

ترجمه: دکتر محمد عبداللهی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی - گروه سم‌شناسی

بیشتر می‌نماید و در هر دو مورد ۷۵٪ تأثیر مربوط به اثر ضدآشتهائی و ۲۵٪ مربوط به افزایش دمای بدن می‌باشد. در هر حال ترکیب افدرین با کافئین برای درمان چاقی بنظر مفید بوده و می‌تواند بعنوان مرجعی برای ارزیابی کلینیکی آگونیست‌های جدید رسپتور بتا بکار رود.

\*\*\*

عوامل طبیعی زیادی که دارای خواص گرمازائی هستند در انسان و حیوانات گزارش شده است. از آن جمله می‌توان هورمون انسولین، هورمون رشد، هورمون‌های تیروئید، آندروژن‌ها، سروتونین و کاتکول آمین‌ها را نام برد. پتاسیم، منیزیم، فسفات و حتی روی نیز بعنوان عوامل گرمازا معرفی شده‌اند. علاوه بر آن عوامل صناعی و نیمه‌صناعی که عملی مشابه هورمون‌ها و ناقلین عصبی دارند نیز در درمان فارماکولوژیک چاقی بسیار مؤثر بنظر می‌رسند. اخیراً تعدادی از ترکیبات سمپاتومیمتیک که اثرات

## فارماکولوژی داروهای گرمازا

### خلاصه:

برای درمان چاقی، استفاده از افدرین با کافئین در یک ترکیب گرمازا و آگونیست‌های  $\beta_3$  انتخابی جدیدتر مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. آگونیست‌های بتا در بافتهای مختلف می‌توانند به چند صورت باعث تحریک شدید مکانیسم‌های گرمازائی بشوند.

همزمان با هیپرتروفی عضله اسکلتی، افزایش بافت بدون چربی، کاهش حجم چربی بدن باعث تشدید عمل لیپولیز و مصرف انرژی رخ می‌دهند. در زنان چاق اثر کاهنده وزن ترکیب گرمازای افدرین - کافئین در طول ۲۴ هفته محدودیت مصرف انرژی بیشتر از اثر دارونما بود در حالیکه افدرین و کافئین به تنهایی اثری ندارند. در یک بررسی دیگر مشخص شد که استفاده توأم از افدرین و کافئین بخش بدون چربی را در مقایسه با دارونما حفظ کرده و کاهش چربی بدن را

### ■ در ارزیابی اثرات فارماکولوژیک داروها باید نتایج تجویز تک‌دوز دارویی و درمان‌های درازمدت مشخص گردد.

گرمازائی یا ضدآشتهای یا هر دو آنها را داشته‌اند بعنوان داروی کمکی در رژیم درمانی چاقی معرفی شده‌اند. اگر چه تأثیر شدید برخی از ترکیبات قدیمی‌تر بر روی تعادل انرژی عبارت بود از یک اثر ضدآشتهای مرکزی و یک اثر گرمازائی محیطی، تصور بر این است که اثر گرمازائی با یک عمل مرکزی سیستم عصبی سمپاتیک اعمال می‌شود. در مقایسه با داروهای قدیمی‌تر، ترکیبات جدید گرمازا، آگونیست‌های  $\beta_3$  بیشتر روی سیستم محیطی عمل کرده و اثرات ضدآشتهائی کمی داشته یا اصلاً فاقد این

اثر می‌باشند. (۱) عواملی مثل آگونیست‌های  $\beta_2$  آدرنرژیک (Clenbuterol, Cimaterol) نیز گرمازا بوده و در موارد خاصی برای کنترل رشد و تناسب اندام، افزایش ذخیره پروتئین بدن و کاهش ذخائر چربی بکار می‌روند. بهمین دلیل آنها را ترکیبات توزیع مجدد می‌نامند (Repartitioning Compounds) (جدول I). در این زمینه، اثر آنابولیک در حیوانات که عمدتاً در عضلات و با مصرف چربی و عدم مصرف ذخائر پروتئینی پوست و اعضای داخلی صورت می‌گیرد در درمان چاقی اهمیت خاصی دارد (۲-۵). در هر حال مطلوب‌ترین اثر ضدچاقی با ترکیبی از اثر ضدآشتهای مرکزی و عمل  $\beta_2$  و  $\beta_3$  محیطی حاصل می‌شود.

