

ال-دوپا در درمان پارکینسون

مجله علمی نظام پزشکی

سال دوم، شماره ۶، صفحه ۴۳۰، ۱۳۵۱

دکتر عباس پوستی *

شد که واسطه شیمیائی در هسته‌های خاکستری دوپامین است و وقتی بطور تجربی به ماده سیاه آسیمی وارد شود میزان دوپامین در هسته‌های خاکستری پائین می‌آید و تحریک الکتریکی موجب آزاد کردن دوپامین در پوتامن و وقفه عمل تعداد زیادی از نورونهای هسته دم‌دار میگردد. بعلاوه قسمت اعظم متابولیت دوپامین واسید هومووانیلیک توسط پرفوزیون سیستم بطنی در هسته دم‌دار در اثر تحریک ماده سیاه بدست می‌آید (۱۶).

استیل کولین: داروهای متوقف کننده عمل محیطی استیل کولین بطور کلاسیک در درمان پارکینسون مصرف میشدند و سر دسته آنها آتروپین بود که اثر چشمگیری در بهبود این بیماران داشت. طریقه عمل آنتی کولینرژیک‌ها در پارکینسون بطور حتم معلوم نیست ولی نشان دادند که این مواد باید در سیستم اعصاب مرکزی وارد شوند تا بتوانند اثرات خود را ظاهر سازند. پارکینسون توسط بعضی داروهای کولینرژیک از نوع آنتی کولین استرازاها مثل فیزوستیگمین تشدید میشود در حالیکه برخی از آنها مثل ادروفونیوم که قادر به ورود در سیستم اعصاب مرکزی نیستند بی‌اثرند. بنابراین معلوم میشود که استیل کولین یک واسطه عصبی در سیناپسهای اعصاب مرکزی است که بمقدار زیاد در هسته‌های خاکستری قاعده مغز وجود دارد.

دخاله دوپامین و استیل کولین در عمل یکدیگر: عمل مخالف اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک در دستگاه اعصاب خودکار بخوبی شناخته شده است و در هسته‌های خاکستری مغز چنین شباهتی در مواد میانجی عصبی بین دوپامین (بجای نورآدرنالین) و استیل کولین ممکن است اتفاق افتد و نشان داده اند که در قسمتی از مغز

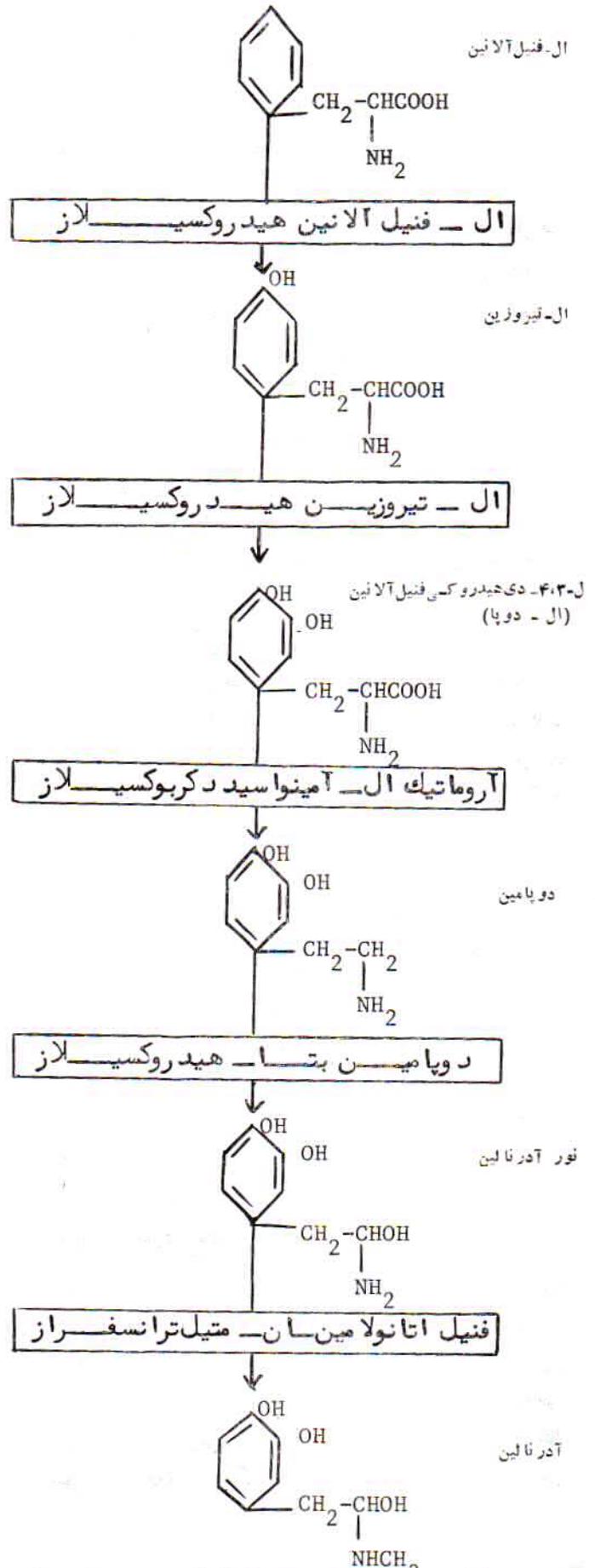
مقدمه: تجربیات بالینی نشدن می‌دهد که ال-۳-۴ دی‌هیدروکسی فنیل آلانین (ال-دوپا = لوودوپا) میتواند جانشین اشکال دیگر درمانهای طبی و جراحی بیماران مبتلا به پارکینسون گردد. و این بعلمت تحقیقات پر دامنه و وسیعی است که جدیداً در زمینه نوروفارماکولوژی بعمل آمده است و در این مقاله سعی شده است که این موضوع در چند مرحله مورد بررسی قرار گیرد.

