساز است،

لوودوپا مصرف شود، باعث می‌گردد تا مقدار مصرف لوودوپا بیشتر از ۳۰ درصد کاهش یابد.

وقتی سلژیلین به مقدار ۱۰ میلی گرم روزانه به بیمار داده شود، MAO - B مغز تقریباً به طور کامل مهار می‌شود. این دارو تأثیر کمی هم بر روی MAO - A داشته، بنابراین نیازی به مصرف

**وقتی سلژیلین با لوودوپا همراه شود، اثرات آن کاهش یافته و دچار تغییر می‌شود.**

مهارکننده‌های معمولی MAO نیست. وقتی این دارو به تنهایی مصرف شود، عوارض جانبی آن اندک است. البته تبدیل آن به متافتامین باعث بی‌خوابی (دوز آخری آن نباید دیرتر از ۲ نیمه شب داده شود)، توهم و پریشانی می‌شود. کاهش فشار خون وضعی نیز در اثر مصرف این دارو گزارش شده است.

وقتی سلژیلین با لوودوپا همراه شود، اثرات آن کاهش یافته و دچار تغییر می‌شود. به هر حال میزان بهبودی بیماری نسبتاً کم است و امکان دارد که سلژیلین اثرات سمی لوودوپا همچون پریشانی و دیسکنزی را افزایش دهد.

### ترکیبات ضد موسکارینی

ترکیبات آنتی موسکارینی بیشتر در بیماران جوانتر (بیماران زیر پنجاه سال) که





خشکی دهان ناشی از این داروها می‌تواند برای بیمار مفید باشد. چنانچه این عارضه جانبی برای بیمار مشکل آفرین شود، مصرف دارو قبل از غذا می‌تواند به کم شدن خشکی دهان کمک کند.

چهار داروی ضد موسکارینی شامل Procyclidine, Orphenadrine و Benztropine, Benzhexol وجود دارد. این چهار دارو هیچ مزیتی بر یکدیگر ندارند، ولی ممکن است پاسخ بیماران نسبت به آنها متفاوت بوده، یکی را بهتر از دیگری تحمل کنند.

نسبت به دارو اغلب به سرعت و بین ۴ تا ۸ هفته واقع می‌شود. در نتیجه این دارو در حال حاضر به ندرت مصرف می‌شود. مقدار مصرف معمولی دارو، ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز است، که برای جلوگیری از بی‌خوابی، بار دوم مصرف نباید دیرتر از ساعت ۴ بعد از ظهر باشد.

عوارض جانبی آمانتادین شایع نیست، ولی امکان ناراحتی‌های گوارشی، ورم قوزک پا و توهم در اثر مصرف آن وجود دارد.

### آمانتادین

آمانتادین دارویی صنعتی است، که در اصل به عنوان ترکیبی ضد ویروس به بازار عرضه شد. این دارو اثر کمی هم روی بیماران مبتلا به پارکینسون داشته و موجب کاهش لرزش، سفتی عضلات و کندی حرکات می‌شود. به نظر می‌رسد که آمانتادین اثر ضد پارکینسون خود را از طریق افزایش سنتز دوپامین در نورون‌های پیش سیناپسی اعمال کند. این دارو همچنین برداشت دوباره دوپامین را کاهش داده و ممکن

### آپومورفین

آپومورفین به منظور کنترل تغییرات حرکتی که بالودوپا و سایر آگونیست‌های دوپامین غیر قابل کنترل هستند، به کار می‌رود. این ترکیب یک مسدود قوی گیرنده‌های  $D_1$ ,  $D_2$  آگونیست‌های دوپامین است.

●● عوارض جانبی آمانتادین شایع نیست، ولی امکان ناراحتی‌های گوارشی، ورم قوزک پا و توهم در اثر مصرف آن وجود دارد. ●●

●● آمانتادین دارویی صنعتی است، که در اصل به عنوان ترکیبی ضد ویروس به بازار عرضه شد. ●●

این دارو بسته به نیاز و راحتی بیمار، از طریق تزریقات متناوب زیرپوستی، یا انفوزیون مداوم زیر جلدی مصرف می‌شود. سطح سرمی آپومورفین بایستی اندازه‌گیری گردد، تا از عوارض جانبی غیر قابل تحمل

است دارای اثر آنتی کلینرژیک باشد. اثرات سر تا سری آمانتادین نسبتاً کم بوده و تحمل



Cabergoline و Pramipexole که آنتاگونیست‌های گیرنده  $D_2$  دوپامین هستند، داروهای جدید در این مورد می‌باشند.

آنتاگونیست‌های  $A2a$  آدنوزین و داروهای مخدر و سروتونرژیک از جمله ترکیبات تحت بررسی هستند که باعث افزایش قدرت اثر لوودوپا می‌شوند.

مهارکننده‌های O - Catechol methyltransferase (COMT) به طور فوق العاده انتخابی مانع انهدام دوپامین شده، در نتیجه مصرف طولانی آنها دارای اثر تقویتی بر هدایت عصبی (neurotransmitter) می‌باشد.

دو مهارکننده COMT تحت مطالعه بالینی هستند. یکی از آنها entacapone است که به شکل محیطی اثر می‌کند. دیگری به نام tolcapone است که به صورت مرکزی عمل می‌کند.

#### منابع:

1. Allred A., Bowden K., Barker A. choosing drug Treatment Parkinson's disease - Pharmaceut. J. 1996; 257: 845 - 847.
2. Dollery C(ed.) Therapeutic drugs first ed. Vol. 1 - Londone - churchill Livingstone; 1919: B22, C8.
3. Reynolds J(ed.) Martindale 31 ed. Londone - Pharmaceutical Press; 1996: 1154 - 1159.
4. Dollery C (ed.) Therapeutic drugs First ed. Vol.2 - Londone - Churchill Livingstone; 1919: L38.

پرهیز شود. آپومورفین به طور وسیعی در متابولیسم اولین عبور تحمل شده، بنابراین از طریق خوراکی بی اثر است. اثرات آن ۵ تا ۱۵ دقیقه بعد از اولین تزریق ظاهر شده و حداکثر تا یک ساعت باقی می‌ماند.

عوارض جانبی آپومورفین شامل توهم، کابوس، تسکین و دیسکنزی است. برآمدگی و کبودی می‌تواند در محل انفوزیون مداوم زیر جلدی به وجود آید.

آپومورفین به طور شایع موجب تهوع و استفراغ می‌شود که می‌تواند بر مصرف Domperidon (داروی مؤثر بر تهوع و استفراغ) نیز غلبه کند. لذا استفاده از Domperidon باید سه روز قبل از مصرف آپومورفین شروع شود، تا از عوارض مذکور جلوگیری نماید.

مصرف آپومورفین باید کاملاً سنجیده باشد، و تنها در صورتی که اثرات بالینی آن بر عوارض جانبی ناخواسته دارو رجحان داشته، و ارزش کاربرد تجهیزات و زمانی که باید برای مصرف آن مصرف شود را داشته باشد، مورد استفاده قرار گیرد.

#### پیشرفت‌های آینده

آگونیست‌های جدید دوپامین و مهارکننده‌های جدید برداشت مجدد دوپامین برای بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته‌اند.