

# دانستنی‌هایی درباره بره‌ملانوتاید و کاربردهای آن

## در درمان HSDD و FSAD

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

در غده هیپوفیز از POMC مشتق شده و با اتصال به گیرنده‌های ملانوکورتین و فعال کردن آن‌ها، اثر خود را ایجاد می‌کند. به‌عنوان مثال با تحریک  $MC_4R$  در ملانوسیت‌ها، ایجاد رنگ‌دانه پوست (ملانین) می‌کند.

۴ - پنج نوع گیرنده ملانوکورتین شناخته شده که گیرنده‌های از نوع GPCR هستند.

۵ - در سیستم عصبی مرکزی گیرنده‌های از نوع  $MC_3R$  و  $MC_4R$  وجود دارند که در تنظیم متابولیسم و تنظیم رفتار جنسی دخالت دارند. در هیپوتالاموس، تحریک گیرنده‌های نوع ۳ ( $MC_3R$ ) توسط MSH- $\alpha$  آنها را کاهش می‌دهد در صورتی که تحریک گیرنده‌های نوع ۴ ( $MC_4R$ ) در خانم‌ها و آقایان در رفتار جنسی نیز دخیل است و کمبود MSH- $\alpha$  باعث ایجاد HSDD در خانم‌ها و erectile dysfunction در مردها می‌شود.

۱ - **HSDD، FSAD**: بیماری‌های، مربوط به عملکرد غیرطبیعی جنسی در خانم‌ها (Female Sexual Dysfunction) هستند که در HSDD (Hypoactive Sexual Desire Disorder) میل جنسی کم و در FSAD (Female Sexual Arousal Disorder) تحریک جنسی کم است.

۲ - بره‌ملانوتاید (یک هپتاپپتاید حلقوی) آگونیست گیرنده ملانوکورتین است که میل ترکیبی زیادی به گیرنده نوع ۴ ملانوکورتین ( $MC_4R$ ) دارد و مطالعات بالینی نشان داده که در خانم‌های جوان (premenopausal) مبتلا به HSDD و FSAD، در مقایسه با پلاسبو کارایی قابل توجهی در درمان این موارد دارد.

۳ - ملانوکورتین‌ها (مثل ACTH و انواع مختلف MSH) گروهی از هورمون‌های پپتیدی هستند که

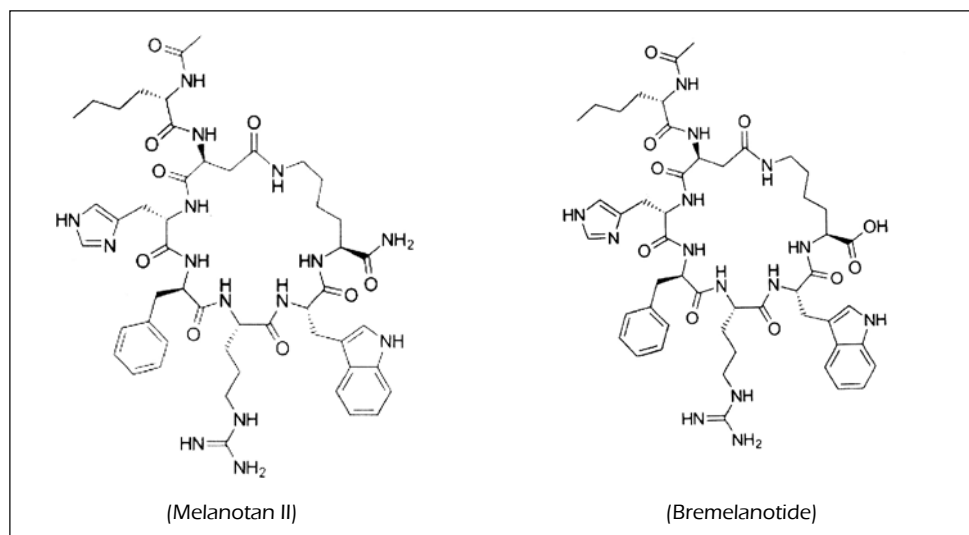
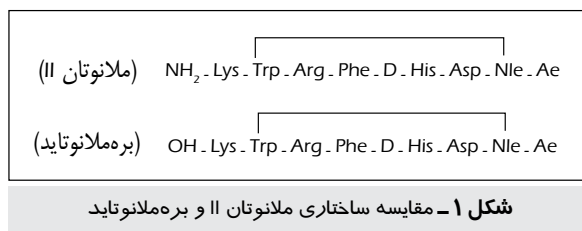
۶- بنا بر این، مصرف آگونیست گیرنده‌های MC4 مثل برهملانوتاید می‌تواند در درمان انواع یاد شده Sexual dysfunction سودمند باشد. پیشنهاد شده که تحریک گیرنده‌های ملانوکورتین در هیپوتالاموس، به احتمال زیاد از طریق آزاد کردن آکسی توسین نیز ارتباطی با عملکرد جنسی دارد.

