

COMT

و مهار کننده‌های آن

ترجمه: دکتر نوید بوذری

واحد علمی شرکت پخش هجرت

بعضی از بافت‌ها عمل می‌کند و بدین ترتیب این بافت‌ها را در برابر اثرات کشنده گزنوبیوتیک‌ها (Xenobiotics) محافظت می‌کند. همچنین COMT با تنظیم فعالیت دوپامینرژیک اثرات منحصر به فردی در کلیه و روده‌ها دارد و همچنین اثرات مشابهی را برای این آنزیم در مغز متصور شده‌اند. فعالیت COMT ممکن است میزان دوپامین و نور اپی‌نفرین فعال را در قسمت‌های مختلف مغز تنظیم کند و در نتیجه امکان دارد بر خلق و خو (mood) و سایر فعالیت‌های مغز تأثیر

در اواخر دهه پنجاه میلادی آنزیمی که سبب متیلاسیون کاتکول آمین‌ها می‌شد کشف گردید. این آنزیم کاتکول-اُ متیل ترانسفراز (COMT) نامیده شد. فعالیت اصلی COMT کاهش کاتکول‌های سمی و فعال از نظر بیولوژیکی و نیز سایر متابولیت‌های هیدروکسیله شده می‌باشد. در سه ماهه اول حاملگی COMT در جفت یافت می‌شود و سبب محافظت از جنین در حال رشد در برابر ترکیبات هیدروکسیله می‌گردد. همچنین COMT به عنوان یک سد آنزیمی بین خون و

داشته باشد.

پس از مدتی بدنبال تحقیقات بر روی این آنزیم، نسل اول داروهای مهارکننده COMT معرفی شدند. در اواخر دهه هشتاد به دنبال تولید نسل دوم مهارکننده‌های COMT که قوی‌تر و اختصاصی‌تر بودند مجدداً توجه دانشمندان به این آنزیم و مهارکننده‌های آن جلب شد.

مهارکننده‌های نسل اول

بسیاری از این مهارکننده‌ها مانند گالیت (gallate) و تروپولون (tropolone) در آزمایشگاه مؤثر بودند ولی در محیط بدن (in vivo) اثرات خفیف و کوتاهی داشتند.

مهارکننده‌های نسل دوم

داروهای این نسل مهارکننده‌های قوی و بسیار اختصاصی COMT می‌باشند که ساختمان کلیدی آن‌ها نیتروکاتکول می‌باشد. انتاکاپون (entacapone)، نیته‌کاپون (nitecapone) و تولکاپون (tolcapone) نمونه‌هایی از این گروه می‌باشند. نسل جدید مهارکننده‌های COMT را می‌توان به سه دسته تقسیم نمود:

- ۱- ترکیباتی که بیش‌تر در محیط فعالیت دارند
- ۲- ترکیبات وسیع‌الطیف که هم در محیط و هم در مغز فعالیت دارند
- ۳- ترکیبات آتیپیک که به‌طور ترجیحی در مغز فعالیت دارند. انتاکاپون و نیته‌کاپون بیش‌تر فعالیت محیطی دارند و تولکاپون فعالیت مغزی دارد.

بارزترین مورد مصرف مهارکننده‌های COMT در بیماری پارکینسون است. داروی ال - دوپا یک کاتکول است که متیله می‌شود. در صورت مهار آنزیم COMT در کبد، کلیه و مخاط روده می‌توان از متیله شدن آن کاست و در نتیجه

نفوذ ال - دوپا به مغز افزایش یافته و فراهمی زیستی آن افزایش می‌یابد. از میان داروهای مهارکننده COMT تنها در مورد دو داروی انتاکاپون و تولکاپون مطالعات بالینی انجام شده است و هر دوی این داروها مؤثر بوده‌اند. توجه به این نکته ضروری است که فروش داروی تولکاپون در اتحادیه اروپا و کانادا در اواخر سال ۱۹۹۸ به علت عوارض شدید و خطرناک دارو متوقف شد.

در اوایل سال ۱۹۹۹ انتاکاپون در سراسر اروپا وارد بازار دارویی شد. این دارو به همراه لوودوپا یا کاربی‌دوپا جهت بیماران پارکینسونی که علائم حرکتی آن‌ها نوسان زیادی دارد استفاده می‌شود. نتایج مصرف انتاکاپون و تولکاپون به همراه لوودوپا بسیار رضایت بخش بوده است. هر دوی این داروها سبب بهبود علائم حرکتی بدنبال مصرف لوودوپا شده‌اند. مهارکننده‌های COMT از همان روز اول شروع مصرف، اثرات درمانی خود را نشان می‌دهند. از طرف دیگر با مصرف این داروها می‌توان از مقدار مصرف لوودوپا به مقدار ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز کاست. بدنبال قطع مصرف انتاکاپون و یا تولکاپون بدتر شدن علائم بیماری پارکینسون مشاهده می‌شود لذا در صورت تصمیم به قطع این داروها باید دوز لوودوپا را افزایش داد. همچنین انتاکاپون می‌تواند سبب افزایش قدرت لوودوپا شود.

