

تازه‌هایی در باره عوارض

شبه پارکینسون داروهای نورولپتیک

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۵، صفحه ۳۷۲-۳۷۶

دکتر احمد رضا دھپور - دکتر کبری حسین زاده

است و مقدار کمتری از دوپامین مغز در منطقه غنی از نوراپی-نفرین وجود دارد(۵). سروتونین (5-Hydroxytryptamine) نیز بعنوان واسطه شیمیایی در مغز شناخته شده است (۱). مدت زمانی از آثار این مسئله که استیول کولین نیز نقش واسطه شیمیایی را در مغز دارد میگذرد و مقدارش در هسته دم دار زیادتر از (Behavioral) نواحی قشری مغز است و قسمتی از کنترل رفتاری (Behavioral) را بهره آن میداند (۱۰).

در حالت طبیعی بین سیستم تحریریکی کولینرژیک و سیستم مهاری منوآمینرژیک تعادل وجود دارد. بهم خوردن این تعادل باعث بروز اختلال در سیستم خارج هرمی خواهد شد.

مسئول اعمال کولینرژیک استیول کولین و مسئول اعمال منوآمینرژیک، کاتکول آمین‌ها بخصوص دوپامین و نیز سروتونین میباشد (۱۰). غلظت بالای دوپامین را در هسته دم دار و پوتامن بعلت وجود راههای عصبی دوپامینرژیک در آنجا میدانند که این راهها از جسم سیاه (Substantia nigra) شروع شده و سیناپس‌های آن در راههای جسم مخطط و هسته‌های قاعده‌ای میباشد. انتشار دوپامین در مجموعه هسته‌های قاعده‌ئی متناسب با انتشار آنزیم‌هایی است که مسئول سنتز و متابولیسم آن میباشدند. اختلال در سیستم خارج هرمی منجر به بروز بیماری پارکینسون در بیان و انسان خواهد شد که این بیماری همراه با نشانه‌های مشخص مانند لرزش که معمولاً ابتدا در دستها و بخصوص قسمت انتهای آن شروع شده و ممکنست توأم با حرکات شست باشد، شبیه حالت شمردن دانه‌های تسبیح

مقدمه: گزارش‌های زیادی مبنی بر بروز عوارض خارج هرمی یا شبه پارکینسون در بیمارانی که داروهای نورولپتیک قوی مصرف میکنند وجود دارد. این عوارض عصبی غالباً بصورت اختلال در تonus عضلات حرکتی و بروز پارکینسو نیسم میباشد. از نظر بیماری زائی میتوان آنها را نتیجه بدکاری سیستم دو پا مینرژیک - کلینرژیک در راه خارج هرمی دانست و این موضوع باید شدیداً مورد توجه قرار گیرد زیرا در بعضی حالات، غیرقابل برگشت و احتمالاً همراه با انهدام سلولهای مغزی خواهد بود.

فیزیوپاتولوژی:

در دهه اخیر توانسته‌اند برخی از اختلال‌های بیوشیمیائی را در بیماری پارکینسون مشخص سازند و بسیاری از این تغییرات را من بوظ به متابولیسم کاتکول آمین‌های مغز میدانند (۱۲) ولی شواهدی نیز دال بر ارتباط این بیماری با اسیدهای هسته‌ای، بخصوص اسید ریبو نوکلئیک وجود دارد که هنوز نحوه آن مشخص نمیباشد (۱۲). ضایعات آسیب شناسی نیز با تغییرات بیوشیمیائی ارتباط تزدیک دارند و ممکن است مولد یکدیگر باشند (۱) در نواحی مختلف مغز طبیعی، مقادیر متفاوتی از کاتکول آمین‌ها وجود دارند که نقش واسطه شیمیایی آنها به اثبات رسیده است.

نوراپی‌نفرین بیشتر در هیپوتalamus موجود است و حال آنکه حداقل میزان دوپامین مغز در جسم مخطط و در قسمتی از هسته عدسی شکل بنام پوتامن (Putamen) و هسته دم دار متمن کر

* گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران.

جدول

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

۵- هیدروکسی تریپتاامین (میکروگرم/گرم)	نورآدرنالین (میکروگرم/گرم)		دوپامین (میکروگرم/گرم)		مناطق مغز
	پارکینسون	طبیعی	پارکینسون	طبیعی	
۰/۱۴	۰/۱۲	۱/۰۳	۰/۱۱	۰/۲۳ (۱/۰۵)	۳/۵۷ (۳/۴۷)*
۰/۱۴	۰/۱۳	۱/۰۳	۰/۱۰۷	۰/۲۲ (۱/۱۹)	هسته دمدار
۰/۱۶	۰/۱۵۵	۰/۱۰۲	۰/۱۰۴	۰/۱۰۷ (۰/۴۱)	جسم سیاه
۰/۱۳	۰/۱۲۳	۰/۱۱	۰/۱۰۹	۰/۱۱۵ (۰/۱۵۸)	گلوبوس پالیدوس
۰/۱۲	۰/۱۲۹	۰/۱۹۷	۱/۲۹	۰	هیپوتalamus
۰/۱۳	۰/۱۲۶	۰/۱۰۵	۰/۱۰۹	۰/۱۰۱	Talamus

* اعداد داخل بر انتزاعی دهنده مقدار اسید هومووانیلیک است.

