

# PD

## مروری بر دارو درمانی بیماری پارکینسون (PD)

دکتر فرشاد روشن ضمیر

### ■ مقدمه

بیماری پارکینسون (PD) یک بیماری عصبی دژنراتیو است که اختلال در حرکات ارادی را موجب می‌شود. مسیرهای اکستراپیرامیدال فعالیت سلول‌های عصبی حرکتی را تحت کنترل دارند. در بیماری پارکینسون اعصاب دوپامینی که از Substantial Nigra (SN) منشأ می‌گیرند به دلایل مختلف تخریب می‌شوند و در نتیجه اثر مهارى دوپامین بر نورون‌های کولینرژیک از دست می‌رود. افزایش تون کولینرژیک و تبعات ناشی از آن توجیه کننده استفاده از داروهای آنتی کولینرژیک برای مبتلایان به PD است. برای بیماری پارکینسون علاجی وجود ندارد و دارودرمانی آن صرفاً با هدف کنترل علائم و کندکردن پیشرفت بیماری است.

### ■ اپیدمیولوژی و اتیولوژی

بین یک تا ۱/۵ درصد افراد بالای ۶۰ سال در معرض ابتلا به پارکینسون قرار دارند. متوسط سن آغاز بیماری ۶۰ سال است، اما در ۵ درصد موارد بروز آن در افراد کمتر از ۴۰ سال نیز گزارش شده است.

هرچند علت PD روشن نیست، اما عوامل ژنتیکی مستعدکننده، عوامل محیطی یا تلفیقی از این دو به نظر می‌رسد توضیح‌دهنده تخریب سلول‌های دوپامینرژیک در SN باشند. در ۱۵ درصد مبتلایان به PD، یکی از بستگان درجه اول شخص به این بیماری مبتلا است.

دژنراسیون نورون‌ها ممکن است ناشی از استرس‌های اکسیداتیو، اختلالات عمل کرد میتوکندری، افزایش غلظت اسیدهای آمینه

تحریکی و سایتوکین‌های التهابی باشد. هرچند اختلالات سیستم ایمنی کمبود عوامل تروفیک آپوپتوز با واسطه نشانه‌ها و عوامل محیطی در بروز آن نیز دخیل هستند.

شرایطی که ممکن است موجب ترغیب استرس‌های اکسیداتیو شود عبارتند از: افزایش متابولیت‌های حاصل از MAO-B یا کاهش کلیرانس گلوکاتیونی رادیکال‌های آزاد باشد که می‌تواند اختلال عملکرد سلول و مرگ آن را موجب شود.

سموم محیطی من جمله MPTP (۱ - متیل - ۴ - فنیل - ۲ - ۵ - ۶ - تتراهیدروپیریدین)، Mn کربن مونوکساید (CO)، متانول، هیدروژن سولفاید و آفت‌کش‌ها قابل ذکر هستند.

داروهایی که موجب انسداد گیرنده‌های دوپامین مرکزی می‌شوند مثل بسیاری از آنتی‌سایکوتیک‌ها؛ (آموکسپین، داروهای ضدتهوع مثل پروکلروپرومازین و متوکلوپرامید موجب بدتر شدن سیمپتومهای پارکینسون می‌گردند.

بررسی‌های اتیولوژیک مبتلایان به PD نشان‌دهنده کاهش سلول‌های پیگمانته در SN است که محل ساخت و ذخیره دوپامین می‌باشد. تشخیص بیماری پارکینسون، هنگامی امکان‌پذیر است که بیمار ۶۰ - ۵۰ درصد نورون‌های دوپامیزیک خود در SN را از دست داده باشد.

### ■ پاتوفیزیولوژی

سیستم اکستراپیرامیدال موجب کنترل حرکت عضلات ارادی از طریق سیستمی از مسیرها و شاخه‌های عصبی می‌شود که قشر حرکتی مغز بازال گانگلیا، تالاموس، ... و نورون‌های نخاعی

را به هم متصل می‌کند. با مرگ نورون‌های دوپامینی پیام‌های متکی بر دوپامین نمی‌توانند با سایر مراکز حرکتی مغز ارتباط پیدا کنند و بیماران دچار گسترش علائم حرکتی می‌شوند. تعدادی از نوروترانسمیترهای فعال در بازال گانگلیا عبارتند از: استیل کولین، هیستامین، گلوتامات، اپی‌نفرین نوراپی‌نفرین، 5HT، گابا، انکفالین آدنوزین.

