

مقایسه اثر داروی بروموکریپتین با سلژلین در درمان بیماری پارکینسون

دکتر علیجان احمدی آهنگر^{۱*}، دکتر سیدعلیرضا صدرایی موسوی^۲

۱- استادیار گروه بیماریهای مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- پزشک عمومی

سابقه و هدف: پارکینسون بیماری دژنراتیو و نسبتاً شایعی است که درمانهای دارویی موجود می‌تواند از ناتوانی حرکتی این بیماران تا حدی جلوگیری کرده و آنها را بطور مستقل قادر به ادامه زندگی کند. داروهای زیادی در این بیماری استفاده می‌شود که در این مطالعه اثر دو داروی بروموکریپتین و سلژلین مقایسه می‌گردد.

مواد و روشها: در این مطالعه از بین بیماران مراجعه کننده به مطب، تعداد ۷۷ نفر که ۵۰ نفر مرد و ۲۷ نفر زن با سن متوسط ۶۵ سال بوده انتخاب و طی سه سال پیگیری شدند. بسته به نوع داروی تجویز شده، بیماران به سه دسته تقسیم شده‌اند که در هر سه گروه داروی لوودوپا و آرتان مشترک بوده ولی در گروه اول لوودوپا و آرتان بدون اضافه کردن داروی دیگر بوده و در گروه دوم سلژلین و در گروه سوم بروموکریپتین نیز وجود داشته است. ارزیابی وضعیت این بیماران طی ویزیت‌های دوره‌ای و نسبتاً منظمی و بر مبنای UPDRS بوده است.

یافته‌ها: در این بررسی بیماران گروه سوم (بروموکریپتین) نسبت به گروه اول از لحاظ وضعیت حرکتی شرایط بهتری داشته‌اند. گروه دوم (سلژلین) علیرغم شرایط نسبتاً بهتر در ابتدا، به مرور زمان اختلاف آنها با گروه اول ناچیز گردید و از لحاظ عوارض جانبی بخصوص دیسکینزی نیز گروه بروموکریپتین عوارض کمتری داشته‌اند.

نتیجه‌گیری: به‌مراه درمان با لوودوپا استفاده از داروی کمکی بروموکریپتین نسبت به سلژلین ارجح بوده و عوارض کمتری دارد.

واژه‌های کلیدی: پارکینسون، دیس‌کینزی، لوودوپا، سلژلین، بروموکریپتین.

مقدمه

علائم اصلی بیماری پارکینسون، کندی حرکات و لرزش در حال استراحت و خستگی ناشی از سفتی عضلات می‌باشد. فیزیوپاتولوژی بیماری ناشی از درگیری سیستم دوپامینرژیک نیگرو استریاتال می‌باشد که منجر به کاهش دوپامین سنتز شده از ناحیه مزانسفال (جسم سیاه Substantia nigra) و اثرات ناشی از کمبود آن در پوتامن (گانگلیونهای بازال) می‌باشد (۱و۲). درمان اساسی بیماری پارکینسون براساس جایگزین کردن کمبود دوپامین با خود این ماده می‌باشد (۳و۴)، چون دوپامین قابلیت عبور از سد خونی

مغزی را ندارد از پیش‌ساز متابولیک آن (لوودوپا) استفاده می‌شود و برای اینکه ماده اخیر قبل از ورود به دستگاه عصبی مرکزی به دوپامین تبدیل نگردد با استفاده از مهار کننده‌های دوپا دکربوکسیلاز متابولیسم لوودوپا به دوپامین در گردش خون محیطی کاهش یافته و نیاز به لوودوپا تا ۷۵٪ کاهش می‌یابد. این مهار کننده بصورت ترکیب با لوودوپا و بصورت مجموعه لوودوپا - کاربی‌دوپا مصرف می‌گردد (۲) که در اینجا بصورت لوودوپا نوشته می‌شود. با توجه به عوارض لوودوپا (۵) جهت کاهش دوز اثر مورد نیاز لوودوپا و در نتیجه

