

تداخلهای بالینی مهم داروهای ضدپارکینسون

ترجمه: دکتر مهرداد شکیب‌آذر

کارشناس امور دارویی

احمدرضا شمشیری

دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

خلاصه

لوودوپا را کاهش می‌دهند. اثر آگونیست‌های مستقیم دوپامینرژیک تحت تاثیر گروه کوچکی از داروهای قرار می‌گیرد.

صرف Selegiline (Deprenyl®)، که یک مهار کننده انتخابی MAO-B (MAO-I) می‌باشد، با مقادیر توصحیه شده سبب بروز پدیده "Cheese-Effect" نمی‌گردد. با این حال تداخلهای بالقوه مهلكی با پتیدین (Meperidine) و فلوكزتین و نیز سایر داروهای ضدافسردگی گزارش شده که احتمالاً از طریق مکانیسم‌های سروتونرژیک به وقوع می‌پیونددند.

۹۹ با عرضه داروهای ضدپارکینسون جدید و مؤثر، نقش داروهای آنتی‌کلینرژیک در درمان بیماری پارکینسون محدود شده است. ۶۶

آگاهی از احتمال بروز تداخل با داروهای ضدپارکینسونی و تشخیص سریع این تداخلها در صورت وقوع، اهمیتی حیاتی در درمان بالینی بهینه بیماری پارکینسون دارد. از سه دهه قبل با معرفی لوودوپا عصری جدید در درمان بیماری پارکینسون آغاز شد و در پی آن سلسله پیشرفت‌هایی در شناخت

در سه دهه اخیر تغییرات زیادی در درمان داروشناختی بیماری پارکینسون به وجود آمده است. داروهای ضدپارکینسون به تنها یا اغلب همراه با هم صرف می‌شوند و می‌توانند به گونه‌ای موثر و هدفمند عوارض بیماری پارکینسون را تقلیل دهند اما با ظهور داروهای موثر احتمال بروز تداخلهای دارویی نیز افزایش یافته است. این تداخلها می‌توانند عاقیبی جزئی تا عوارضی ناتوان کننده و مهلك را به همراه داشته باشند.

تداخلهای دارو-دارو مشکل چندان عمدہ‌ای را در مورد داروهای آنتی‌کلینرژیک یا آماتانتادین ایجاد نمی‌کند، با این حال سمتی تجمعی آنتی‌کلینرژیک با صرف همزمان داروهای دارای خواص آنتی‌کلینرژیک ممکن است روی دهد. از سویی سمتی با آماتانتادین نیز در صورت صرف توأم داروهای مخل تصوفیه کلیوی آماتانتادین عارض می‌شود.

تخلیه معده و جذب لوودوپا تحت تاثیر داروها و رژیم غذایی به صورت قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کند. مجموعه وسیعتری از داروهای بر عملکرد دوپامینرژیک اثر گذاشت و در نتیجه باعث بروز پارکینسونیسم بالینی شده یا تاثیر

بیماری پارکینسون محدودتر شده است. تداخلهای دارو- دارو مشکل عمدہای راضمن مصرف داروهای آنتی کلینرژیک به وجود نمی آورند. با این حال پزشک معالج باید آگاه باشد که تعداد بسیار زیادی از داروها، چه آنها که با نسخه تهیه می شوند و چه داروهای OTC، دارای خصوصیات آنتی کلینرژیک هستند، هر چند که در بدو امر از آنها به عنوان آنتی کلینرژیک یاد نمی شود. خصوصیات آنتی کلینرژیک این داروها باعث بروز اثرات تجمعی ضمن تجویز همزمان با داروهای ضد پارکینسون از قبیل تری هگزی فنیدیل و «بنزاتروپین» شده و سبب سمیت بالینی می گردد. نشانه های بالینی ممکن است به صورت سمیت سیستم اعصاب مرکزی با علایمی مثل اختلال حافظه و اغتشاش شعور یا سمیت محیطی به صورت احتباس ادرار، یبوست و اختلال در تعریق باشد. داروهای دارای خصوصیات آنتی کلینرژیک قری یا قابل ملاحظه عبارتند از: برخی داروهای ضد افسردگی نظیر «آمی تریپتین»، داروهای ضد حساسیت مانند دیفن هیدرامین، برخی فنو تیازین ها نظیر تیوریدازین، بعضی از داروهای مورد مصرف در پر تحرکی جهاز ادراری تحتانی مثل هیوسین و یا حتی برخی مسکن های OTC حاوی دیفن هیدرامین یا «داکسیلامین».

