

دارو درمانی بیماریهای دژنراتیو سیستم عصبی مرکزی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

هونتیکتون کمتر از آن است. این دو بیماری ناشی از آسیب دیدن و از بین رفتن اعصاب هسته‌های خاکستری مغز (basal ganglia) هستند و منجر به ناهنجاری در کنترل حرکات بدن می‌شوند. بیماری آلزایمر تقریباً در ۱۰ درصد افراد بالای ۶۵ سال دیده می‌شود و مربوط به از بین رفتن اعصاب از هیپوکامپوس و کورتکس بوده و منجر به آسیب حافظه و توانایی ادراکی و شناختی بیمار می‌شود. اسکروز آمیوتروفیک لاترال از دژنره شدن اعصاب حرکتی نخاع، بصل‌النخاع و قشر مغز ایجاد می‌شود که منجر به آتروفی و ضعف عضلانی و فلج می‌گردد. این بیماری بسیار نادر بوده ولی غالباً به ناتوانی

اعصاب قسمتهای مختلف سیستم عصبی مرکزی ممکن است دچار تخریب و از بین رفتن (Neuronal loss) شوند که این آسیب عمدتاً پیش رونده و برگشت ناپذیر است. باین نوع بیماریها، بیماریهای دژنراتیو (استحاله‌ای) گفته می‌شود. از مهمترین بیماریهای دژنراتیو، بیماری پارکینسون (parkinson's disease)، بیماری هونتیکتون (Huntigton's disease)، بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) و بیماری اسکروز آمیوتروفیک لاترال (Amyotrophic lateral sclerosis) هستند. بیماری پارکینسون در بیش از ۱ درصد افراد بالای ۶۵ سال دیده می‌شود ولی میزان وقوع بیماری

شدید منتهی می‌شود.

مکانیسم‌های مسئول مرگ سلول‌های عصبی

مهمترین عوامل شناخته شده مرگ سلول‌های عصبی شامل excitotoxicity، سموم محیطی و oxidative stress هستند. اصطلاح excitotoxicity یا سمیت ناشی از تحریک عصب اولین بار توسط Olney در سال ۱۹۶۹، برای تفسیر آسیب عصب توسط مقدار زیاد اسیدهای آمینه تحریکی مثل گلوتامات، در مغز بکار رفت و از آن به بعد کارهای تحقیقی مختلف در این زمینه انجام شده است. Rosenberg و Lipton در سال ۱۹۹۴ در N Engl J Med در مقاله‌ای ارتباط بین فعالیت زیاد اعصاب تحریکی و بیماری‌های دژنراتیو را توضیح داده‌اند. اسیدهای آمینه تحریکی مثل گلوتامات و اسپاراتات علاوه بر نقش ناقلی خود در سیستم عصبی مرکزی، قادر به ایجاد مرگ اعصاب نیز هستند. این اسیدهای آمینه دو نوع گیرنده دارند. گیرنده‌های metabotropic و ionotropic که گروه اول مستقیماً در ارتباط با کانال‌های یونی هستند ولی نوع متابوتروپیک G-Protein coupled بوده و از طریق تولید IP_3 عمل می‌کنند. گیرنده‌های آیونوتروپیک خود دو نوع هستند. نوع اول گیرنده AMPA / Kinate^(۱) که جزء سریع EPSP را ایجاد می‌کنند (گیرنده‌های Kinate از لحاظ فارماکولوژی شبیه گیرنده‌های AMPA هستند ولی انتشار مخصوص خود را دارند) و نوع دوم گیرنده‌های NMDA^(۲) که با افزایش هدایت کلسیم، ایجاد تحریک (excitation) می‌کنند و جزء آهسته EPSP را بوجود می‌آورند. گیرنده‌های

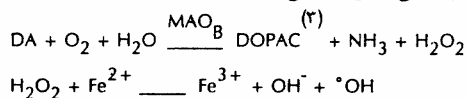
AMPA / Kinate در اکثر سیناپسهای CNS وجود داشته و در شرایط نرمال در انتقال تحریکی شرکت می‌کنند ولی گیرنده‌های NMDA کمتر در شرایط نرمال در انتقال تحریکی دخیل بوده ولی نقش excitotoxicity دارند. تحریک این گیرنده‌ها باعث ورود مقدار زیادی یون کلسیم بداخل سلول می‌شود و زیادی کلسیم در داخل سلول (Ca^{++} overload) با مکانیسم‌های مختلف، مثل فعال کردن پروتئازها و لیپازهای درون سلولی، آسیب عمل کرد میتوکندریها و تولید زیاد رادیکال‌های آزاد و بالاخره افزایش سنتز اکسیدنیتریک و تولید اسید آراشیدونیک، می‌تواند منجر به مرگ سلول شود. اثر سمی ناشی از تحریک گیرنده‌های NMDA توسط آنتاگونیست‌های این گیرنده از بین می‌رود. مهار کننده‌های سنتز اکسیدنیتریک نیز قادر به محافظت در برابر سمیت عصبی گلوتامات هستند. نقش سموم محیطی در تخریب سلول‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی نیز مهم است. اسید دوموئیک (domoic) آنالوگ گلوتامات است که توسط عضلات تولید می‌شود و در گروهی از مردم نیوفاوندلند (New found land)، بعنوان علت تخریب عصبی مشخص شده است. در جزیره Guam، دردانه‌های یک سرخس محلی ماده‌ای بنام β -متیل آمینو آلانین وجود دارد که ایجاد سیندرمی با علائم دمانس، فلج و پارکینسون می‌کند و با عدم مصرف این دانه‌ها، وقوع این عوارض کم شده است. معلوم شده که منوسدیم گلوتامات که بعنوان چاشنی (flavour enhancer) به غذاها اضافه می‌شود علت ایجاد سیندرم رستوران‌های چینی (Chinese restaurant syndrome) است. استرس

اکسیداتیو نتیجه تولید زیاد ترکیبات راکتیو (reactive compounds) مثل هیدروژن پراکساید و اوکسی رادیکالها ($\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{O}_2^-$) می باشد. این مواد فعال (رادیکالهای آزاد) ممکن است بعنوان محصول فرعی فسفریلاسیون اکسیداتیو در مغز تولید شده و یا بعنوان محصول فرعی سنتز اکسیدنیتریک، متابولیسم اسید آراشیدونیک و سیستم mixed function oxidase تولید شوند که اگر با آنها مقابله نشود به ملکولهای کلیدی مختلف حمله ور و باعث آسیب RNA، پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء سلولی و آسیب به آنزیمها شده و باین ترتیب مرگ سلول را فراهم می کنند.

عصب برای ادامه حیات خود به متابولیسم اکسیداتیو وابسته است و مغز تقریباً همه انرژی خود را از فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری دریافت می کند ولی تحت بعضی شرایط رادیکالهای آزاد و هیدروژن پراکساید به عنوان محصولات فرعی این روند تولید می شوند. بدن در مقابل عوامل آسیب رسان به اعصاب، مکانیسم های دفاعی دارد. تولید ATP یکی از مکانیسم های اصلی دفاعی است که پمپ سدیم و آپتیک کلسیم توسط شبکه آندوپلاسمیک را سوخت رسانی می کند و به این ترتیب حفاظت در برابر excitotoxicity ایجاد می کند. احتمالاً آسیب تولید ATP یکی از معمولی ترین علت ها در بیماری های نورودژنراتیو است که باعث می شود اعصاب در معرض خطر و آسیب دیدن با مکانیسم سمیت ناشی از تحریک قرار گیرند. مکانیسم های دفاعی در برابر رادیکالهای آزاد ممکن است از طریق واکنش آنزیمی مثل سوپراکساید دسموتاز (SOD) یا کاتالاز باشد که

به ترتیب باعث احیا شدن رادیکالهای سوپراکساید و تجزیه شدن هیدروژن پراکساید می شوند و یا ممکن است توسط ملکولهای آنتی اکسیدان مثل گلوتاتیون، ویتامین E (آلفا - توکوفرول) و اسید اسکوربیک انجام شود که به عنوان جاروب کننده های رادیکال آزاد عمل کرده و آنها را احیاء می کنند.