شده‌اند نمرات بدست آمده بیشتر و بالاتر، نشان دهنده شدت بیماری می‌باشد. در مجموع حداکثر امتیازات محاسبه شده (۱۹۹) نشان دهنده ناتوانی کامل و درجه صفر نشان دهنده توانایی کامل فرد می‌باشد. در این مطالعه بیشتر پارامترهای قسمت دوم و سوم مورد نظر بوده است و در بین عوارض داروها نیز بیشتر عوارض عصبی عضلانی از جمله دیس‌کینزی مورد بررسی قرار گرفته است. غذاهای مصرفی نیز در همه بیماران رژیم کم پروتئین بوده است (بخاطر اثر رقابتی بین اسیدهای آمینه و لوودوپا در جذب روده کوچک). بیمارانی که داروهای خاصی مانند داروهای قلبی مصرف می‌کردند بمنظور جلوگیری از تداخل دارویی از مطالعه حذف شدند. نمونه‌گیری به روش آسان بوده و با توجه به شرایط یکسان برخورداری سه گروه از آرتان، هدف اصلی از این مطالعه بیشتر بررسی اثرات کمکی بروموکریپتین و سلژلین در ترکیب با داروی لوودوپا می‌باشد. معاینه بیماران و بررسی اثرات داروها در سه گروه در سال اول هر سه ماه و در سالهای دوم و سوم هر ۶ ماه انجام گردید. چون در این مطالعه دارو را خود بیمار و یا همراهان بیمار تهیه می‌کردند علت عدم تساوی بیماران در گروههای مختلف بعلاوه برخورداری و امکان دسترسی بیماران به آن دارو و مشکلات تهیه دارو برای بیماران بوده است. داروهای مورد استفاده بیماران از انواع داخلی و یا خارجی و از شرکت‌های مختلف بوده و در این مطالعه امکان تهیه دارو از یک شرکت بخصوص میسر نبوده است. اسامی داروهایی که در این مطالعه ذکر شده با توجه به شیوع این اسامی در بازار دارویی ایران که گاهی با نام تجاری (Selegiline) و گاهی بصورت ژنریک مانند (Levodopa-C) بوده که در این مطالعه تنها بصورت لوودوپا نوشته شده است.

یافته‌ها

طبق نتایج این مطالعه بهبودی قابل ملاحظه‌ای در هر سه گروه مشاهده گردید (جدول ۱). بیماران گروه A درجات بالاتری از ناتوانی عملی را نسبت به گروههای دیگر داشته‌اند میزان عوارض جانبی در گروه B (سلژلین) در سال اول کمتر از گروه A بوده ولی پس از پایان سال اول مانند گروه A و حتی در طی سالهای بعد بیشتر از آن نیز گردیده است. میزان تغییرات و نوسانات جمع جبری

کاهش عوارض آن از داروهای کمکی دیگری نیز استفاده می‌شود که این داروها شامل بروموکریپتین و سلژلین و بعضی از داروهای دیگر هستند. در مورد داروی سلژلین که یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز اختصاصی β می‌باشد و چون بطور انتخابی از متابولیزه شدن لوودوپا جلوگیری می‌کند، عوارض افت فشارخون را ندارد و با اضافه کردن این دارو نیاز به لوودوپا نیز کاهش می‌یابد (۸-۱۰). استفاده از این دارو تغییرات مورفولوژیک وابسته به سن را در جسم سیاه در مزانسفال کاهش داده (۱۱) و از پیشرفت بیماری پارکینسون جلوگیری می‌کند (۱۲). در مطالعات بعدی این نظریه اثبات نشده است (۱۳ و ۱۴). با توجه به اینکه عوارض جانبی این داروها برای بیمارانی که سالها باید از آنها استفاده نمایند معضل بزرگی است. این مطالعه به مقایسه اثرات دو داروی بروموکریپتین و سلژلین می‌پردازد.

مواد و روشها

این مطالعه نیمه تجربی طی ۳۶ ماه (۷۹-۱۳۷۷) بر روی بیماران مراجعه کننده به مطب انجام شد. تعداد ۷۷ نفر شامل ۲۷ زن و ۵۰ مرد با سن متوسط ۶۵ سال و بر اساس داروهای دریافتی به سه گروه تقسیم شدند. گروه A شامل ۱۸ نفر (۱۲ مرد و ۶ زن) با داروهای لوودوپا و آرتان، گروه B شامل ۲۵ نفر (۱۵ مرد و ۱۰ زن) با داروهای لوودوپا و آرتان و سلژلین و گروه C شامل ۳۴ نفر (۲۳ مرد و ۱۱ زن) با داروهای لوودوپا و آرتان و بروموکریپتین می‌باشد. دوزاژ داروها از مقادیر کم شروع شده و با افزایش تدریجی به دوز مناسب رسیده‌اند. حداکثر دوزاژ مورد استفاده در مورد لوودوپا ۱۲۵mg سه بار در روز و آرتان ۲mg سه بار در روز و سلژلین ۵mg دو بار در روز بوده و بروموکریپتین ۲/۵ mg دو بار در روز بوده است (۲). طریقه ارزیابی درمان بیماران شامل بهبودی در اعمال حرکتی و انجام فعالیت‌های روزمره با استفاده از جدول UPDRS^۱ (۱۵ و ۱۶) بوده که خود شامل سه قسمت بوده است. قسمت اول در رابطه با اختلالات منتال و رفتاری و خلقی و قسمت دوم در رابطه با فعالیت‌های روزمره و قسمت سوم نیز در ارتباط با معاینه حرکتی بیمار می‌باشد. در هر کدام از این قسمت‌ها میزان ناتوانی از درجه ۰ تا ۴ تقسیم بندی