آmantادین

مکانیسم عمل: آmantادین جایگاهی ویژه در آرایه داروهای ضد پارکینسون دارد. اثر بخشی این دارو در درمان پارکینسون به طور تصادفی کشف شد و با وجود کذشت ۲۵ سال از مصرف

پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون و امکان درمان مؤثر این بیماری پدید آمد. بیشتر موققیت در درمان بیمار پارکینسون حول محور «تداخلهای دارویی برنامه ریزی شده» و تعمدی به مثابه ابزاری مفید برای درمان این تر و اثر بخش تر متمرکز شده است. برای مثال ترکیب یک مهار کننده دوپا داکربوکسیلاز محیطی مانند کاربی دوپا یا بنسرازید با لوودوپا سبب تجویز این تر و مؤثر تر داروی اخیر شده است. همین طور استفاده از سلجلین به عنوان درمان کمکی همراه با لوودوپا سبب تاخیر در تحریب متا بولیک لوودوپا و طولانی تر شدن اثر بالینی لوودوپا شده که خود مثالی از تداخلهای تعمدی برای درمان مؤثر تر بیماری می باشد. با وجود جالب توجه بودن و اهمیت به سرای مطالب فوق، این تداخلهای دارویی شناخته شده موضوع اصلی این مقاله نمی باشد. بر عکس، توجه بیشتر به مثالهایی از عوارض ناخواسته و گاهی اوقات ناشناخته تداخلهای دارویی معطوف است که در حول و حوش بیماری پارکینسون اتفاق می افتد. در مقاله حاضر تعریف گستردگری از تداخلهای دارویی مدنظر می باشد، چنانکه نه تنها تداخلهای دارو- دارویی ترکیبات ضد پارکینسون مطرح می شوند بلکه داروهای منتقل کننده عملکرد دوپامینرژیک نیز که به طور غیر مستقیم اثر بخشی داروهای ضد پارکینسون را تضعیف می کنند، مورد بحث قرار خواهد گرفت.

داروهای آنتی کلینرژیک

با عرضه داروهای ضد پارکینسون جدید و مؤثر، نقش داروهای آنتی کلینرژیک در درمان

القاکنده پارکینسونیسم اثر بخشی داروهای ضد پارکینسون، نظیر لوودوپا، را کاهش می‌دهند لذا منطقی است که در این مقاله مورد بحث قرار گیرند.

مواد مؤثر بر تخلیه معده: برخی مواد با ایجاد تغییر در جذب لوودوپا اثر بخشی آن را تحت تاثیر قرار می‌دهند. حضور مواد غذایی، به ویژه چربی‌ها، در معده سبب تأخیر در تخلیه معده می‌شود با فیبرهای غذایی نیز تشابه دارند.

- باقیماندن لوودوپا برای مدت طولانی در معده، جایی که دارو در معرض آنزیم «آروماتیک آمینواسید دکربوکسیلان» قرار می‌گیرد، سبب متابولیزه شدن مقادیر زیادی از لوودوپا به دوپامین شده و در نهایت مقدار ناچیزی لوودوپا برای جذب نهایی از جایگاههای مربوطه در روده کوچک باقی می‌ماند.

۹۹ آماتاتادین در بدن خیلی کم تحت تاثیر متابولیسم قرار می‌گیرد، بطوری که ۹۰ درصد آن بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. از این رو عملأ فاقد هر گونه تداخل دارو-دارو است. با این حال یکی از مدرهای پرمصرف یعنی تریامترن-H با کاهش تصفیه کلیوی آماتاتادین، احتمالاً با کاهش ترشح توبولی دارو، می‌تواند باعث بروز سمیت با آماتاتادین گردد. از این رو باید ضمن مصرف توأم این دو دارو احتیاط کرد. تریمتورپریم نیز ممکن است با کاهش دفع توبولی آماتاتادین سبب مسمومیت با آماتاتادین گردد. بالاخره آماتاتادین ممکن است باعث تقویت اثربخشی و نیز بروز سمیت داروهای آنتی‌کلینرژیک شود.

- اثر غذا بر تخلیه معده، مستقل از اثر پروتئین بر جذب لوودوپا است که از طریق رقابت بین لوودوپا و اسیدهای آمینه خنثی موجود در غذا در جایگاههای جذب روده کوچک اتفاق می‌افتد. رقابتی مشابه نیز بین لوودوپا و اسیدهای آمینه خنثی در جایگاههای انتقالی سد خونی-مغزی روى می‌دهد. داروهای آنتی‌کلینرژیک نیز با ایجاد تأخیر در تخلیه معده سبب کاهش تاثیر لوودوپا می‌شوند، همچنین داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای نیز دارای اثر

آن در درمان بیماری پارکینسون مکاتیسم عمل آن هنوز ناشناخته مانده است. دو عمل پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی برای آماتاتادین پیشنهاد شده است. برای این دارو اعمالی از قبیل آزاد سازی کانکولامین‌ها، مهار برداشت مجدد دوپامین، تحریک گیرنده‌های دوپامینی، تغییر در آرایش فضایی گیرنده‌های دوپامینی و نیز داشتن خصوصیات آنتی‌کلینرژیک مطرح شده است. اخیراً گفته شده که آماتاتادین می‌تواند به صورت آنتاگونیست گیرنده N-متیل-D-آسپارتات (NMDA) نیز عمل نماید.