کاهش بعضی از این ترانسمیترها در سایر نواحی مغز توضیح دهنده پاره‌ای از سیمپتوم‌های غیرحرکتی بیماری پارکینسون است. مثلاً از دست رفتن نورون‌های دوپامینی و نوراپی‌نفرینی در سیستم لیمبیک با دپرسیون و اضطراب همراه است و از دست رفتن نورون‌ها در هیپوکامپ و آمیگدال با آسیب‌های شناختی همراه است.

خصوصیات بیماری پارکینسون عبارتند از: سفتی (ریجیدیتی) عضلانی، رعشه (ترمور)، برادی‌کینزی (کندی حرکات فیزیکی) و در نهایت، امر از دست رفتن حرکات فیزیکی (Akinesia). سیمپتوم‌های اولیه ناشی از کاهش تحریکات کورتکس حرکتی توسط بازال گانگلیا است که در اثر ناکافی بودن یا فقدان دوپامین رخ می‌دهد.

بیشتر انواع پارکینسون، ایدیوپاتیک تلقی می‌شود، چرا که علت مشخصی را نمی‌توان برای آن ذکر کرد. اما در انواع ثانویه پارکینسون، علاوه بر سمیت بسیاری از داروها، ضربه‌های وارده به سر و دیگر اختلالات طبی می‌تواند دخیل باشد.

بیماری پارکینسون نام خود را از پزشک انگلیسی جیمز پارکینسون گرفته است که طی مقاله‌ای در سال ۱۸۱۷ آن را تحت عنوان «Shaking palsy» توضیح داد.



### ■ علایم و نشانه‌ها

PD دارای علایم حرکتی است، علاوه بر آن موجب اختلالات خلقی، رفتاری، تفکر و احساس نیز می‌شود. علایم هر بیمار ممکن است کاملاً غیرمشابه بوده، سیر پیشرفت آن نیز برای هر بیمار متفاوت است. علایم حرکتی را تحت عنوان «TRAP» مشخص می‌کنند که عبارت است از:

■ Tremor: این عارضه در حال استراحت به حداکثر می‌رسد و با حرکات ارادی، تقلیل می‌یابد. ترمور که معمولاً در آغاز یک‌طرفه است شناخته‌شده‌ترین علامت پارکینسون است.

■ Rigidity: سفتی یا افزایش تون عضلانی این علامت همراه با ترمور در حال استراحت موجب Rigidity Cogwheel هنگام حرکت غیرارادی اندام می‌شود.

■ Brady kinesia - Akinesia: فقدان یا کندی حرکت

■ Postural instability: فقدان رفلکس‌های وضعیتی که منجر به به هم خوردن تعادل و سقوط بیمار می‌شود.

### ■ داروهای مورد استفاده برای مبتلایان به پارکینسون

از شش گروه دارویی زیر برای درمان مبتلایان به PD استفاده می‌شود.

- ۱ - داروهای دوپامینرژیک (L-Dopa)
- ۲ - آگونیست‌های دوپامینی
- ۳ - مهارکننده‌های MAO-B
- ۴ - آمانتادین
- ۵ - آنتی‌کولینرژیک‌ها
- ۶ - مهارکننده‌های COMT

