ال-دوپا در درمان پارکینسون

دکترعباس پوستی *

مجله علمی نظام‌پزشکی
سال‌دوم، شماره ۶، صفحه ۴۳۰، ۱۳۵۱

مقدمه : تجربیات بالینی نشدن میدهدکه ال-۳-۴دی‌هیدروکسی فنیل‌آلانین (ال-دوپا = لوودوپا) میتواند جانشین اشکال‌دیگر درمانهای طبی وجراحی بیماران مبتلا به‌پارکینسون گردد. واین بعلت تحقیقات پردامنه و وسیعی است که‌جدیداً در زمینه‌نوروفارماکولوژی بعمل آمده است ودراین مقاله سعی شده است که این موضوع درچند مرحله مورد بررسی قرار گیرد .

۱- دورنمای‌فارماکولوژیك: دوپامین - پانزده سال قبل سندرم عصبی شبیه پارکینسونیسم دربیمارانی‌که بارزرپین درمان‌میشدند گزارش شد (۲) نقصان فعالیت حرکتی و تسکین عصبی رزرپین به‌تخلیه‌مونوآمین‌ها درمغز نسبت داده‌شد ولی تجویزمونوآمین‌ها روی عمل مرکزی رزرپین بی‌اثربودند زیرا بآسانی‌نمیتوانستند ازسدخونی مغز عبورکنند ولی آمینواسیدهای پیشگام آن بدون اشکال وارد مغز میشوند و نشان دادندکه ال-دوپا پس از دکربوکسیلاسیون به‌دوپامین و سپس دراثر هیدروکسیلاسیون به‌نور آدرنالین‌تبدیل میشود (شکل‌الف) وموجب معکوس‌کردن‌بسیاری از اثرات رزرپین میگردد (۴). عمل مشخص ال-دوپا در شروع کارمربوط به‌افزایش نورآدرنالین مغزاست ولی ازطرفی‌پنداشتند که دوپامین ممکن‌است قادر بیك عمل مستقیم فارماکولوژیك در ساخته شدن نوردرنالین نیز باشد زیرا دربعضی از قسمتهای مغز مثل هسته‌های‌خاکستری میزان دوپامین زیاد است ولی‌بامناطقی از مغزکه حاوی مقدار زیادی نورآدرنالین است تطبیق نمیکند. باروش هیستوشیمی فلورسان‌نشان دادندکه تعداد زیادی‌ازانتهای رشته‌های عصبی در هسته‌های خاکستری دارای‌گرانولهای حاوی دوپامین باغلظت‌زیاد هستند وبامیکروسکپ الکترونیك نیزتأیید شدکه واسطه شیمیائی درهسته‌های خاکستری دوپامین‌استووقتی بطور تجربی به‌ماده سیاه آسیبی وارد شود میزان دوپامین در هسته‌های خاکستری پائین میآید و تحریك الکتریکی موجب آزاد کردن دوپامین در پوتامن و وقفه عمل تعداد زیادی از نورونهای هسته دم‌دار میگردد . بعلاوه قسمت اعظم متابولیت دوپامین واسید هوموانیلیك توسط پرفوزیون سیستم بطنی در هسته دمدار دراثر تحریك‌ماده سیاه بدست میآید (۱۶).

استیل‌کولین : داروهای متوقف کننده عمل محیطی استیل کولین بطور کلاسیك در درمان پارکینسون مصرف میشدند وسر دسته آنها آتروپین بودکه اثر چشمگیری در بهبود این بیماران داشت . طریقه عمل آنتی‌کولینرژیك‌ها درپارکینسون بطور حتم معلوم نیست ولی نشان دادندکه این مواد باید در سیستم اعصاب مرکزی‌واردشوندتابتوانندتاثیرات‌خودرا ظاهرسازند. پارکینسون توسط بعضی داروهای‌کولینرژیك از نوع آنتی‌کولین استرازها مثل فیزوستیگمین تشدید میشود درحالیکه برخی از آنها مثل ادروفونیوم که قادر به‌ورود در سیستم اعصاب مرکزی نیستند بی‌اثرند . بنابراین‌معلوم میشودکه استیل‌کولین یك‌واسطه‌عصبی درسیناپسهای اعصاب مرکزی است‌که بمقدار زیاد درهسته‌های خاکستری قاعده مغز وجود دارد .