تداخلهای دارویی: آماتاتادین در بدن خیلی کم تحت تاثیر متابولیسم قرار می‌گیرد به طوری که ۹۰ درصد آن بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. از این رو عملأ فاقد هر گونه تداخل دارو-دارو است. با این حال یکی از مدرهای پرمصرف یعنی تریامترن-H با کاهش تصفیه کلیوی آماتاتادین، احتمالاً با کاهش ترشح توبولی دارو، می‌تواند باعث بروز سمیت با آماتاتادین گردد. از این رو باید ضمن مصرف توأم این دو دارو احتیاط کرد. تریمتورپریم نیز ممکن است با کاهش دفع توبولی آماتاتادین سبب مسمومیت با آماتاتادین گردد. بالاخره آماتاتادین ممکن است باعث تقویت اثربخشی و نیز بروز سمیت داروهای آنتی‌کلینرژیک شود.

لوودوپا

گزارش شده که تعداد وسیعی از داروهای با لوودوپا تداخل دارند یا مستقل از مصرف لوودوپا سبب القای پارکینسونیسم می‌شوند. اگرچه مورد اخیر را نمی‌توان تداخل دارویی محسوب کرد، از آنجاکه داروهای

مشابهی هستند.

آن‌تی اسیدهای حاوی منیزیم، مانند شیرمنیزی، با تسريع تخلیه معده اثری متضاد اعمال می‌نمایند (ترکیبات آلومینیوم با این اثر

۶۹ سولفات آهن با تداخل در جذب لوودوپا در دستگاه گوارش، سبب کاهش اثر بخشی لوودوپا می‌گردد.

مخالفت می‌کنند)، با این حال هنگام مصرف آنتی اسیدها با هدف تسريع تخلیه معده و افزایش جذب لوودوپا باید توجه داشت که خنثی شدن بیش از حد اسیدیته معده منتهی به انحلال ناقص قرصهای «لوودوپا-کاربی‌دوپا» شده و در نتیجه دسترسی به لوودوپای قابل جذب کاهش می‌یابد.

«أُمپرازول» یک بنزاپیمدازول استخلافدار است که با مهار پمپ پروتون در مخاط معده به طور موثری از ترشح اسید معده می‌کاهد. با وجود این که مشاهده نشده «أُمپرازول» انحلال مؤثر قرص «لوودوپا-کاربی‌دوپا» را آناتکوئینزه نماید، اما این امکان از لحاظ نظری وجود دارد و باید هنگام تجویز توأم داروهای فوق احتیاط کرد.

پنی‌سیلامین

از داروی پنی‌سیلامین علاوه بر بیماری ویلسون، در درمان آرتربیت نیز استفاده می‌شود. به دلیل افزایش غلظت مس در مایع مغزی-نخاعی ضمん بیماری پارکینسون، از پنی‌سیلامین برای درمان بیماری پارکینسون نیز بهره گرفته شده است. علاوه بر بهبودی

تدریجی و آهسته که با توجه به خصوصیت شلات کنندگی پنی‌سیلامین قابل انتظار است، بهبود سریع پارکینسون نیز گزارش شده که دخالت فاکتورهای فارماکوکینتیک را مطرح می‌سازد. Kuno و Mizuta ثابت کرده‌اند که پنی‌سیلامین با مقدار ۶۰۰ میلی‌گرم در روز غلظت پلاسمایی لوودوپا را تا بیش از ۵۰ درصد افزایش می‌دهد و گفته‌اند پنی‌سیلامین این اثر را با تسهیل جذب لوودوپا اعمال می‌کند. بهر حال مطالعه گستردگی در مورد کاربرد عملی این تداخل دارویی در درمان موفق بیماری پارکینسون انجام نشده است.

مواد غذایی؛ برخی مواد غذایی به دلیل احتمال تاثیر بر میزان اثربخشی لوودوپا دارای اهمیت هستند. سولفات آهن با تداخل در جذب لوودوپا در دستگاه گوارش سبب کاهش اثربخشی لوودوپا می‌گردد. گزارش شده که اسید اسکوربیک (ویتامین ث) اثربخشی لوودوپا را در یک بیمار تقویت کرده است. این موضوع با خیم شدن بیماری به دلیل قطع دارو و بهبود با مصرف مجدد آن (بدون اطلاع پزشک و بیمار) تایید شده است. با این حال گزارشات دیگری در مورد این نوع پاسخ در دست نیست. نشان داده شده که پیریدوکسین، در صورت مصرف لوودوپا به تنهایی، با اثربخشی لوودوپا تداخل دارد اما این تداخل هنگام تجویز لوودوپا همراه با مقادیر کافی از کاربی‌دوپا از لحاظ بالینی چندان مهم نیست، لذا محدودیت غذایی با اجتناب از فرآورده‌های مولتی ویتامین حاوی پیریدوکسین لزومی ندارد.