### ■ L-DOPA

لوودوپا در سال ۱۹۶۷ توسط FDA برای درمان

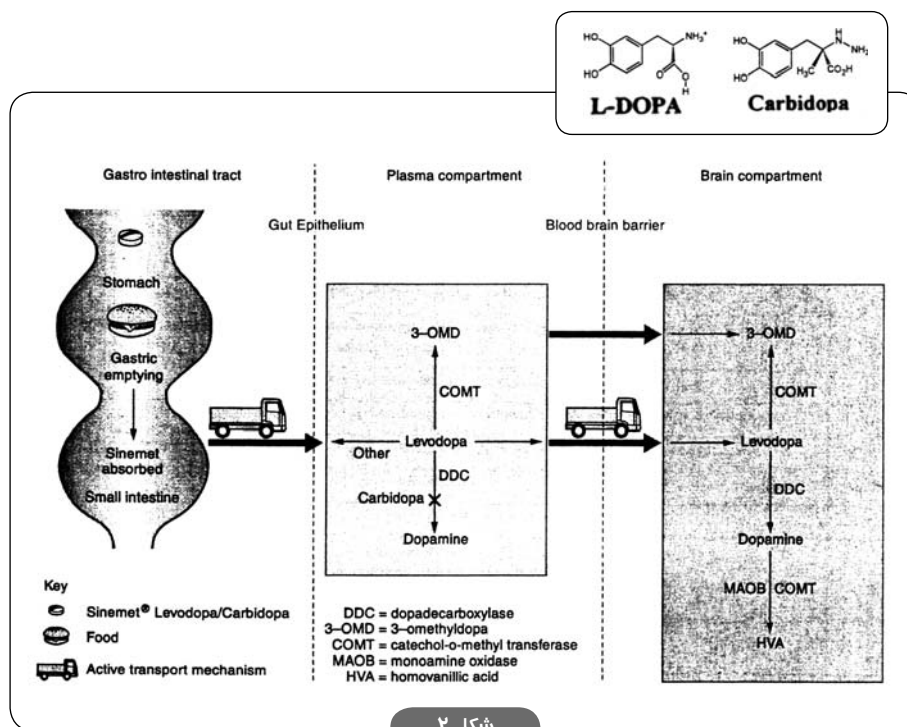
معطوف به تهیه دارویی برای مهار DDC محیطی گردید. کمی بعد کاربی دوپا و پس از مدتی بن‌زرازید به بازار عرضه شدند و همراه با L-Dopa، توامان تجویز گردیدند، تلفیق L-Dopa و یکی از این مهارکننده‌های محیطی DDC از تخریب محیطی L-Dopa جلوگیری نموده، عوارض محیطی آن را به نحو قابل توجهی کاهش داد. در عین حال که این مهارکننده‌های DDC توان عبور از سد خونی مغزی را نداشتند.

█ جذب و متابولیسم لوودوپا

لوودوپا از طریق روده باریک جذب و به وسیله مکانیسم انتقال فعال در پلاسما و مغز توزیع

مبتلایان به پارکینسون تایید شد و صفت داروی معجزه‌گر «Miracle drug» را به خود اختصاص داد.

در همان اوان عرضه دارو به بازار مشخص شد که تا حدود ۹۹ درصد لوودوپا در محیط متابولیزه و به دوپامین تبدیل می‌گردد که فاقد توانایی عبور از سد خونی مغزی است؛ اما ۱ درصد آن پس از عبور از BBB، در مغز تبدیل به دوپامین شده اثرات سودمند خود را ظاهر می‌گرداند. در عین حال متابولیسم گسترده محیطی که تحت تاثیر آنزیم دوپادکربوکسیلاز (DDC) صورت می‌گیرد، موجب عوارض جانبی قابل توجهی می‌گردد، لذا کوشش‌ها



شکل ۲

می‌شود. لوودوپا بوسیله دوپادکربوکسیلاز و MAO و COMT متابولیزه می‌شود. کاربی‌دوپا از BBB عبور نمی‌کند. مقادیر زیاد اسیدهای آمینه موجود در غذا با لوودوپا برای جذب از روده رقابت می‌کند. آن‌ها هم چنین برای انتقال از سد مغزی این رقابت را خواهند داشت.

علایم به خوبی به لوودوپای - C یا لوودوپای B پاسخ داده، ريجيدیتی، برادی کینزی و در صورت مصرف با دوز بالا ترمور تحت کنترل در می‌آید. البته این داروی شگفت‌انگیز برای عدم ثبات وضعیت، مشکلات گفتاری، یبوست، دمانس،... بی‌تاثیر بوده یا بسیار کم‌تاثیر است.

