

## ال-دوپا در درمان پارکینسون

\* دکتر عباس پوستی

مجله علمی نظام پزشکی

سال دوم، شماره ۶، صفحه ۴۳۰-۱۳۵۱

شد که واسطه شیمیایی در هسته های خاکستری دوپامین است و وقتی بطور تجربی به ماده سیاه آسیبی وارد شود میزان دوپامین در هسته های خاکستری پائین می آید و تحریک الکترونیکی موجب آزاد کردن دوپامین در پوتامن و وقفه عمل تعداد زیادی از نورونهای هسته دمدار میگردد. بعلاوه قسمت اعظم متابولیت دوپامین واکسید هومووانیلیک توسط پروفوژیون سیستم بطئی در هسته دمدار در اثر تحریک ماده سیاه بدست می آید (۱۶).

استیل کولین: داروهای متوقف کننده عمل محیطی استیل کولین بطور کلاسیک در درمان پارکینسون مصرف می شدند و سر دسته آنها آتروپین بود که اثر چشمگیری در بیماران می داشت. طریقه عمل آنتی کولینرژیک ها در پارکینسون بطور حتم معلوم نیست ولی نشان دادند که این مواد باید در سیستم اعصاب مرکزی وارد شوند تا بثبات خود را ظاهر سازند. پارکینسون توسط بعضی داروهای کولینرژیک از نوع آنتی کولین استرازها مثل فیزوستیگمین تشدید می شود در حالیکه برخی از آنها مثل ادروفونیوم که قادر به ورود در سیستم اعصاب مرکزی نیستند بی اثرند. بنابراین معلوم می شود که استیل کولین یا واسطه عصبی در سیناپسهای اعصاب مرکزی است که بمقدار زیاد در هسته های خاکستری قاعده مغز وجود دارد.

دخلات دوپامین و استیل کولین در عمل یکدیگر: عمل مخالف اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک در دستگاه اعصاب خود کار بخوبی شناخته شده است و در هسته های خاکستری مغز چنین شباختی در مواد میانجی عصبی بین دوپامین (بجای نور آدرنالین) و استیل کولین ممکن است اتفاق افتد و نشان داده اند که در قسمتی از مغز

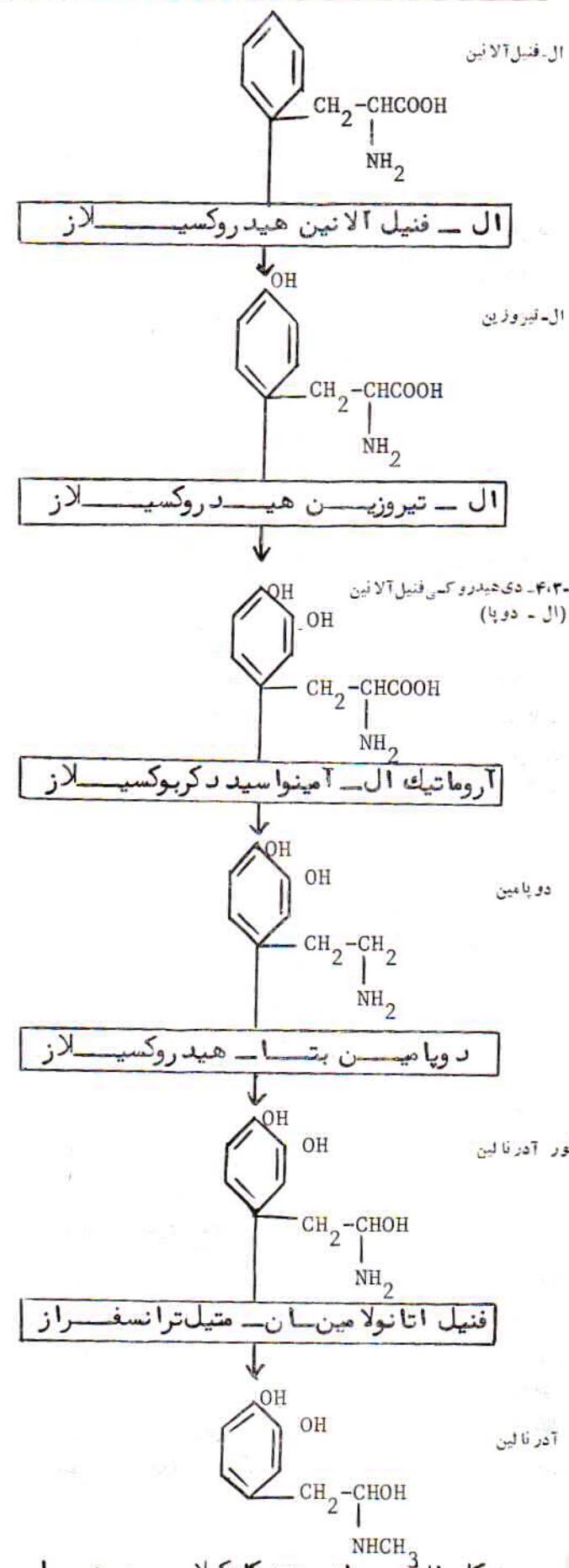
مقدمه: تجربیات بالینی نشنیدن میدهد که ال-۳-۴-دی هیدرو کسی فنیل آلانین (ال-دوپا = لوودپا) میتواند جانشین اشکال دیگر درمان های طبی و جراحی بیماران ببتلا به پارکینسون گردد. و این بعلت تحقیقات پردازنه و وسیعی است که جدیداً در زمینه نوروفار ماکولوژی بعمل آمده است و در این مقاله سعی شده است که این موضوع در چند مرحله مورد بررسی قرار گیرد.