داروهای ضدسایکوز

از مدت‌ها قبل معلوم بود که داروهای مسدود گیرنده‌های دوپامینی باعث تشدید پارکینسونیسم شده و اثربخشی لوروپوپارا آنتاگونیزه می‌کنند. از این رو داروهای ضدسایکوز رایج نظیر هالوپریدول، کلرپرومازین، تری فلوپرازین و برخی دیگر از این داروها در بیماری پارکینسون منع مصرف دارند. این موضوع از آنجاکه لوروپوپارا باعث سایکوز توم با هالوسیناتیون و پارانوا می‌شود، می‌تواند مشکلاتی را به وجود آورد. علیرغم این که با نگاهی به تاثیر داروهای ضدسایکوز رایج مشاهده می‌شود، این داروها به طور موثری سایکوز را تخفیف می‌دهند اما به دلیل تمایل آنها برای تشدید پارکینسونیسم،

۹۹ متوقوتکسات و فلوبئوراسیل از داروهای ضد سرطان هستند که باعث ایجاد یا تشدید پارکینسونیسم می‌شود. ۶۶

گزینش آنها چندان خوشایند نیست. لذا استفاده از داروهای ضدسایکوز ضعیفتر از قبیل «تیوریدازین» و «مولیندون» توصیه شده است. اما این داروها هم سبب تشدید علایم پارکینسون می‌گردند. «کلوزاپین» (یک داروی ضدسایکوز آتیبیک) موضوع چندین گزارش بوده که توانایی آن را در مقابله با سایکوز ناشی از لوروپوپارا، بدون تشدید پارکینسونیسم، شرح داده‌اند. با این حال به جزیک گزارش سایر گزارشها همگی حاصل مطالعات غیراستاندارد پژوهشی بوده‌اند. در حال حاضر یک کارآزمایی دوسوکور از نوع دارو-شاهد برای بررسی بیشتر

صرف کلوزاپین در این شرایط در حال انجام است.

به دلیل توان کلوزاپین برای ایجاد سمیت مغز استخوان، چند داروی دیگر نیز برای درمان سمیت روانی لوروپوپارا در حال ارزیابی هستند، از جمله ریسپریدون (Risperidone). با این وجود چنین به نظر می‌رسد که ترکیبات فوق به اندازه کلوزاپین عاری از عوارض خارج هرمی نبوده و بطور قابل ملاحظه‌ای با اثر بخشی لوروپوپارا تداخل دارند. داروی «اوندانسیترون» (Ondansetron) یک آنتاگونیست گیرنده $5HT_3$ سروتونینی می‌باشد که با موفقیت در درمان سایکوز ناشی از لوروپوپارا به کار گرفته شده و مطالعه بیشتری را می‌طلبد.
رزرپین و متیلدوپا

داروهای دیگری نیز ممکن است با اثربخشی لوروپوپارا تداخل داشته باشند. رزرپین و «ترایستازین» از طریق تخلیه ذخیره‌های دوپامینی پیش‌سیناپسی سبب کاهش چشمگیر عملکرد دوپامینرژیک می‌شوند. با این که امروزه صرف رزرپین به تنهایی در درمان افزایش فشارخون چندان معمول نیست اما هنوز برخی ترکیبات دارویی حاوی رزرپین توسط پزشکان تجویز می‌شود که باید در مورد بیماری پارکینسون از آنها اجتناب گردد. متیل دوپا یک داروی ضدافزايش فشارخون قوی است که هنوز هم برای برخی بیماران تجویز می‌شود. متیلدوپا تحت اثر متابولیسم به متیل دوپامین تبدیل شده و به این ترتیب به صورت آگونیست نسبی ضعیف گیرنده‌های دوپامینی عمل می‌کند از آنجاکه اثر آگونیستی متیل دوپا به طور مشخصی ضعیفتر از دوپامین

دومپریدون احتمالاً از طریق کاهش هرگونه تاخیر در تخلیه معده سبب افزایش اندک فراهمی زیستی و میزان جذب لوودوپا در بیماران مبتلا به پارکینسون می‌شود، هر چند محققین هیچ اثرباری از دومپریدون بر فارماکوکنیتیک لوودوپا در زمان سالم مشاهده نکرده‌اند.

آناتاگونیست‌های کلسیم

از آناتاگونیست‌های کلسیم بطور فزاینده‌ای در درمان افزایش فشارخون و سایر شرایط از جمله میگرن استفاده می‌شود. با این حال اخیراً گزارش‌های زیادی از موارد پارکینسونیسم ناشی از این ترکیبات منتشر شده است. داروهایی که بیشترین عوارض را داشته‌اند عبارتند از «فلوئوتاریزین» و «سینتاریزین».

این داروها مسدود گیرنده D_2 بوده و از مشتق‌ات پیپرازینی هستند و از این رو دارای تشابه ساختمانی با تری‌فلوپرازین می‌باشند. این موضوع علت توان آنها در القای پارکینسونیسم محسوب می‌گردد. با این حال اثر بر آزادسازی دوپامین هم حائز اهمیت است، چراکه نقش کلسیم در تنظیم آزادسازی میانجی عصبی پیش‌سیناپسی مهم بوده و در اصل، آزاد شدن دوپامین استریاتال توسط آناتاگونیست‌های کلسیم گزارش شده است. بروز پارکینسونیسم ضمن مصرف سایر آناتاگونیست‌های کلسیم از جمله وراپامیل، دی‌لیتیازم و آملودیپین و مانیدیپین نیز مشاهده گردیده است. اگرچه گفته شده که نیوفدیپین پرمصرف‌ترین آناتاگونیست کلسیم سبب آزاد شدن دوپامین استریاتال در موش می‌شود، هنوز گزارشی دال بر القای پارکینسونیسم در انسان به

است، در اصل اثربخشی لوودوپا را از طریق مهار رقابتی در سطح گیرنده دوپامینی کاهش می‌دهد.