### استفاده از آگونیست‌های بتا در انسان

در ارزیابی اثرات فارماکولوژیک داروها باید نتایج تجویز تک دوز دارویی و درمان‌های درازمدت مشخص گردد. بطور مثال، داروهای آگونیست باعث افزایش گلوکز پلاسما پس از اولین دوز می‌شوند، در حالیکه برخی دیگر باعث کاهش گلوکز پلاسما در طول درمان درازمدت می‌گردند. بعلاوه، اعمال اثر گرمازایی در یک تک‌دوز دارویی نمی‌تواند لزوماً دائمی بودن این اثر را بهمراه داشته باشد و یا آنکه سبب از بین رفتن چربی در طول درمان درازمدت

### ■ مکانیسم اثر کاهش وزن ترکیب افدرین یا

کافئین بخوبی شناخته نشده است. بنظر می‌رسد افدرین با تداخل در مسیرهای آدرنرژیک هیپوتالاموسی باعث کاهش دریافت غذا می‌گردد و کافئین نیز اثرات آنرا تقویت می‌کند.

گردد. تعدادی از ترکیبات که خواص آگونیست  $\beta_3$  را دارند بعنوان ترکیبات گرمازا در انسان شناسایی شده‌اند که در کاهش وزن همراه با یک رژیم غذایی کم انرژی مؤثر بوده‌اند. ترکیب RO16-8714 بعنوان یک عامل گرمازا و لیوفیل در افراد لاغر (۶) و چاق (۷) کشف شده است، در حالیکه اثر آن برروی کاهش وزن گزارش نشده است. طی دو آزمایش که برروی ترکیب دیگری بنام BRL2683OA صورت گرفت کاهش وزن بالائی را وقتیکه همراه یک رژیم غذایی کم انرژی داده شود، در مقایسه با دارونما نشان داد (۸ و ۹). در حالیکه آزمایش اشاره شده قبلی چیزی در این مورد نشان نداد (۱۰). تاکیکاردی و ترمور (لرزش) خفیف که با این دو ترکیب گزارش شده بود احتمالاً حاکی از وجود خواص آگونیستی  $\beta_2$  در آنها می‌باشد. در حال حاضر اغلب آگونیست‌های انتخابی  $\beta_3$  تحت بررسی کلینیکی قرار دارند و هم‌اکنون نیز آزمایش برروی اثر درمان دوهفته‌ای با یک آگونیست بسیار انتخابی  $\beta_3$  بنام D7114 برروی مصرف انرژی ۲۴ ساعته در افراد چاق در حال انجام است. هر چند که تنها تعداد معدودی از ترکیبات جدید برای بررسی و تحقیق در دست است اما ما کار خود را به ترکیبات قدیمی از قبیل افدرین و کافئین معطوف کردیم که استفاده توأم از آنها در چاقی بنظر مفید می‌آید.

### اثرات کوتاه مدت و دراز مدت افدرین و

#### کافئین

تجویز دراز مدت عوامل مختلف محرک SNS (Sympthetic Nervous System) در چوندگان چاق باعث افزایش مصرف انرژی و کاهش میزان چربی بدن می‌گردد. (۱۱) در این خصوص افدرین که یک عامل سمپاتومیمتیک است اثر ضدچاقی و گرمازایی بالائی از خود بروز می‌دهد. (۱۲ و ۱۳) در صورت