ارتباط بین بیماری های دژنراتیو سیستم عصبی مرکزی و مکانیسم های نورودژنراتیو مشخص شده است. به عنوان مثال در اسکروز لاترال آمیوتروفیک، به عنوان علت، سمیت ناشی از رادیکالهای آزاد و سمیت ناشی از گلوتامات و نیز موتاسیون در ژن مولد SOD مطرح هستند. در بیماری پارکینسون، متابولیزه شدن دوپامین توسط MAO_B منجر به ایجاد هیدروژن پراکساید می شود که در حضور یون آهن II (که در هسته های خاکستری فراوان هست) ایجاد اوکسی رادیکال می کند:



اگر مکانیسم حفاظت کننده باندازه کافی نباشد اکسیداتیو استرس (تولید اوکسی رادیکالها) باعث دژنره شدن اعصاب دوپامینرژیک می شود. در تایید این موضوع، ویتامین E به عنوان جمع کننده رادیکالهای آزاد و دپرنیل (سلجلین) که مهارکننده MAO_B می باشد آسیب عصب را در بیماری پارکینسون بتاخیر می اندازند.

در سکتة مغزی (stroke) نیز ضربه آخر و ایجاد مرگ اعصاب مربوط به اثر excitotoxicity اسید گلوتامیک است. ایسکمی در ناحیه ای از مغز منجر به دپولاریزه شدن غشاء اعصاب و در

نتیجه آزاد شدن گلوتامات زیاد می‌شود که با تحریک گیرنده‌های NMDA، ورود کلسیم را به داخل اعصاب زیاد کرده و نهایتاً مرگ سلول را فراهم می‌کند. نيموديبين (Nimodipine) به عنوان آنتاگونیست کلسیم، برای جلوگیری از آسیب ایسمیک مغز مورد مطالعه قرار گرفته ولی شاید بعلت گشاد کردن عروق، و افزایش خونریزی، چندان مناسب نبوده است. آنتاگونیست گلوتامات (Dizocilpine) و نیز آنالوگهای آندوزین که آزاد شدن گلوتامات را از طریق تاثیر بیش سیناپسی مهار می‌کنند در مدل‌های حیوانی موثر بوده‌اند ولی در انسان هنوز تست نشده‌اند.

بیماری آلزهایمر (AD)

این بیماری آغاز تدریجی داشته و اولین علامت آن آسیب حافظه نزدیک (short-term) است و به تدریج توانایی محاسبه، مهارت بکارگیری وسایل از بین رفته و توانایی عضلانی بیمار کم شده و دچار زوال عقلی (dementia) و ضعف حرکتی (motor weakness) شده و غالباً مرگ ناشی از آمبولیسم ریوی در اثر عدم تحرک رخ می‌دهد.

از لحاظ ماکروسکوپی بررسی بیماران پس از مرگ (postmortem)، آتروفی قشر مغز بخاطر از بین رفتن اعصاب (neuronal loss) را نشان می‌دهد. از لحاظ میکروسکوپی، در قشر مغز پلاک‌های آمیلوئیدی (amyloid plaques) و رشته‌های بهم پیچیده نوروفیبریلاری دیده می‌شوند. پلاک‌های آمیلوئیدی (شبه نشاسته‌ای) رسوبهای بی شکل خارج سلولی از جنس پروتئین β -آمیلوئید هستند که از پیش سازی بنام پیش ساز پروتئین آمیلوئید یا

APP (amyloid precursor protein) ساخته می‌شود. ساختمان β -آمیلوئید حاوی ۴۲ اسید آمینه و APP از ۷۰۰ اسید آمینه ساخته شده است. APP یک پروتئین طبیعی در ساختمان اعصاب است که احتمالاً در نتیجه وجود پروتئازهای غیرطبیعی به β -آمیلوئید شکسته می‌شود و یا امکان دارد تشکیل β -آمیلوئید نتیجه موتاسیون در ناحیه‌ای از ژن APP باشد. β -آمیلوئید ذاتاً نوروتوکسیک است و ضمناً اثر نوروتوکسین‌های دیگر مثل گلوتامات را افزایش می‌دهد. رشته‌های نوروفیبریلاری از تاو-پروتئین (τ -protein) ساخته می‌شود که این پروتئین نیز جزء سازنده‌های طبیعی اعصاب است که در بیماری آلزهایمر بطور غیر طبیعی فسفریله شده و به صورت رشته‌های مزدوج در داخل سلول رسوب می‌کند و وقتی سلول مُرد این رشته‌ها به صورت رشته‌های پیچ و تاب دار در خارج سلول دیده می‌شوند. مشخص نیست که رسوب اینها در داخل سلول در آسیب زدن به سلول نقش دارد یا نه، ولی مهار واکنش فسفریلاسیون از استراتژیهای بیوشیمیایی درمان است و امید است که راهی برای مهار پیشرفت بیماری باشد. غیراز ناهنجاری در پروتئین‌ها، مکانیسم‌های دیگری را نیز در ایجاد بیماری آلزهایمر دخیل می‌دانند. یکی از احتمالات، دخیل بودن ویروس آهسته (slow virus) است. با توجه به این که بیماری کروتسفلد-جاکوب نیز بیماری دژنراتیو بوده و در این بیماری نیز پلاک‌های آمیلوئیدی و رشته‌های نوروفیبریلاری در بافت مغز دیده می‌شود و از طرف دیگر، عامل آن ویروس آهسته است، لذا احتمالاً بین بیماری آلزهایمر و کروتسفلد-

جاکوب، تشابهی وجود داشته باشد. احتمال دیگر سمیت عصبی گلو تامات و رادیکالهای آزاد است. در ضمن ممکن است آلومینیم در ایجاد بیماری آلزهیمیر دخالت داشته باشد زیرا بین غلظت این فلز در آب اشامیدنی و بیماری آلزهیمیر ارتباط وجود دارد. در ضمن آلومینیم برای سیستم کولینرژیک سمیت دارد و از طرف دیگر دفری اوکسامین در دراز مدت در بیماران مبتلا به بیماری آلزهیمیر سودمند بوده است. بالاخره التهاب را به عنوان یک عامل برای آلزهیمیر در نظر می‌گیرند و نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که مدت طولانی با داروهای ضد التهاب استروئیدی یا غیر استروئیدی درمان می‌شوند بیماری آلزهیمیر کمتر است و داروهای ضد التهاب در بیماری آلزهیمیر حفاظت ایجاد کرده و از بدتر شدن آن جلوگیری می‌کنند.

فرضیه کولینرژیک بیماری آلزهیمیر

در بیماری آلزهیمیر بیشترین تغییر در سیستم کولینرژیک رخ می‌دهد و بویژه نوکلئوس بازالیس که به قسمتهای مختلف مغز عصب کولینرژیک می‌فرستد درگیر می‌شود. آسیب اعصاب کولینرژیک باعث آسیب یادگیری و حافظه بیمار می‌شود. در حیوانات تجربی نیز ایجاد آسیب در نوکلئوس بازالیس، هوشیاری و یادگیری را در حیوانات آسیب می‌زند. آتروپین با دوز زیاد، حالتی مثل دمنتیای بیماری آلزهیمیر ایجاد می‌کند. ضمناً افزایش انتقال کولینرژیک، باعث بهتر شدن وضع فکری و ادراکی بیماران آلزهیمیر است یعنی علائم این بیماری مربوط به کمبود استیل کولین می‌باشد ولی ناقله‌های

دیگری نیز احتمالاً در پیدایش این بیماری دخالت دارند.