متولکلورامید، دومپریدون (Domperidone) متولکلورامید دارویی است که به طور وسیع در درمان عوارض مختلف گوارشی از جمله حالت تهوع بکار می‌رود و از آنجاکه دارای خاصیت مسدود گیرنده D_2 دوپامینی مرکزی است می‌تواند سبب پارکینسونیسم شده و اثر بخشی لوودوپا را کاهش دهد، به همین دلیل نباید این دارو را در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون تجویز نمود.

۶۶ تداخل بالقوه بین ماقرولیدها و ترکیبات ارگوت به اثبات رسیده است و وقوع ارگوتیسم به عنوان نتیجه این تداخل به وضوح شرح داده شده است.

دومپریدون یک داروی پروکنیتیک گوارشی است که گیرنده‌های D_2 را مسدود می‌کند. این دارو معمولاً در مقادیر درمانی از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کند و لذا قادر عوارض مرکزی است، به دلیل ویژگی یاد شده از این دارو به فراوانی در کشورهایی غیر از ایالات متحده برای پیشگیری از تهوع ناشی از لوودوپا و یا آگونیست‌های دوپامین، در بیماران مبتلا به پارکینسون، استفاده می‌گردد. با این حال دومپریدون کاملاً عاری از اثرات مرکزی نیست چراکه عوارض خارج هرمی نظیر دیستونی حاد، سندروم بدخیم شبه نورولیپتیک و پارکینسونیسم با این دارو گزارش شده است. گرچه به ندرت، گزارش‌هایی دال بر این وجود دارد که

وسیله این دارو وجود ندارد.

آمیودارون

آمیودارون دارویی قوی است که در درمان آریتمی‌های قلبی بکار می‌رود. گزارش‌های چندی در مورد پارکینسونیسم ناشی از آمیودارون منتشر شده است. مکانیسم زمینه‌ساز این عوارض جانبی ناشناخته می‌باشد اما فرض کردۀ‌اند که این موضوع ممکن است به دلیل اختلال در زنجیره تنفسی میتوکندریایی، شبیه به آنچه توسط متیل-فنیل-ترتاہیدروپیریدون (MPTP) رخ می‌دهد، پدید آید.

داروهای ضدتشنج

برخی داروهای ضدتشنج هم می‌توانند سبب پارکینسونیسم شوند. اختلالات خارج هرمی ممکن است در مسمومیت با فنی‌توئین و پارکینسونیسم خشن درمان مزمن با اتوسوکسیمید عارض شود. اسیدوالپروئیک (سدیم والپروات) می‌تواند باعث ایجاد رعشة وضعیتی که شبیه رعشة اساسی است گردد اما پارکینسونیسم ناشی از سدیم والپروات نیز گزارش شده که آن را به اثر GABA آگونیستی دارو مربوط می‌دانند. به همین ترتیب ذکر کردۀ‌اند که «ویگاباترین» نیز می‌تواند باعث پارکینسونیسم گردد.

داروهای ضدنئوپلاسم

برخی داروهای ضدنئوپلاسم نیز قادر به ایجاد پارکینسونیسم می‌باشند. «سیتوزین آرابینوزید» که با مقادیر مصرف بالا در درمان سرطان بکار می‌رود، سبب پارکینسونیسم شدید همراه با اختلالات اتونومیک مربوطه شده که سه هفته پس از اتمام درمان شروع می‌گردد و طی دوره‌ای بیش از سه ماه کاهش

می‌یابد. مکانیسم زمینه‌ساز این نوع پارکینسونیسم ناشی از سیتوزین آرابینوزید معلوم نیست.

از داروهای ضدسرطان دیگری که باعث ایجاد یا تشدید پارکینسونیسم می‌شوند می‌توان متوترکسات، فلوراواراسیل و پاکلیتاکسل (Paclitaxel) را نام برد. از آنجاکه پروکاربازین مهار کننده ضعیف مونوآمین اکسیداز می‌باشد، لذا مصرف آن همراه بالا لوودوپا سبب افزایش فشارخون می‌گردد.