۷- ملانوتان II (melanotan II) نیز آنالوگ سنتتیک  $\alpha$ -MSH است که مانند برهملانوتاید آگونیست گیرنده‌های ملانوکورتین است. تفاوت

ساختاری آن‌ها در وجود یک عامل کربوکسیل در C-terminal برهملانوتاید به جای عامل امیدی است (شکل ۱ و ۲). این تفاوت ساختاری باعث شده که Therapeutic window برهملانوتاید در درمان اختلال عملکرد جنسی بزرگ‌تر بوده و به عبارت دیگر، با دوز درمانی خود اثر جانبی کمتری ایجاد کند.

ملانوتان نیز مثل برهملانوتاید یک آگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های ملانوکورتین است و

شکل ۱ - مقایسه ساختاری ملانوتان II و برهملانوتاید



شکل ۲ - مقایسه ساختار شیمیایی ملانوتان II و برهملانوتاید

تحریکی و مهاری در مغز باشد که وظیفه آن‌ها تنظیم پاسخ جنسی در پستانداران می‌باشد. در HSDD، ممکن است اثر مهاری از کورتکس Prefrontal، هیپراکتیو بوده و یا اثر تحریکی در سیستم لیمبیک، هیپواکتیو باشد. ناقل‌های کلیدی در مسیرهای تحریکی شامل نوراپی نفرین، اکسی‌توسین، دوپامین و ملانوکورتین‌ها هستند که باعث افزایش Sexual interest می‌شوند. ناقل‌های کلیدی برای مسیرهای مهاری شامل سروتونین، اوپیوئیدها و آندوکانابینوئیدها هستند که باعث کاهش Sexual interest می‌شوند. استراتژی‌های درمانی بر مبنای این یافته‌ها برنامه‌ریزی شده است به طوری که درمان‌های مختلف برای HSDD، این مسیرهای تحریکی و مهاری را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مهم‌ترین داروهای مرکزی عمل‌کننده برای درمان HSDD شامل فلیبان‌سیرین، بوپروپیون و بره‌ملانوتاید هستند که به ترتیب از طریق کم کردن اثر سروتونین، افزایش اثر دوپامین و تقلید اثر  $\alpha$ -MSH عمل می‌کنند. فلیبان‌سیرین اولین داروی تأیید شده توسط FDA آمریکا است که تحت نام برند Addyi در آمریکا مصرف می‌شود. این دارو از طریق کاهش فعالیت سروتونین عمل می‌کند و بر مبنای این یافته که high serotonin باعث Low serotonin و Low sexual behavior باعث high sexual behavior می‌شود مورد استفاده قرار می‌گیرد. دوز این دارو ۱۰۰ میلی‌گرمی در هر شب است که در صورت مؤثر بودن، اثرش پس از ۸ هفته ظاهر می‌شود و می‌تواند به مدت یک سال مورد استفاده قرار گیرد و گرنه درمان پس از ۸ هفته قطع می‌شود.