۱- دور نمای فارماکولوژیک: دوپامین - پانزده سال قبل سندرم عصبی شبیه پارکینسون نیسم در بیمارانی که بازدید پن درمان می شدند گزارش شد (۲) نقصان فعالیت حرکتی و ترسکین عصبی رزپین به تخلیه مونوآمین ها در مغز نسبت داده شد ولی تجویز مونوآمین ها روی عمل مرکزی رزپین بی اثر بودند زیرا باسانی نمیتوانستند از سدھونی مغز عبور کنند ولی آمینو اسید های پیشکام آن بدون اشکال وارد مغز می شوند و نشان دادند که ال-دوپا پس از دکر-بوکسیلاسیون به دوپامین و سپس در اثر هیدرو کسیلاسیون به نور آدرنالین تبدیل می شود (شکل (الف)) و موجب معکوس کردن بسیاری از اثرات رزپین میگردد (۴). عمل مشخص ال-دوپا در شروع کارم بوط به افزایش نور آدرنالین مغز است ولی از طرفی پنداشتنند که دوپامین ممکن است قادر بیک عمل مستقیم فارماکولوژیک در ساخته شدن نور آدرنالین نیز باشد زیرا در بعضی از قسمت های مغز مثل هسته های خاکستری میزان دوپامین زیاد است ولی بمناطقی از مغز که حاوی مقدار زیادی نور آدرنالین است تطبیق نمیکند. با روش هیستوشیمی فلورسان نشان دادند که تعداد زیادی از انتهای رشته های عصبی در هسته های خاکستری دارای گرانولهای حاوی دوپامین با غلظت زیاد هستند و با میکروسکوپ الکترونیک نیز تأیید

\* بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

بیماران پارکینسونی که پس از مرگ مورد آزمایش قرار گرفته است تخلیه دوپامین بمقدار فراوان صورت گرفته است . پارکینسونیسم میتواند نتیجه اختلال بین عمل تحریکی استیل کولین و عمل مهاری دوپامینرژیک درجهت تفوق عمل کولینرژیک باشد و چنین ضایعاتی میتواند از منشاء سمی، عفونی و یادگیری ایجاد شود آینده که مذکور بخرا بی دستگاه دوپامینرژیک شوند. فکر این آتناگوئیستی بین دوپامین و استیل کولین از مدتها پیش بوجود آمده (۱۷) و تعادل بین این دو دستگاه تحریکی و مهاری میتواند بوسیله دو سیستم کولینرژیک و دوپامینرژیک بسوی نورونهای هسته‌های مخطط انعکاس یابد و گزارش‌های زیادی اختلال تعادل بین این دو دستگاه را در یک زمینه وسیع تائید میکند زیرا پارکینسونیسم توسط داروهای کولینرژیک تشديد و بادارهای آنتی کولینرژیک تخفیف پیدا میکند و همچنین در بیماران مبتلا به پارکینسون ایدیوپاتیک یا پس از آنسفالیت مقدار دوپامین هسته‌های خاکستری مغز کاهش می‌باید (۱۰) و غلظات اسید همو و اندیلیک مایع مغزی نخاعی پاکینه می‌باید (۱۱) و سایر مواد آینهای مغز نیز ممکن است اختلال پیدا کنند . این تغییرات اختصاصی نیستند و شرح حالهای محدودی نشان میدهد که در پارکینسون نیست بعلت سمومیت بامگنر نیز، دوپامین هسته مخطط کم میشود، و بطود تجریبی نیز ثابت شده است که ، منگنر دوپامین مغز را کم میکند (۱۴) . تجویز فنوکیازین‌ها بطرور شایع موجب پارکینسونیسم میشوند که احتمالاً بعلت انسداد گیرنده‌های دوپامینرژیک یا دخالت مستقیم در متابولیسم دوپامین است (۱۰) . بهر حال ظاهرات کلینیکی تمام اشکال پارکینسون میتواند توسط تجویز ال-دوپا تخفیف یابد و مثل اینست که متابولیت فعال درمانی آن دوپامین است . زیرا اولاً پارکینسون بادارهای وقفه دهنده مواد آینه اکسیدازها بهبود نشان می‌دهد و این عبارت ماده فعال، یک آمین است زیرا تنها مواد آمینه‌ای که بعداز تجویز ال-دوپا در مغز افزایش می‌بندند دوپامین و نورآدرنالین است . ثانیاً افزایش میزان نورآدرنالین مغز نمیتواند در درمان پارکینسون مؤثر باشد زیرا تجویز دی‌یدروکسیفنبل سرین که بدون میانجیگری دوپامین به نورآدرنالین تبدیل می‌شود، در این بیماری بی‌اثر است . پس بدین ترتیب روشن می‌شود که دوپامین بیشترین شباهت را به متابولیت فعال ال-دوپا جهت یک اثر درمانی قوی ضد پارکینسون دارد .

جذب : ال-دوپا بزودی از لوله گوارش جذب و ۲-۳ ساعت بعداز خضم غلظت پلاسمائی آن بحداکثر می‌رسد که این غلظت بامقدار درمانی ۳-۴ میکروگرم در لیتر است و ۷۸٪ آن از ادرار دفع میشود .



ایجاد آن دخیل میدانند . یکی تغییرات مونوآمین های مغز همچنانکه با آلفامتیل دوبا نیز اتفاق میافتد . دوم امکان انسداد گیرندهای آلفای آدرنرژیک توسط ال-دوپا یا متابولیت های آن . سوم دوپامین ممکن است مثل یک واسطه کاذب عمل کند . از طرفی آزاد شدن موقتی نورآدرنالین را مسئول افزایش فشارخون اتفاقی همراه با ساطپش قلب ، عرق ، انبساط مردمک و اضطراب میدانند که پس از ۱-۲ ساعت از هضم ال-دوپا اتفاق میافتد .

۲- اثرات روانی : که در ۲۰٪ بیماران بصورت ترس ، توهمنات ، اضطراب و پارانویا (۱۳) وبالآخره تغییر رفتار خود نمائی میکند . بعلاوه تشدید فعالیتهای جنسی را نیز گزارش کرده اند و عده ای هم تجویز ال-دوپا را در درمان افسردگی مؤثر میدانند .