متوسط سودمندی آن برای بیماران حول و حوش پنج سال است که البته در عرض همین مدت نیز بیمار با پدیده on-off مواجه می‌شود که نوسان‌های تاثیرگذاری دارو در فواصل مصرف وعده‌های دارویی است.

از نظر تئوری L-Dopa، نوروتوکسیک بوده و دارای قابلیت تشکیل رادیکال‌ها و سایر متابولیت‌های سمی است که موجب صدمه زدن به نورون‌های دوپامینرژیک شده، پیشرفت سریع‌تر بیماری پارکینسون را موجب می‌شود. برای بیماران جوان‌تر نباید از L-Dopa استفاده کرد.

زیرا این گروه از بیماران بیشتر مستعد بروز عوارض درازمدت L-Dopa می‌باشند. گزینه مناسب برای این گروه بهره‌گیری از آگونیست‌های دوپامین، آمانتادین یا آنتی‌کولینرژیک‌ها است که قادرند ترمور را به نحو مطلوبی کنترل نمایند.

L-Dopa موجب بهبود همه علایم بالینی پارکینسون خصوصاً هایپوکینزی و سفتی عضلات

می‌گردد. با ادامه درمان در طول چند سال از کارایی این دارو کاسته می‌شود که علت آن پیشرفت بیماری است. ۳۰ - ۲۰ درصد بیماران نیز قادر به تحمل L-Dopa نبوده یا به آن پاسخ نمی‌دهند. عمده‌ترین عوارض جانبی L-Dopa عبارتند از:

■ **عوارض گوارشی:** بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ که در ۸۰ درصد بیماران (در صورت عدم تجویز کاربی‌دوپا) رخ می‌دهد. استفراغ حاصل تحریک گیرنده‌های دوپامینی مرکز استفراغ است که به‌علت واقع شدن این مرکز در خارج از BBB می‌توان با استفاده از دومپریدون که یک آنتاگونیست محیطی دوپامین است از بروز تهوع و استفراغ پیش‌گیری کرد.

■ **عوارض قلبی - عروقی:** هیپوتانسیون وضعیتی در ۳۰ - ۲۰ درصد بیماران شایع است که ناشی از اثر اتساع عروق محیطی است. آریتمی قلبی به دلیل افزایش تشکیل کاتکول آمین در محیط نیز امکان بروز دارد.

■ **دیسکینزی:** در ۸۰ درصد بیماران پس از دوره‌های طولانی درمان رخ می‌دهد. و به صورت دیستونی، تیک و ترمور ظاهر می‌شود. دیسکینزی با کاهش دوز L-Dopa برطرف می‌شود.

■ **عوارض سایکولوژیک:** سیمپتوم‌های شبه اسکیزوفرنی توام با توهمات، گیجی، اختلال جهت‌یابی، بی‌خوابی یا کابوس (که در ۲۰ درصد بیماران دیده می‌شود).

■ **پدیده on-off:** حالت‌هایپوکینزی و ريجيدیتی به صورتی ناگهانی و ظرف چند دقیقه تا چند ساعت بدتر می‌شود. این پدیده در بیماران پارکینسونی که

تحت درمان نیستند یا سایر داروهای ضدپارکینسون را دریافت می‌کنند، دیده نمی‌شود.

#### □ تداخل‌های دارویی

کارایی L-Dopa در حضور ویتامین B<sub>6</sub> (که یک کو فاکتور برای دوپادکربوکسیلاز محسوب می‌شود) کاهش می‌یابد. داروهای آنتی‌سایکوتیک نمی‌توانند برای درمان استفراغ ناشی از L-Dopa به کار روند زیرا خود این داروها عامل ایجاد پارکینسونیسم دارویی هستند.

مصرف مهارکننده‌های MAO، ۱۴ روز قبل از تجویز L-Dopa باید متوقف شود. دلیل آن احتمال بروز حمله فشار خون است.