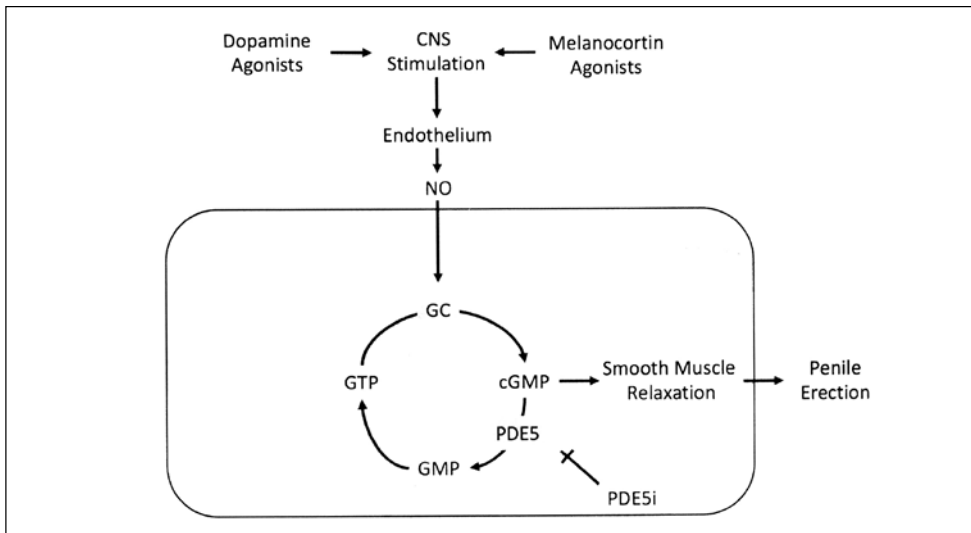
می‌تواند  $MC_1$ ،  $MC_3$ ،  $MC_4$  و  $MC_5$  را تحریک کند. **۸- نام برند بره‌ملانوتاید تزریقی، ویلیسی (Vyleesi)** است که برای درمان HSDD در خانم‌های جوان مصرف می‌شود. این برند به صورت Prefilled autoinjector pen ساخته شده که توسط خود بیمار، حداقل ۴۵ دقیقه قبل از پیش‌بینی داشتن فعالیت جنسی به صورت زیرجلدی در چربی زیر پوست شکم یا ران تزریق می‌شود. دارو پس از تزریق زیرجلدی ۱۰۰ درصد جذب می‌شود. در بدن از طریق هیدرولیز پیوندهای پپتیدی متابولیزه شده و از طریق ادرار و صفرا دفع می‌شود.

فرم دارویی بره‌ملانوتاید حاوی ۱/۷۵ میلی‌گرم از دارو است. ویلیسی نباید بیشتر از هفت دوز در ماه استفاده شود. خانم‌های جوان مبتلا به Low Sexual desire یا HSDD خانم‌هایی هستند که کم بودن میل جنسی در آن‌ها هیچ ارتباطی با وجود یک بیماری هم‌زمان دیگر یا مشکل بیماری روانی مثل افسردگی نداشته و تحت درمان با داروهایی که ایجاد کاهش میل جنسی می‌کنند (مثل ضدافسردگی‌ها) نمی‌باشند.

**۹- مکانیسم اثر داروهای سودمند در HSDD:** در خانم‌ها، پاسخ مناسب جنسی با عوامل مختلف سوماتیک، روانی اجتماعی و نورویبولوژیکی مرتبط می‌باشد. نامناسب بودن هر یک از این عوامل می‌تواند باعث ایجاد Sexual dysfunction شود که شایع‌ترین نوع آن HSDD است که در سرتاسر جهان ۷/۵ تا ۱۵ درصد خانم‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تحقیقات جدید نشان داده که علت HSDD می‌تواند وجود عدم تعادل (imbalance) بین مسیرهای نورویبولوژیکی

