

المحاضرة التاسعة
أدوية داء باركنسون

**Parkinson's Disease
Drugs**

مقرر علم الأدوية (١)
السنة الثالثة د. مأمون سويدان

داء باركنسون

Parkinson's Disease

- هو مرض يصيب **الكهول** ويبدأ عادة بعد **العقد السادس** من العمر ،
- ويعد الأكثر شيوعاً عندهم بعد الحوادث الوعائية الدماغية من بين اعتلالات الجملة العصبية المركزية .
- **السبب الباثولوجي** لهذا الداء هو:
 - * استحالة متفرقة ومديدة في النورونات الدوبامينرجية في **اللحظة السوداء** والجسم المخطط ،
 - * وبالتالي تكون **النتيجة** نضوب الوسيط العصبي الدوبامين من هذه المناطق العصبية .

□ يقوم **الدوبامين** في الحالة الطبيعية بتنشيط الطريق المخطط الأسود ذو القدرة الكولينرجية ،

□ وبسبب نقص الدوبامين **ينشط الجهاز نظير الودي** ويكون المسؤول عن أغلب التظاهرات السريرية لداء باركنسون.

□ يتصف هذا المرض سريريا :

برجفان ، صمل ، فقدان الحركة وانعدام القدرة على تصحيح الوضعة.

أهداف المعالجة

□ **الهدف من معالجة** داء باركنسون هو **تحسين حالة المريض** وذلك بتلطيف التظاهرات السريرية ، يتحقق ذلك باستعمال :

- 1- **أدوية تصحح الخلل المركزي الحادث** في الطريق المخطط الأسود ، بحيث تعود كثافة الدوبامين إلى سويتها الطبيعية ،
- 2- أو استعمال **أدوية مضادة للقدرة الكولينرجية وسيطرتها**. تحد وتخفف من تأثيرات الأستيل كولين .

□ **وسائل المعالجة لن تزيل السبب المحدث** لداء باركنسون ولن تؤثر في تطور المرض ، إنما تعمل فقط على تلطيف الأعراض السريرية ، فهي تؤمن **معالجة عرضية** معتمدةً على إصلاح الخلل الباثولوجي للمرض .

الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون

وتتضمن مجموعتين أساسيتين :

أولاً – الأدوية الدوبامينرجية

ثانياً – الأدوية المضادة لقدرة الكولين

أولاً – الأدوية الدوبامينرجية

(١) الأدوية المعيضة عن الدوبامين (زيادة اصطناعه) :

■ الـ L.Dopa

■ Carbidopa

■ الـ Benzeraside

(٢) مشابهاً للدوبامين :

■ الطبيعي : Bromocriptine ، Lisuride ، Pergolide و Carbigoline

■ الصناعية : الـ Talipixol و الـ Pramipexole ، الـ Apomorphine ، و

Ropinirole Piribedil

٣) أدوية تزيد تحرر الدوبامين :

■ الـ Amantidine

٤) أدوية تثبط إستقلاب الدوبامين وتضم مجموعتين

■ مثبطات الـ MAOB (الـ Selgiline)

■ مثبطات الـ COMT (الـ Entacapon)

ثانياً – الأدوية المضادة لقدرة الكولين

نختار الأدوية ذات التأثير المركزي مثل :

ال- Bezatropine

ال- Biperidene

ال- Chlorphenoxamine

ال- Orphenadine

ال- Procyclidine

ال- Scopolaine N-oxide

ال- Trihexyphnedyle

ال- Tropatepine

أولاً – الأدوية الدوبامينرجية :

تعمل هذه الأدوية على إصلاح النقص الحادث بالدوبامين تجاه النوى الرمادية القاعدية ونميز منها المجموعات التالية :

١- الأدوية المعوضة عن الدوبامين (تعمل على زيادة اصطناعه في العضوية) :

- لا يجتاز الدوبامين الحاجز الوعائي الدماغي ، وبالتالي لا يقوى على الوصول إلى الطريق المخطط الأسود ليعدل النقص الحاصل في الدوبامين،
- لذا استعويض عنه بطبيعته الطبيعية وهي (DOPA) أي الـ Dihydroxyl Tyrosine ، وليس الـ Phenyl alanine لأن فعالية Tyrosine hydroxylase الدماغية عند مرضى باركنسون تكون غير كافية لتحويله إلى .. L.Dopa

١- ما هو (ال- L-DOPA)

ويطلق عليه **ليفودوبا (Livodopa)** ، وهو الشكل الميسر للدوبا Dopa وأكثر فعاليةً من الشكل الميمن.