۳- آریتمی قلبی : که بیشتر بصورت تاکیکاردی ، طبش قلب ، اکستراسیستولهای بطنی و گاهی فیبریلاسیون دهلیزی است و در بیماران مسن بیشتر اتفاق میافتد و آنرا مربوط به آزاد شدن نورآدرنالین توسط دوپامین میدانند .

۴- دیس کینزی : یکی از عوارض شایع دارواست که بصورت افزایش حرکات غیر ارادی شبیه حرکات کرمای شکل در ۳۰-۴۰٪ بیماران دیده میشود و این حرکات در صورت ، زبان ، لب ، گردن ، عضلات جونده و دهان ظاهر میشود و با کاهش مقدار دارو تخفیف میباشد و جالب آنکه در افراد غیر پارکینسونی چنین عوارضی را ایجاد نمیکند بنابراین معلوم میشود در پارکینسون نیسم موادر غیر طبیعی مغزی وجود دارد .

۵- عوارض معدی روده ای : بصورت بی اشتهائی ، تهوع ، استفراغ و گاهی بیوست دیده میشود . و با خودن غذا همراه دارویا ، عادت به آن تخفیف میباشد ولی تهوع و استفراغ راحتی با تزریق وریدی نیز ذکر کرده اند که شاید اثرش مرگزی باشد .

۶- عوارض دیگر : مثل بزرگ شدن شکاف پلکی چشم ، سردرد ، عرق زیاد ، گلوکوم و میدریاز که آنها را با اختلال دستگاه اعصاب خودکار نسبت میدهند و از نظر آزمایشگاهی لوکوبنی و متبت شدن تست کومبس را با ایندارو گزارش کرده اند .

داروهای دیگری که عمل دوپا مینرژیک را تغییر میدهند :

۱- مهار کننده های دکر بو کسیلاز محیطی : میدانیم که ال-دوپا بزودی توسط آنزیم بنام دکادر کر بو کسیلاز به دوپامین تبدیل میشود (شکل الف) و داروهایی از قبیل آلفامتیل دوپا هیدرایزن و سریل تری هیدرو کسی بنزیل هیدرایزن که باعث انسداد این آنزیم در محیط میشوند و از سد خونی مغز هم عبور نمیکنند ، قادرند از انهدام محیطی ال-دوپا جلوگیری کرده و در نتیجه ورود آنرا به مغز

انتشار از راه تزریق وریدی غلظت نخاعی آن ۲-۳ ساعت بعد از تزریق بحدا کثر میرسد . و رابطه ضعیفی بین مقدار درمانی و میزان اسیده همراه و اینلیک مایع نخاعی وجود دارد (۱۸) و بطور تجربی دیده شده است که ۴۵ دقیقه بعد از تزریق در لوزال الدعه ، کبد ، روده ، غدد بزاقی ، غدد فوق کلیوی و کلیمه ها و پوست بمقادار زیاد جذب میشود . متابولیسم ال-دوپا بسرعت متابولیزه میشود . قسمت اعظم متابولیت های ابتدائی شامل دکر بو کسیلازیون ، متیلاسیون و ترانس آمیناسیون است . عوامل پلاسمائی بعد از ۲-۱ ساعت از هضم ال-دوپای نشان دار حاوی ۰.۹٪ اسیدهای کر بو کسیلیک (بیشتر هومو و اینلیک و دی هیدرو کسی فنیل استیک ) ، ۵٪ کاتکولامین ، ۳٪ ال-دوپا و ۲٪ متوكسی دوپا است . بعلاوه ال-دوپا به ملانین نیز تبدیل میشود . نمونه متابولیتها نشان میدهد که راه اصلی آن تجزیه به دوپامین است و مقدار خیلی جزئی آن به نورآدرنالین تبدیل میشود (۳) .