دخالت دوپامین واستیل‌کولین در عمل یکدیگر : عمل مخالف اعصاب سمپاتیك وپاراسمپاتیك در دستگاه اعصاب خودکاربخوبی شناخته شده است ودرهسته‌های خاکستری مغز چنین شباهتی در مواد میانجی عصبی بین دوپامین (بجای نورآدرنالین) واستیل کولین ممکن است‌اتفاق افتد ونشان داده‌اندکه در قسمتی ازمغز

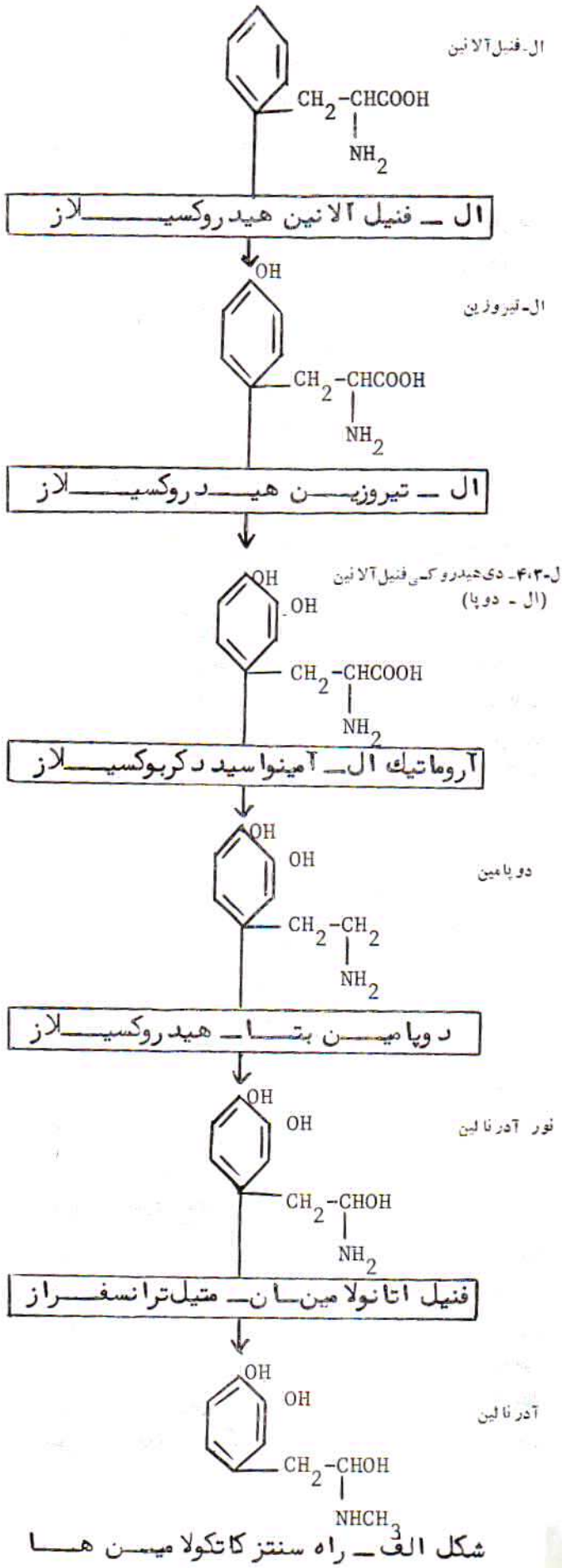
* بخش‌طب‌تجربی وفارماکولوژی دانشکده‌پزشکی دانشگاه‌تهران.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