پیگمانه مغز نیز موجود است ولی هنوز ارتباط بین تیروزیناز پوست و مغز بدستی روشن نشده است (۲-۱).

اختلاف‌های احتمالی بین این دو نوع ملانین بوسیله این حقیقت بازتر جلوه میکند که پیگماناسیون 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 کدیکی از شانه‌های آن افزایش فعالیت حرکتی و لرزش میباشد، پیگماناسیون در پوست و مو و جسم سیاه کاهش می‌یابد (۱). تاکنون جواب درستی برای این سوال پیدا نشده است که چرا با وجود آنکه ملانین در مغز اطفال به مقدار کم وجود دارد، بیماری پارکینسون بیشتر در کهولت بروز میکند و نیز چرا تجویز هورمون محرك ترشح ملانوسیت (MSH) بینکونه بیماران، عالم 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 شایعات حاصل از بیماری پارکینسون با علل مختلف، ارتباط بیوشیمیائی نزدیکی برقرار است. بینکونه داروها یکی از طرق زیر ممکنست ایجاد عوارض ذکر شده را بنمایند.

تغییر در توнос 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 کم شدن دوپامین در جسم مخطط و هسته‌های قاعده‌ای است که دلیل آن را فساد و تحلیل نرون‌های سازنده دوپامین از جسم سیاه تا جسم مخطط کر کرده‌اند. هم‌اکاشه دوپامین مقدار اسید هومووانیلیک (که یک متابولیت دوپامین است) نیز در همان مراکز کاهش می‌ابد و نسبت $\frac{\text{دوپامین}}{\text{هومو وانیلیک اسید}}$ تغییر پیدا میکند. زیرا کاهش هومو وانیلیک اسید به اندازه دوپامین نیست (۵-۷). مقدار تیروزین هیدروکسیلاز زوال، دوپادکربوکسیلاز، دوازیمی که در ساختن دوپامین شرکت دارد نیز کاهش می‌بند و لی در هبیج مردمی قدان کامل آنها پیش نمی‌اید (۷-۵). گرچه مقدار نوراپی‌نفرین و سروتونین نیز در هیپوتalamus 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 هلانین پوست از تیروزین شرکت دارد و در حضور یون مس (Cu^{++}) قادر به فعالیت است و هم‌چنین در نواحی

اثرسری‌ی که دارد به علت شباهت فرمولی با آمفتامین گذشته از مهار آنزیم مونوآمینو اکسیداز یا کاش مستقیم شبه آمفتامین نیز دارد. اپر و نیازید داروی دیگری از همین دسته است که بطور کامل اثر رزپین را معکوس نمی‌کند. موادی که برای تهیه مونوآمین‌های مغز لازم هستند مانند ال دوپا (L-Dopa) و ۵-هیدروکسی-تریپتوфан توانسته‌اند اثرات رزپین را مهار کنند (۲-۶). با در نظر گرفتن مطالب فوق بطور کلی میتوان نتیجه گرفت که مکانیسم اثر رزپین ممکن است در اثر کاهش آمین‌های مخصوصی در مغز و یا افزایش تخلیه آمین‌ها در مرحله نخست باشد.

جالب اینجاست که با تجویز موادی مانند آلفا متیل ام تیروزین و آلفا متیل دوپا که به میانجی‌های شیمیائی کاذب تبدیل می‌شوند، رزپین اثرات فوق‌الذکر را نخواهد داشت زیرا این متابولیت‌های نهایی فاقد اثرات آمین‌های مغزی هستند (۶).

از طرفی چون (MAOI) جلوی اثرات رزپین را می‌گیرد باین ترتیب بظطر میرسد که مکانیسم اثر رزپین با تخلیه آمین‌های مغزی ارتباط نزدیک دارد ولی با مقایسه زمان بروز اثر رزپین (سی دقیقه) و تداوم تخلیه کاتکول آمین‌ها بوسیله آن (۴۸ ساعت) این سؤال پیش می‌اید که چرا این اثرات ادامه ندارد و از طرف دیگر ال دوپا قادر بکنترل عوارض رزپین نیست و این نشان میدهد که رزپین در عمل ذخیره شدن آمین‌های تازه تشکیل شده نیز دخالت دارد (۶).