سیزابراید (Cisapride)

سیزابرایدیک «پیپریدنیل بنزا مید» استخلاف‌دار است که دارای اثر پروکتیک روی حرکت روده می‌باشد. این دارو در ناراحتی‌های گوارشی نیز تجویز می‌شود و همچنین به طور موقوفیت آمیز در درمان برخی تظاهرات گوارشی

۹۹ درمان دارو شناختی بیماری پارکینسون امر پیچیده و دقیق است، چرا که اغلب لازم است از چند داروی قوی بطور هم زمان بهره جست. ۶۶

بیماری پارکینسون از جمله یبوست ناشی از کاهش زمان عبور کولونی بکار رفته است. Sampere و همکارانش دو بیمار مبتلا به پارکینسون را توصیف کردۀ‌اند که هنگام مصرف سیزابراید دچار رعشه شدند. این دو بیمار هیچ کدام داروی دیگری مصرف نکرده بودند و هنگام قطع سیزابراید، رعشه به سطح عادی خود بازگشت. از این رو صاحب نظران فرض کردند که سیزابراید بر مکانیسم‌های سرتونرژیک بیش از مکانیسم‌های

این موضوع اخیر بوسیله محققین تأیید شده و حتی برخی از آنها ثر ضرر عشه‌ای برای فلوکرتین پیشنهاد کرده‌اند. بهبود در دیسکینزی ناشی از مصرف آپومورفین نیز به فلوکرتین نسبت داده شده است.

سایر داروها

گزارش گردیده است که برخی از داروهای دیگر نیز باعث پارکینسونیسم می‌گردند. پاپاورین که توسط پزشکان در درمان نارسایی های عروقی و شناختی (Cognitive) تجویز می‌شود قادر است اثرات لوودوپا را آنتاگونیزه نماید. برای این امر، هم انسداد گیرنده‌های دوپامینی و هم اثرات شبه رزربینی پیشنهاد شده است. گزارش‌های موردی نیز در دست است که بروز پارکینسونیسم را با مصرف کاپتوپریل (مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین) و آنالوگ بی‌زنوتیادیازین یعنی دیازوکساید مرتبط می‌دانند.

تدخلهای مستقیم دارو-دارو با لوودوپا بسیار نادر است، اما تعدد داروهای می‌تواند باعث پارکینسونیسم برگشت‌پذیر گردد و احتمالاً می‌تواند علام پارکینسونی را در بیماران تحت درمان تشید نماید. این بدان معنا است که هنگام مصرف داروهای متعدد در افراد مبتلا به پارکینسون باید بسیار احتیاط نمود.

آگونیست‌های دوپامین

در حال حاضر دو آگونیست دوپامین یعنی برومکریتین و پرگولايد (Pergolide) در ایالات متحده و برخی کشورهای دیگر برای درمان پارکینسون در دسترس هستند. حال آنکه لیزوراید (Lisuride) نیز در برخی دیگر از کشورها

دوپامینزیک مؤثر است. بر عکس، از سویی گزارش شده که سیزاپراید احتمالاً از طریق تسريع تخلیه تأخیر یافته یا نامنظم معده سبب بهبود نوسانات حرکتی غیرقابل پیش‌بینی از جمله پدیده‌های "no - on" و "delayed - on" در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون می‌گردد.

پتیدین (پیریدین)

پتیدین یک ضددرد مخدر پر مصرف از گروه فنیل پیریدین است که مشکلی مضاعف برای بیماران مبتلا به پارکینسون پدید می‌آورد. تداخل بالقوه آن با سلجنین در قسمت ۲-۵ قبل‌آیین شده است. استقاد دارند که پتیدین باعث پارکینسونیسم برگشت‌پذیر نیز می‌گردد.

ایزوونیازید

ایزوونیازید (داروی ضدسل) سبب کاهش دیسکینزی ناشی از لوودوپا می‌شود اما از سویی باعث افزایش نشانه‌ها و علایم پارکینسون در صورت اضافه شدن به درمان با لوودوپا می‌گردد. برای این موضوع اثر مهاری بر دوپا دکربوکسیلاز پیشنهاد گردیده اما به نظر می‌رسد این امر مستقل از پیریدوکسین باشد.

آموکزایپین (Amoxapine)

داروهای ضدفسردگی معمولاً اثرات قابل توجهی بر عملکرد دوپامینزیک ندارند اما آموکزایپین (یک بنزاکزانپین سه حلقه‌ای) در این میان مستثنی است. کامل‌مشخص شده که آموکزایپین (مشتق داروی ضدسايكوزی به نام لوکزایپین) که‌گاه باعث پارکینسونیسم و سایر عوارض جانبی خارج هرمی می‌شود. همچنین گزارش‌هایی مبنی بر تشید بیماری پارکینسون توسط فلوکرتین (Prozac[®]) وجود دارد، هر چند

عنوان درمان کمکی در بیماری پارکینسون بوده است. نقش محافظت عصبی بالقوه‌ای نیز برای سلجلین پیشنهاد شده که توجه زیادی را به خود معطوف ساخته است. با افزایش مصرف سلجلین در درمان بیماری پارکینسون برخی موارد مهم از عوارض ناخواسته ناشی از تداخل بین سلجلین و سایر داروها نیز شناخته شده است.

انتخابی بودن برای منوآمین اکسیداز نوع β و توجه به مقدار مصرف دارو

نخست باید خاطر نشان ساخت که ضمن مصرف سلجلین با مقادیر مصرف توصیه شده برای بیماری پارکینسون (۱۰ میلی‌گرم در روز یا کمتر) نیاز به محدودیت رژیم غذایی نظیر آنچه با مهار کننده‌های غیرانتخابی منوآمین اکسیداز معمول است، نمی‌باشد. با این مقادیر مصرف، سلجلین یک مهار کننده انتخابی B-MAO بوده و با متاپولیسم تیرامین تداخلی ندارد.