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 وعمل مهاری دوپامینرژیك درجهت تفوق عمل کولینرژیك باشد وچنین ضایعاتی میتواند ازمنشاء سمی، عفونی ویادژنراتیف بوجود آیندکه منجر بخرابی دستگاه دوپامینرژیك شوند. فکر اثر آنتاگونیستی بین دوپامین واستیل کولین ازمدتها پیش بوجود آمده (۱۷) وتعادل بین این دودستگاه تحریکی ومهاری میتواند بوسیله دو سیستم کولینرژیك ودوپامینرژیك بسوی نورونهای هسته‌های مخطط انعکاس یابد وگزارشهای زیادی اختلال تعادل بین این دو دستگاه را در یك زمینه وسیع تائید میکند زیرا پارکینسونیسم توسط داروهای کولینرژیك تشدید وباداروهای آنتی کولینرژیك تخفیف پیدا میکند وهمچنین در بیماران مبتلا بهپارکینسون ایدیوپاتیك یاپس از آنسفالیت مقدار دوپامین هسته‌های خاکستری مغز کاهش مییابد (۱۰) وغلظت اسید هومو وانیلیك مایع مغزی نخاعی بالا میآید (۱۱) وسایر مونوآمین‌های مغز نیز ممکن است اختلال پیدا کنند . این تغییرات اختصاصی نیستند و شرح حالهای متعددی نشان میدهدکه در پارکینسونیسم بعلت مسمومیت بامنگنز نیز، دوپامین هسته مخطط کم میشود، وبطور تجربی نیز ثابت شده است که ، منگنز دوپامین مغز را کم میکند(۱۴). تجویز فنوتیازین‌ها بطورشایع موجب پارکینسونیسم میشوندکه احتمالا بعلت انسداد گیرنده‌های دوپامینرژیك یا دخالت مستقیم درمتابولیسم دوپامین است(۱۰). بهرحال تظاهرات کلینیکی تمام اشکال پارکینسون میتواند توسط تجویز ال‌ـدوپا تخفیف یابد ومثل اینست که متابولیت فعال درمانی آن دوپامین است . زیرا اولا پارکینسون باداروهای وقفه دهنده مونوآمین اکسیدازها بهبود نشان میدهد واین میرساند که ماده فعال، یك آمین است زیرا تنها مونوآمینهائی که بعداز تجویز ال‌ـدوپا درمغز افزایش مییابنددوپامین ونورآدرنالین است. ثانیاً افزایش میزان نورآدرنالین مغز نمیتواند در درمان پارکینسون مؤثر باشدزیرا تجویز دی‌هیدروکسی‌فنیل سرین که بدون میانجیگری دوپامین بهنورآدرنالین تبدیل میشود ، در این بیماری بی‌اثر است . پس‌بدین‌ترتیب روشن میشودکه دوپامین بیشترین‌شباهت را بهمتابولیت فعال ال‌ـدوپا جهت یك اثر درمانی قوی ضد پارکینسون دارد .

جذب : ال ـدوپا بزودی ازلوله گوارش جذب و ۱ـ۲ ساعت‌بعداز هضم غلظت پلاسمائی آن بحداکثر میرسدکه این غلظت بامقدار درمانی ۳ـ۴ میکروگرم درلیتر است و ۷۸٪ آن از ادرار دفع میشود .



شکل الف ـ راه سنتز کاتکولامین ها

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

انتشار: از راه تزریق وریدی غلظت نخاعی آن ۲ـ۳ ساعت بعد ازتزریق بحداکثر میرسد.ورابطه ضعیفی بین مقداردرمانی ومیزان اسیدهوموانیلیك مایع نخاعی وجود دارد(۱۸)وبطورتجربی دیده شده است که ۴۵ دقیقه بعداز تزریق درلوزالمعده ، کبد ، روده، غدد بزاقی، غددفوق کلیوی وکلیه‌هاوپوست بمقدارزیادجذب میشود.

متابولیسم: الـدوپا بسرعت متابولیزه میشود. قسمت اعظم متابولیت‌های ابتدائی شامل دکربوکسیلاسیون، متیلاسیون وترانس آمیناسیون است . عوامل پلاسمائی بعداز ۱ـ۲ ساعت از هضم الـدوپـای نشاندارحاوی ۹۰٪ اسیدهای کربوکسیلیك (بیشتر هوموانیلیك ودی هیدروکسی فنیل استیك) ، ۵٪کاتکولامین ، ۳٪ ال دوپا و ۲٪ متوکسی دوپا است . بعلاوه الـدوپـا بهملانین نیز تبدیل میشود . نمونه متابولیت‌ها نشان میدهدکه راه اصلی آن تجزیه بهدوپامین است و مقدار خیلی جزئی آن به نورآدرنالین تبدیل میشود (۳).

ترشح : $\frac{2}{3}$ از مشتقات رادیواکتیف الـدوپا را ازراه خوراکی بعداز ۸ ساعت در ادرار میتوان یافت و۴۸ساعت بعد این مقدار به۷۸٪ میرسد وخیلی کم(حدود۱٪) هم ازراه مدفوع دفع میشود.

درمان: با مقادیر کم : دوپامین یك واسط سیناپسی هسته‌های مخطط است که درپارکینسون مقدارش خیلی کم میشود. بنابراین پیشنهادمیشودکه برای بهبود این بیماران باید غلظت آن بحدکافی برسد وچون خود دوپامین نمیتواند از سدخونی مغز عبورکند بنابراین پیشگام آن یعنی الـدوپا را بجای آن مصرف میکنند. مقدار استعمال آن ۵۰ـ۱۵۰ میلی گرم ازراه تزریق وریدی است که موجب بهبود علائم پارکینسون بخصوص حرکات غیرطبیعی عضلات میشود (۹).