تروش : ۲- از مشتقهای رادیواکتیوی ال-دوپا را از راه خوراکی بعد از ۸ ساعت در ادرار میتوان یافت و ۴-۸ ساعت بعد این مقدار ب ۷۸٪ میرسد و خیلی کم (حدوداً ۱٪) هم از راه مدفع دفع میشود . درمان : با مقادیر کم : دوپامین یک واسط سیناپسی هسته های مخلوط است که در پارکینسون مقدارش خیلی کم میشود . بنابراین پیشنهاد میشود که برای بهبود این بیماران باید غلظت آن بعد کافی برسد و چون خود دوپامین نمیتواند از سدخونی مغز عبور کند بنابراین پیشگام آن یعنی ال-دوپا را بجای آن مصرف نمیکنند . مقدار استعمال آن ۵۰-۱۵۰ میلی گرم از راه تزریق وریدی است که موجب بهبود علائم پارکینسون بخصوص حرکات غیر طبیعی عضلات میشود (۹) .

بامقادیر زیاد : Cotzias و همکارانش (۹) مقادیر زیاد ال-دوپا یعنی متج اوز از ۱۶ گرم در روز را از راه خوراکی بمدت یکسال جهت بیماران تجویز کر دند و نتایج امیدوار کننده ای بدست آورده اند بطوریکه در ۱۶ بیمار ۸ نفر بهبود واضح و ۲ نفر بهبود نسبی داشتند ولی در دونفر هم نقصان گلوبولهای سفید دیده شد و در تحقیقات بعدی روزانه مقدار ۸ گرم از ال-دوپا را از راه خوراکی تجویز کرند و همان نتایج درمانی را منتهی بدون عارضه لوکوبنی مشاهده کردند (۶) .

عوارض : شاید بیشتر عوارض این دارو مربوط به افزایش مقدار است که با کم و زیاد کردن آن میتوان کنترل کرد و آن عبارتند از : ۱- تغییرات فشارخون که بیشتر بصورت نقصان فشارخون وضعیتی است که حتی در دو بیمار به مرگ منجر شده است و سعی اعمال رادر

که این داروها موجب مهار جذب دوبامین بداخل سیناپتوزوم هسته‌های خاکستری باوده تجربی می‌شوند و شاید باعث می‌شود که درین دوبامین بمقدار زیادتری در ناحیه سیناپس باقی بماند یا احتمال دارد که داروهای آنتی کولینرژیک بمقدار درمانی در پارکینسون یک عمل دوبامینرژیک داشته باشند.

۶- آمفاتامین - مطالمات محدودی نشان میدهد که آمفاتامین نیز در بهبود پارکینسون مؤثر است و جالب آنکه این دارو در جذب فعال دوبامین نیز دخالت می‌کند. تقویت عمل دوبامینرژیک توسط آمفاتامین شبیه بعضی اثرات سمی است که بالا-دوپا دیده می‌شود.

۷- پیریدوکسین - اثرات درمانی و عوارض ال-دوپا هردو توسط تجویز پیریدوکسین حتی با مقادیر خیلی کم مهار می‌شود و این مسأله از نظر عملی مهم است زیرا باید بکلیه بیماران پارکینسونی یادآوری گردد که از مصرف فرآورده‌های ویتامین B6 اجتناب کنند تا شکالی در درمان آنها بیش نیاید. علت این امر کاملاً معلوم نیست ولی ممکن است نتیجه فعالیت کود کردن بوکسیلان برای تبدیل ال-دوپا به دوبامین بطور وسیع در محیط باشد که سرانجام آمینواسیدی برای عبور از سد مغزی باقی نماند و یا متناوباً پیریدوکسال فسفات بالا-دوپا ترکیب شود.

خلاصه: در این مقاله با تدازه‌نشدن ستگاه دوبامینرژیک و کولینرژیک در ایجاد بیماری پارکینسون بحث شده است و سپس یادآوری گردیده است که ال-دوپا (لوودوپا) به تنهایی میتواند جانشین اشکال دیگر درمانهای طبی و جراحی پارکینسونیم گردد و در آخر پس از بیان متابولیسم و عوارض ال-دوپا از داروهای دیگری مثل مهارکننده‌های دکر بوکسیلان مجیطی، MAOI، آماتاتادین آپوهرفین، تری‌هگزی‌فنیدیل و آمفاتامین که در بهبود پارکینسون کم و بیش مؤثر نزد نام برده شده است.

