تازه هایی درباره عوارض شبه پارکینسون داروهای نورولپتیک

مجلهٔ نظام پزشکی
سال ششم ، شماره ۵ ، صفحه ۳۷۲ ، ۲۵۳۶

دکتر احمد رضا دهپور ـ دکتر کبری حسین زاده*

مقدمه :

گزارش‌های زیادی مبنی بر بروز عوارض خارج هرمی یا شبه پارکینسون در بیمارانی که‌داروهای نورولپتیک‌قوی مصرف‌میکنند وجود دارد. این عوارض عصبی غالباً بصورت اختلال درتونوس عضلات‌حرکتی وبروز پارکینسونیسم میباشد. از نظر بیماری‌زائی میتوان آنها را نتیجه بدکاری سیستم دو پا مینرژیك ـ کلینرژیك درراه خارج هرمی دانست واین موضوع باید شدیداً موردتوجه قرارگیرد زیرا دربعضی‌حالات ، غیرقابل‌برگشت واحتمالا همراه با انهدام سلولهای مغزی خواهد بود.

فیزیوپاتولوژی :

در دهه اخیر توانسته‌اند برخی از اختلال‌های بیوشیمیائی را در بیماری پارکینسون مشخص سازند وبسیاری از این‌تغییرات را مربوط به متابولیسم‌کاتکول آمین‌های مغز میدانند (۱۲) ولی شواهدی‌نیزدال برارتباط این‌بیماری‌بااسیدهای‌هسته‌ای، بخصوص اسید ریبونوکلئیك وجود داردکه هنوز نحوه آن مشخص‌نمیباشد (۱۲). ضایعات آسیب شناسی نیز با تغییرات بیوشیمیائی‌ارتباط نزدیك دارند و ممکن است مولد یکدیگر باشند (۱) درنواحی مختلف مغزطبیعی، مقادیر متفاوتی‌ازکاتکول آمین‌ها وجود دارند که نقش واسطه شیمیائی آنها به اثبات رسیده است.

نوراپی‌نفرین بیشتر در هیپوتالاموس موجود است و حال آنکه حداکثر میزان دوپامین مغز در جسم مخطط و در قسمتی ازهسته عدسی شکل بنام پوتامن (Putamen) و هسته دم دار متمرکز است و مقدارکمتری از دوپامین مغز در منطقه غنی از نوراپی‌نفرین‌وجود دارد(۵). سروتونین (5-Hydroxytryptamine) نیز بعنوان واسطه شیمیائی درمغز شناخته شده است (۱) . مدت زمانی ازاثبات این‌مسئله‌که استیل کولین نیز نقش‌واسطه شیمیائی را در مغز دارد میگذرد و مقدارش در هسته دم دار زیادتر از نواحی قشری مغزاست وقسمتی ازکنترل‌رفتاری (Behavioral) را بعهده آن میدانند (۱۰).

در حالت طبیعی بین سیستم تحریکی‌کولینرژیك و سیستم مهاری منوآمینرژیك تعادلی وجود دارد . بهم خوردن این تعادل باعث بروز اختلال در سیستم خارج هرمی خواهد شد.

مسئول‌اعمال‌کولینرژیك‌استیل‌کولین ومسئول اعمال مونوآمینرژیك، کاتکول آمین‌ها بخصوص دوپامین و نیز سروتونین میباشد (۱۰). غلظت‌بالای‌دوپامین‌را درهسته دم‌دار وپوتامن‌بعلت وجود راههای‌عصبی دوپامینرژیك درآنجا میدانندکه این راهها ازجسم سیاه (Substantia nigra) شروع شده وسیناپس‌های‌آن درناحیه جسم مخطط وهسته‌های قاعده‌ای میباشد. انتشاردوپامین درمجموعه هسته‌های قاعده‌ئی متناسب با انتشار آنزیم‌هائی است که مسئول سنتزومتابولیسم‌آن میباشند. اختلال در سیستم خارج هرمی منجر به‌بروز بیماری پارکینسون درحیوان و انسان خواهد شدکه‌این بیماری همراه با نشانه‌های مشخص مانند لرزش که معمولا ابتدا در دستها وبخصوص قسمت انتهای‌آن شروع شده وممکنست توأم با حرکات شست باشد ، شبیه حالت شمردن دانه‌های تسبیح

*گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران.

