



اورلیستات

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

هیپوتالاموس مرکز تنظیم‌کننده اشتها است که وزن بدن را کنترل می‌کند و برای این منظور تحت تاثیر ناقل‌های مختلف، تعادل انرژی (Energy balance) ایجاد می‌کند. بعضی از ناقل‌ها مثل سروتونین، دوپامین، کوله‌سیتوکینین گلوکاگون و لپتین باعث کاهش اشتها شده و بعضی دیگر مثل نوروپپتید Y, GHRH, اوپیوئیدهای آندوژن و اورکسین باعث افزایش اشتها می‌شوند. نوروپپتید Y قوی‌ترین محرک اشتها است که لپتین از طریق مهار آن باعث کاهش اشتها می‌شود.

چاقی (obesity) همراه با بروز بیماری‌های تهدیدکننده مختلف مثل بیماری‌های قلبی، دیابت نوع II، درد پشت، اوستئوآرتریت و غیره است. چاقی معمولاً موقعی ایجاد می‌شود که انرژی دریافتی شخص زیاده‌تر از انرژی مصرفی او باشد. به عبارت دیگر، چاقی می‌تواند از دریافت انرژی مازاد یا فعالیت فیزیکی کم ایجاد شود. البته عامل ارث (استعداد ژنتیکی برای چاق شدن) و نیز وجود اختلالات بیولوژیک و رفتاری نیز دخیل هستند. نشان داده شده که بعضی از افراد در حالی که از خوردن احساس رضایت نمی‌کنند، میل اجباری

برای خوردن دارند. افسردگی و سایر مشکلات روانی اجتماعی و مصرف بعضی از داروها نیز می‌تواند کمک به ایجاد چاقی کند.

یکی از شاخص‌های معمول برای ارزیابی چاقی استفاده از BMI (Body Mass Index) است که از تقسیم کردن وزن بدن برحسب کیلوگرم به توان دوم قد برحسب متر به دست می‌آید. اگر این شاخص کمتر از 18kg/m^2 باشد نشان‌دهنده وزن زیر نرمال است. BMI بین $18/1$ تا 25 نشان‌دهنده وزن نرمال و BMI بین $25/1$ تا $29/9$ نشان‌دهنده وزن بالای نرمال است. اگر BMI بیشتر از 30 باشد، نشان‌دهنده چاقی بوده و اگر بیش از 40 باشد، نشان‌دهنده چاقی عرضی است. متأسفانه در اکثر جوامع، تعداد افراد با BMI بیشتر از 30 در حال افزایش است و چاقی به صورت یک مشکل جهانی در آمده است.

بهترین روش برای کاهش وزن (درمان چاقی) افزایش دادن فعالیت فیزیکی و کاهش میزان کالری دریافتی است. اگر چنانچه این موارد در عرض حداقل سه ماه، کاهش ایده‌آل در وزن ایجاد نکند و BMI شخص 30kg/m^2 یا بیشتر باشد، از داروهای ضدچاقی استفاده می‌شود. در حین مصرف این داروها نیز نباید اقدامات دیگر کنار گذاشته شود. داروهایی که برای درمان چاقی به کار می‌روند، می‌توانند در دستگاه گوارش اثر کرده و یا از طریق مرکزی به‌عنوان کورکننده اشتها (appetite suppressant) عمل کنند. در مواردی که مصرف این داروها در عرض ۱۲ هفته کمتر از ۵ درصد باعث کاهش وزن شود، باید درمان قطع شود. تأکید می‌شود که در اکثر موارد درمان

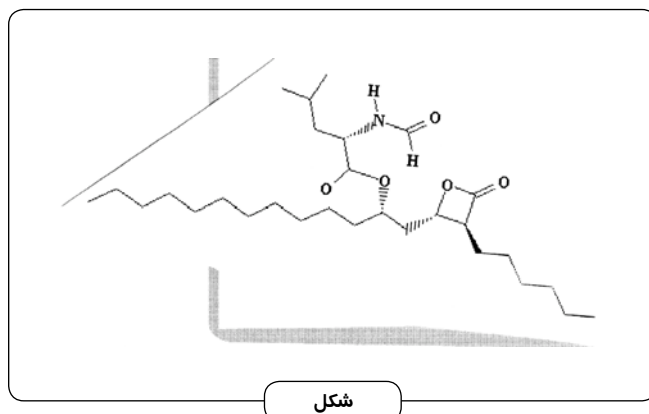
با داروهای ضدچاقی برای افرادی است که BMI آن‌ها 30 یا بیشتر باشد. در صورت وجود عوامل خطر دیگر مثل دیابت، بیماری‌های عروق کرونر و هیپرتانسیون درمان می‌تواند در افراد با BMI 27kg/m^2 نیز انجام گیرد.