¹ Unified parkinson's disease rate scale

جدول ۱. درجه حرکتی و میزان تغییرات آن در طی درمان برحسب UPDRS در گروههای سه گانه

مدت زمان از شروع درمان	گروه A		گروه B		گروه C	
	درجه بیماری	تغییرات	درجه بیماری	تغییرات	درجه بیماری	تغییرات
۳ ماه	+ ۲/۱	+ ۲/۱	+ ۱/۹	+ ۱/۹	+ ۲/۲	+ ۲/۲
۶ ماه	+ ۲/۸	+ ۰/۷	+ ۳/۳	+ ۱/۴	+ ۳/۱	+ ۰/۹
۹ ماه	+ ۳	+ ۰/۲	+ ۳/۸	+ ۰/۵	+ ۳/۵	+ ۰/۴
۱۲ ماه	+ ۲/۷	+ ۰/۳	+ ۲/۹	- ۰/۹	+ ۳/۳	- ۰/۲
۱۸ ماه	+ ۲/۴	- ۰/۳	+ ۳/۳	+ ۰/۴	+ ۰/۳	- ۰/۳
۲۴ ماه	+ ۲/۱	- ۰/۳	+ ۲/۸	- ۰/۵	+ ۲/۸	- ۰/۲
۳۰ ماه	+ ۱/۵	- ۰/۶	- ۲/۳	- ۰/۷	+ ۲/۲	- ۰/۶
۳۶ ماه	+ ۱/۳	- ۰/۲	+ ۱/۵	- ۰/۸	+ ۱/۹	- ۰/۳

در UPDRS در گروه B بعد از سال اول نسبت به دو گروه دیگر بیشتر است ولی در گروه C (بروموکریپتین)، در تمام این مدت کمتر از بقیه بوده است. بطور کلی میزان عوارض جانبی نیز در گروه C نسبت به دو گروه دیگر کمتر است.

همانطور که ذکر شد از عوارض مهم مورد بررسی در این مطالعه عارضه دیس‌کینزی بوده است و برای مقایسه نسبت‌های بدست آمده عوارض جانبی داروها در گروههای مختلف، ابتدا تفاوت واقعی بین نسبت‌ها با حدود اطمینان ۹۹٪ مورد بررسی قرار گرفتند و از طریق آزمون یکطرفه تقریب Z دو نسبت مقایسه شدند.

بحث

داروی سلژلین تنها به عنوان مهار کننده (M.A.O) عمل نمی‌کند (که البته مبنای تأثیرات کلینیکی آن در بیماری پارکینسون می‌باشد) و با مکانیسمهای دیگر مانند کاهش تولید رادیکالهای اکسیداتیو و تأخیر انداختن مرگ سلولها (۱۱) تأثیراتی در محافظت از نرونها در مقابل بعضی از نوروتوکسینها دارد (۱۷). مکانیسمهای دیگر تأثیر سلژلین شامل تأثیرات شبه آموگامینی و آزادکنندگی دوپامین و مهار بازجذب دوپامین می‌باشد (۱۸). بهر حال با توجه به این مسائل اظهار شده است که داروی سلژلین از پیشرفت بیماری پارکینسون جلوگیری می‌کند (۱۹ و ۲۰). در مورد داروی بروموکریپتین همانطور که ذکر شد از مشتقات سنتتیک ارگوتامین می‌باشد و با تأثیر مستقیم

در گیرنده‌های دوپامینی باعث افزایش سیستم دوپامینی در نرونهای گانگلیونهای بازال می‌شود (آگونیست دوپامین) از این دارو و سایر ترکیبات مشابه و آگونیستهای غیر ارگوتامین دوپامین گاهی در ابتدای درمان بیماری پارکینسون و قبل از شروع لوودوپا به عنوان منوترایی استفاده می‌شود. به هر حال از این دارو به صورت داروی همراه لوودوپا جهت کاهش دوز آن و کاهش عوارض آن استفاده می‌شود از عوارض آن هیپوتانسیون ارتواستاتیک می‌باشد که در استفاده دراز مدت از این دارو به مرور این عارضه کاهش می‌یابد. عارضه فیروز رتروپیتونال نادر است. در این مطالعه اثرات مفید سلژلین که در سال اول مشخص بوده به مرور زمان کم رنگ‌تر شده بطوریکه در بیماران گروه B (سلژلین) میزان لوودوپا مصرفی برای رسیدن به حالت تعادل افزایش یافته و حتی از گروه A (لوودوپا و آرتان، بدون داروی اضافی) نیز بیشتر بوده است. علاوه بر این بیماران این گروه از نوسانات و عوارض جانبی (بخصوص دیس‌کینزی) بیشتری نسبت به گروههای دیگر برخوردار بوده‌اند. در مطالعات دیگر نیز عدم کارایی سلژلین (۲۱) و اینکه از پیشرفت بیماری پارکینسون جلوگیری نمی‌کند گزارش شده است (۱۰). بیماران گروه C (بروموکریپتین) در تمام طول مدت مطالعه از وضعیت یکنواخت و بهتری برخوردار بوده‌اند و میزان لوودوپا مورد نیاز برای رسیدن به بهترین وضعیت حرکتی در این گروه نسبت به گروههای دیگر کمتر بوده است که با دیگر مطالعات نیز تطابق دارد (۲۲). بهر