## REFERENCES:

- 1- Barbeau, A; (1969). Lancet 2:1066
- 2- Bleuler, M; et al. (1955) Ann. N.Y.Acad. Sci 61: 167.
- 3- Calne, D.B; et al. (1969) Brit. J. Pharmacol 37:57.
- 4- Carlsson, A; et al. (1957) Nature 180:1200
- 5- Cotzias, G.C; et al. (1967) New Eng. J. Med 270:374
- 6- Cotzias, G.C; et al. (1969) New Eng. J. Med 280:337
- 7- Cotzias, G.C; et al. (1970) New Eng. J. Med 282:31
- 8- Coyle, J.T; et al. (1969) Science 166:899
- 9- Friedhoff, A.J; et al. (1963) J.A.M.A 184:285.
- 10- Hornykiewicz, O; (1966) Pharmacol. Rev 18:925.
- 11- Johansson, B; et al. (1967) Life Sci 6:1449.
- 12- Klaiber, R; et al. (1971) Europ. J. Clin. Pharmacol 3:172
- 13- Mones, R.J; (1970) N.Y. State. J. Med 70:15.
- 14- Neff, N.H; et al. (1969) Experientia 25:1140.
- 15- Parkes, J.D; et al. (1970) Lancet 1:259.
- 16- Portig, P J; et al (1969) J. Physiol (Lond) 204:687.
- 17- Shute, C.C.D; et al (1966) Nature 212:710.
- 18- Weiner, W; et al (1969) Life Sci 8:971.

افزایش دهنده و اثرات درمانی آنرا تقویت کنند و از طرف دیگر از مقدار تجویز دارو نیز کاسته می‌شود بدون اینکه اثر درمانی آن تغییر پیدا کند. در تحت این شرایط عوارض محیطی دوبامین و نور آدرنالین در طول درمان بالا-دوپا کم شده و آرتیمی قلبی نیز تقلیل می‌باشد. در ۲۰ بیمار پارکینسونی که یک سری آزمونهای روانی قبل و در موقع درمان بالا-دوپا باعکس از داروهای مهار کننده دکادر کردن بوکسیلان بعمل آورده‌ند تیجه گرفته که اجتماعی ال-دوپا با چنین ترکیباتی موجب افزایش بهبود فعالیتهای حرکتی ساده و راههای حرکتی بیماران پارکینسونی می‌شود (۱۲).

۲- مهار کننده‌های مونوآمین اکسیدازها (MAOI) : اثرات

فارماکولوژیک ال-دوپا توسط MAOI تقویت شده و بازده درمانی آن زیاد می‌گردد. ولی خطر بر روی عوارض مثل اختلالات ناگوار قلب و عروق اضافه می‌گردد که بهمین جهت امروزه ترک شده است.

۳- آماتاتادین (Amantadine) : یک ماده ضد ویروسی است که

موجب بهبود پارکینسون می‌شود (۱۵). هنرهی اثرش ازاله-دوپا کمتر است. مکانیسم اثر آن ممکن است بعلت تسهیل عمل دوپا مینرژیک باشد زیرا بطور تحریکی در رفتار حیوانات اثر می‌گذارد

۴- آپوهرفین: گزارش شده است که آپوهرفین که یکی از داروهای قوی استفراغ آور مرکزی است در درمان پارکینسون موجب ایجاد احتلالات تهوعی که میدهد مصرف آن محدود است (۷). ثابت شده است که این دارو موجب تحریک مستقیم گیرنده‌های دوبامینرژیک در مغز می‌شود.

۵- تری‌هگزی‌فنیدیل (آرتان)- Coyle و همکارانش (۸) توجیه

تازه‌ای برای اثر داروهای آنتی کولینرژیک در درمان پارکینسون بیان کرده‌اند بدین طریق که احتمال دارد دوبامین هم مثل نور آدرنالین از شکاف سیناپسی توسط جذب فعال بداخل انتهای عصب برداشته شده و از این راه غیرفعال شود. همچنین نشان داده‌اند