مشتقات فوتیازین که از سال ۱۹۵۱ بمقدار وسیع در درمان شناسی مورد استفاده قرار گرفته‌اند نیز دارای عوارض مشابه رزپین هستند، بخصوص عوارض خارج هرمی درستجوی وسیع از جانب آنها گزارش شده است. فوتیازین‌ها با وقفه گیر نده‌های دوپامین ایجاد عوارض شبه پارکینسونیسم مینمایند (۳). اصولاً بازیاد شدن خاصیت نورولپتیک این داروها، این ضایعات و عوارض بیشتر می‌شوند. بطور مثال تری‌فلوپرازین و تری‌فلوپرمازین لرز بیشتری در بیماران ایجاد می‌کنند. از لحاظ فرمول شیمیائی نیز فوتیازین‌هایی که زنجیر جانبی پی پرازین دارند مثل تری‌فلوپرمازین دارای عوارض جانبی و خارج هرمی شدیدتری هستند (۱۱-۸-۱).

نقش ملانین در ایجاد عوارض خارج هرمی نیز دوباره مطرح می‌شود، زیرا با دخالت گرانولهای ملانین در متابولیسم فوتیازین‌ها امکان دخالت آن در ایجاد عوارض خارج هرمی حاصل از این ترکیبات وجود دارد. هر چند که تجمع این ترکیبات در نواحی حاوی ملانین در مغز ثابت نشده است ولی یکی از عوارض کلر-پرومازین (Largactil) ایجاد و تشکیل ملانین بیشتر در پوست است بی‌آنکه اثری روی ملانین جسم سیاه داشته باشد. عوارض

۱- داروهایی که از طریق سیستم سازنده مونوآمین‌های مغز عمل می‌کنند بیشتر بر روی مقدار کاتکول آمین‌های مغز مؤثرند (۱).

۲- داروهایی که از طریق سیستم کلینرژیک موثر واقع می‌شوند که استیل کولین در این میان نقش عمده دارد (۱).

۳- ممکنست برخی از داروها اثرات دوگانه و یا چندگانه داشته باشند ولرزش حاصل از آنها نتیجه مخلوطی از اثرات دستاول و دسته دوم و احتمالاً نقش عواملی مثل هیستامین نیز در آن به چشم می‌خورد (۱).

فارماکو-ترایپوتیک :

جالب است گفته شود که اشخاص مستعد به بیماری پارکینسون بیشترین حساسیت را نسبت به داروهایی مانند رزپین که ایجاد لرزش و پارکینسونیسم می‌کنند، نشان میدهند و نیز عوارض آن در زنان بیشتر از مردان می‌باشد. نقش این داروها باین طریق اعمال می‌شود که احتمالاً کاتکول آمین‌های مغزی را تخلیه می‌کنند و مقدار آنرا در مرأة اکزمنزی کاهش میدهند. این داروها سبب بروز نشانه‌های شناخته شده‌ای مثل تسکین عمومی - سختی عضلات پا (بطوریکه پاها بسختی تا می‌شوند) کندی و نامنظم بودن حرکات و کمانی شدن بدن می‌شوند و همچنین اختلال‌هایی در سیستم خود مختار بدن که بیشتر بصورت اسهال در موارد مختلف بروز می‌کند (۶).

علاوه بر رزپین سبب برهم زدن تعادل موجود بین سلولهای آلفا و گاما نورونهای حرکتی می‌شود و فعالیت سلولهای آلفا را افزایش میدهد در حالیکه معمولاً سبب کاهش فعالیت سلولهای گاما می‌گردد. عوارض ایجاد شده بوسیله رزپین بخصوص سختی عضلات بدن را میتوان با داروهایی مصنوعی مانند تیوپنتون (Tolserol) و مفنزین (Nesdonal) که یک شل کننده عضلانی نخاعی است جلوگیری کرد (۶-۴).

از گروه داروهای آنتی کولینرژیک مانند بنزهگزل، تری‌هگزی فنیدیل (Artan) و بنز تروپین (Congentin) و هیوسین فقط تا حدی میتوانند جلوی این سختی عضلانی حاصل از رزپین را بگیرند مگر اینکه هیوسین بمقدار زیاد تجویز شود (۶).

آرتان در بعضی موارد فعالیت عضلانی را تحریک و زیاد می‌کند اگر از این دسته داروها در این مورد استفاده شود به علت بکار بردن مقدار زیاد آنها احتمال تحریک اولیه و گاهی مرگ وجود دارد.