۱- دور نمای فارماکولوژیک: دوپامین - پانزده سال قبل سندرم عصبی شبیه پارکینسونیسم در بیماران که بارزترین درمان میشدند گزارش شد (۲) نقصان فعالیت حرکتی و تسکین عصبی رزترین به تخلیه مونوآمین‌ها در مغز نسبت داده شد ولی تجویز مونوآمین‌ها روی عمل مرکزی رزترین بی‌اثر بودند زیرا باسانی نمیتوانستند از سد خونی مغز عبور کنند ولی آمینواسیدهای پیشگام آن بدون اشکال وارد مغز میشوند و نشان دادند که ال-دوپا پس از دگر-بوکسیلاسیون به دوپامین و سپس در اثر هیدروکسیلاسیون به نورآدرنالین تبدیل میشود (شکل الف) و موجب معکوس کردن بسیاری از اثرات رزترین میگردد (۴). عمل مشخص ال-دوپا در شروع کار مربوط به افزایش نورآدرنالین مغز است ولی از طرفی پنداشتند که دوپامین ممکن است قادر بیک عمل مستقیم فارماکولوژیک در ساخته شدن نوردرنالین نیز باشد زیرا در بعضی از قسمت‌های مغز مثل هسته‌های خاکستری میزان دوپامین زیاد است ولی بامناطق از مغز که حاوی مقدار زیادی نورآدرنالین است تطبیق نمیکند. باروش هیستوشیمی فلورسان نشان دادند که تعداد زیادی از انتهای رشته‌های عصبی در هسته‌های خاکستری دارای گرانولهای حاوی دوپامین با غلظت زیاد هستند و بامیکروسکپ 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 مهار کننده دوپامینرژیک در جهت تفوق عمل کولینرژیک باشد و چنین ضایعاتی میتواند از منشاء سمی، عفونی و یا دژنراتیف بوجود آیند که مزجر بخرابی دستگاه دوپامینرژیک شوند. فکر اثر آنتاگونیستی بین دوپامین و استیل کولین از مدتها پیش بوجود آمده (۱۷) و تعادل بین این دو دستگاه تحریکی و مهار کننده میتواند بوسیله دو سیستم کولینرژیک و دوپامینرژیک بسوی نوروتهای هسته‌های مختلط انعکاس یابد و گزارشهای زیادی اختلال تعادل بین این دو دستگاه را در یک زمینه وسیع تسهیل میکند زیرا پارکینسونیسم توسط داروهای کولینرژیک تشدید و با داروهای آنتی کولینرژیک تخفیف پیدا میکند و همچنین در بیماران مبتلا به پارکینسون ایدئوپاتیک با پس از آنسفالیت مقدار دوپامین هسته‌های خاکستری مغز کاهش مییابد (۱۰) و غلظت اسید هومو و انیلینک مایع مغزی نخاعی بائین میآید (۱۱) و سایر موآمین‌های مغز نیز ممکن است اختلال پیدا کنند. این تغییرات اختصاصی نیستند و شرح حالهای متعددی نشان میدهد که در پارکینسونیسم بعلت مسمومیت بامنکنز نیز، دوپامین هسته مختلط کم میشود، و بطور تجربی نیز ثابت شده است که، منکنز دوپامین مغز را کم میکند (۱۴). تجویز فنوتیازینها بطور شایع موجب پارکینسونیسم میشود که احتمالاً بعلت انسداد گیرنده‌های دوپامینرژیک یا دخالت مستقیم در متابولیسم دوپامین است (۱۰). بهر حال تظاهرات کلینیکی تمام اشکال پارکینسون میتواند توسط تجویز ال-دوپا تخفیف یابد و مثل اینست که متابولیت فعال درمانی آن دوپامین است. زیرا اولاً پارکینسون با داروهای وقفه دهنده موآمین اکسیدازها بهبود نشان میدهد و این میرساند که ماده فعال، یک آمین است زیرا تنها موآمینهاست که بعد از تجویز ال-دوپا در مغز افزایش مییابند و دوپامین و نورآدرنالین است. ثانیاً افزایش میزان نورآدرنالین مغز نمیتواند در درمان پارکینسون مؤثر باشد زیرا تجویز دی‌عیدروکسی‌فنیل‌سریل 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 ۱-۲ ساعت بعد از هضم غلظت پلاسمائی آن بحدا کثر میرسد که این غلظت با مقدار درمانی ۳-۴ میکروگرم در لیتر است و ۷۸٪ آن از ادرار دفع میشود.