تتحول ال- L-Dopa في الجملة العصبية المركزية إلى **Dopamine** تحت تأثير أنزيم ال- **L.Dopa decarboxylase** وبالتالي تملك بشكل عابر قدرة معيضة عن نقص الدوبامين لأن القسم الذي يمر إلى الجملة العصبية المركزية ضئيل بسبب إستقلابها المحيطي.

لكن **وبسبب الاستقلاب المحيطي لل- L.dopa** تقل كميتها الواصلة للدماغ لذا يتم مشاركتها بمادة مثبطة للإنزيم **L.Dopa decarboxylase** في المحيط ولا تعبر للدماغ مثل (**Benzeraside**) أو (**Carbidoipa**) لزيادة الكمية الواصلة للدماغ من جهة ، ولإنقاص جرعة ال- L.Dopa من جهة أخرى. مما يقلل من تأثيرات الدوبامين الجانبية .

التأثيرات السريرية لـ L.DOPA

تحسن L.Dopa من اللاحركية بشكل جيد,
تحسن الصلابة والرجفان قليلاً,
تنقص من اللامبالاة,

تكون تأثيراتها أكثر وضوحاً كلما كانت التظاهرات الباركنسونية
شديدة ، ويختلف هذا التأثير من فرد لأخر وحتى عند نفس الفرد من
وقت لأخر .

إذاً تعتبر L.Dopa **دواء عرضياً** وليست سببياً للمرض.

لا يمكن تقدير فعاليتها العلاجية إلا **بعد بضعة أسابيع** من استعمالها .

لا تفيد في علاج تظاهرات داء باركنسون الكاذب دوائي المنشأ.

الحرائك الدوائية لـ L.DOPA

❖ تمتص L.Dopa من طريق جهاز الهضم **بمستوى الأمعاء** ،

❖ يبلغ **عمرها النصفى ٤٥ دقيقة**، وتتوزع في معظم الأعضاء ولا سيما جدر الأوعية المحيطية وأوعية الجهاز خارج الهرمي، **ويجتاز ١-٣% منها الحاجز الوعائي الدماغي** ويصل للدماغ.

❖ يستقلب L.Dopa في المحيط والمركز إلى **دوبامين** بإنزيم L.Dopa decarboxylase حيث يختزن قسم منه في النورونات الرمادية ويعوض بشكل عابر النقص الحاصل هناك. ثم يتحول إلى نورأدرينالين بتأثير إنزيم Dopamine hydroxylase .

❖ ثم يتحول النورأدرينالين إلى Dihydroxyphenylacetic (DOPAC) ثم إلى حمض الـ Hoovanilic (H.V.A) بتدخلٍ متتاليٍّ لأنزيم Monoaminoxidase (MAO) ، والـ Catechol-O-methyl . transferase

❖ يطرح الـ L.Dopa عن طريق الكلية بشكل (H.V.A) ،

❖ وأحياناً قد يحصل تحول في التخريب فيشاهد في البول حمض Vanyl lactic (V.L.A) ، وهذا يفسر فشل المعالجة بالـ L.Dop

التأثيرات الجانبية لـ L.DOPA

تتصف الـ L.Dopa **بكثرة تأثيراتها غير المرغوبة** إذ يبلغ توترها ٩٠% من الحالات المعالجة ، وتختلف من مريض لآخر وتكون إما محيطية أو مركزية.