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

جدول

مقادیر آمین‌های مختلف در مغز فرد سالم و بیمار مبتلا به پارکینسون

مناطق مغز	دوپامین (میکروگرم/گرم)		نورآدرنالین (میکروگرم/گرم)		۵- هیدروکسی تریپتامین (میکروگرم/گرم)	
	طبیعی	پارکینسون	طبیعی	پارکینسون	طبیعی	پارکینسون
پوتامن	۳/۵۷ (۳/۴۷)*	۰/۲۳ (۱/۰۵)	۰/۱۱	/۰۳	۰/۳۲	۰/۱۴
هسته دم‌دار	۳/۵ (۳/۳۸)	۰/۳۲ (۱/۱۹)	۰/۰۷	/۰۳	۰/۳۳	۰/۱۴
جسم سیاه	۰/۴۶ (۱/۸)	۰/۰۷ (۰/۴۱)	۰/۰۴	۰/۰۲	۰/۵۵	۰/۲۶
گلوبوس پالیدوس	۰/۱۵ (۲/۴)	۰/۱۵ (۰/۵۸)	۰/۰۹	۰/۱۱	۰/۲۳	۰/۱۳
هیپوتالاموس	۰/۰۲	۰	۱/۲۹	۰/۶۷	۰/۲۹	۰/۱۲
تالاموس	۰/۰۱	۰/۰۱	۰/۰۹	۰/۰۵	۰/۲۶	۰/۱۳

* اعداد داخل پرانتز نشان دهنده مقدار اسیدهوموانیلیک است.

(Typic pillrolling) ، سختی عضلانی (Rigidity) ، تغییر در تونوس عضلات صورت (mask like faces) که با اختلال حرکتی نیز همراه میباشد ، اختلال در این اعمال را نتیجه تغییرات بیوشیمیائی کاتکول آمین‌ها در مغز دانسته‌اند (۱-۴).

بارزترین این تغییرات بیوشیمیائی کم‌شدن دوپامین در جسم مخطط و هسته‌های قاعده‌ای است که دلیل آن را فساد و تحلیل نرونهای سازنده دوپامین از جسم سیاه تا جسم مخطط ذکر کرده‌اند. همراه با کاهش دوپامین مقدار اسید هوموانیلیک (که یک متابولیت دوپامین است) نیز درهمان مراکز کاهش میابد و نسبت $\frac{\text{دوپامین}}{\text{هوموانیلیک اسید}}$ تغییر پیدا میکند. زیرا کاهش هوموانیلیک اسید به اندازه دوپامین نیست (۵-۷). مقدار تیروزین هیدروکسیلازوال، دوپادکربوکسیلاز، دوآنزیمی که درساختن دوپامین شرکت دارند نیز کاهش میابند ولی درهیچ موردی فقدان کامل آنها پیش نمیاید (۵-۷). گرچه مقدار نوراپی‌نفرین و سروتونین نیز در هیپوتالاموس کم میشود ولی این کاهش به اندازه کاهش دوپامین نیست (۵).

نکته جالب دیگر کمبود ملانین در جسم سیاه است، ملانین خود از اکسیداسیون کاتکول آمین‌ها مانند دوپامین در حضور فلزات تشکیل میشود . بعنوان مثال تیروزیناز (Tyrosinase) آنزیمی است که در سنتز ملانین پوست از تیروزین شرکت دارد و در حضور یون مس (Cu^{++}) قادر به فعالیت است وهمچنین در نواحی پیگمانته مغز نیز موجود است ولی هنوز ارتباط بین تیروزیناز پوست و مغز بدرستی روشن نشده است (۱-۲).

اختلاف‌های احتمالی بین این دو نوع ملانین بوسیله این حقیقت بارزتر جلوه میکند که پیگمانتاسیون جسم سیاه در بیماری آلبینیسم (Albinism) طبیعی است و اختلال‌های حرکتی در بسیاری از بیماریهای جلدی مشاهده نمیشود (۱). ولی باید گفت که در بیماری ویلسون که یکی از نشانه‌های آن افزایش فعالیت حرکتی و لرزش میباشد، پیگمانتاسیون در پوست و مو وجسم سیاه کاهش می‌یابد (۱). تاکنون جواب درستی برای این سئوال پیدا نشده است که چرا باوجود آنکه ملانین در مغز اطفال به مقدار کم وجود دارد، بیماری پارکینسون بیشتر در کهولت بروز میکند و نیز چرا تجویز هورمون محرک ترشح ملانوسیت (MSH) باینگونه بیماران، علائم بیماری را تشدید میکند (۱).