شکل الف - راه سنتز کاتکولامین ها

انتشار: از راه تزریق وریدی غلظت نخاعی آن ۲-۳ ساعت بعد از تزریق بحد اکثر میرسد. رابطه ضعیفی بین مقدار درمانی و میزان اسید هومووانیلیک مایع نخاعی وجود دارد (۱۸) و بطور تجربی دیده شده است که ۴۵ دقیقه بعد از تزریق در لوزالمعده، کبد، روده، غدد بزاقی، غدد فوق کلیوی و کلیه ها پوست بمقدار زیاد جذب میشود.

متابولیزم: ال-دوپا بسرعت متابولیزه میشود. قسمت اعظم متابولیت های ابتدائی شامل دکربوکسیلاسیون، متیلاسیون و ترانس آمیناسیون است. عوامل پلاسمائی بعد از ۱-۲ ساعت از هضم ال-دوپای نشاندار حاوی ۹۰٪ اسیدهای کربوکسیلیک (بیشتر هومووانیلیک و دی هیدروکسی فنیل استیک)، ۵٪ کاتکولامین، ۳٪ ال دوپا و ۲٪ متوکسی دوپا است. بعلاوه ال-دوپا به ملانین نیز تبدیل میشود. نمونه متابولیت ها نشان میدهد که راه اصلی آن تجزیه به دوپامین است و مقدار خیلی جزئی آن به نورآدرنالین تبدیل میشود (۳).

ترشح: $\frac{1}{3}$ از مشتقات رادیو اکتیف ال-دوپا را از راه خوراکی بعد از ۸ ساعت در ادرار میتوان یافت و ۴۸ ساعت بعد این مقدار به ۲۸٪ میرسد و خیلی کم (حدود ۱٪) هم از راه مدفوع دفع میشود. **درمان:** با مقادیر کم: دوپامین یک واسط سیناپسی هسته های مختلط است که در پارکینسون مقدارش خیلی کم میشود. بنابراین پیشنهاد میشود که برای بهبود این بیماران باید غلظت آن بحد کافی برسد و چون خود دوپامین نمیتواند از سد خونی مغز عبور کند بنابراین پیشگام آن یعنی ال-دوپا را بجای آن مصرف میکنند. مقدار استمال آن ۵۰-۱۵۰ میلی گرم از راه تزریق وریدی است که موجب بهبود علائم پارکینسون بخصوص حرکات غیر طبیعی عضلات میشود (۹).

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

عوارض: شاید بیشتر عوارض این دارو مربوط به افزایش مقدار است که با کم وزیاد 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 سه عامل رادر

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

۲- اثرات روانی: که در ۲۰٪ بیماران بصورت ترس، توهمات، اضطراب و پارانویا (۱۳) و بالاخره تغییر رفتار خود نمائی میکنند. 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 تساکیکاردی، طپش قلب، اکستراسیستولهای بطنی و گاهی فیبریلاسیون دهلیزی است و در بیماران مسن بیشتر اتفاق می افتد و آنرا مربوط به آزاد شدن نورآدرنالین توسط دوپامین میدانند.

۴- دیس کینزی: یکی از عوارض شایع دارو است که بصورت افزایش حرکات غیر ارادی شبیه حرکات کره ای 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 مییابد و غالب آنکه در افراد غیر پارکینسونی چنین عوارضی را ایجاد نمیکند بنابراین معلوم میشود در پارکینسونیسم موارد غیر طبیعی مغزی وجود دارد.

۵- عوارض معدی روده ای: بصورت بی اشتهائی، تهوع، استفراغ و گاهی یبوست دیده میشود. و با خوردن غذا همراه دارو، عادت به آن تخفیف مییابد ولی تهوع و استفراغ را حتی با تزریق وریدی نیز ذکر کرده اند که شاید اثرش مرکزی باشد.