١- التأثيرات المحيطية كثيرة التواتر وتتضمن :

✓ هبوط في الضغط الشرياني وأحياناً ارتفاع الضغط،

✓ تسرع قلب وخوارج انقباض،

✓ اضطرابات هضمية (قمه ، غثيان ، إقياء ، إصابات كبدية وارتفاع خمائر الترانس أميناز

اضطرابات بولية (تلون البول بلون بني مسمر) .

٢- مركزية : مثل حركات لاإرادية غير طبيعية في مستوى الوجه والرقبة، أرق ، اهتزاز ، وأحياناً هذيان نفسي ذهاني ، **حوادث التذبذب في التأثير (On -Of)** وترفع حروري.

موانع استعمال الـ L.DOPA

يمنع استعمالها عند المرضى المصابين بـ :

آفات قلبية وعائية غير معاوضة ،

آفات كلوية

آفات كبدية

أمراض نفسية متطورة.

تجهز **L.Dopa** وحدها بعدة أسماء تجارية عديدة وتعطى من طريق الفم لوحدها أو بالمشاركة مع مثبطات الإنزيم **L.Dopa decarboxylase** المحيطية مثل (**Carpidopa** أو **Benzeraside**)

٢- الأدوية المشابهة للدوبامين

- جميع هذه الأدوية المشابهة للدوبامين **تفعل المستقبلات الدوبامينية D2**، والتي كانت تعد المسؤولة الوحيدة عن التأثيرات المحركة للدوبامين ،
- هذه الأدوية بشكل عام **شديدة الإنحلال بالدم** فتجتاز الحاجز الوعائي الدماغي بسهولة وذات فترة تأثير طويلة،
- لكنها بالمقابل **ترتبط بروتينات البلازما بنسب كبيرة** مما يجعلها عرضة للتداخلات الدوائية،
- وبعكس الدوبا فهي **لا تتأثر بالطعام** وفعاليتها مستقلة عن مخزون النورونات الدوبامينية .

■ تؤثر هذه الأدوية مباشرةً في المستقبلات ما بعد المشابك والتي يبقى جزء منها في سياق داء باركنسون،

■ الاتجاه الحديث حالياً :

✓ أن تأخذ هذه الأدوية الدور الأساسي في معالجة داء باركنسون في مرحلته البدئية (كعلاج وحيد)،

✓ أو تشارك مع L.Dopa وذلك منعاً لحدوث التذبذبات العلاجية المتأخرة.

ونميز مجموعتين من الأدوية المشابهة للمستقبلات الدوبامينرجية :

A – الطبيعية وهي (مشتقات مهماز الشيلم) الـ **Ergopeptin**:

- وهي تمتلك خصائص مشابهة للمستقبلات الدوبامينرجية ،
- كما تمتلك خصائص حاصرة للمستقبلات الأدرنرجية ألفا ،

- بالإضافة لامتلاكها خصائص مشابهة للسيروتونين (القدرة السيرتونرجية)، وهي المسؤولة عن تأثيراتها غير المرغوبة ك: (التشنج الوعائي ، وذمات الأطراف السفلية ، الأورام الليفية الرئوية أو الأورام الليفية خلف البريتوان).

□ وتتضمن هذه المجموعة :

الـ **Bromocriptine** ، الـ **Lisuride** ، **Cabergoline** و الـ **Perigolide**

B – مشتقات صناعية حديثة ،

وهي أكثر نوعيةً في التأثير على المستقبلات الدوبامينرجية D2 وبالتالي فتأثيراتها غير المرغوبة أقل وتضم هذه المجموعة الأدوية التالية :

١. Apomorphine.

٢. Talipixol .

٣. Pramipexole.

٤. Ropinirole.

٥. Piribedil و.

A- مشتقات مهماز الشيلم

أ- البروموكريبين Bromocriptine :

❖ يشتق من مهماز الشيلم ، وهو :

✓ مشابه للمستقبلات الدوبامينرجية المركزية D1,D2 حيث يقوم **بتثبيته مباشر** ومطول لها، فيعوض عن النقص الحاصل في الدوبامين تجاه النوى الرمادية.

✓ كما أنه يثبط بشكل مباشر وغير مباشر إفراز البرولاكتين من النخامى ،

✓ وهو حاصر للمستقبلات الأدرنرجية ألفا ومشابه سيروتونرجي .