موجب کاهش میزان لوودوپا مصرفی برای رسیدن به نقطه تعادل حرکتی و همچنین کمتر شدن نوسانات و بعضی از عوارض جانبی میگردد و با توجه به کوتاه مدت بودن اثرات مفید حاصل از سلژلین و بوجود آمدن عوارض جانبی با گذشت زمان، استفاده طولانی مدت از این دارو توصیه نمی‌گردد.

حال با توجه به کاهش میزان لوودوپا مورد نیاز، در استفاده توأم آن با بروموکریپتین و همچنین بهتر شدن پاسخ به درمان و کاهش عوارض جانبی و نوسانات بیماری، استفاده از این دارو در کلیه مراحل بیماری توصیه می‌گردد. تجویز توأم لوودوپا با سلژلین بطور کوتاه مدت (زیر یکسال) در بیمارانی که در مراحل اولیه بیماری قرار دارند

References

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset progression and mortality neurology 1967; 17: 427-42.
2. Victor M, H. Ropper A. Adams and Victor's principles of neurology, 7th ed. MC Graw Hill 2001; pp: 1128-37.
3. Chase IN. levodopa therapy: Consequences of non physiologic replacement of dopamine neurology 1998; 50: 517-25.
4. Jankovic Y, Mardsen CD. Therapeutic strategies in parkinson's disease. In parkinson's disease and movement disorders, 2nd ed by Jankovic J, Tolosa E. Baltimore Williams & Wilkins 1993; p: 116.
5. Eortel WH, Quinn NP. Parkinson's disease drug therapy. Bailliers Clin Neurol 1997; 6(1): 89-108.
6. Riley DE, lange AE. The spectrum of levodopa related flactuations in parkinson's disease, Neurology 1993; 43: 1459-64.
7. Quinn NP. Classification of flactuation in patients with parkinson's disease, Neurology 1998; 51: 525-9.
8. Poewe W. Adjuncts to levodopa therapy: Dopamine agonists, Neurology 1998; 50: 523-6.
9. Olanow CW, Hauser RG. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of parkinson's disease, Ann Neurol 1995; 38:771-7.
10. Lees AJ. Comparison of theraputic effect and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early mild parkinson's disease. BMJ 1998; 311:1602-07.
11. Suuronen T, Kolehmainen P, Salminen A. Protective effect of L-deprenyl against apoptosis. Biochem Pharmacol 2000; 15, 59(12): 1589 –95.
12. Fahn S. Adverse effects of levodopa in the scientific basis for the treatment of parkinson's disease edited by Olanow OW, lieberman AN Camforth, England: Parthenon 1992; pp: 89-112.
13. Katsung B. Basic & clincal pharmacology, London, 7th ed. Appleton & lange Co 1998; pp: 451-6.
14. Knoll J. Deprenyl (selegiline) a catacholaminergic activity enhancer substance acting in the brain, Pharmacological 1998; 82(2): 57-66.
15. Ballard MC, Keith L, Burn DC. The UPDRS scale as a means of identifying extralryramidal signs in patients suffering from dementia with lewy bodies, Acta Neurol Scard 1997; 96(6): 366.

16. Ginanneschi DI. Evaluation of parkinson's disease: Reliability of three rating scales. *Neuro epidemiology* 1988; 7(1): 38-41.
17. Ebadi M, Sharma S, Sharvali S, El Refaey H. Neuroprotective action of selegiline. *J Neurosci Res* 2002; 67(3): 285–9.
18. Naoi M, Marayma W. Future of neuroprotection in parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disorder* 2001; 8(2): 139-45.
19. Larsen GP, Boas G, Eldal JE. Dose selegiline modify the progresstion of early parkinsons disease. *Eur J Neurol* 1999; 6(5): 539 – 47.
20. Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, et al. 5 year long term trial on the effect of selegiline in early parkinsonian patients treated with levodopa. *Eur J Neurol* 1999; 6(2): 191–5.
21. Rosentiel P, Sievers J, Lucius R. Deprenyl fails to promote axonal regeneration of retinal ganglion cells invitro and invivo. *Cell Tissue Res* 2002; 308 (2): 167-75.
22. Yamamoto M. Dopamine agonists provide neuroprotection? *Neurology* 1998; 51: 510-20.