در جدول بالا مقدار آمین‌های مغزی در مغز طبیعی و بیمار پارکینسونی مشاهده میشود (۱) . بین لرزش ، سختی عضلانی و عوارض خارج هرمی ایجاد شده بوسیله برخی از داروها که تحت نام کلی مولد لرزش (Tremorogenic) نامیده شده‌اند و ضایعات حاصل از بیماری پارکینسون با علل مختلف ، ارتباط بیوشیمیائی نزدیکی برقرار است. اینگونه داروها یکی از طرق زیر ممکنست ایجاد عوارض ذکر شده را بنمایند.

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

۱ــ داروهائی که ازطریق سیستم سازنده مونوآمین‌های مغزعمل میکنند بیشتر برروی مقدارکاتکول آمین‌های مغز مؤثراند(۱).
۲ــ داروهائی که ازطریق سیستم کلینرژیك موثرواقع میشوند که استیل کولین در این میان نقش عمده دارد (۱).
۳ــ ممکنست برخی ازداروها اثرات دوگانه ویاچندگانه داشته باشند ولرزش حاصل از آنها نتیجه مخلوطی از اثرات دسته‌اول و دسته دوم و احتمالا نقش عـواملی مثل هیستامین نیـز درآن به‌چشم میخورد (۱).

فارماکوتراپوتیك :

جالب است گفته شود کـه اشخاص مستعد به بیماری پارکینسون بیشترین حساسیت‌را نسبت به داروهایی مانند رزرپین که ایجاد لرزش و پارکینسونیسم میکنند ، نشان میدهند ونیز عوارض آن درزنان بیشتر ازمردان میباشد. نقش‌این‌داروها باین‌طریق‌اعمال میشودکه احتمالاکاتکول آمین‌های مغزی‌را تخلیه‌میکنند ومقدار آنرا درمراکزمغزی‌کاهش‌میدهند.این‌داروها سبب‌بروزنشانه‌های شناخته شده‌ای مثل تسکین عمومی ــ سختی عضلات پا (بطوریکه پاها بسختی تا میشوند) کندی و نامنظم بودن‌حرکات وکمانی‌شدن بدن میشوند و همچنین اختلال‌هایی درسیستم خود مختار بدن که بیشتر بصورت اسهال در موارد مختلف بروز میکند (۶).

بعلاوه رزرپین سبب برهم زدن تعادل موجود بین سلولهای آلفا وگامای نورونهـای حرکتی میشود و فعالیت سلولهای آلفا را افزایش میدهد درحالیکه معمولا سبب‌کاهش فعالیت سلولهای گاما میگردد. عوارض‌ایجاد شده بوسیله رزرپین بخصوص‌سختی‌عضلات بـدن را میتوان با داروهـای مضعف مـرکزی مثـل تیوپنتون (Nesdonal) و مفنزین (Tolserol) که یك شل کننده عضلانی نخاعی است جلوگیری کرد (۴ــ۶).

ازگروه داروهای‌آنتی کولینرژیك مانند بنزهگزل، تری‌هگزی فنیدیل (Artan) و بنز تروپین (Congentin) و هیوسین فقط تا حدی میتوانند جلوی این سختی عضلانی حاصل از رزرپین را بگیرند مگر اینکه هیوسین بمقدار زیاد تجویز شود (۶) .
آرتان در بعضی مـوارد فعالیت عضلانی را تحریك و زیاد میکند اگر از این دسته داروها در این مورد استفاده شود به‌علت بکار بردن مقدار زیاد آنها احتمال تحریك‌اولیه وگاهی مرگ‌وجود دارد.

دسته دیگرازداروهائی که جلوی‌اثرات رزرپین را میگیرندمهار-کننده‌های آنزیم مونوآمین اکسید از (MAOI) میباشند . از این دسته میتوان سیپرومین (parnate) را نام برد که علاوه بر اثرسریعی که دارد به علت شباهت فرمولی با آمفتامین گذشته از مهار آنزیم مونوآمینو اکسیداز یك‌اثر مستقیم شبه آمفتامین‌نیز دارد. ایپرونیازید داروی‌دیگری ازهمین دسته‌است که بطورکامل اثر رزرپین‌را معکوس‌میکند. موادی که برای‌تهیه مونوآمین‌های مغزلازم هستند مانند ال دوپا (L-Dopa) و ۵ ــ هیدروکسی-تریپتوفان نتوانسته‌اند اثرات رزرپین را مهار کنند (۳ ــ ۶).
با در نظرگرفتن مطالب فوق بطورکلی میتوان نتیجه‌گرفت‌که مکانیسم اثر رزرپین ممکن است در اثرکاهش آمین‌بخصوصی در مغز و یا افزایش تخلیه آمین‌ها در مرحله نخست باشد.