بامقادیر زیاد : Cotzias وهمکارانش (۹) مقادیر زیادال‌ـدوپا یعنی متجـاوز از ۱۶ گرم در روز را از راه خوراکی بمدت یکسال جهت بیماران تجویز کردندونتایج امیدوارکننده‌ای بدست آوردند بطوریکه در ۱۶ بیمار ۸ نفر بهبود واضح و۲ نفر بهبود نسبی داشتند ولی در دونفر هم نقصان گلبولهـای سفید دیده شد و در تحقیقات بعدی روزانه مقدار ۸ گرم از الـدوپا را از راه خوراکی تجویز کردند و همان نتایج درمـانی را منتهی بدون عارضه لوکوپنی مشاهده کردند (۶).

عوارض : شاید بیشتر عوارض این دارو مربوط بهافزایش مقدار است که باکم وزیادکردن آن میتوان کنترل کرد وآن عبارتنداز:

۱ـ تغییرات فشارخون که بیشتر بصورت نقصان فشارخون وضعیتی است که حتی در دوبیمار بهمرگ منجر شده است وسه‌عامل رادر ایجاد آن دخیل میدانند . یکی تغییرات مونوآمین‌هـای مغز همچنانکه باآلفامتیل دوپا نیز اتفاق میافتد . دوم امکان انسداد گیرنده‌های آلفای آدرنرژیك توسط الـدوپا یامتابولیت‌هـای آن . سوم دوپامین ممکن است مثل یك واسط کاذب عمل کند. از طرفی آزاد شدن موقتی نورآدرنالین را مسئول افزایش فشارخون اتفاقی همراه بـاطپش قلب ، عرق ، انبساط مردمك واضطراب میدانندکه پس از ۱ـ۲ ساعت از هضم الـدوپا اتفاق میافتد.

۲ـ اثرات روانی : که در ۲۰٪ بیماران بصورت ترس، توهمات، اضطراب وپارانویا(۱۳) وبالاخره تغییررفتار خودنمائی میکند. بعلاوه تشدید فعالیتهای جنسی را نیز گزارش کرده‌اند وعده‌ای هم تجویز الـدوپا را در درمان افسردگی مؤثر میدانند .

۳ـ آریتمی قلبی : که بیشتر بصورت تـاکیکاردی ، طپش قلب، اکستراسیستولهای بطنی وگاهی فیبریلاسیون دهلیزی است ودر بیماران مسن بیشتر اتفاق میـافتد و آنرا مربوط به آزاد شدن نورآدرنالین توسط دوپامین میدانند .

۴ـ دیس کینزی: یکی ازعوارض شایع داروست که بصورت افزایش حرکات غیرارادی شبیه حرکات کره‌ای شکل در ۳۰ـ۴۰٪ بیماران دیده میشود واین حرکات درصورت ، زبان ، لب، گردن، عضلات جونده و دهان ظاهر میشود وباکاهش مقدار دارو تخفیف مییابد وجالب آنکه درافرادغیرپارکینسونی چنین عوارضی را ایجادنمیکند بنابراین معلوم میشود درپارکینسونیسم موارد غیر طبیعی مغزی وجود دارد .

۵ـ عوارض معدی روده‌ای: بصورت بی‌اشتهائی ، تهوع، استفراغ وگاهی یبوست دیده میشود . وباخوردن غذا همراه دارویا، عادت به‌آن تخفیف مییابد ولی تهوع واستفراغ راحتی باتزریق وریدی نیز ذکر کرده‌اندکه شاید اثرش مرکزی باشد .

۶ـ عوارض دیگر: مثل بزرگ شدن شکاف پلکی چشم ، سردرد، عرق زیاد ، گلوکوم ومیدریازکه آنها را باختلال دستگاه اعصاب خودکار نسبت میدهند و از نظر آزمـایشگاهی لوکوپنی ومثبت شدن تست کومبس را بااندارو گزارش کرده‌اند .

داروهای دیگری که عمل دوپا مینرژیك را تغییر میدهند :

۱ـ مهارکننده‌های دکربوکسیلاز محیطی : میدانیم که الـدوپا بزودی توسط آنزیمی بنام دکادکربوکسیلاز بهدوپامین تبدیل میشود (شکل الف) وداروهائی ازقبیل آلفامتیل دوپا هیدرازین وسریل‌تری هیدروکسی بنزیل هیدرازین که باعث انسداد این آنزیم درمحیط میشوند وازسد خونی مغز هم عبور نمیکنند ، قـادرند از انهدام محیطی الـدوپـا جلوگیری کرده ودر نتیجه ورود آنرا بهمغز

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

افزایش دهند واثرات درمانی آنرا تقویت کنند واز طرف دیگر از مقدارتجویز دارو نیز کاسته میشودبدون اینکه اثر درمانی آن تغییر پیداکند . درتحت این شرایط عوارض محیطی دوپـامین ونورآدرنالین درطول درمان باال ـ دوپاکم شده وآریتمی قلبی نیز تقلیل میابد . در ۲۰ بیمار پارکینسونی که یك سری آزمونهای روانی قبل ودرموقع درمان باال ـ دوپا همراه بایکی از داروهای مهارکننده دکادکربوکسیلاز بعمل آوردند نتیجه گرفتند که اجتماع ال ـ دوپا باچنین ترکیباتی موجب افزایش بهبود فعالیتهای حرکتی ساده وراههای حرکتی بیماران پارکینسونی میشود (۱۲).