در حال حاضر داروهای مورد تأیید برای درمان چاقی، اورلیستات (orlistat) و سیبوترامین (sibutramine) هستند. هورمون‌های تیروئید (جز در بیماران هیپوتیروئید) جایگاهی در درمان چاقی ندارند و مصرف داروهای مدر (دیورتیک) کوریونیک گونادوتروفین (HCG) و آفتامین‌های هالوژندار مثل فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین درمان مناسب برای کم کردن وزن در افراد چاق نمی‌باشند، زیرا اثرات سوء قلبی ایجاد می‌کنند.

■ اورلیستات

اورلیستات (xenical) دارویی برای کنترل چاقی است که در دستگاه گوارش از طریق مهارکردن لیپاز پانکراس و لیپاز معدی عمل کرده و تقریباً از جذب 30 درصد چربی موجود در غذا جلوگیری می‌کند. این دارو با کم کردن جذب چربی موجود در غذا باعث کاهش کالری دریافتی توسط شخص شده و نهایتاً موجب کاهش وزن می‌شود. فرمول تجربی اورلیستات $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{NO}_5$ و وزن مولکولی آن $495/7$ است. این دارو دارای مولکول single diastereometric با چهار مرکز کایرال (chiral center) است که با ساختار شیمیایی آن در صفحه ۱۶ نشان داده شده است.

اورلیستات به‌صورت پودر کریستالیزه سفید متمایل به خاکستری نامحلول در آب، کم محلول



با توجه به این که تری گلیسریدهای هضم نشده (undigested TGs) جذب نمی‌شوند، کمبود کالری جذب شده اثر مثبت روی کنترل وزن ایجاد می‌کند.

بنابراین، برای ایجاد اثر دارو نیازی به جذب سیستمیک اورلیستات نمی‌باشد. اورلیستات با دوز توصیه شده (۱۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز) تقریباً باعث مهار جذب ۳۰ درصد از چربی موجود در غذا می‌شود.

■ فارماکوکینتیکس اورلیستات

جذب این دارو بسیار کم است به طوری که به دنبال مصرف ۳۶۰ میلی‌گرم اورلیستات حاوی کربن رادیواکتیو، غلظت پلاسمایی آن کمتر از ۵ نانوگرم در میلی‌لیتر (نزدیک به حد تشخیص یا limit of detection) بوده است. در خارج از بدن

در کلروفرم و خیلی محلول در متانول و اتانول است. اورلیستات (xenical) توسط کارخانه روش به صورت کپسول‌های ژلاتینی سفت به رنگ آبی تیره، ساخته شده که هر کپسول دارای ۱۲۰ میلی‌گرم دارو است و در بسته‌بندی حاوی ۹۰ کپسول عرضه می‌شود.

■ مکانیسم اثر اورلیستات

اورلیستات مهارکننده لیپازها است. این دارو اثر درمانی خود را در محوطه داخلی معده و روده کوچک از طریق ایجاد پیوند کووالانته با جایگاه فعال (باقی مانده سرین) لیپازهای معده و پانکراس، اعمال می‌کند. آنزیم‌های غیرفعال شده قادر به هیدرولیز چربی موجود در غذا (تری گلیسرید) نبوده و لذا از تولید اسیدهای چرب آزاد و منوگلیسریدهای قابل جذب جلوگیری می‌شود.

میل شدید برای اتصال به پروتئین‌هایی چون لیوپروتئین‌ها و آلبومین دارد (۹۹ درصد). اورلیستات در دیواره دستگاه گوارش به متابولیت‌های غیرفعال (M3, M1) تبدیل می‌شود و در بیماران چاق، غلظت پلاسمایی متابولیت M1 متناسب با دوز اورلیستات افزایش می‌یابد. ۹۷ درصد دارو از مدفوع دفع می‌شود که ۸۳ درصد آن اورلیستات دست نخورده می‌باشد.

■ تداخل اثر اورلیستات با داروهای دیگر

اورلیستات با الکل، دیگوکسین، گلی‌بوراید نیفدیپین، قرص‌های ضد حاملگی خوراکی فنی‌توین، پراواستاتین و وارفارین تداخل فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی ندارد.

اورلیستات می‌تواند غلظت پلاسمایی سیکلوسپورین را کاهش دهد و نباید هم‌زمان با این دارو مصرف شود. سیکلوسپورین حداقل باید ۲ ساعت قبل از اورلیستات مصرف شود. اورلیستات همچنین جذب داروی ضدآریتمی آمیودارون را کاهش می‌دهد.

جذب ویتامین‌های محلول در چربی یا سایر مواد غذایی محلول در چربی توسط اورلیستات مهار می‌شود و لذا بیماران تحت درمان با این دارو، شب‌هنگام باید از فرآورده مولتی‌ویتامین حاوی ویتامین‌های A، D، E، K و بتا - کاروتن استفاده کند.

