

تازه‌هایی در باره عوارض شبه پارکینسون داروهای نورولپتیک

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۵، صفحه ۳۷۲، ۲۵۳۶

دکتر احمد رضا دهپور - دکتر کبری حسین زاده*

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 تونوس عضلات حرکتی و بروز پارکینسونیسم می‌باشد. از نظر بیماری‌زایی میتوان آنها را نتیجه بدکاری سیستم دوپامینرژیک - کلینرژیک در راه خارج هرمی دانست و این موضوع باید شدیداً مورد توجه قرار گیرد زیرا در بعضی حالات، غیر قابل برگشت و احتمالاً همراه با انهدام سلولهای مغزی خواهد بود.

فیزیوپاتولوژی:

در دهه اخیر توانسته‌اند برخی از اختلال‌های بیوشیمیایی را در بیماری پارکینسون مشخص سازند و بسیاری از این تغییرات را مربوط به متابولیسم کاتکول آمین‌های مغز میدانند (۱۲) ولی شواهدی نیز دال بر ارتباط این بیماری با اسیدهای هسته‌ای، بخصوص اسید ریبونوکلئیک وجود دارد که هنوز نحوه آن مشخص نمی‌باشد (۱۲). ضایعات آسیب شناسی نیز با تغییرات بیوشیمیایی ارتباط نزدیک 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. نوراپی نفرین بیشتر در هیپوتالاموس موجود است و حال آنکه حداکثر میزان دوپامین مغز در جسم مخطط و در قسمتی از هسته عدسی شکل بنام پوتامن (Putamen) و هسته دم دار متمرکز

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). مدتی زمانی از اثبات این مسئله که استیل کولین نیز نقش واسطه شیمیایی را در مغز دارد می‌گذرد و مقدارش در هسته دم دار زیادتر از نواحی قشری مغز است و قسمتی از کنترل رفتاری (Behavioral) را بعده آن میدانند (۱۰).

در حالت طبیعی بین سیستم تحریکی کولینرژیک و سیستم مهار کننده آمینرژیک تعادلی وجود دارد. بهم خوردن این تعادل باعث بروز اختلال در سیستم خارج هرمی خواهد شد.

مسئول اعمال کولینرژیک استیل کولین و مسئول اعمال مونو آمینرژیک، 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 ناحیه جسم مخطط و هسته‌های قاعده‌ای می‌باشد. انتشار دوپامین در مجموعه هسته‌های قاعده‌ای متناسب با انتشار آنزیم‌هایی است که مسئول سنتز و متابولیسم آن می‌باشند. اختلال در سیستم خارج هرمی منجر به بروز بیماری پارکینسون در حیوان و انسان خواهد شد که این بیماری همراه با نشانه‌های مشخص مانند لرزش که معمولاً ابتدا در دستها و بخصوص قسمت انتهایی آن شروع شده و ممکنست توأم با حرکات شست باشد، شبیه حالت شمردن دانه‌های تسبیح

* گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران.

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

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

* اعداد داخل برانتر نشان دهنده مقدار اسید هومووانیلیک است.

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 بارز تر جلوه میکند که پیگمانتاسیون جسم سیاه در بیماری آلبنیسم (Albinism) طبیعی است و اختلال‌های حرکتی در بسیاری از بیمارهای 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 و جسم سیاه کاهش می‌یابد (۱). تاکنون جواب درستی برای این سؤال 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 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 بیوشیمیایی نزدیکی برقرار است. اینگونه داروها یکی از طرق زیر ممکنست ایجاد عوارض ذکر شده را بنمایند.

(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 بیوشیمیایی کاتکول آمین‌ها در مغز دانسته‌اند (۱-۴).

بارزترین این تغییرات بیوشیمیایی کم شدن دوپامین در جسم مخطط و هسته‌های قاعده‌ای است که دلیل آن را فساد و تحلیل نورونهای سازنده دوپامین از جسم سیاه تا جسم مخطط ذکر کرده‌اند. همراه با کاهش دوپامین مقدار اسید هومووانیلیک (که یک متابولیت دوپامین است) نیز در همان مراکز کاهش می‌یابد و نسبت $\frac{\text{دوپامین}}{\text{هومووانیلیک اسید}}$ تغییر پیدا میکند. زیرا کاهش هومووانیلیک اسید به اندازه دوپامین نیست (۵-۷). مقدار تیروزین هیدروکسیلازوال، دوپادکر بوکسیلاز، دوآنزیمی که در ساختن دوپامین شرکت دارند نیز کاهش می‌یابند ولی در هیچ موردی فقدان کامل آنها پیش نیاید (۵-۷). گرچه مقدار نوراپی نفرین 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 و همچنین در نواحی

۱- داروهایی که از طریق سیستم سازنده مونوآمین‌های مغز عمل میکنند بیشتر بر روی مقدار کاتکول آمین‌های مغز مؤثر اند (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 و لرزش حاصل از آنها نتیجه مخلوطی از اثرات دسته اول و دسته دوم و احتمالاً نقش عواملی مثل هیستامین نیز در آن به چشم می‌خورد (۱).

فارماکوتراپوتیک:

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 مراکز مغزی 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 کمائی شدن بدن میشوند و همچنین اختلال‌هایی در سیستم خود مختار بدن که بیشتر بصورت اسهال در موارد مختلف بروز میکند (۶).