۲ـ مهارکننده‌های مونوآمین اکسیدازهـا (MAOI) : اثرات فارماکولوژیك ال ـ دوپا توسط MAOI تقویت شده وبازده درمانی آن زیادمیگردد . ولی خطر بروز عوارضی مثل اختلالات ناگوار قلب وعروق اضافه میگردد که بهمین جهت امروزه ترك شده است.

۳ـ آمانتادین (Amantadine)ـ یك ماده ضد ویروسی است که موجب بهبود پارکینسون میشود (۱۵). منتهی اثرش ازال ـ دوپا کمتر است . مکانیسم اثر آن ممکن است بعلت تسهیل عمل دوپا مینرژیك باشد زیرا بطور تجربی در رفتار حیوانات اثر میگذارد

۴ـ آپومرفین : گزارش شده است که آپومرفین که یـکی از داروهای قوی استفراغ آور مرکزی است در درمان پارکینسون مؤثر است ولی بعلت حالت تهوعی که میدهد مصرف آن محدود است (۷). ثـابت شده است که این دارو موجب تحریك مستقیم گیرنده‌های دوپامینرژیك درمغز میشود .

۵ـ تری‌هگزی فنیدیل (آرتان)ـ Coyle وهمکارانش (۸) توجیه تازه‌ای برای اثر داروهای آنتی کولینرژیك در درمان پارکینسون بیان کرده‌اند بدین طریق که احتمال دارد دوپامین هم مثل نورـ آدرنالین از شکاف سیناپسی توسط جذب فعال بداخل انتهای عصب برداشته شده واز این راه غیرفعال شود . همچنین نشان داده‌اند که این داروها موجب مهار جذب دوپـامین بداخل سیناپتوزوم هسته‌های خاکستری بطور تجربی میشوند وشاید باعث میشود که دربدن دوپامین بمقدار زیادتری درناحیه سیناپس باقی بماند یا احتمال دارد که داروهای آنتی کولینرژیك بمقدار درمـانی در پارکینسون یك عمل دوپا مینرژیك داشته باشند .

۶ـ آمفتامین ـ مطالعات محدودی نشان میدهد که آمفتامین نیز دربهبود پارکینسون مؤثر است وجالب آنکه این دارو درجذب فعال دوپامین نیز دخالت میکند . تقویت عمل دوپـا مینرژیك توسط آمفتامین شبیه بعضی اثرات سمی است که باال ـ دوپا دیده میشود .

۷ـ پیریدوکسین ـ اثرات درمـانی و عوارض ال ـ دوپا هردو توسط تجویز پیریدوکسین حتی با مقادیر خیلی کم مهار میشود واین مسأله از نظر عملی مهم است زیرا بـاید بکلیه بیمـاران پارکینسونی یادآوری گردد که از مصرف فرآورده‌های ویتامین B6 اجتناب کنند تااشکالی در درمان آنها پیش نیاید . علت این امر کاملا معلوم نیست ولی ممکن است نتیجه فعالیت کودکربوکسیلاز برای تبدیل ال ـ دوپا به دوپامین بطور وسیع در محیط باشد که سرانجام آمینواسیدی برای عبور ازسد مغزی باقی نماند و یـا متناوبا پیریدوکسال فسفات باال ـ دوپا ترکیب شود .

خلاصه: دراین مقاله ابتدا از نقش دستگاه دوپامینرژیك و کولینرژیك در ایجـاد بیماری پارکینسون بحث شده است و سپس یادآوری گردیده است که ال ـ دوپا (لوودوپا) به‌تنهائی میتواند جـانشین اشکال دیگر درمانهای طبی وجراحی پارکینسونیسم گردد و در آخر پس از بیان متابولیسم وعوارض ال ـ دوپا از داروهای دیگری مثل مهارکننده‌های دکربوکسیلاز محیطی، MAOI ، آمانتادین آپومرفین، تری‌هگزی‌فنیدیل و آمفتامین که در بهبود پارکینسون کم و بیش مؤثر ند 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- Horynkiewicz, 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.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]