❖ **حرائكياً : تبلغ جاهزيته الحيوية ٨% ، ويرتبط ببروتينات الدم بنسبة ٩٠-٩٦% ،**

نصف عمره الإطراحي ٣ - ٨ ساعات..

يستعمل البروموكريبتين في

١. علاج داء باركنسون كبديل لـ L.Dopa في حال عدم كفايته أو ظهور
حادثة التذبذب العلاجي أو وجود مانع استعمال.
٢. كما يستعمل في معالجة الإدرار الحليبي
٣. وبعض حالات العقم وغياب الطمث.

تتضمن تأثيراته الجانبية :

هبوط ضغط انتصابي ، ضيق ، دوار ، غثيان ، عسر حركة ، جفاف فم ،
إمساك ، شحوب .

يمنع استعماله عند من يحمل اضطرابات وعائية محيطية

ب - الـ Lisuride و الـ Perigolide:

وهما أيضاً من مشتقات مهماز الشيلم و تمتلك تأثيرات عامة مشابهة للمستقبلات الدوبامينرجية وتأثيراتها تشبه البروموكريبتين كذلك تأثيراتها غير المرغوبة . وتتصف بأن تأثيراتها الدوائية تخمد مع الزمن.

ج- الـ Cabergoline :

- مشابه شبه اصطفائي للمستقبلات الدوبامينرجية D2 ، شديد الانحلال بالدم لذا فهو يعبر الحاجز الوعائي الدماغي بسهولة،
- يمتاز بفترة تأثير طويلة (نصف عمره الحيوي ٦٨ ساعة)، يرتبط ببروتينات البلازما بنسب ٤٠%،
- استعمل سابقاً في علاج فرط برولاكتين الدم
- يستعمل في علاج داء باركنسون في المراحل الأولى كعلاج وحيد أو كعلاج مساعد لـ L.Dopa.

B- المشتقات الصناعية المشابهة للدوبامين :

أ- الـ Apomorphine :

- هو مشابه للمستقبلات الدوبامينرجية D1 و D2 ، يتصف بتأثير أني وقصير الأمد (٤ ساعات).
- يستعمل في علاج داء باركنسون وبخاصةً في علاج حوادث التذبذب العلاجي في سياق إستعمال الـ L.Dopa
- يستعمل أيضاً كمقيء،
- من أهم تأثيراته الجانبية : (الغثيان والإقياء ، الإضطرابات النفسية).

تابع -المشتقات الصناعية المشابه للدوبامين

ب- الـ Talipixol و الـ Pramipexole :

هما من المشابهات الحديثة للمستقبلات الدوبامينرجية **D2,D3,D4**,

يمتازان **بارتباط ضعيف بروتينات البلاسما** مما يقلل من فرص التداخلات الدوائية مع الأدوية المشاركة

ج- الـ Ropinirole :

مشابه أيضاً للمستقبلات الدوبامينرجية **D2,D3,D4**, وهو **أكثر فعاليةً من البروموكريبتين** في علاج داء باركنسون، يتصف بجاهزية حيوية ٥٥% وارتباط ضعيف بروتينات البلاسما.

د- الـ Piribedil :

يستخدم في علاج داء باركنسون وفي **الحوادث الوعائية الدماغية والآفات الشريانية**.

3- الأدوية التي تزيد من تحرر الدوبامين

- الأمانتيدين Amantidine:

✓ يزيد من تحرر الدوبامين ويعمل على تثبيط عود إلتقاطه ومن المحتمل أنه يملك تأثيرات مشابهة للمستقبلات الدوبامينرجية .

✓ يفيد في علاج داء باركنسون، ولكنه أقل فعاليةً من الـ L.Dopa وتأثيره يخمد مع الزمن ،

✓ كان يستعمل سابقاً كمضاد للفيروسات .

✓ يؤدي استعماله إلى ظهور بعض التأثيرات غير المرغوبة مثل الأرق ، نرفزة ، غثيان ، قمه ، وهبوط الضغط الشرياني .