دارو درمانی بیماری آلزهیمیر

درمان این بیماری در کل متکی به افزایش دادن استیل کولین مغز بوده و در ضمن بعضی روشهای درمانی غیرکولینرژیک نیز برای این بیماری متصور است. از مهمترین روشهای کولینرژیک می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- استفاده از آنتی کولین استرازاها:

اولین آنتی کولین استرازا بکار رفته در آلزهیمیر فایزوستیگمین بود که بطور زودگذر حافظه را در این بیماری اصلاح می‌کند. این دارو سریع عمل‌کننده بوده ولی نیمه عمر کوتاه دارد و ضمناً علائم کولینرژیک محیطی زیاد ایجاد می‌کند که مصرفش را محدود کرده است. این دارو در مدل‌های حیوانی نیز یادگیری را تقویت می‌کند. برای افزایش نیمه عمر آن، دارویی بنام هپتیل فایزوستیگمین ساخته شد که اثر طولانی‌تر دارد ولی متأسفانه ایجاد نوتروپنی می‌کند. تاکرین هیدروکلراید یا تتراهیدروآمینوآکریدین (THA) در حال حاضر تنها آنتی کولین استرازی است که توسط FDA برای درمان تسکینی بیماری آلزهیمیر تایید شده است. این دارو در ۲۵ درصد بیماران مبتلا به آلزهیمیر بطور متوسطی قوای شناختی و رفتار آنها را اصلاح می‌کند ولی روند بیماری را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. تا کرین اثرات فارماکولوژیک مختلف دارد. اولاً آنتی کولین استرازا است و با مهار کولین استرازا از تجزیه شدن استیل کولین آزاد شده از بقایای اعصاب کولینرژیک

جلوگیری کرده و اثر سودمند ایجاد می‌کند و ثانیاً اثر آگونیستی روی گیرنده‌های کولینرژیک دارد و ثالثاً مهار کننده MAO_A و MAO_B است و ضمناً آزاد شدن منوآمین‌ها را افزایش داده و آپ‌تیک آنها را مهار می‌کند. چون قسمتی از نقص‌های ادراکی در بیماران آلزهایمری ممکن است مربوط به کمبود منوآمینهای مغز باشد. لذا تاکرین از این رهگذر نیز می‌تواند سودمند باشد. تاکرین باعث بسته شدن کانالهای پتاسیم می‌شود و از این طریق می‌تواند با افزایش دادن ورود کلسیم، موجب افزایش آزاد شدن ناقل‌ها (مثل استیل کولین و منوآمین‌ها) شود.

تاکرین از راه خوراکی به سرعت جذب شده و ۲ ساعت پس از خوردن کپسولهای آن غلظت خونی به حداکثر می‌رسد. ۵۵ درصد آن به پروتئین‌های خون متصل شده و نیمه عمر دارو ۲ تا ۴ ساعت است. در کبده توسط سیتوکرم P450, 1A₂ متابولیزه شده و به متابولیت‌های مختلف تبدیل می‌شود که مهمترین متابولیت آن نوع هیدروکسیله آن بنام ولناکرین (Velnacrine) است که متابولیت فعال می‌باشد. بهره‌دهی بیولوژیک دارو از راه رکتوم بیشتر از راه خوراکی است که نشان دهنده وجود متابولیسم عبور اول است. غلظت پلاسمایی تاکرین در خانمها ۵۰ درصد بیشتر از آقایان است. تاکرین در درمان بیماری آلزهایمر به تنهایی یا همراه با لیسیتین مصرف می‌شود. دوز آن ۱۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت به مدت ۶ هفته بوده و سپس بتدریج می‌توان دوز را حداکثر تا ۱۶۰ میلی‌گرم در روز اضافه کرد. در ۱۰ درصد بیماران اصلاح قابل توجه، در ۲۵ درصد بیماران اصلاح متوسط و در

۱۰ درصد بیماران اصلاح کم در قوای شناختی ایجاد می‌کند و در بقیه بیماران بی‌اثر است. از اثرات جانبی مهم دارو تهوع، استفراغ، درد شکم و برادیکاردی هستند که مربوط به اثر محیطی افزایش استیل کولین هستند. ضمناً ممکن است سمیت کبدی ایجاد کند و باید ترنس-آمینازهای بیمار زیر نظر باشد. مصرف همزمان تاکرین با بعضی از داروها می‌تواند تداخل اثر ایجاد کند. بطوریکه با تثوقیلین باعث افزایش نیمه عمر تثوقیلین تا حد دو برابر می‌شود (بعلت رقابت با سیتوکرم P450). مصرف توام سایمتیدین نیز غلظت خونی تاکرین را افزایش می‌دهد. آنتی‌دوت تاکرین در صورت مصرف دوز سمی آن، آتروپین سلفات است. ولناکرین نیز امروزه برای درمان بیماری آلزهایمر در دسترس می‌باشد.

۲- آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های کولینرژیک:
در حیواناتی که بطور تجربی حالت هیپوکولینرژیک پیدا کرده‌اند (Scopolamine - dementia model) گیرنده‌های پس‌سیناپسی موسکارینی اثر سودمند در یادگیری آنها داشته است. از آگونیست‌های کولینرژیک RS - 86، بتانکول و آرکولین را می‌توان نام برد. اخیراً مهار کردن اتورسپتورهای M₂ پیش سیناپسی توسط آنتاگونیست‌های اختصاصی M₂ بررسی شده که باعث افزایش آزاد شدن استیل کولین و انتقال کولینرژیک می‌شود. از این داروها میتوان F 102 B و L 689, 660 را نام برد که داروی اخیر آزادانه از سدخونی مغزی عبور می‌کند و آگونیست گیرنده‌های M₁ و M₃ بوده ولی آنتاگونیست گیرنده M₂ می‌باشد.

۳- پیش‌سازهای استیل‌کولین (Ach Precursors)

کولین ولسیتین افزایش دهنده‌های سنتز استیل‌کولین و انتقال کولینرژیک هستند و می‌توانند در بیماری آلزهایمر سودمند باشند. ال-آلفا-گلیسریل فسفوکولین (LAGPC) تولید فسفریل‌کولین (فرم فعال کولین) می‌کند که در سنتز استیل‌کولین شرکت می‌کند. پیش‌ساز دیگر استیل‌کولین، سایتیدین دی‌فسفیت کولین (Citicoline) است که جریان خون و مصرف اکسیژن در مغز را افزایش می‌دهد و در بیماری‌های عروق مغزی استفاده می‌شود. کارایی این دارو با استفاده از موشهای صحرایی درمان شده با اسکوپولامین مورد تایید قرار گرفته و آزمایشات بالینی نیز اثر مثبت آنرا در بیماران مبتلا به آلزهایمر نشان داده است. دوز دارو ۲۰۰ میلی‌گرم چند بار در روز از راه خوراکی است که پس از سه ماه درمان در اکثریت بیماران اثر سودمند ایجاد کرده است. از راه تزریق عضلانی یا وریدی ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز در بیماری‌های عروق مغزی مثل سکته حاد مغزی مصرف می‌شود.

۴- آزادکننده‌های استیل‌کولین:

داروهایی مثل ۴-آمینوپیریدین و لینوپیریدین با مسدود کردن کانالهای پتاسیم، باعث ورود بیشتر کلسیم بداخل عصب شده و آزاد شدن استیل‌کولین را افزایش می‌دهند و لذا در بیماری آلزهایمر اثر سودمند دارند ولی باعث ایجاد بیقراری و حالت تحریکی در بیمار می‌شوند. این داروها در بیمارانی که اختلال انتقال در صفحه محرک دارند (مثل میاستنی گراویس و سیندرم ایتون لامبرت یا در بیماران مسموم شده با بوتولینوم) نیز سودمند هستند.

روشهای درمانی غیرکولینرژیک آلزهایمر

۱- داروهای موسوم به داروهای محرک فکر (Nootropics) اثر افزایش مقاومت سلولهای مغزی در برابر عوامل راکتیو را داشته و قشر مغز را در مقابل هیپوکسی محافظت می‌کنند و احتمالاً روی حافظه و یادگیری اثر مثبت دارند. مکانیسم عمل اینها عموماً ناشناخته است ولی احتمالاً مقداری از طریق آزاد کردن استیل‌کولین از انتهای اعصاب کولینرژیک عمل می‌کنند. از داروهای این گروه می‌توان به پیراستام (Piracetam)، پیرامیراستام (Pramiracetam) و اوکسیراستام (Oxiracetam) اشاره نمود.