دسته دیگر از داروهایی که جلوی اثرات رزپین را می‌گیرند، هار-کننده‌های آنزیم مونوآمین اکسید از (MAOI) می‌باشند. از این دسته میتوان سپرومین (parnate) را نام برد که علاوه بر

استرهای دیگری از کولین هم بعلت تحریک گیرنده‌های موسکارینی سبب ایجاد لرزش می‌شوند و آنتی‌کلین استرازها هم اثرات آنها را تشید می‌کنند. هم‌این‌شو اندنشان میدهند که سیستم کولینرژیک نیز در ایجاد لرزش نقش اساسی دارد و بطور کلی نقش سیستم دوپامینرژیک تخفیف لرزش و نقش کولینرژیک تحریک و تعویت آنست.

خلاصه:

با توسعه مصرف داروهای آرام‌بخش، گزارش‌های متعددی نیز در مورد عوارض خارج هرمی این داروها ذکر گردیده است که اغلب بصورت شبه پارکینسونیسم در بیماران تحت درمان با این داروها بر وزه می‌کند و گاهی اوقات به علت حساسیت فردی یعنی از حد بیمار، بسیار خطرناک و کشنده می‌باشد. بیماری پارکینسون، معلول کاهش دوپامین در جسم مخطط و هسته‌های قاعده‌ای است که علت آنرا فساد و تحلیل نورونهای سازنده دوپامین از جسم سیاه گرفته تا جسم مخطط میدانند.

رزروپین با تخلیه دوپامین مغزی سبب بروز این عوارض می‌شود که میتوان این عوارض را با داروهای مضعف‌کننده کزی و مهار کننده‌های آنزیم موно‌آمین‌اکسیداز مهار کرد.

گروه فنوتیازین‌ها که از داروهای نورولپتیک پر مصرف می‌باشند با مکانیسم وقفه گیرنده‌های سیستم دوپامینرژیک مغزی نیز بروز این عوارض را موجب می‌شوند و هم‌چنین آرام‌بخش‌های گروه بوتیروفنون نیز از جمله داروهای مولد عوارض خارج هرمی و بیماری پارکینسون می‌باشند.

REFERENCES :

- 1- Brimblecombe, R. W., and pinder, R. M.: Tremors and tremorogenic agents (1972), Scientifica, 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 Programming» deficits in parkinsonism; Psychopharmacol. 36, 175- 180. (1974).
- 5- Gerlach, J., Thorsen, K., and Fog, R.: Extrapyramidal reactions and amine metabolites in cerebrospinal 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 Webster, R. A.: Reserpine rigidity and adrenergic neurons; Neuropharmacol; 12, 725 - 733 1973.
- 8- Malcolm, B., and Bowers, J.: 5-Hydroxy indole acetic acid and homovanillic acid following probenecid in acute psychotic patients treated with phenothiazines; Psychopharmacol; 28, 309 - 318 1973 .
- 9- Manmohan, 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 Acetylcholine 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.

پوستی کلر پر و مازین در ماههای تابستان بیشتر است و واکنش بین ایندو احتیاج بنور شدیدتری دارد (۱۱). شواهد دیگر نشان میدهد که حتی متابولیسم کلر پر و مازین در اشخاص حساس به علانیز اسیمون پوست و اشخاص سالم مقاومت است بطور کلی وابستگی ملائین با لرزش حاصل از ترکیبات فنوتیازین و سایر عوارض خارج هرمی آن هنوز می‌باشد ولی زیینه این تحقیقات یکی از جالب‌ترین نتایجی است که میتوان انتظار آن را کشید (۱).

از دسته داروهای بوتیروفنون (Butyrophenones) که دارای خاصیت آرامش بخش می‌باشند هالوپریدول و تری پریدول نیز با مکانیسم مشابه فنوتیازین‌ها عوارض خارج هرمی ایجاد می‌کنند. پس از تجویز هالوپریدول در روزهای اول متابولیت اصلی دوپامین یعنی اسید هومو و اینیلیک در مایع مغزی نخاع بالا رفته و از روز چهارم درمان بعد مقدار آن کاهش می‌باشد و این خود نشان دهنده اینست که بیمار حساسیت ابتدائی به داروی نورولپتیک را ازدست داده است (۴-۷-۳).

تزمورین که برای ایجاد بارکینسون تجربی استفاده می‌شود و نیز متابولیت فعالی از آن با نام اکسوتزمورین (Oxotremorine) که از راه فعال کردن گیرنده‌های موسکارینی در اعصاب مرکزی ایجاد لرزش می‌کند مدتهاست که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و توانسته‌اند اثرات آنها را با مشتقاتی از آتروپین که بتوانند از سد مغزی نخاع عبور کنند مهار نمایند (۱).