٤- الأدوية المثبطة لإستقلاب الدوبامين

A. مثبطات المونو أمين أوكسيداز (MAOBI) :

الـ Selegiline :

► **يثبط الـ MAOb الإنزيم المسؤول عن استقلاب الدوبامين المركزي، كما أنه ينقص من تكون بعض المستقلبات السامة التي تخرب النورونات الدوبامينرجية مثل 1-Methyl-4-Phenyl Pyridium (MPP).**

► يؤدي استعمال الـ Selegiline وحده وبشكل باكر إلى **تأخير ظهور الأعراض ،**

► **يفضل عدم استعماله بشكل متواقت مع الـ L.Dopa في علاج داء باركنسون خشية زيادة نسبة الوفيات.**

B- مثبطات الكاتيكول-و-ميتيل ترانسفيراز (COMTI)

ال- Entacapon :

- ❖ هو مثبط اصطفائي تنافسي للـ Catecol – O- methyl transferase المسؤول عن تقويض جزئي للدوبامين،
- ❖ وهو يؤثر فقط في المحيط (أي يثبط الـ COMTI المنحلة في الأنبوب الهضمي والكبد والبلازما) ، مثبطاً بذلك تحول الـ L,Dopa إلى 3.0-Methyldopa وهو مستقلب عاطل يعتقد أنه يعاكس دخول الـ L-Dopa إلى الدماغ.
- ❖ وهو يزيد من الجاهزية الحيوية للـ L,Dopa وكذلك يزيد من نصف عمرها الإطراحي دون أن يؤثر في التركيز البلازمي الأعظمي له.
- ❖ يطرح بشكل رئيسي عن طريق الصفراء،
- ❖ يحدث تأثيرات غير مرغوبة شبيهة بالتأثيرات الحادثة باستعمال L,Dopa مثل : (غثيانات ، هبوط ضغط انتصابي ، عسر حركة .) ،
- ❖ يفيد في علاج التذبذبات العلاجية ،

ثانياً- الأدوية المضادة لقدرة الكولين

- تشير بعض أعراض باركنسون إلى وجود فرط نشاط كولينرجي مثل (الرجفان وفرط الإلعاب) ، وهذا ما دعا إلى استعمال مضادات قدرة الكولين في معالجة داء باركنسون.
- وتستعمل هذه الأدوية على نطاقٍ واسعٍ في الوقاية وعلاج عسر الحركة المحدث بالمنعشات العصبية (داء باركنسون المحدث بالأدوية)،
- يؤدي استعمال مضادات قدرة الكولين إلى حدوث تأثيرات غير مرغوبة محيطية ومركزية كثيرة التواتر مثل : (جفاف بالفم ، إمساك ، صعوبة تبول ، اضطراب المطابقة، اضطراب الذاكرة ، تشوش ذهني....الخ)
- يمنع استعمالها عند المسنين وبخاصة المصابين بضخامة بروتينات ، وعند المصابين بالزرق.

استراتيجية معالجة داء باركنسون:

تشكل جميع الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون **علاجاً عرضياً** لأنها لا تقوى على التأثير في تطور المرض.

يعتمد اختيارنا للدواء على عدة أمور :

- مدى العجز الوظيفي
- عمر المريض
- الفعالية الفيزيائية للمريض
- فعالية الدواء وتأثيراته غير المرغوبة

٣- يجب البدء دائماً (مهما كان الدواء المختار) بمقادير قليلة تزداد تدريجياً حتى الوصول إلى المقدار الأدنى الفعال الذي يمد المريض بتوافق وظيفي ذاتي يتناسب مع أسلوب حياته ، مع الانتباه إلى موانع الاستعمال للدواء المختار واحترامها.

يجب الانتباه إلى التأثيرات غير المرغوبة والتداخلات الدوائية مع الأدوية الأخرى.

أخيراً يجب أن نعرف أن الدواء ليس هو العلاج الوحيد لداء باركنسون ، فهناك المعالجة الفيزيائية والنفسية اللتان تشكلان أساساً مهماً لهذا المرض في جميع مراحل تطوره....