۲- استیل-L-کارنیتین (ALC) احتمالاً اثر آنتی‌اکسیدانی دارد و مصرف ۶ تا ۱۲ ماهه آن روزانه بمقدار ۲ تا ۳ گرم کارایی فکری را اصلاح کرده و از سرعت پیش رفت بیماری آلزهایمر کاسته است.

۳- آنتی‌اکسیدانها: بطور کلی در سنین بالا و بویژه در افراد مبتلا به بیماری آلزهایمر تولید رادیکالهای آزاد زیاد می‌شود. آنتی‌اکسیدانها با جلوگیری از ایجاد آسیب توسط رادیکالهای آزاد می‌توانند در آلزهایمر سودمند باشند. دپرنیل اثر آنتی‌اکسیدانی دارد و بعنوان عامل جمع‌کننده رادیکالهای آزاد در بیماری آلزهایمر و پارکینسون اثر حفاظتی روی اعصاب ایجاد می‌کند. ویتامین E و Idebenone نیز در بیماری آلزهایمر، از مرگ سلولهای عصبی توسط گلوتامات و β -آمیلوئید جلوگیری می‌کنند.

۴- روشهای درمانی متصور در آینده استفاده از NGF (عامل رشد عصب)، عوامل ضدالتهاب و جلوگیری از سنتز آمیلوئید هستند. عامل رشد عصب یک عامل نوروتروفیک است و باعث رشد

و نمو و بقاء سلول عصبی میشود. از سدخونی مغزی نمی‌گذرد ولی تزریق^(۴) ICV آن در حیواناتی که آسیب عصب کولینرژیک در آنها ایجاد شده باعث بقاء اعصاب کولینرژیک شده است. امروزه hNGF (عامل رشد عصب انسانی) با استفاده از مهندسی ژنتیک ساخته شده و در دسترس قرار گرفته است. پیوند زدن فیبروبلاستهایی که از لحاظ ژنتیکی اصلاح شده بوده و ترشح NGF می‌کنند در حیواناتی که در اعصاب کولینرژیک آنها آسیب جراحی ایجاد شده، از دژنره شدن این اعصاب جلوگیری می‌کند. از داروهای ضدالتهاب، دوز کم کورتیکواستروئید، کولشی‌سین و هیدروکسی‌کلروکین برای مصرف در آلزایمر در نظر گرفته شده‌اند. کولشی‌سین در تب فامیلی مدیترانه‌ای موثر است که در این بیماری نیز التهاب و آمیلوئیدوز در کلیه وجود دارد و با اینکه مواد سازنده آمیلوئید در این دو بیماری متفاوت است ولی هر دو بیماری در التهاب مزمن و افزایش پروتئینهای مرحله حاد (acute phase) مشابه هستند و به این جهت مصرف کولشی‌سین در بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است. عوامل ضد آمیلوئیدوز از تولید β -آمیلوئید جلوگیری کرده و در بیماری آلزایمر اثر درمانی خواهند داشت. احتمالاً کولشی‌سین و هیدروکسی‌کلروکین می‌توانند با دخالت در آمیلوئیدوز نیز در آلزایمر سودمند واقع شدند.

بیماری هونتینگتون

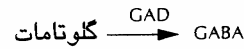
بیماری هونتینگتون مربوط به دژنراسیون سلولهای مغز بویژه هسته‌های خاکستری مغز است. بیماری ارثی از نوع اوتوزومی غالب است

که عیب در کروموزم شماره ۴ می‌باشد. ژن در ناحیه‌ای از ساختمان خود حاوی پلی‌مورفیک پلی‌نوکلئوتید repeat یا^(۱) CAG است که منجر به ایجاد تغییر و سمیت عصبی می‌شود. این بیماری از پدر و مادر یکسان منتقل می‌شود ولی در بیمارانی که قبل از ۲۰ سالگی دچار بیماری می‌شوند در اکثر موارد، بیماری از پدر منتقل می‌شود. بیماری در عرض ۱۵ تا ۳۰ سال کاملاً ناتوان کننده شده و بیمار نیاز به مداخلت دائم دارد و مرگ معمولاً در نتیجه عدم تحرک و ایجاد ترومبوز و آمبولی ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به بیماری هونتینگتون گاهی تحریک پذیر و افسرده هستند. از لحاظ بالینی دو نوع علامت در آنها دیده می‌شود. علائم حرکتی یعنی کره یا حرکات شبیه جهش که معمولاً در اندامها، صورت، گردن و تنه دیده می‌شوند و نتیجه از بین رفتن اعصاب در کورپوس - استریاتوم هستند. در مواردی که بیماری در سنین قبل از ۲۰ سالگی ظاهر می‌شود بجای کره معمولاً برادی‌کاینزیا یا دیستونیا دیده می‌شود. علامت دوم تغییر شخصیتی است که به صورت زوال عقل (dementia) است و نتیجه از بین رفتن سلولهای عصبی در کورتکس می‌باشد. با پیشرفت بیماری اختلال در تکلم (dysarthria) و اختلال در بلع (dysphagia) نیز ایجاد می‌شود و حافظه نیز در اثر آسیب سلولهای عصبی کورتکس مختل می‌شود.

بیماری هونتینگتون از لحاظ پاتوفیزیولوژی مربوط به از بین رفتن اعصاب در استریاتوم است. مقدار گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) در مغز ۷۵ درصد کم می‌شود. مقدار کولین استیل ترانسفراز (CAT) مغز کم شده و

مقدار دوپامین مغز زیاد می‌شود.

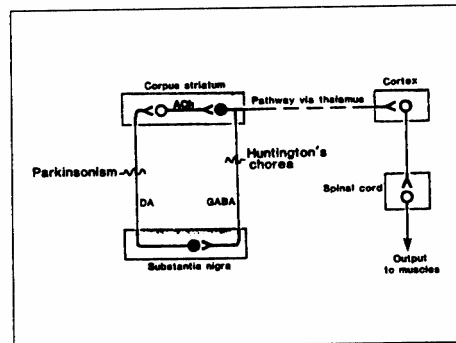
از مناطق مختلف کورتکس اعصاب
گلوتامینرژیک دریافت می‌کند.



دارودرمانی بیماری هونتینگتون

درمان بیماری هونتینگتون عکس درمان
بیماری پارکینسون است زیرا برای درمان
پارکینسون فعالیت دوپامینرژیک را تقویت و
کولینرژیک را تضعیف می‌کنیم در حالیکه در
درمان بیماری هونتینگتون آنتاگونیستهای
دوپامینی در کاهش حرکات غیرارادی موثرند و
برعکس تقویت فعالیت دوپامینرژیک علائم
بیماری هونتینگتون را معمولاً بدتر می‌کند. درمان
دارویی، علت بیماری هونتینگتون را تحت تاثیر
قرار نمی‌دهد (درمان علامتی است). از آنجاییکه،
این بیماران ممکن است افسردگی، تحریک
پذیری، پارانویا، delusion و سایکوز نشان دهند
باید این حالتها را با داروی مناسب درمان نمود.
برای درمان افسردگی، داروهای ضدافسردگی
استاندارد مناسب هستند با این تاکید که
داروهای ضدافسردگی با خاصیت
آنتی‌کولینرژیک زیاد مثل آمی‌تریپتیلین و
کلومیپرامین، می‌توانند گُره را تشدید کنند.
فلوکستین که اثر آنتی‌کولینرژیک ندارد در این
بیماران هم برای درمان افسردگی و هم تحریک
پذیری مناسب است. برای درمان سایکوز،
پارانویا و delusion، داروهای نورولپتیک
مصرف می‌شوند که باید با دوز کمتر از دوز لازم
برای سایکوز بعنوان بیماری اصلی بکار روند
زیرا با دوزهای بزرگ درک و شناخت را کم کرده
و توانائی حرکتی را کاهش می‌دهند. در ضمن با
برطرف شدن علایم سایکوز، درمان قطع
می‌شود. در بیمارانی که بیماری هونتینگتون آنها

نهایتاً در کورپوس استریاتوم مقدار
دوپامین زیاد و مقدار استیل کولین کمتر از حد
نرمال است و به عبارت دیگر این بیماری تصویر
آینه‌ای بیماری پارکینسون است. این تغییرات
خود ممکن است نتیجه کم شدن مقدار GABA
باشد. نتیجه این تغییرات، افزایش برون‌ده امواج
تحریکی به عضلات اسکلتی است که ایجاد
حرکات غیرارادی به صورت حرکات
هیپرکینتیک و هیپوتونیا می‌گردد (شکل ۱) زیرا
هسته‌های خاکستری تنظیم کننده امواج از قشر
مغز به اعصاب حرکتی نخاع و به عضلات
اسکلتی هستند.