جالب اینجاست که باتجویز موادی مانند آلفا متیل ام تیروزین و آلفا متیل دوپا که به میانجی‌های شیمیائی‌کاذب تبدیل میشوند، رزرپین‌اثرات فوق‌الذکررا نخواهدداشت‌زیرا این‌متابولیت‌های نهائی فاقد اثرات آمین‌های مغزی‌هستند (۶).

ازطرفی چون (MAOI) جلوی اثرات رزرپین را میگیرد باین ترتیب بنظر میرسدکـه مکانیسم اثر رزرپین با تخلیه آمین‌های مغزی ارتباط نزدیك‌دارد ولی با مقایسه زمان بروز اثررزرپین (سی دقیقه) و تداوم تخلیه‌کاتکول‌آمین‌ها بوسیله آن (۴۸ساعت) این سئوال پیش میاید که چرا این‌اثرات ادامه ندارد و ازطرف دیگر ال دوپا قادر بکنترل عوارض رزرپین نیست و این نشان میدهدکه رزرپین در عمل ذخیره شدن آمین‌های تازه تشکیل‌شده نیز دخالت دارد (۶).

مشتقات فنوتیازین کـه از سال ۱۹۵۱ بمقدار وسیع در درمان شناسی‌مورداستفاده قرارگرفته‌اندنیزدارای عوارض‌مشابه‌رزرپین هستند، بخصوص‌عوارض‌خارج هرمی‌درسطحی وسیع ازجانب‌آنها گزارش‌شده‌است. فنوتیازین‌ها باوقفه‌گیرنده‌های دوپامین ایجاد عوارض‌شبه پارکینسونیسم مینمایند(۳).اصولا بازیاد شدن‌خاصیت نورولپتیك ایندا‌روها، این‌ضایعات وعوارض بیشترمیشوند. بطور مثال تری‌فلوپرازین وتری‌فلو پرومازین‌لرزش‌بیشتری‌دربیماران ایجـاد میکنند. از لحاظ فرمول شیمیائی نیز فنوتیازین‌هائی‌که زنجیر جانبی پی پرازین دارند مثل تری‌فلو پروپرازین دارای عوارض جانبی و خارج هرمی شدیـدتری هستند (۱ــ۸ــ۱۱) .
نقش ملانین در ایجـاد عوارض خارج هرمی نیز دوباره مطرح میشود، زیرا بادخالت‌گرانول‌های‌ملانین درمتابولیسم فنوتیازین‌ها امکان دخالت آن در ایجاد عوارض خارج هرمی حاصل از این ترکیبات وجود دارد. هرچندکه تجمع این‌ترکیبات درنواحی حاوی ملانین در مغز ثابت نشده است ولی یکی ازعوارض کلر-پرومازین (Largactil) ایجاد وتشکیل ملانین بیشتر درپوست است بی‌آنکه اثری روی ملانین جسم سیاه داشته باشد. عوارض

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

پوستی کلر پرومازین در ماههای تابستان بیشتر است و واکنش بین ایندو احتیاج بنور شدیدتری دارد (۱۱).

شواهد دیگر نشان میدهد کـه حتی متابولیسم کلرپرومازین در اشخاص حساس به ملانیزاسیون پوست و اشخاص سالم متفاوت است بطور کلی وابستگی ملانین با لرزش حـاصل از ترکیبات فنوتیازین وسایر عوارض خارج هرمی آن هنوز مبهم است ولی زمینه این تحقیقات یکی از جالب‌ترین نتایجی است که میتوان انتظار آنرا کشید (۱).

از دسته داروهای بوتیروفنون (Butyrophenones) که دارای خاصیت آرامش بخش میباشند هالوپریدول و تری پریدول نیز بامکانیسم مشابه فنوتیازین‌هاعوارض خارج‌هرمی ایجاد می کنند. پس‌ازتجویز هالوپریدول درروزهای‌اول متابولیت‌اصلی دوپامین یعنی اسید هومو وانیلیك درمایع مغزی نخاع بالا رفته واز روز چهارم درمان‌ببعد مقدارآن‌کاهش میبابد و این خود نشان دهنده اینست‌که بیمار حساسیت ابتدائی به داروی نورولپتیك‌را ازدست داده است (۴-۷-۳).