#### ■ آگونیست‌های دوپامین

این داروها مستقیماً روی گیرنده‌های دوپامینی اثر نموده در دو گروه طبقه‌بندی می‌شوند:

##### ۱ - مشتقات ارگو شامل:

- بروموکریپتین
- پرگولاید

##### ■ کابرگولین Cabergolin

##### ۲ - مشتقات غیر ارگولینی شامل:

- آپومرفین
- Pramipexol
- Ropinirole
- Rotigotin

مزایای آگونیست‌های دوپامین شامل: کاهش نوسانات حرکتی به علت طول اثر بیشتر آن است. علاوه بر این اثر نوروپروتکتیو آن‌ها (این داروها به وسیله مسیرهای اکسیداتیو متابولیزه نشده، تولید رادیکال‌های آزاد نمی‌کنند) این داروها را معمولاً

به صورت درمان کمکی به L-Dopa (پس از بروز دشواری‌های حرکتی) می‌افزایند اما به صورت تک‌درمانی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

عوارض جانبی شایع آن‌ها عبارتند از: تهوع (که می‌توان با دومپریدون آن را تسکین داد) و عوارض سایکاتریک از قبیل توهمات. علاوه بر این‌ها خواب‌آلودگی، دوارسر، هیپوتانسیون وضعیتی و کانفیوژن را می‌توان ذکر کرد. بروموکریپتین می‌تواند موجب وازواسپاسم محیطی، خصوصاً در کسانی که سابقه «رینود» دارند، بشود. آپومرفین نیز می‌تواند موجب دپرسیون تنفسی گردد.

#### □ بروموکریپتین

یک الکلویید ارگو، آگونیست قدرتمند گیرنده دوپامینی D<sub>2</sub> و پارشل آگونیست گیرنده D<sub>1</sub>. از این دارو برای درمان هیپر - پرولاکتینمیا استفاده می‌شود.

#### □ پرگولاید

یک الکلویید ارگو، آگونیست گیرنده‌های D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub>. نشان داده شده که بیش از بروموکریپتین کارایی دارد.

#### □ Cabergoline

آگونیست D<sub>2</sub>، در نوع پیشرفته پارکینسون به‌عنوان یک داروی تکمیلی کارایی دارد. اما به صورت تک‌درمانی خیلی موثر نیست.

#### □ آپومرفین

به صورت خوراکی، موجب کاهش پدیده On-off می‌شود، اما به علت عوارض جانبی مصرف آن محدود است (تهوع، هیپوتانسیون وضعیتی و خواب‌آلودگی)، این دارو را می‌توان با تزریقات مکرر زیرجلدی یا از طریق انفوزیون ممتد نیز به کار برد.

دوپامینی  $D_1$  و  $D_2$  و  $D_3$  در ناحیه Caudate Putamen باشد.

Rotigotine نشان داده است که در مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون دارای اثر ضدپارکینسونی و به صورت بالقوه نوروپروتکتیو است. Rotigotine ترانس درمال به خوبی تحمل شده به غیر از آن که در ناحیه محل چسباندن موجب واکنش‌های موضعی از قبیل اریتم، خارش و درماتیت می‌شود. البته نسبت به دارونما ایجاد عوارضی همچون تهوع، استفراغ، خواب‌آلودگی و خستگی می‌کند.

#### ■ مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز B

شامل داروهای Selegiline و Rasagiline این داروها به صورت انتخابی و غیرقابل برگشت موجب مهار MAO-B در درون و بیرون سلول می‌شوند. عمل این آنزیم موجب تجزیه دوپامین به دی‌هیدروکسی فنیل استیک اسید و هیدروژن پراکساید می‌گردد. (که برای نورون‌های دوپامینی اثر اکسید کنندگی دارد).

این داروها ضمناً با مهار باز برداشت دوپامین از فضای سیناپسی اثرات خود را اعمال می‌کنند. افزودن سلژیلین به L-Dopa اجازه می‌دهد تا دوز L-Dopa را ۳۰ - ۱۵ درصد کاهش داد، استفاده از این داروها به صورت تک‌درمانی ممکن است موجب تاخیر در استفاده از L-Dopa تا حدود یک سال شود. در تلفیق با L-Dopa، سلژیلین موجب افزایش عوارض جانبی L-Dopa مثل دیسکینزی هیپوتانسیون وضعیتی و مشکلات سایکاتریک می‌شود.