در مقادیر مصرف ۴۰ - ۳۰ میلی‌گرم در روز یا بیشتر، سلجلین اثرانتخابی خود را از دست داده و هر دو نوع A-MAO و B-MAO را مهار می‌کند. این امر احتمال بحران افزایش فشارخون ناشی از رژیم غذایی یا دارو را به وجود می‌آورد چرا که مهار A-MAO در دیواره روده، اجازه جذب بیش از حد تیرامین را می‌دهد، با این حال دلیلی برای مصرف سلجلین با این مقادیر مصرف در درمان پارکینسون وجود ندارد.

پتیدین و سایر آگونیست‌های گیرنده‌های اوپیوئیدی

توانایی پتیدین برای ایجاد «ستندرم تهییج مرکزی» با مصرف هم زمان یک مهار کننده غیرانتخابی منوآمین اکسیداز به خوبی مشخص

صرف می‌شود. اگر چه آگونیست‌های دوپامین نیز تقریباً قادر تداخلهای مستقیم با سایر داروها می‌باشند، با این حال یکی از تداخلهای دارویی مهم در اینجا شرح داده می‌شود.

ضدباکتری‌های ماکرولیدی

تداخل بالقوه بین ماکرولیدها و ترکیبات ارگوت به اثبات رسیده است و موقع ارگوتیسم به عنوان نتیجه این تداخل به وضوح شرح داده شده است. بنابراین تعجب آور نیست که ضمن مصرف توأم برومکریپتین و اریتروماپسین افزایشی در اثر دوپامینزیک مشاهده گردد. در داوطلبان سالم تجویز هم زمان این دو دارو متنه‌ی به افزایش قابل ملاحظه حداقل غلظت پلاسمایی برومکریپتین تا ۲۸۶ درصد شد که این امر سبب گردید تا صاحب‌نظران مطرح نمایند که باید از مصرف اریتروماپسین در افراد دریافت کننده برومکریپتین اجتناب گردد یا در صورت لزوم تجویز هم زمان، مقدار مصرف برومکریپتین ۷۵ تا ۶۷ درصد کاهش یابد. مکانیسم واقعی تداخل این دو ترکیب چندان معلوم نیست اما اثرات القایی اریتروماپسین بر جذب، متاپولیسم و دفع برومکریپتین مطرح شده است. تداخل مشابهی بین اریتروماپسین و پرگولايد و لیزوراید نیز قابل انتظار است.

۵- سلجلین (Deprenyl®)

همان گونه که در آغاز این مقاله ذکر شد توانایی سلجلین برای مهار انتخابی B-MAO با مقادیر ۱۰ میلی‌گرم در روز یا کمتر اساس معرفی این دارو به منظور مصرف به

سایر ضددردهای مخدر نظیر کدئین و مرفين تمایل مشابهی برای ایجاد تداخلهایی از این دست را با مهار کننده‌های منوآمین اکسیداز از خود نشان ننمی‌دهند، احتمالاً مصرف توأم این ترکیبات مخدر با سلجلین در موارد لزوم متأثر صورت آسیب دیدگی و جراحی‌های فوری بدون خطر می‌باشد. این امر از آن نظر نیز مهم است که کدئین را گاه در افراد مبتلا به سندروم پاهای بی قرار (Restless Legs)، که در بیماران مبتلا به پارکینسون هم روی می‌دهد، تجویز می‌کنند. اگر در این قبیل بیماران مصرف کدئین ضروری باشد، بیگر نیازی به قطع مصرف سلجلین وجود ندارد. به هر حال بد نیست در بیماران مبتلا به پارکینسون که مصرف کننده سلجلین هستند از مصرف دکسترومتورفان که در بسیاری از فرآوردهای ضدسرفه / ضدسرماخوردگی وجود دارد، اجتناب کرد.

فلوکرتین و سایر ضدافسردگی‌ها

اخیراً معلوم شده که مصرف هم زمان مهار کننده‌های منوآمین اکسیداز و داروهای ضدافسردگی رایج چه از نوع سه حلقه‌ای و چه مهار کننده‌های انتخابی برداشت مجدد سروتونین (SSIRs)، ممکن است باعث ایجاد سندروم سروتونینی در سیستم اعصاب مرکزی شویه سندروم تهییج مرکزی گردد. گزارش‌های بعدی وجود علایمی مشابه از قبیل افزایش فشارخون، تعریق، رعشه و اغتشاش شعور را در بیماران مبتلا به پارکینسون که همزمان فلوکرتین و سلجلین مصرف می‌کرده‌اند را شرح داده است. این نوع از سندروم سروتونینی در مواردی که سلجلین هم زمان با سایر داروهای

شده است. این سندروم با هذیان، حالات هیجانی، هیپرترمی، ضعف تنفسی، سفتی عضلات و تشنج همراه بوده و ممکن است منجر به مرگ گردد.