ترمورین که برای ایجادپارکینسون تجربی استفاده میشود ونیز متابولیت فعالی از آن باسم اکسوترمورین (Oxotremorine) که ازراه فعال کردن گیرنده‌های موسکارینی در اعصاب مرکزی ایجاد لرزش میکند مدتهاست کـه مورد مطالعه قرارگرفته‌اند و توانسته‌اند اثرات آنهـا را با مشتقاتی از آتروپین که بتوانند از سد مغزی نخاع عبورکنند مهار نمایند (۱).

استرهای‌دیگری ازکولین هم بعلت‌تحریك گیرنده‌های موسکارینی سبب ایجاد لرزش میشوند و آنتی‌کلین استرازها هم اثرات‌آنها را تشدیدمیکنند. همه‌این‌شواهدنشان‌میدهند که سیستم کولینرژیك نیز در ایجـاد لرزش نقش اساسی دارد و بطورکلی نقش سیستم دوپامینرژیك‌تخفیف‌لرزش‌و نقش‌کولینرژیك‌تحریك وتقویت‌آنست.

خلاصه:

باتوسعه مصرف داروهای آرام‌بخش، گزارش‌های متعددی نیز در مورد عوارض‌خارج هرمی این‌داروها ذکرگردیده است که‌اغلب بصورت شبه پارکینسونیسم دربیماران تحت درمان با ایندا‌روها بروزمیکند وگاهی‌اوقات به‌علت حساسیت‌فردی بیش‌ازحد بیمار، بسیارخطرناك وکشنده میباشد. بیماری پارکینسون، معلول‌کاهش دوپامین در جسم مخطط و هسته‌های قاعده‌ای است که علت آنرا فساد و تحلیل نورونهـای سازنده دوپامین ازجسم سیاه‌گرفته تا جسم مخطط میدانند.

رزرپین با تخلیه دوپامین مغزی سبب بروز این‌عوارض میشودکه میتوان این‌عوارض‌را باداروهای‌مضعف‌مرکزی و مهارکننده‌های آنزیم مونوآمینو اکسیداز مهارکرد.

گروه فنوتیازین‌ها کـه از داروهای نورولپتیك پرمصرف میباشند با مکانیسم وقفه گیرنده‌های سیستم دوپامینرژیك مغزی نیز بروز این عوارض را موجب میشوند و همچنین آرام‌بخش‌هـای گروه بوتیروفنون نیز از جمله داروهای مولدعوارض خارج هرمی و بیماری پارکینسون میباشند.

REFERENCES :

1- Brimblecombe, R. W., and pinder, R. M.: Tremors and tremorogenic agents (1972), Scientechnica, Bristol 29-50.
2- Blascho, H., and Muscholl, E.: Catecholamines. (1972), Springer verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 854_858.
3- Bianchine, J. R.; Drug Therapy of parkinsonism, New. Engl. J. Med. 294. 814 - 818, 1976.
4- David, Y., and Horne, I.: L. Dopa effects on «Motor and Central Programing» deficits in parkinsonism; Psychopharmacol. 36, 175- 180. (1974).
5- Gerlach, J., Thorsen, K., and Fog, R.: Extrapyramidal reactions and amine metabolites in cerebro-spinal fluid during haloperidol treatment of schizophrenic patients: Psychopharmacol, 40, 341 - 350, 1975.
6- Hornykyievicz, O., Parkinson's disease, from brain homogenate to treatment; Fed. : Proc. 32, 183 - 190. 1973.
7- Morrison, A. B. and Webser, R. A.: Reserpine rigidity and adrenergic neurons; Neuropharmacol; 12, 725 - 733 1973.
8- Malcolm, B., and Bowers, J.: 5-Hydroxy indole acetic acid and homovanilic acid following probenecid in acute psychotic patients treated with phenothiazines; Psychopharmacol; 28, 309 - 318 1973 .
9- Manmoham, S., and Smith J.: Sleeplessness in acute and chronic schizophrenia response to haloperidol and antiparkinsonism agent; Psychopharmacol, 29. 21 - 32 1973.
10. Meltzer, H. Y.; Rigidity, Hyperpyrexia and coma following fluphenazine, Psychopharmacol, 29, 337 - 346, 1973.
11 Sethy, V.H. and Vanvoert, M.H.: Effect of L. Dopa on Brain Acethylcholine and choline in rats; Neuropharmacol, 12, 27 - 31, 1973.
12- Schulter, G., Raskin, A., and Reatig, N.: True and apparent side effects in depression; Psychopharmacol, 38, 303 - 317, 1974.
13- Thampson, R. H. S., and Wooton, I.D.P.: Biochemical disorders in human disease. 1970, Academic Press, New York. 480_485.

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