بعلاوه رزپین سبب برهم زدن تعادل موجود بین سلولهای آلفا و گامای 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 داروهای مضاعف مرکزی مثل تیوپنتون (Nesdonal) و مفنزین (Tolsero) که یک شل کننده عضلانی نخاعی است جلوگیری کرد (۴-۶).

از گروه داروهای آنتی کولینرژیک مانند بنز هگلز، تری هگری 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 اکسیداز (MAOI) میباشد. از این دسته میتوان سپیرومین (parnate) را نام برد که علاوه بر

اثر سریشی که دارد به علت شباهت فرمولی با آمفتامین گذشته از مهار آنزیم مونوآمینو اکسیداز یک اثر مستقیم شبه آمفتامین نیز دارد. ایپرونیزاید داروی دیگری از همین دسته است که بطور کامل اثر رزپین را معکوس میکند. موادی که برای تهیه مونوآمین‌های مغز لازم هستند مانند ال دوبا (L-Dopa) و ۵ - هیدروکسی-تریپتوفان توانسته‌اند اثرات رزپین را مهار کنند (۳-۶).
با در نظر گرفتن مطالب فوق بطور کلی میتوان نتیجه گرفت که مکانیسم اثر رزپین ممکن است در اثر کاهش آمین بخصوصی 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 دوبا که به میانجی‌های شیمیایی 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 بنظر 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 می‌آید که چرا این اثرات ادامه ندارد و از طرف دیگر ال دوبا قادر بکنترل عوارض رزپین نیست و این نشان میدهد که رزپین در عمل ذخیره شدن آمین‌های تازه تشکیل شده نیز دخالت دارد (۶).

مشقات فنوتیازین که از سال ۱۹۵۱ بمقدار وسیع در درمان شناسی مورد استفاده قرار گرفته‌اند نیز دارای عوارض مشابه رزپین هستند، بخصوص عوارض خارج هرمی در سطحی وسیع از جانب آنها گزارش شده است. فنوتیازین‌ها باوقفه گیرنده‌های دوپامین ایجاد عوارض شبه پارکینسونیسم مینمایند (۳). اصولاً بازپاد شدن خاصیت نورولپتیک اینداروها، این ضایعات و عوارض بیشتر میشوند. بطور مثال تری فلوپرازین و تری فلو پرومازین لرزش بیشتری در بیماران ایجاد میکنند. از لحاظ فرمول شیمیایی نیز فنوتیازین‌هایی که زنجیر جانبی پی پرازین دارند مثل تری فلو پروپرازین دارای عوارض جانبی و خارج هرمی شدیدتری هستند (۱-۸-۱۱).
نقش ملانین در ایجاد عوارض خارج هرمی نیز دوباره مطرح میشود، زیرا با دخالت گرانول‌های ملانین در متابولیسم فنوتیازین‌ها 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 بی آنکه اثری روی ملانین جسم سیاه داشته باشد. عوارض

استرهای دیگری از کولین هم باعث تحریک گیرنده‌های موسکارینی سبب ایجاد لرزش میشوند و آنتی کلین استرازاها هم اثرات آنها را تشدید میکنند. هم‌این شواهد نشان میدهند که سیستم کولینرژیک نیز در ایجاد لرزش نقش اساسی دارد و بطور کلی نقش سیستم دوپامینرژیک تخفیف لرزش و نقش کولینرژیک تحریک و تقویت آنست.

خلاصه:

با توسعه مصرف داروهای آرام بخش، 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 بروز میکند و گاهی اوقات به علت حساسیت فردی بیش 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.

رژرپین با تخلیه دوپامین مغزی سبب بروز این عوارض میشود که میتوان این عوارض را با داروهای مضعف مرکزی و مهارکننده‌های آنزیم مونوآمینو اکسیداز مهار کرد.

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

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

شواهد دیگر نشان میدهند که حتی متابولیسم کلر پرومازین در اشخاص حساس به ملانیزاسیون پوست و اشخاص سالم متفاوت است بطور کلی وابستگی ملانین با لرزش حاصل از ترکیبات فنوتیازین و سایر عوارض خارج هرمی آن هنوز مبهم است ولی زمینه این تحقیقات یکی از جالب‌ترین نقایجی است که میتوان انتظار آنرا 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 وانیلیک در مایع مغزی نخاع بالا رفته و از روز چهارم درمان بعد مقدار آن کاهش مییابد و این خود نشان دهنده اینست که بیمار حساسیت ابتدائی به داروی نورولپتیک را از دست داده است (۳-۷-۴).

ترمورین که برای ایجاد پارکینسون تجربی استفاده میشود و نیز متابولیت فعالی از آن با اسم اکسو ترمورین (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).

REFERENCES :

- 1- Brimblecombe, R. W., and pinder, R. M.: Tremors and tremorogenic agents (1972), Scientechica, 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.: Extrapyrimal reactions and amine metabolites in cerebrospinal fluid during haloperidol treatment of schizophrenic patients; Psychopharmacol, 40, 341 - 350, 1975.
- 6- Hornykiewicz, 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 Acetylcholine and choline in rats; Neuropharmacol, 12, 27 - 31, 1973.
- 12- Schultze, G., Raskin, A., and Reatig, N.: True and apparent side effects in depression; Psychopharmacol, 38, 303 - 317, 1974.
- 13- Thompson, R. H. S., and Wooton, I.D.P.: Biochemical disorders in human disease. 1970, Academic Press, New York. 480-485.