شکل ۱ - نمایش ساده سیستم حرکتی اکسترا
پیرامیدال و ضایعاتی که در بیماری پارکینسون
و بیماری هونتینگتون ایجاد می‌شود.

داروهایی که آنتاگونیست گیرنده‌های
NMDA هستند ضایعات شبیه به ضایعات
بیماری هونتینگتون را کاهش می‌دهند که نشان
می‌دهد آسیب از نوع سمیت عصب تحریکی
(excitotoxic neuronal injury) است. استریاتوم

شدید است برای درمان پارانوئیا و سایکوز، کلوزاپین و کاربامازپین موثرترند. اختلالات حرکتی کره هونتیکتون، کمتر به درمان فارماکولوژیک پاسخ می‌دهند. برای درمان کره شدید، داروهای تخلیه‌کننده دوپامین مثل تترابنازین یا رزپین می‌توانند مصرف شوند ولی بیماران باید از لحاظ ایجاد هیپوتانسیون و افسردگی زیر نظر باشند. هالوپریدول نیز می‌تواند مصرف شود ولی غالباً سفتی عضلانی یا ریجیدیته را زیاد می‌کنند. حرکات این بیماران با اضطراب زیاد می‌شود و در این موارد بنزودیازپینها سودمند واقع می‌شوند. در بیمارانی که بیماری هونتیکتون آنها در آغاز جوانی شروع می‌شود و در آنها بجای کره، ریجیدیته وجود دارد، آگونیستهای دوپامین بطور متغییری در اصلاح ریجیدیته موفق می‌باشند. این بیماران گاهی دچار تشنج می‌شوند که به کلونازپام، اسیدوالپروئیک یا سایر داروهای ضد تشنج پاسخ می‌دهند.

بیماری پارکینسون

بیماری دژنراتیو پیشرونده‌ای است که بیشتر در سنین بالا دیده می‌شود. اغلب ایدیوپاتیک است ولی ممکن است بدنبال عفونت ویروسی یا توسط بعضی از داروها (مثل نورولپتیکها) و نوروتوکسینها (MPTP) ایجاد شود. برعکس هونتیکتون، این بیماری بیشتر علت محیطی دارد تا ارثی. از علائم بالینی این بیماری ترمور استراحت (که معمولاً در دستها شروع شده و منجر به حالت pill-rolling می‌شود و با حرکات ارادی کم می‌شود)، ریجیدیته و هیپوکاینزیا که غالباً همراه زوال عقل نیز است.

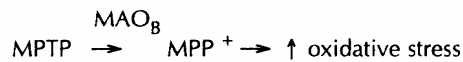
علائم حرکتی یاد شده مربوط به آسیب هسته‌های خاکستری بوده ولی زوال عقل مربوط به پروسس دژنراسیون در قسمت‌های دیگر مغز می‌باشد. از لحاظ پاتوفیزیولوژیکی بطوریکه اشاره شد این بیماری تصویر آینه‌ای کره هونتیکتون است (شکل ۱) یعنی در نئواستریاتوم، فعالیت دوپامین کم و استیل-کولین افزایش پیدا می‌کند. دژنراسیون اعصاب دوپامینرژیک مسیر نیگرواستریاتال، منجر به کم شدن دوپامین و افزایش استیل کولین می‌شود. نتیجه این تغییرات کم شدن برون‌ده امواج تحریکی به عضلات اسکلتی و بروز علائم پارکینسون می‌شود. از علائم پارکینسون، برادی‌کاینزیا و ریجیدیته به کمبود دوپامین مربوط بوده و ترمور به تغییر در مقدار سایر ناقلها بویژه استیل کولین مربوط می‌باشد.

سمیت عصبی MPTP در بیماری

پارکینسون

MPTP (متیل فنیل تتراهیدروپیریدین) در حین سنتز آنالوگهای مپریدین بعنوان ماده حد واسط تولید می‌شود و یک نوروتوکسین است که اعصاب دوپامین را در ناحیه کورپوس استریاتوم تخریب می‌کند و در عرض چند روز پس از تزریق داخل وریدی ایجاد علائم پارکینسون می‌کند. طی یک حادثه اتفاقی در سال ۱۹۸۲ در کالیفرنیا، MPTP به عنوان عامل ایجاد پارکینسون مطرح شد. عده‌ای از جوانان معتاد در کالیفرنیا ناگهان دچار نوع شدیدی از پارکینسون شدند و معلوم شد که ماده اعتیادآوری را که به عنوان جایگزین هروئین

مصرف می‌کردند به عنوان ناخالصی، MPTP داشته است. امروزه مشخص شده که MPTP توسط MAO_B در جسم سیاه تبدیل به متابولیت فعال نوروٹوکسیک بنام MPTP⁺ (یون متیل فنیل پیریدینیوم) می‌شود که اعصاب دوپامینرژیک را تخریب می‌کند. این اثر احتمالاً با ایجاد اختلال در واکنشهای اکسیداسیون در میتوکندریها و افزایش استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود.



MPTP اعصاب دوپامینرژیک در جاهای دیگر مغز را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد بلکه بطور انتخابی نرونهاي مسير نيگرواسترياتال را آسيب ميزند که علت این موضوع مشخص نیست. دپرنیل (سلجلین) یک مهار کننده انتخابی MAO_B است که از سمیت عصبی ناشی از MPTP جلوگیری می‌کند. امروزه از این دارو در درمان بیماران پارکینسونی استفاده می‌شود. از آنجائیکه امروزه در اتیلوژی پارکینسون، تولید MPTP - Like neurotoxicity مطرح است یعنی عقیده براین است که از دوپامین تحت تاثیر MAO_B، هیدروکسی رادیکالهای آزاد تولید می‌شوند که مثل MPTP سمیت عصبی دارند. دپرنیل با مهار کردن MAO_B، دو اثر سودمند ایجاد می‌کند، اولاً غلظت دوپامین مغز را افزایش می‌دهد و ثانیاً از تولید رادیکالهای آزاد نوروٹوکسیک جلوگیری می‌کند و باین ترتیب علاوه بر اصلاح علائم پارکینسون، نقش حفاظتی در برابر عوامل سمی داشته و از پیشرفت تخریب اعصاب جلوگیری می‌کند. در بیماران مبتلا به پارکینسون، نقص میتوکندری مشابه به آسیب میتوکندری ناشی از MPTP دیده می‌شود.

دارو درمانی بیماری پارکینسون

با توجه به اینکه پارکینسون از عدم تعادل بین دوپامین و استیل کولین در هسته خاکستری مغز ایجاد بوده و تصویر آینه‌ای بیماری هونتینگتون است برای برگرداندن تعادل به مغز بیمار، باید یا فعالیت دوپامینرژیک را در آنجا افزایش داد و یا فعالیت کولینرژیک را کم کرد. داروهایی که برای درمان پارکینسون بکار می‌روند در همین جهت عمل می‌کنند و عبارتند از: L-دوپا⁽⁵⁾، آگونیستهای دوپا، مهارکننده‌های MAO_B، داروهای آزاد کننده دوپامین، داروهای مهار کننده COMT و آنتاگونیستهای استیل کولین.