مصرف سلژیلین با فراورده‌های حاوی تیرامین

پاسخ دارو به سرعت ظاهر می‌شود، اما مصرف آن به دلیل عوارض محدود است.

#### □ Pramipexole

آگونیست گیرنده‌های  $D_2$  و  $D_3$ ، در صورت افزوده شدن به درمان در موارد پیشرفته پارکینسون با نوسانات حرکتی موثر است.

#### □ Ropinirole

آگونیست  $D_2$  و  $D_3$ ، احتمالاً معادل L-Dopa در اوایل درمان پارکینسون سودمند است، به عنوان درمان مکمل با L-Dopa موجب کاهش نوسانات حرکتی می‌گردد. در بعضی مطالعات تک‌درمانی با آن را موثرتر از بروموکرپیتین ارزیابی کرده‌اند.

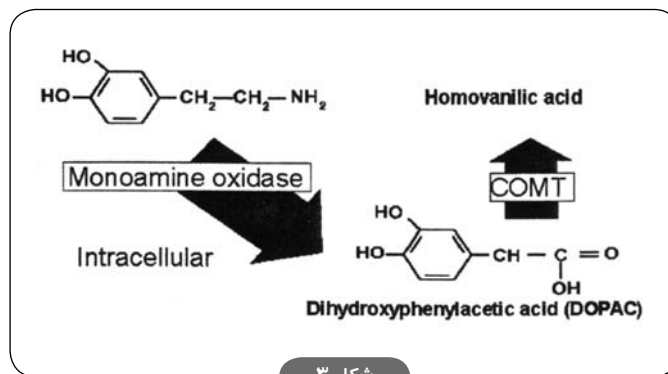
#### □ Rotigotine

شکل دارویی عرضه شده آن به بازار پیچ‌های پوستی است. دارو را به صورت تک‌درمانی در درمان مراحل نخستین پارکینسون یا در اتحادیه اروپا به عنوان داروی تکمیلی برای تمام مراحل درمان بیماری به کار می‌برند.

روتی‌گوتین ترانس درمال موثر بوده به خوبی تحمل می‌شود. هر پیچ را یک‌بار در روز به کار می‌برند که این خود مزیتی محسوب می‌شود و موجب اجتناب از تحریک نوسانی Pulsatile می‌گردد. برتری دارو نسبت به آگونیست‌های خوراکی دوپامین Ropinirole یا Pramipexole به صورتی پیوسته نشان داده نشده است.

این دارو دارای بیشترین افینیتی برای فعالیت در روی گیرنده  $D_3$  دوپامینی است.

آثار سودمند این دارو در درمان PD، تصور می‌شود که از طریق فعال کردن گیرنده‌های



این دارو دارای اثر خفیفی روی ترمور در حال استراحت است. دو سوم بیماران با تک‌درمانی توسط این دارو بهبودی نشان داده‌اند اما سودمندی آن طولانی نبوده است. در صورت مصرف همراه با L-Dopa، دیسکینزی ناشی از داروی اخیر کاهش می‌یابد. با توجه به دفع دارو از طریق کلیه، احتیاط در مصرف آن برای مبتلایان به نارسایی کلیه ضروری است. عوارض جانبی عبارتند از: توهم، بی‌خوابی کابوس، ادم مچ پا.

#### ■ آنتی‌کولینرژیک‌ها

شامل داروهای تری‌هگزفنیدیل، بنزآتروپین اورفنادین، پروسیکلیدین. این داروها با بلوک گیرنده‌های موسکارینی موجب برقراری تعادل بین دو سامانه کولینرژیک و دوپامینرژیک در بازال گانگلیا می‌شوند. به عنوان داروی کمکی در PD به کار می‌روند یا هنگامی که پاسخ به L-Dopa ناکافی باشد. اثر این داروها خفیف بوده و ممکن است سبب

موجب بروز «Cheese reaction» نمی‌گردد. این دارو در مقابل سم عصبی MPTP می‌تواند نقش محافظت از نورون‌های دوپامینی را در میمون‌های تحت تجربه ایفا نماید.