## ■ عوامل طبیعی زیادی که دارای خواص گرمائزایی هستند در انسان و حیوانات گزارش شده است.

مصرف همزمان افدرین با متیل گزانتین ها مثل کافئین و Ophylline اثر گرمائزایی بطور قابل ملاحظه‌ای می‌تواند افزایش یابد (۱۲ و ۱۳). جالب اینکه بنظر می‌رسد، تجویز متیل گزانتین‌ها به تنهایی یا هیچ اثری بر وزن بدن ندارد و یا اثرشان ناچیز است (۱۴). در انسان، یک بررسی (Placebo - Controlled; Double - Blind) نشان داد که اثر تحریکی کافئین بر گرمائزایی و لیپولیز وابسته به دوز می‌باشد (۱۵). نشانه‌هایی وجود دارد بر اینکه مکانیسم اثر گرمائزایی سازنده هر جزء عضله اسکلتی، سیکل خارج سلولی اسید چرب به تری‌گلیسرید بوده و شاید عامل افزایش انقباض عروقی باشد (۱۵) (۱۶) (۱۷). افدرین نیز باعث کم اشتیاهی شده و گرمائزایی را در انسان تحریک می‌کند (۱۸). این اثر در طی تجویز درازمدت باقی می‌ماند (۱۹ و ۲۰). افدرین مانع از افزایش وابسته به دوز در پاسخ گرمائزایی می‌شود که شاید بتوان بدین وسیله اعمال سمپاتومیمتیک آنرا با خواص بتا آدرنژریکی مستقیم و غیرمستقیم بر روی SNS با آزاد شدن نورآدرنالین، توضیح داد (۲۱). افدرین همچنین سبب افزایش گلوکز پلاسما، انسولین و C - پپتید می‌گردد (که همگی وابسته به دوز می‌باشند) (۲۱)، در حالیکه اثر قابل ملاحظه‌ای روی گلیسرول و اسیدهای چرب غیراستریفیه ندارد. ما قبلاً می‌دانستیم که افدرین در شرایط In vivo محرک گرمائزایی عضله اسکلتی در انسان است (۲۲) اما اینکه آیا این اثر بطور مستقیم یا غیرمستقیم اعمال می‌شود اطلاعی نداشتیم. برخی از مطالعات انجام شده

توسط محققین نشان داد که اثر افدرین بوسیله متیل گزانتین‌هایی مثل کافئین و تئوفیلین تشدید می‌شود و آنچه آنها پیشنهاد کردند این بود که افزودن متیل گزانتین‌ها به افدرین برای دستیابی به اثر ضدچاقی مطلوب ضروری است (۱۸). محصولی حاوی ۲۲ میلی‌گرم افدرین، ۳۰ میلی‌گرم کافئین و ۵۰ میلی‌گرم تئوفیلین در افراد سالم و در کسانی که سابقه چاقی دارند دو برابر اثر افدرین را به تنهایی در افزایش مصرف انرژی دارد. محققین طی یک برنامه یک روزه متوجه شدند که در غالب افراد چاق، دریافت انرژی در ۱۶٪ از افراد کاهش یافت و مصرف انرژی در ۸٪ افراد افزایش پیدا کرد که نشان دهنده یک عمل دوگانه روی تعادل انرژی است (۱۸). اخیراً در تجویز دوزی که حاوی نسبت معین ۲۰:۲۰ میلی‌گرمی افدرین و کافئین بود بهترین اثر تشدید کنندگی را توسط این دو ماده پیدا کردند (۲۳) (شکل ۱). ضمن آنکه در این نسبت یک فعل و انفعال بسیار بالا نیز در فشارخون سیستولیک وجود داشت.

## ■ بنظر می‌رسد ترکیب افدرین - کافئین برای درمان چاقی بدلیل دارا بودن خاصیت ضداشتها و گرمائزایی خود با عوارض جانبی عمدتاً کم و زودگذر، مفید باشد.

### آزمایشات کلینیکی بروی کافئین - افدرین

برای بررسی نتایج حاصله از درمان‌های کوتاه مدت و درازمدت با این ترکیب و مقایسه میزان اثر گرمائزایی آن با دارونما وقتی کافئین و افدرین بطور جداگانه داده شده باشند، نسبت ۲۰ به ۲۰ میلی‌گرم افدرین و کافئین همراه یک رژیم غذایی که حاوی انرژی روزانه ۴/۲MJ بود به ۱۸۰ بیمار چاق در طی