۱۰ - مکانیسم اثر برهملانوتاید در درمان **erectile dysfunction**: تحت شرایط فیزیولوژیک نرمال، اعصاب حسی از طریق بنیایی یا لامسه اطلاعات تحریکی به نواحی ویژه‌ای در مغز (به‌عنوان عضو اصلی تنظیم‌کننده فعالیت جنسی) فرستاده و باعث می‌شوند که مغز سیگنال عصبی به اجسام غاری (Corpora cavernosa) موجود در پنیس و کلیتوریس بفرستد که باعث تحریک آزاد شدن اکسید نیتریک (NO) می‌شود. اکسیدنیتریک با اتصال به گوانیلیل سیکلاز، باعث افزایش مقدار cGMP می‌شود که شل‌کننده عضله صاف بوده و باعث گشاد شدن عروق در اجسام غاری و penile erection می‌شود (شکل ۳). توسط فسفودی‌استراز ۵ (PDE - 5) هیدرولیز و

غیرفعال می‌شود. برهملانوتاید (آگونیست گیرنده  $\alpha$  - MSH) گیرنده‌های  $MC_3R$  و  $MC_4R$  را در مرکز تحریک و نهایتاً باعث افزایش NO در پنیس شده و ایجاد penile erection می‌کند (شکل ۳).  
 ۱۱ - مصرف intranasale برهملانوتاید: بنا به گزارش مطالعات جدید، یک مسیر مستقیم nose - to - brain وجود دارد که اجازه به اثر مستقیم پپتیدها روی سیستم عصبی مرکزی به پپتیدهایی را می‌دهد که به‌طور intrana-sal مصرف می‌شوند. در یک مطالعه روی ۳۶ مرد و زن سالم، نشان داده شده که با مصرف MSH/ACTH، آزوپرسین و انسولین از طریق بینی، هر سه هورمون پپتیدی وارد مایع مغزی نخاعی شده و در آنجا تغلیظ می‌شوند. غلظت



شکل ۳ - مکانیسم اثر برهملانوتاید در درمان erectile dysfunction. PDE5i: مهارکننده فسفودی‌استراز 5 مثل سیلденаفیل، واردنافیل و تادالافیل

قلبی - عروقی شدید توصیه نمی‌شود. در ۱ درصد بیماران که تا ۸ دوز در ماه دریافت می‌کنند ممکن است در صورت، سینه و لثه، هیپرپیگمانتاسیون مشاهده شود.

**۱۳ - مصرف برهملانوتاید در حاملگی:** این دارو در دوران حاملگی توصیه نمی‌شود زیرا امکان ایجاد آسیب به جنین وجود دارد. خانم‌های تحت درمان با این دارو باید از روش‌های مطمئن جلوگیری از حاملگی استفاده کنند.

**۱۴ - روش نگهداری Vyleesi:** دارو باید دور از نور مستقیم و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد یا کمتر نگهداری شود ولی نباید به حالت منجمد در آید.

حداکثر این هورمون‌های پپتیدی در عرض ۳۰ دقیقه ایجاد می‌شود. در صورت فراهم شدن فرمولاسیون داخل بینی، عصر جدیدی برای بیماران از لحاظ روش آسان مصرف داروهای پپتیدی مثل برهملانوتاید فرا خواهد رسید.

**۱۲ - عوارض جانبی و موارد احتیاط برهملانوتاید:** عوارض جانبی عادی این دارو شامل تهوع، برافروختگی، سردرد، استفراغ و واکنش در محل تزریق می‌باشند. با مصرف این دارو ممکن است افزایش در فشارخون و کاهش تعداد ضربانات قلب ایجاد شود ولی این تغییرات معمولاً پس از ۱۲ ساعت برطرف می‌شوند. در بیماران با بیماری

#### منابع

1. Both S. Recent development in psychophar - macertical approaches to treating female sexual interest and arousal disorder. Curr sex Health Rep. 2017; 1- 8.
2. Clayton AH. Aithof SE. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: A randomized - placebo - controlled dose - finding trial. women's Health 2016; 12 (3): 325 - 337.
3. Kingshberg SA. female sexual dysfunction.

- Focus on low desire. Obstet Gynecol 2015; 125 (2): 477 - 486.
4. Lodise NM. Female sexual dysfunction: a focus on flibanserin. Women's Health 2017; 9: 757 - 767.
5. Shadiack AM. Melanocortins in the treatment of male and female sexual dysfunction. Current Topics Medi Chemi 2007; 7: 1137 - 1144.