سلزیلین با دوز ۱۰ میلی‌گرم موجب مهار MAO-B مغز تا ۹۰ درصد می‌شود و میزان دوپامین استریاتال را بین ۷۰ - ۴۰ درصد بالا می‌برد. عوارض جانبی آن عبارتند از تهوع، گیجی، توهم هیپوتانسیون وضعیتی، دیسکینزی و بی‌خوابی.

#### ■ Amantadin

یک عامل ضد ویروس، مکانیسم اثر ضد پارکینسونی آن شناخته نشده اما به نظر می‌رسد از طرق زیر آثار خود را اعمال کند.

- افزایش سنتز دوپامین
- مهار بازبرداشت پیش سیناپسی
- داشتن اثر خفیف آنتی‌کولینرژیکی
- داشتن فعالیت انسدادی روی گیرنده گلوتاماتی NMDA



موجب افزایش دسترسی مغز به میزان بیشتری از دوپامین بشود.

این داروها همراه با لوودوپای C یا B به کار می‌روند. آن‌ها موجب به حداقل رساندن فراز و فرود (نوسان‌ها) ناشی از لوودوپا می‌شوند که این کار را با طولانی‌تر کردن نیمه‌عمر و سطح زیر منحنی لوودوپا انجام می‌دهند. مهارکننده‌های COMT می‌توانند برای کاهش دوز روزانه L-Dopa در حالی که مصرف سر وقت آن‌را افزایش می‌دهند، موجب کاهش Wearing-off، و بهبود ADL در بیمارانی با نوسان‌های حرکتی بشوند. بعضی پزشکان معتقدند مهارکننده‌های COMT بایستی هنگامی به درمان اضافه شوند که L-Dopa در دوره اول درمان برای ترغیب تحریک طولانی دوپامین به کار گرفته شود، تا به صورت بالقوه پیامدهای مصرف طولانی مدت را که با مصرف متناوب L-Dopa همراه است به حداقل برساند.

با وجود این، آغاز چند درمانی همزمان (به‌طور همزمان) موجب افزایش خطر عوارض دارویی می‌گردد که عبارتند از: اسهال، تهوع استفراغ، بی‌اشتهایی، دیسکینزی، تغییر رنگ ادرار، خواب‌آلودگی در طول روز، حملات خواب هیپوتانسیون وضعیتی و توهمات. دیسکینزی با کاهش دوز لوودوپا تقلیل پیدا می‌کند.

نیمه عمر L-Dopa ۹۰ - ۶۰ دقیقه است که با مصرف COMT<sub>i</sub> تخریب آن به تاخیر افتاده موجب افزایش فراهمی زیستی آن می‌گردد. حاصل به کارگیری آنها ایجاد غلظت پلاسمایی باثبات است.

Tolcapone دارای اثرات محیطی و مرکزی

بهبود ترمور و خشکی (Stiffness) پیش از آکینزیا بشود. به دلیل اثرات محیطی آن عوارض جانبی زیر احتمال بروز دارند: گلوکوم، خشکی دهان، تاری دید، یبوست، احتباس ادرار، آسیب دیدن تمرکز و گیجی ... تجویز این داروها برای سالمندان باید با احتیاط صورت گیرد.

این داروها تا قبل از کشف L-Dopa گروه اصلی درمان PD را تشکیل می‌دادند. دلیل این امر کاهش علائم پاراسمپاتیکی PD، همانند سیلان بزاق، تعریق و incontinence است.

داروهای جدید آنتی‌کولینرژیک که امروزه به کار می‌روند بیش از داروهای قدیمی مثل آتروپین روی CNS انتخابی عمل می‌کنند. این داروها را برای بیمارانی زیر تجویز می‌کنند:

■ بیمارانی که نمی‌توانند L-Dopa را به علت عوارض آن تحمل کنند.