دوپامین در بدن از تایروزین ساخته می‌شود. تایروزین تحت تاثیر آنزیم تایروزین-هیدروکسیلاز تبدیل به دوپا شده و سپس توسط دوپادکربوکسیلاز به دوپامین تبدیل شده و توسط دو آنزیم MAO و COMT در نهایت تبدیل به اسید هومووانیلیک شده و دفع می‌شود. وقتی L-دوپا به عنوان دارو وارد بدن می‌شود با استفاده از سیستم انتقال آمینواسیدی از غشاءهای بیولوژیک گذشته و به CNS می‌رسد تا در آنجا وارد انتهای اعصاب دوپامینرژیک شده و سپس به عنوان ناقل آزاد شود. قسمت اعظم دوز L-دوپا در محیط (دستگاه گوارش، خون و بافت‌های محیطی) تبدیل به دوپامین (غیرقابل عبور از سدخونی مغزی) می‌شود و تقریباً حدود ۱ درصد آن به CNS می‌رسد. برای افزایش بازدهی دارو به سیستم عصبی مرکزی آنرا همراه با داروهای مهار کننده دوپادکربوکسیلاز (کاربی دوپا) همراه می‌کنند تا با کم کردن فعالیت این آنزیم در محیط، L-دوپا بیشتری به CNS

برسد. ضمناً مهار کردن MAO_B توسط دپرنیل و COMT توسط تولکاپون باعث می‌شود که در مغز دوپامین کمتر متابولیزه شده و غلظتش افزایش پیدا کند. کاربی‌دوپا در pH فیزیولوژیک یونیزه است و لذا از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند و این از لحاظ درمانی مزیتی به حساب می‌آید.

در پاسخ این سؤال که آیا اثر L-دوپا به وجود اعصاب دوپامینرژیک سالم یا فانکشنال مسیر نیکرواستریاتال بستگی دارد یا نه، باید گفت که وجود این اعصاب برای عملکرد L-دوپا ضرورت دارد و مشاهده می‌شود که با پیشرفت بیماری پارکینسون که تعداد سلولهای تخریب شده زیاد می‌شوند سودمندی این دارو کم می‌شود. L-دوپا بیشتر ریجیدیته و هیپوکاینزیا را اصلاح می‌کند و با گذشت زمان (۳ تا ۵ سال) سودمندی آن بتدریج کم می‌شود. L-دوپاروی همه انواع پارکینسون بجز پارکینسون ناشی از داروها، موثر است.

مصرف L-دوپا ممکن است همراه بعضی عوارض جانبی باشد که آنها را می‌توان رویه‌مرفته به دو دسته سریع ایجاد شونده و آهسته ایجاد شونده، تقسیم نمود. عوارض سریع ایجاد شونده با مصرف فرآورده‌هایی که در آنها L-دوپا همراه کاربی‌دوپا (Sinemet) است کمتر دیده شده ولی در مقابل، با این نوع فرآورده‌ها عوارض آهسته ایجاد شونده زیاد دیده می‌شوند. نسبت به عوارضی که در اوایل درمان ظاهر می‌شوند در عرض چند هفته تحمل ایجاد می‌شود. این عوارض شامل عوارض گوارشی مثل بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ (در ۸۰٪ بیماران) است که توسط دوپامین تازه

تشکیل شده از طریق تحریک گیرنده‌های دوپامینی در CTZ ناحیه postrema در بصل‌النخاع ایجاد می‌شود که این ناحیه خارج از سدخونی مغزی است. برای خنثی کردن اثر استفراغ آوری این دارو، می‌توان از دومپریدون استفاده کرد که آنتاگونیست دوپامینی محیطی عمل‌کننده است و چون وارد سیستم عصبی مرکزی نمی‌شود اثر سودمند دوپامین را در آنجا خنثی نمی‌کند. عارضه دیگر هیپوتانسیون وضعیتی بویژه در بیمارانی است که داروی آنتی‌هیپرتانسیون نیز دریافت می‌کنند. آریتمی قلبی نیز توسط L-دوپا ممکن است باعث تحریک گیرنده‌های بتای قلب توسط دوپامین ایجاد شود. از عوارضی که به آهستگی ایجاد می‌شوند می‌توان به حرکات شبه کره‌ای (دیسکینزیا) و نوسان سریع در وضع بالینی بیمار و حملات سایکوتیک اشاره کرد. این عوارض مربوط به تحریک گیرنده‌های دوپامینی هستند. دیسکینزیا ممکن است نهایتاً در ۴۰ تا ۹۰ درصد بیماران دیده شود. این عارضه جانبی با کم کردن دوز تعدیل می‌شود ولی در این صورت علائم پارکینسون دوباره ظاهر می‌شود و اغلب بیماران ترجیح می‌دهند که تا حدودی دیسکینزیا را تحمل کنند ولی عوارض بیماری پارکینسون آنها اصلاح شود. نوسان سریع در وضع بالینی بیمار که به پدیده on-off مشهور است بصورت تغییر در کارایی درمان از یک روز تا روز دیگر و یا حتی در ساعات مختلف یک روز تجلی می‌کند. در حالیکه بیمار کاملاً حالت طبیعی یا نزدیک به طبیعی دارد ناگهان دچار علائم شدید پارکینسون می‌شود و علائم بمدت ۳۰ دقیقه تا چند ساعت دوام پیدا می‌کنند. معمولاً این پدیده

می‌تواند مربوط به تجمع مقدار زیاد کاتکول آمینها باشد. مهارکننده MAO_B همراه L-دوپا مصرف می‌شوند. بیماری که مهارکننده MAO_A مصرف می‌کند حداقل باید مدت ۱۴ روز مصرف دارو قطع شود و سپس درمان با L-دوپا شروع شود. مصرف L-دوپا با ویتامین B₆ باعث تسریع متابولیسم محیطی L-دوپا می‌شود زیرا ویتامین B₆، کوفاکتور آنزیم دوپادکربوکسیلاز است. مصرف L-دوپا با غذای پرپروتئین باعث کاهش جذب آن می‌شود. مصرف توام آنتاگونیستهای گیرنده دوپامینی، اثر L-دوپا را خنثی می‌کند.

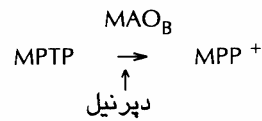
مهارکننده‌های MAO_B و COMT

سلجین یا دپرنیل مهارکننده انتخابی و غیربرگشت‌پذیر MAO_B است ولی برای ایجاد اثر انتخابی باید با دوز زیر ۱۰ میلی‌گرم مصرف شود زیرا با دوزهای بالای ۱۰ میلی‌گرم در روز، MAO_A را نیز مهار کرده و در نتیجه متابولیسم محیطی کاتکول آمینها مهار شده و ممکن است واکنش پنیر ایجاد شود. دپرنیل در پارکینسون تازه تشخیص داده شده، با افزایش دادن مقدار دوپامین آندوژن، باعث تاخیر در نیاز بیمار برای درمان L-دوپا شود. در بیمارانی که در مراحل پیشرفته پارکینسون هستند همراه با L-دوپا و کاربری دوپا مصرف می‌شود که باعث کم شدن دوز L-دوپا و بتاخیر انداختن آغاز پیدایش دیسکینزیا می‌شود. ضمناً پیشرفت بیماری پارکینسون را نیز آهسته می‌کند زیرا با بلوکه کردن متابولیسم دوپامین، تولید مواد سمی (رادیکالهای آزاد) را کم می‌کند. این نظریه با مهار شدن اثر پارکینسون زایی MPTP توسط دپرنیل در حیوانات تایید شده است.

دو سال پس از شروع درمان با L-دوپا دیده می‌شود و معمولاً موقعی ایجاد می‌شود که غلظت خونی L-دوپا در پائین‌ترین محدوده درمانی است. این پدیده با سایر داروهای ضدپارکینسون دیده نمی‌شود و با مصرف قرصهای Sinemet آهسته آزادکننده می‌توان از بروز آن تا حدودی جلوگیری نمود. حملات سایکوتیک ممکن است آهسته به صورت delusion یا هذیان گفتن و اعلام عقیده غلطی که با منطق تغییر داده نمی‌شود و نیز توهمات بینایی، دیده شود. در این صورت باید ابتدا دوز L-دوپا را کم کرد، و اگر موفق نبود چند روزی درمان را قطع نمود (drug holiday) و اگر این روش نیز موثر نبود از داروهای ضدسایکوز آنتیپیکال مثل کلوزاپین مصرف می‌شود که این دارو بیشتر اثر خود را با مهار کردن گیرنده‌های دوپامینی D₄ انجام می‌دهد و لذا در اثر ضد پارکینسونی L-دوپا که از طریق گیرنده‌های D₁ و D₂ اعمال می‌شود تاثیر منفی ندارد ولی باید بیمار از لحاظ احتمال پیدایش آگرانولوسیتوز زیر نظر باشد.