واکنش مشابه بین دکسترومتورفان و مهار کننده‌های غیرانتخابی منوآمین اکسیداز نیز توصیف شده است. این سندروم را به افزایش فعالیت سروتونرژیک در سطح گیرنده‌های 5HT_{1A} در ساقه مغزی و طناب خامی به دلیل مهار A-MAO مربوط دانسته‌اند.

Zornberg و همکارانش در سال ۱۹۹۱ واکنش مشابهی را در یک بیمار مبتلا به پارکینسون گزارش کردند که تحت درمان با سلجلین، پرگولاید، لوودوپا-کاربی‌دوپا، ایمی‌پرامین و دزیمیپرامین (Desimipramine) بود و برای کنترل درد پس از جراحی پتیدین و هیدروکسی‌زین نیز دریافت می‌کرد. در این بیمار بی‌قراری و نگرانی ایجاد شده و به هذیان، سفتی عضلات، تعریق و هیپرترمی انجامید. این عوارض با قطع مصرف پتیدین و سلجلین از میان رفتند. از این رو صاحب‌نظران چنین پیشنهاد کردند که این واکنش بیشتر پدیده‌ای دوپامینرژیک است تا سروتونرژیک، اما به هر تقدیر نتیجه‌ای قطعی عاید نشد.

در پی آن توصیه گردید که سلجلین و پتیدین هم زمان مصرف نشوند. قطع مصرف سلجلین در صورتی که احتمال تجویز پتیدین پس از جراحی وجود دارد، دو هفته قبل از اعمال جراحی در بیماران مبتلا به پارکینسون امری معمول است.

بعد از منتقلی شدن نیاز به کنترل درد، مصرف سلجلین دوباره ادامه می‌یابد. از آنجاکه

سایر پزشکان معالج است که در انتخاب داروی مناسب برای بیماران مبتلا به پارکینسون دقت خاصی داشته باشند. داروهای مختلف، از داروهای قلبی گرفته تا فراورده‌های کوارشی و از داروهای اعصاب تا ضدبacterیها و ضددردها، چه مثبت و چه منفی، سبب تغییر اثربخشی داروهای ضدپارکینسون می‌شوند. در جهان پژوهشی امروز که درمان بیمار توسط چند پزشک برای مداوای چند بیماری هم زمان یک قاعده است، نه یک استثناء، و با ورود داروهای جدیدتر این امر حیاتی می‌باشد که متخصص اعصاب و سایر پزشکان جهت پایین بردن احتمال بروز تداخلهای دارویی، تمامی داروهای مورد مصرف بیمار مبتلا به پارکینسون را بشناسند.

درمان بیماری پارکینسون وظیفه‌ای است بر عهده پزشک و مستحق اجری بی‌حد و بهبود قابل توجه و هدفمندانه کیفیت زندگی بیمار و خانواده‌ی ارضای عمیق را برای پزشک به همراه دارد. توجه به جزئیات از جمله آگاهی از احتمال بروز تداخلهای دارویی یکی از اجزای لازم برای به تحقق پیوستن این اهداف است.

زیرنویس:

1. Angiotensin converting enzyme
2. Oxprenolol
3. Collaborative low - dose aspirin study in pregnancy

منبع:

Pfeiffer RF. Antiparkinsonian agents: Drug interaction of clinical significance. Drug safety. 1996; 14(5): 343 - 354.



SSIR نظیر سرتالین (Sertraline) همچنین با سه حلقه‌ای‌های مختلف به ویژه آمی‌تریپتیلین تجویز شده، نیز گزارش گردیده است.

بر عکس Waters در یک مطالعه گذشته نگر احتمال تداخل بین سلجلین و فلوکرتین را در ۲۲ بیمار بستری در درمانگاه اختلالات حرکتی که از هر دو دارو به طور هم زمان استفاده می‌کردند، مورد مطالعه قرار دارد. در مطالعه فوق موردی از سیندرم سروتوئینی مشاهده نشد و پیشنهاد شده که ترکیب سلجلین و فلوکرتین را می‌توان با رعایت احتیاطهای لازم تجویز نمود. سایر محققین پیشنهاد می‌کنند که ضدافسردگی‌هایی که کمتر بر برداشت مجدد سروتوئین مؤثرند از قبیل نورتریپتیلین و دزیمیرامین، را به عنوان جایگزین در درمان بیماران مبتلا به پارکینسون که سلجلین دریافت می‌کنند و مبتلا به افسردگی هستند، تجویز کرد.

۶- نتیجه‌گیری

درمان داروشناسی بیماری پارکینسون امری پیچیده و دقیق است چرا که اغلب لازم است از چند داروی قوی به طور هم زمان بهره جست. موضوع مهمتر این است که بیماران مبتلا به پارکینسون عموماً مسن هستند و ممکن است از داروهای دیگری هم برای درمان سایر بیماریهای خود استفاده نمایند. این قبیل بیماران حساسیت پیشتری نسبت به سمیت احتمالی هر یک از داروهای تجویز شده دارند. از این رو زمینه ایجاد تداخلهای دارویی بالینی مهم، چه آشکار چه پنهان، در این بیماری وجود دارد.

این موضوع به تفع مخصوص اعصاب یا