به‌طور کلی داروهای مهارکننده COMT به‌خوبی تحمل می‌شوند. به عنوان مثال در مطالعات انجام شده، تعداد موارد قطع قبل از موعد دارو در بیماران، تفاوتی با این مقدار در مورد دارونما نداشته است. از طرف دیگر به‌نظر

می‌رسد که بروز عوارض جانبی داروی تولکاپون بیش از انتاکاپون باشد. مهمترین عوارض جانبی این دو دارو اختلالات دوپامینرژیک آن‌ها می‌باشد که سبب تشدید دیس‌کینزی ناشی از مصرف لوودوپا می‌شوند. در بسیاری از موارد این اتفاق در هفته اول درمان با مهارکننده‌های COMT روی می‌دهد. می‌توان با تنظیم مقدار لوودوپا از شدت دیس‌کینزی کاست. به علاوه این عارضه جانبی بندرت سبب قطع درمان می‌شود. تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، افت فشار خون وضعیتی، اختلالات خواب و توهم اثرات دیگر دوپامینرژیک لوودوپا هستند که با مصرف مهارکننده‌های COMT ممکن است تشدید شوند. شایع‌ترین عارضه جانبی غیر دوپامینرژیک، اسهال است که در مصرف‌کنندگان تولکاپون بیش‌تر دیده می‌شود و معمولاً در ۶ تا ۱۶ هفته اول درمان اتفاق می‌افتد. اسهال بدنبال مصرف تولکاپون ممکن است شدید باشد ولی در مصرف‌کنندگان انتاکاپون معمولاً خفیف تا متوسط است. اسهال شایع‌ترین علت قطع درمان از طرف بیماران است (۵ درصد مصرف‌کنندگان تولکاپون و ۲/۵ درصد مصرف‌کنندگان انتاکاپون). باید به بیماران هشدار داد که ممکن است رنگ ادرار آن‌ها زرد تیره یا نارنجی شود و این مسأله هیچ خطری برای بیماران ندارد. کاهش خفیف هموگلوبین و تعداد گلبول‌های قرمز بدنبال مصرف انتاکاپون گزارش شده است و این مسأله تنها در ۱/۵ درصد این افراد از نظر بالینی حائز اهمیت بوده است. افزایش آنزیم‌های کبدی در ۱ تا ۳ درصد مصرف‌کنندگان تولکاپون مشاهده شده است حال آن‌که این مسأله در

مصرف‌کنندگان انتاکاپون بندرت رخ می‌دهد. به تازگی سه مورد هیپاتیت شدید و کشنده بدنبال مصرف تولکاپون مشاهده شده است. به علت عوارض فوق‌الذکر در کشور کانادا و نیز در اتحادیه اروپا مصرف داروی تولکاپون متوقف شده است. در ایالات متحده مصرف تولکاپون محدود به بیمارانی شده است که علائم بیماری آن‌ها نوسان دارد و کاندید سایر روش‌های درمانی نمی‌باشند. در این بیماران، تست‌های کبدی پیش از شروع درمان و نیز هر ۲ هفته یک بار در طول مدت درمان باید انجام شوند. بررسی تست‌های کبدی در مصرف‌کنندگان انتاکاپون ضروری نمی‌باشد. از سال ۱۹۹۹ تاکنون هیچ محدودیت مصرفی برای انتاکاپون ارائه نشده است.

از آن‌جا که ایمن بودن انتاکاپون ثابت شده است قدم بعدی تولید قرص‌های ترکیبی که حاوی لوودوپا و انتاکاپون می‌باشند خواهد بود. البته قبل از عرضه این دارو باید مطالعات گسترده‌ای جهت تنظیم مقدار مناسب هر یک از این ترکیبات انجام شود. مصرف این‌گونه ترکیبات برای بیماران راحت‌تر است ولی سبب اشکال در تنظیم دوز این داروها برای بیماران در موارد خاص می‌شود.

منبع

Mannisto P.T., kaakkola S: Catechol - O - methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology and Clinical efficacy of the new Selective COMT Inhibitors. Pharmacological Reviews. 1999; 51: 593 - 628.