دوره ۲۴ هفته‌ای داده شد. بکارگیری کافئین و افدرین در یک ترکیب در مقایسه با دارونما و یا کافئین و افدرین بطور جداگانه در کاهش وزن مؤثرتر بود. بطوریکه کاهش وزن اضافی با این کاربرد در مقایسه با گروهی که دارونما دریافت کرده بودند پس از ۲۴ هفته معادل ۳/۶ کیلوگرم بود (۲۴). عوارض جانبی دیده شده شامل ترمور، بیخوابی و گیجی، زودگذر بود که با درمان ۸ هفته‌ای با دارونما قابل مقایسه بودند. از طرفی در تمام موارد (چه تجویز توأم دو ماده و چه در تجویز تک به تک آنها و دارونما) سقوط فشارخون سیستولی و دیاستولی دیده شد، در کسانیکه تحت درمان با ترکیب کافئین - افدرین بودند، کاهش ضربان قلب در مقایسه با گروهی که دارونما دریافت می‌کردند کمتر بود (۲۴).

### مکانیسمهای عمل افدرین - کافئین

مکانیسم اثر کاهش وزن ترکیب افدرین با کافئین بخوبی شناخته نشده است. بنظر می‌رسد افدرین با تداخل در مسیرهای آدرنژیک هیپوتالاموسی باعث کاهش دریافت غذا می‌گردد و کافئین نیز اثرات آنرا تقویت می‌کند. در حقیقت ترکیب این دو ماده بدلیل توانایی بالای آن در تحریک مصرف انرژی در مقایسه با اجزاء تشکیل دهنده خود بطور جداگانه، مشخص شده است. میزان تأثیر در مصرف انرژی ۲۴ ساعته باستونهای تنفسی (Respiration Chambers) و تأثیر روی ترکیبات بدن بوسیله Bioimpedance ارزیابی شد که برای آن به ۱۴ زن چاق یک رژیم  $4/2MJ$  در روز تجویز گردید و همراه آن ترکیب افدرین - کافئین (E + C) یا Placebo (PB) سه بار در روز و بمدت ۸ هفته طی یک مطالعه - Double Blind داده شد. بعد از این مدت میزان کاهش وزن در هر گروه تقریباً یکسان بود (برای افدرین - کافئین

بمیزان ۱۰/۱ کیلوگرم و برای دارونما حدود ۸/۴ کیلوگرم)، اما در گروهی که E + C دریافت کرده بودند کاهش چربی بیشتر بود (دریافت کنندگان E + C معادل ۹ کیلوگرم و برای گروهی که دارونما دریافت کرده بودند معادل ۴/۵ کیلوگرم بود) از طرفی در این گروه توده بدون چربی بدن (fat-free mass) بهتر حفظ شده بود. (برای E + C کاهش معادل ۱/۱ کیلوگرم و برای دارونما ۳/۹ کیلوگرم کاهش دیده شد). مصرف انرژی زمانیکه رژیم غذایی به حد دریافت  $4/2MJ$  در روز رسید، در هر دو گروه کاهش یافت اما میزان این کاهش در گروه تحت درمان با افدرین - کافئین کمتر بود. تحریک مصرف انرژی کاملاً مبتنی بر افزایش اکسیداسیون لیپیدی بود و در طول ۸ هفته درمان، این اثر ثابت باقی ماند. و بالاخره اینکه در بررسی اثر ترکیب E + C، ۷۵٪ کاهش وزن حاصله ناشی از یک اثر ضد اشتها و ۲۵٪ ناشی از یک اثر گرمازا تعیین گردید. همچنین مشخص شد که تغییرات وزن بدن در طول درمان با ترکیباتی با خواص بتا آدرنژیک لزوماً به کاهش چربی منجر نمی‌شود (که البته از اهمیت کمتری برخوردار بود).

### نتیجه:

بنظر می‌رسد ترکیب افدرین - کافئین برای درمان چاقی بدلیل دارا بودن خاصیت ضد اشتها و گرمزایی خود با عوارض جانبی عمدتاً کم و زودگذر، مفید باشد. معرفی بتا آگونیست‌های انتخابی جدیدتر با اثرات گرمزایی، قابلیت توزیع مجدد و اثر ضد دیابتی، یک حوزه مناسب و امیدبخش برای تحقیقات بعدی است.

### مأخذ:

Astrup, A. et al, Pharmacology of thermogenic drugs. Am J clin Nutr. 55: 2465-85, 1992.