۶- عوارض دیگر: مثل بزرگ شدن شکاف پلکی چشم، سردرد، عرق زیاد، گلوکوم و میدریاز که آنها را باختلال دستگاه اعصاب خودکار نسبت میدهند و از نظر آزمایشگاهی لوکوپنی مثبت شدن تست کومیس را با این دارو گزارش کرده اند.

داروهای دیگری که عمل دوپا مینرژیک را تغییر میدهند:

۱- مهارکننده های دکربوکسیلاز محیطی: میدانیم که ال-دوپا بزودی توسط آنزیمی بنام دکاربوکسیلاز به دوپامین تبدیل میشود (شکل الف) و داروهائی از قبیل آلفامتیل دوپا هیدرازین و سریل تری هیدروکسی بنزیل هیدرازین که باعث انسداد این آنزیم در محیط میشوند و از سد خونی مغز هم عبور نمیکنند، قادرند از انهدام محیطی ال-دوپا جلو گیری کرده و در نتیجه ورود آنرا به مغز

که این داروها موجب مهار جذب دوپامین بداخل سیناپتوزوم هسته‌های خاکستری بطور تجربی میشوند و شاید باعث دیشود که در بدن دوپامین بمقدار زیادتری در ناحیه سیناپس باقی بماند یا احتمال دارد که داروهای آنتی کولینرژیک بمقدار درمسانی در پارکینسون یک عمل دوپا مینرژیک داشته باشند.

۶- آمفتامین - مطالعات محدودی نشان میدهد که آمفتامین نیز در بهبود پارکینسون مؤثر است و جالب آنکه این دارو در جذب فعال دوپامین نیز دخالت میکند. تقویت عمل دوپا مینرژیک توسط آمفتامین شبیه بعضی اثرات سمی است که بال-دوپا دیده میشود.

۷- پیریدوکسین - اثرات درمسانی و عوارض ال-دوپا هر دو 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 اشکالی در درمان آنها پیش نیاید. علت این امر کاملاً معلوم نیست ولی ممکن است نتیجه فعالیت کود کر بوکسیلاز برای تبدیل ال-دوپا به دوپامین بطور وسیع در محیط باشد که سرانجام آمینواسیدی برای عبور از سد مغزی باقی نماند و یا متناوباً پیریدوکسال فسفات بال-دوپا ترکیب شود.

خلاصه: در این مقاله ابتدا از نقش دستگاه دوپا مینرژیک 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 بوکسیلاز محیطی، MAOI، آمانتادین آپومرفین، تری هگزتری فنیدیل و آمفتامین که در بهبود پارکینسون کم و بیش مؤثرند نام برده شده است.

افزایش دهند 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 دوپامین و نورآدرنالین در طول درمان بال-دوپا کم شده و آریتمی قلبی نیز تقلیل مییابد. در ۲۰ بیمار پارکینسونی که یک سری آزمو نه‌های روانی قبل و در موقع درمان بال-دوپا همراه بایکی از داروهای مهارکننده دکاد کر بوکسیلاز عمل آوردند نتیجه گرفتند که اجتماع ال-دوپا با چنین ترکیباتی موجب افزایش بهبود فعالیت‌های حرکتی ساده و راه‌های حرکتی بیمارانی پارکینسونی میشود (۱۲).

۲- مهارکننده‌های مونوآمین اکسیدازها (MAOI): اثرات فارماکولوژیک ال-دوپا توسط MAOI تقویت شده و بازده درمانی آن زیاد میگردد. ولی خطر بروز عوارضی مثل اختلالات ناگوار قلب و عروق اضافه میگردد که بهمین جهت امروزه ترک شده است. ۳- آمانتادین (Amantadine) - یک ماده ضد ویروسی است که موجب بهبود پارکینسون میشود (۱۵). منتهی اثرش ازال-دوپا کمتر است. مکانیسم اثر آن ممکن است بعلمت تسهیل عمل دوپا مینرژیک باشد زیرا بطور تجربی در رفتار حیوانات اثر میگذارد. ۴- آپومرفین: گزارش شده است که آپومرفین که یکی از داروهای قوی استنفر اغ آور مرکزی است در درمان پارکینسون مؤثر است ولی بعلمت حالت تهوعی که میدهد مصرف آن محدود است (۷). ثابت شده است که این دارو موجب تحریک مستقیم گیرنده‌های دوپا مینرژیک در مغز میشود.

۵- تری هگزتری فنیدیل (آرتان) - Coyle و همکارانش (۸) توجیه تازه‌ای برای اثر داروهای آنتی کولینرژیک در درمان پارکینسون بیان کرده‌اند بدین طریق که احتمال دارد دوپامین هم مثل نور-آدرنالین از شکاف سیناپسی توسط جذب فعال بداخل انتهای عصب برداشته شده و از این راه غیر فعال شود. همچنین نشان داده‌اند

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.