موارد منع مصرف و تداخلات دارویی L-دوپا

بعلت تمایل به ایجاد سایکوز، L-دوپا نباید در بیمارانی با سابقه اختلالات شدید سایکوتیک مصرف شود. در بیمارانی با سابقه آریتمی یا سکت قلبی تازه، باید L-دوپا در صورت نیاز مطلق مصرف شود. بعلت اینکه L-دوپا در چشم ایجاد میدریاز می‌کند نباید در گلوکوما با زاویه بسته مصرف شود. اگر L-دوپا همزمان با مهارکننده‌های MAO_A مصرف شود ممکن است ایجاد هیپرتانسیون و هیپرپیرکسی شود و این



دپرنیل مثل مهارکننده‌های MAO_A با مپریدین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و نیز مهارکننده‌های اختصاصی رآپ‌تیک سروتونین (SSRI) مثل فلوکستین تداخل اثر سوء دارد و ایجاد هیپرپیرکسی، آشفته شدن بیمار، هذیان و کوما می‌کند و باید بیمار از این نوع تداخل با خبر شود. دپرنیل در بدن متابولیزه شده و ایجاد آمفتامین و مت‌آمفتامین می‌کند که می‌توانند بی‌خوابی و اضطراب ایجاد نمایند.

COMT نیز مثل MAO در محیط و مرکز وجود دارد و L-دوپا را به اورتومتیل دوپا و دوپامین را در نهایت به اسید هومووانیلیک تبدیل می‌کند. تولکاپون و Entcapone داروهای مهارکننده COMT هستند که با مهار این آنزیم در محیط باعث رسیدن بیشتر L-دوپا به مغز شده و مهار این آنزیم در مرکز باعث بالا رفتن غلظت دوپامین می‌گردد و در مجموع سودمندی L-دوپا را بیشتر می‌شود.

آگونیستهای گیرنده دوپامینی

این داروها مثل دوپامین، مستقیماً گیرنده‌های دوپامینی را تحریک می‌کنند ولی فقط در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران معمولاً موفق هستند که دلیل این امر شاید این باشد که outflow مناسب عصبی از هسته‌های خاکستری بستگی به تحریک متعادل گیرنده‌های D₁ و D₂ دوپامینی دارد. در حالیکه بروموکریپتین، آگونیست D₂ و پارشیال آگونیست D₁ می‌باشد. پرگولاید چون آگونیست D₁ و D₂ است شاید بهتر از

بروموکریپتین باشد. بروموکریپتین از راه خوراکی با دوز ۲/۵ تا ۴۰ میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود در حالیکه پرگولاید قوی‌تر بوده و دوز آن ۰/۷۵ تا ۳ میلی‌گرم در روز و حداکثر ۵ میلی‌گرم است. یکی از موارد مصرف مهم آگونیست‌های دوپامین، مصرف توام آنها با L-دوپا است که اجازه به کم کردن دوز L-دوپا و لذا کم کردن عوارض جانبی آنها را می‌دهد. این داروها در مراحل پیشرفته پارکینسون سودمند هستند زیرا با پیشرفت بیماری، تعداد اعصاب سالم و آنزیمهای تبدیل کننده L-دوپا به دوپامین کم می‌شود و کارایی آن کاهش می‌یابد در حالیکه این داروها نیازی به تبدیل آنزیمی نداشته و نیازی بوجود اعصاب دوپامینژیک سالم یا فانکشنال نیز ندارند. یکی دیگر از محسنات این داروها، مدت اثر طولانی‌تر است که تعداد دفعات مصرف دارو را کم می‌کند. در ضمن اگر فرضیه تولید رادیکالهای آزاد از متابولیسم دوپامین را در نظر بگیریم مصرف L-دوپا می‌تواند به پیشرفت تخریب اعصاب کمک کند (مگر آنکه همراه با دپرنیل مصرف شود) ولی آگونیستهای دوپامینی، چون تولید دوپامین نمی‌کنند این عیب را نخواهند داشت. از اثرات جانبی مهم این داروها دیسکینزیا (کمتر از L-دوپا)، هیپوتانسیون وضعیتی، توهم و اثرات جانبی شبیه الكالوئیدهای ارگو مثل وازواسپاسم در انگشتان و فیبروز ریوی، می‌باشند.

آزادکننده دوپامین: آمانتادین

آمانتادین دارویی است که به عنوان ضد ویروس کشف شد و در سال ۱۹۶۹ برحسب تصادف سودمندی آن در بیماری پارکینسون

مشخص شد. این دارو با مکانیسم‌های متفاوت عمل می‌کند. مکانیسم اثر اصلی آن آزاد کردن دوپامین از اعصاب دوپامینرژیک ناحیه استریاتوم است. ضمناً آپتیک دوپامین بداخل عصب را مهار کرده و اخیراً نشان داده شده که روی گیرنده‌های مربوط به گلوتامات نیز موثر است و بالاخره اثر ضد موسکارینی دارد. این داروها بیشتر در شروع درمان کارایی دارند ولی با گذشت زمان اثر آنها کم می‌شود (ایجاد تولرنس) که نشان می‌دهد عمده اثر این داروها از طریق آزاد کردن دوپامین از ذخایر عصبی است. در بیماران با نوسانات وابسته به دوز و نیز در بیمارانی که L-دوپا را با دوز زیاد تحمل نمی‌کنند همراه آن سودمند است. آمانتادین گاهی ایجاد سرگیجه، اختلال خواب، تهوع و استفراغ می‌کند.

آنتاگونیستهای گیرنده موسکارینی

آنتی‌کولینرژیک‌هایی که از سدخونی مغزی عبور کرده و اثر محیطی کم و اثر مرکزی انتخابی‌تر دارند در درمان بیماری پارکینسون مصرف می‌شوند (تسری‌هگزی فنیدیل، بنزوتروپین، بی‌پریدین، پروسایکلیدین). قبل از کشف L-دوپا، این داروها پرمصرف‌ترین داروی ضد پارکینسون بودند. این داروها اولاً با بلاک کردن گیرنده‌های موسکارینی پس‌سیناپسی در نئواستریاتوم اثر استیل‌کولین را کم می‌کنند و ثانیاً با مهار گیرنده‌های پیش‌سیناپسی موسکارینی، آزاد شدن دوپامین از انتهای اعصاب دوپامینرژیک را افزایش می‌دهند. این داروها ترمور (لرزش) را بیشتر از ریجیدیت و برادی‌کاینزیا کاهش می‌دهند در حالیکه این دو، بیمار را بیشتر ناتوان می‌کنند.

آنتی‌کولینرژیک‌ها بیشتر در مراحل اولیه بیماری مصرف می‌شوند و در مراحل پیشرفته با اضافه شدن به L-دوپا سودمند هستند. برای درمان پارکینسون در بیمارانی مصرف می‌شوند که پارکینسون آنها از مصرف داروهای نورولپتیک ایجاد شده است. بیماران مبتلا به پارکینسون غالباً درجه‌ای از دیمتیا را نشان می‌دهند که مصرف آنتاگونیستهای استیل‌کولین ممکن است این حالت را بدتر کند. از عوارض جانبی مهم آنتی‌کولینرژیک‌ها تسکین روانی و کانفیوژن در افراد مسن و خشکی دهان، یبوست، احتباس ادراری، فلج تطابق و تاری دید می‌باشند. در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه تنگ باید با احتیاط مصرف شود.

روشهای غیرفارماکولوژیک برای درمان بیماری پارکینسون

۱- پالیدوتومی (pallidotomy) که جراحی استرئوتاکسیک برای ایجاد ضایعه در گلوبوس پالیدوس برای درمان اختلالات اکستراپیرامیدال می‌باشد.