■ بیمارانی که مجاز به مصرف L-Dopa نیستند. (به علت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک یا مهارکننده‌های MAO)

■ بیمارانی که به درمان با L-Dopa پاسخ نمی‌دهند.

■ پارکینسونیسم ایجاد شده توسط داروهای آنتی‌سایکوتیک

### ■ مهارکننده‌های COMT

دو داروی Tolcapone و Entacapone از طریق مهار آنزیم کاتکول - ا - متیل ترانسفراز سودمندی خود را در درمان پارکینسون اثبات کرده‌اند.

آنزیم COMT در محیط و نیز در CNS، موجب تخریب و تبدیل لوودوپا به ۳ - ا - متیل دوپا (3-OMD) می‌شود. لذا مهار این آنزیم می‌تواند

است، درحالی که Entacapone فقط به صورت محیطی عمل می‌کند.

#### □ عوارض جانبی

##### ■ Tolcapone

عمده‌ترین اثرات جانبی دوپامینرژیک هستند: دیسکینزی در ۶۲-۲۵ درصد، اسهال در ۲۶-۱۳ درصد بیماران، تهوع، گیجی، بی‌خوابی خواب‌آلودگی، کانفیوژن اما عارضه جدی این دارو سمیت کبدی آن است. این عارضه در ۰/۰۱ درصد بیماران مشکلات جدی کبدی را ایجاد کرد که هرچند موردی از مرگ گزارش نشد اما همین امر موجب تعلیق مصرف آن در اروپا گردید.

##### ■ Entacapone

عارضه جدی این دارو دیسکینزی است که در صورت داشتن سابقه دیسکینزی به صورت بدتری بروز می‌کند یا در مواردی که با دوزهای بالای L-Dopa مصرف شود.

اسهال در ۱۰-۶ درصد بیماران ظرف ۱۲-۲ هفته پس از آغاز درمان بروز می‌کند.

تهوع، گیجی، خواب‌آلودگی، درد شکمی، تغییر رنگ ادرار نیز گزارش شده است.

مصرف این دارو با بروز سمیت کبدی همراه نبوده است. بنابراین، پایش عملکرد کبدی ضرورتی ندارد.

#### □ جایگاه تولکاپون

استفاده از Entacapone اگر موفقیت‌آمیز نباشد می‌توان از Tolcapone استفاده کرد. این دارو را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز استفاده می‌کنند.

آنزیم‌های فانکشنال کبدی را باید قبل از درمان

هر دو هفته به مدت یک سال و هر ۴ هفته برای سال‌های بعد اندازه‌گیری کرد. در صورتی که سودمندی قابل ملاحظه‌ای ظرف ۳ هفته حاصل نشد، مصرف آن را باید متوقف نمود. در صورت بالا بودن ترانس آمینازهای کبدی بیش از حد نرمال مصرف دارو را نباید شروع کرد. اگر میزان AST یا ALT از حداکثر محدوده نرمال تجاوز کرد مصرف آن باید متوقف شود.

یک ترکیب تجارتي متشکل از ۳ جزء دارویی یعنی لوودوپا + کاربی‌دوپا + انتاکاپون با نام تجارتي «Stalevo» به بازار عرضه شده است که از آن در مواردی که نیاز به استفاده از یک دارو باشد بهره می‌گیرند.

داروی Stalevo با بهره‌گیری از دو مهار کننده آنزیم دوپادکربوکسیلاز محیطی و نیز COMT بالاترین میزان دستیابی مغز یک بیمار پارکینسونی به دوپامین را موجب می‌شود.

#### منابع

1. Bhatia K. Hospital Medicine 2001; 62(8): 456 - 470
2. Ellis NRL. Ellis Alzheimer's diseases & Parkinson's diseases N Engl J Med 2003; 348 (14): 1356 - 1364
3. Setter SM. Strategies For enhancing adherence in The Management of Parkinson's disease March 1 2008 www.uspharmacist.com/index.asp
4. Splinter MY. Rotigotine Transdermal Dopamine Agonist treatment of PD and restless legs Syndrome The Annals of Pharmacotherapy 2007 Feb Vol 41: 285 - 93