■ موارد مصرف و مقدار مصرف

اورلیستات (زنیکال) برای درمان چاقی (کم کردن وزن و نگهداشتن آن در حد مطلوب)

همراه با مصرف غذای کم کالری و ورزش به کار می‌رود. همچنین برای کم کردن خطر برگشت وزن (weight regain) به دنبال کاهش اولیه به کار می‌رود. اورلیستات برای بیماران چاقی به کار می‌رود که BMI آن‌ها 30 kg/m^2 یا بیشتر می‌باشد. در مواردی که چاقی همراه با عوامل خطری مثل هیپرتانسیون، دیابت و دیس‌لیپیدمی باشد، می‌تواند در افراد با BMI 27 kg/m^2 به کار رود.

اورلیستات همچنین برای کم کردن کالری دریافتی از چربی موجود در غذا و لذا کنترل وزن در بیمارانی که به کار می‌رود که در خطر ابتلا به دیابت نوع II یا سایر عوارض وابسته به وزن می‌باشند. کم کردن وزن توسط اورلیستات، می‌تواند همراه با اصلاح کنترل متابولیکی در افراد دیابتی بوده و نیاز به کم کردن دوز داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی (مثل سولفونیل اوره‌ها، متفورمین) یا انسولین باشد. قبل از مصرف اورلیستات باید علل اورگانیک چاقی مثل هیپوتیروئیدیسم بررسی و رد شود. خطر سوء مصرف (misuse) اورلیستات مثل هر داروی کم‌کننده وزن در بیماران مبتلا به اشتهای بیش از حد (bulimia) وجود دارد. دوز اورلیستات در بزرگسالان ۱۲۰ میلی‌گرم (قبل غذا - وسط غذا یا تا یک ساعت پس از هر وعده غذا) (حداکثر ۳۶۰ میلی‌گرم در روز) است. حداکثر دوره درمان دو سال می‌باشد.

مصرف اورلیستات در پدیاتریک و جریاتریک نیز بررسی شده است. در بچه‌های ۱۲ تا ۱۶ ساله با مقدار ۱۲۰ میلی‌گرم با هر وعده از غذای شامل چربی تجویز شده و همراه با تاثیر قابل توجهی در

■ اورلیستات در حاملگی و شیردهی

اورلیستات در pregnancy category B قرار داشته و مطالعات حیوانی هیچ نوع سمیت روی جنین یا تراژوژینسیته را نشان نداده است. با توجه به این که هنوز درباره دفع این دارو از شیر اطلاعی در دست نیست بهتر است در خانم‌های شیرده از آن استفاده نشود.

تعادل کلسیم، منیزیم، فسفر، روی یا مس نبوده ولی تعادل آهن را در مقایسه با پلاسبو کاهش داده است. در صورتی که غذا فاقد چربی بوده و یا به هر دلیلی یک وعده غذا مصرف نشود، باید دوز دارو نیز حذف شود. با توجه به این که اورلیستات با جذب ویتامین‌های محلول در چربی مداخله می‌کند همه بیماران باید روزانه فراورده‌های مولتی‌ویتامین حاوی ویتامین‌های A، D، E، K و بتا - کاروتن مصرف کنند. این مکمل‌ها باید حداقل ۲ ساعت قبل یا پس از اورلیستات مصرف شوند.

مطالعات بالینی روی تعداد محدودی از افراد ۶۵ ساله یا بالاتر انجام شده و نتایج چندان متفاوت نبوده است.

■ اثرات جانبی اورلیستات

مهم‌ترین عارضه جانبی اورلیستات شامل سردرد (۳۱ درصد)، عوارض گوارشی (مثل oily spotting) درد و ناراحتی در شکم، نفخ، مدفوع چرب یا استئاتوره (oily stool) تهوع، درد در پشت (back pain)، عفونت در قسمت‌های فوقانی دستگاه تنفسی، احساس خستگی، نامنظم شدن پریود می‌باشند. برای کم کردن عوارض گوارشی از مصرف غذای پرچرب اجتناب شده و مقدار چربی در هر وعده از غذا به ۱۵ گرم محدود شود.

منابع

1. Monograph of xenical (orlistat), Roche laboratories; 2005: 1-23.
2. Zhi J. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy humon volunteers. J clin Pharmacol 1995; 35(11): 1103-1108.
3. Zhi J. Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine and simvastatin) in healthy volunteers. J clin Pharmacol 2003; 43(4): 421-435.
4. BNF. drugs used in the treatment of obesity; 2004; 199-200.
۵. ثمینی م. فارماکولوژی چاقی. رازی ۱۳۸۰ (۳): ۱۳-۶.
۶. ثمینی م. فارماکولوژی کاربردی. تهران: انتشارات دانشگاه تهران؛ ۱۳۸۷: ۶۸۰-۶۷۸.