۲- روش پیوند زدن (grafting) بافت هسته سیاه جنین بداخل استریاتوم است که بافت پیوند زده شده در آنجا زنده مانده و با تولید دوپامین سودمند واقع می‌شود. این روش در حد تجربی باقی‌مانده تا مشکلات عملی آن برطرف شود. گاهی بجای بافت جسم سیاه، از بافت آدرنال به استریاتوم بیمار پیوند می‌زنند. این روش بنام surgical transplantation of neurons نیز گفته می‌شود.

۳- ژن درمانی در بیماری پارکینسون روش دیگری است که در تجربیات حیوانی امیدوار

کننده بوده ولی در مورد انسان هنوز رسماً عملی نشده است. در این روش، ژن تایروزین هیدروکسیلاز به داخل سلولهای مغز منتقل می شود تا تولید دوپامین را افزایش دهد.

اسکلروز آمیوتروفیک لاترال و دارو درمانی آن

اسکلروز آمیوتروفیک لاترال یا بیماری شارکویک اختلال مربوط به دژنراسیون نورونها حرکتی است که با ضعف پیش رونده، آتروفی عضلانی، حالت سفتی و انقباض مداوم و غیرارادی (اسپاستیسیته)، لرزش عضلانی، لکنت زبان و دشواری بلع همراه است. عمدتاً اعصاب حرکتی نخاع که به عضلات اسکلتی می روند دچار دژنراسیون می شوند و بیماری معمولاً در عرض ۲ تا ۳ سال کشنده است. علت تخریب اعصاب حرکتی در این بیماری دقیقاً معلوم نیست. ممکن است علت خود ایمنی، excitotoxicity، سمیت ناشی از رادیکالهای آزاد یا علت ویروسی داشته باشد. اخیراً موتاسیون در ژن مولد آنزیم SOD در این بیماران مشخص شده است. عقیده بر این است که در این بیماری رآپتیک گلوتامات کم شده و منجر به تجمع آن و لذا آسیب excitotoxic می شود در حالیکه غلظت گلوتامات در CSF افزایش نیز می یابد. آنتاگونیستهای گلوتامات مثل دکسترومتورفان و لاموتریجین در کنترل این بیماری بکار رفته اند ولی هنوز مورد تایید نیستند. آنزیم SOD نقش مهمی در متابولیسم رادیکالهای آزاد نوروٹوکسیک دارد و در بیماران مبتلا به اسکلروز آمیوتروفیک لاترال مقدار آن کم می شود. دارویی بنام ریلوزول (Riluzole) مهار

کننده آزاد شدن گلوتامات و در ضمن بلاککننده گیرندههای گلوتامات است و نشان داده شده که مرگ سلول را بتاخیر می اندازد. این بیماری معمولاً sporadic بوده ولی نوع ارثی نیز دارد و خانمها ۱/۵ برابر مردها دچار می شوند.

دکسترومتورفان بخاطر داشتن فعالیت به عنوان آنتاگونیست گیرندههای NMDA اثر نوروپروتکتیو (محافظت کننده عصب) در ایسکمی های مغزی دارد و برای درمان بیماریهایی چون اسکلروز آمیوتروفیک لاترال، بیماری پارکینسون و در سکتة مغزی مورد مطالعه قرار گرفته است.

اسپاستیسیته جزء مهم علایم این بیماری است که درد شدید و ناراحت کننده ایجاد می کند و باعث کم شدن تحرک بیمار می شود. درمان علامتی این بیماری بیشتر متوجه درمان اسپاستیسیته است که در ابتدا از باکلوفن به مقدار ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز استفاده شده و در صورت نیاز بتدریج حداکثر تا ۲۰۰ میلی گرم در روز افزایش داده می شود. بنزودیازپین ها و سایر شل کننده های عضلانی نیز تا حدودی سودمند هستند. آمی تریپ تیلین یاتری هگزی - فنیدیل نیز برای درمان سیلان بزاق در نوع بولبار این بیماری مصرف شده اند.

در اینجا اشاره به روشهای درمانی مالتیپل - اسکلروز (multiple sclerosis) بی مناسبت نیست. این بیماری نتیجه دمیلینه شدن اعصاب سیستم عصبی مرکزی است بطوریکه آکسون ها باقی مانده ولی میلین خود را از دست می دهند. علت این بیماری مشخص نیست و ممکن است ریشه ایمنولوژیک داشته باشد. اغلب بیماران پس از یک حمله اولیه، تا حدودی خوب می شوند.

در نوع relapsing - remitting، پس حمله، بیماری مدت طولانی حالت خاموشی دارد ولی در نوع relapsing - progressive، بیماری پس حمله، مرتب شدیدتر شده و ناتوانی بیمار را باعث می‌شود. از علائم بیماری می‌توان ضعف عضلانی، اسپاستیسیته، پارستری، اختلال در عملکرد مثانه، آسیب بینایی و دو بینی هستند.

درمان دارویی شامل مصرف ACTH و کورتیکواستروئیدها (دگزامتازون) که در کورس بیماری اثری ندارند ولی مرحله عود و بدتر شدن را کوتاه‌تر می‌کنند. ایمنونوساپرسیوتراپی با آزاتیوپرین، سیکلوفسفامید یا سیکلوسپورین A، با دوزهای قابل تحمل تا حدودی سودمند هستند. درمان علائم ویژه مثل حالت سفتی و انقباض مداوم و غیرارادی (اسپاستیسیته)، با داروهایی مثل باکلوفن، دانترولن و دیازپام انجام می‌شود. اینترفرون - β - 1b (INF - β - 1b) امروزه برای درمان بیماری M.S. مصرف می‌شود و عقیده بر اینست که بدتر شدن بیماری توسط اینترفرون گاما (که فعال کننده بیماری است) را مهار می‌نماید. این دارو معمولاً با دوز ۸ میلیون واحد یک روز در میان از راه زیر جلدی مصرف می‌شود و میزان و شدت عود بیماری را کم کرده و شاید پیشرفت آنرا نیز کاهش می‌دهد. امروزه با استفاده از تکنولوژی DNA، تهیه می‌شود.

زیر نویس:

1. AMPA = Amino - hydroxy - methyl - Isoxazole
2. NMDA = N - Methyl - D - aspartate
3. DOPAC = دی هیدروکسی فنیل استیک اسید
4. ICV = Intracerebroventricular
- ۵ - برای اولین بار در سال ۱۹۶۲، Birkmeyer و Hornykiewicz گزارش کردند که L-دوپا علائم پارکینسون را کاهش می‌دهد.

منابع:

1. Davis KL. et al. A double blind, placebo controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine collaborative study group. N Engl J Med. 1992; 327: 1253 - 1259
2. Fowler CJ. et al. Alzheimer's disease: is there a problem beyond recognition, Trend in Pharmacol 1990; 183 - 184
3. Gauthier S. et al. Tetrahydroaminoacridine - Lecithin combination treatment in patients with intermediate - stage alzheimer's disedse. N Engl J Med. 1990: 1273 - 1276
4. Hardy JA. et al. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. Science. 1992; 256: 184 - 185
5. Lipton SA. et al. Exciatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. N Engl J Med. 1994; 330: 613 - 622
6. Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology. John wiley & sons. 1993; 157 - 185
7. Olney JW. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. Science. 1969; 164: 719 - 721
8. Puri SK. et al. The effect of food on the bioavailability of vlnacrine (HPO29) in healthy elderly men: A potential alzheimer agent. J clin pharmacol. 1989; 29: 956 - 960
9. Rang HP. et al. pharmacology. churchill livingstone; 1995: 519 - 531
10. Reynolds JEF. ;Martindale, the extra pharmacopoeia; 1996: 1066
11. Royston MC. et al. Alzheimer's disease: pathology to potential treatment Trend in Pharmacol Sci; 1992: 131 - 133
12. Rutledge CO. et al. Drugs used in parkinsonism, in: Modern pharmacology with clinical applications (Craig & stitzel, eds); 1997: 381 - 389
13. Standaert DG. et al. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. (Hardman et al, eds); 1996: 503 - 519
14. Stern RG. et al. The treatment of cognitive impairment in alzheimer's disease. in: principles of pharmacology, (Munson et al, eds); 1995: 1726 - 1751