



دارویی جدید برای مقابله با چاقی

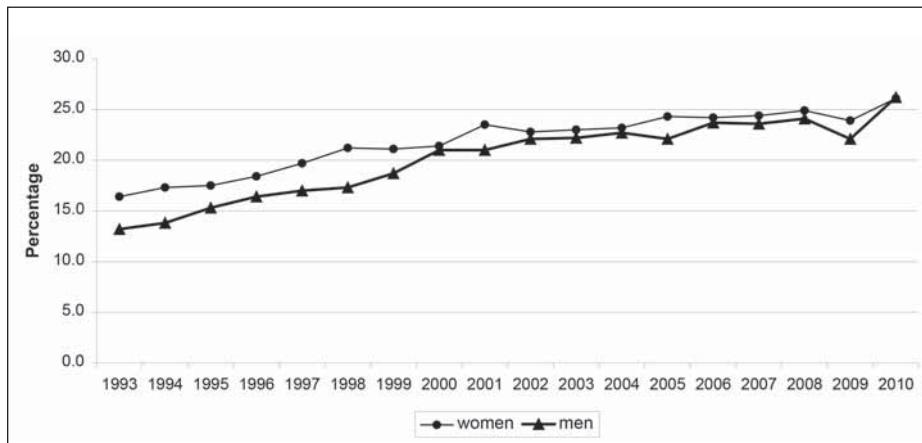


دکتر فرشاد روشن ضمیر

استاد فارماکولوژی

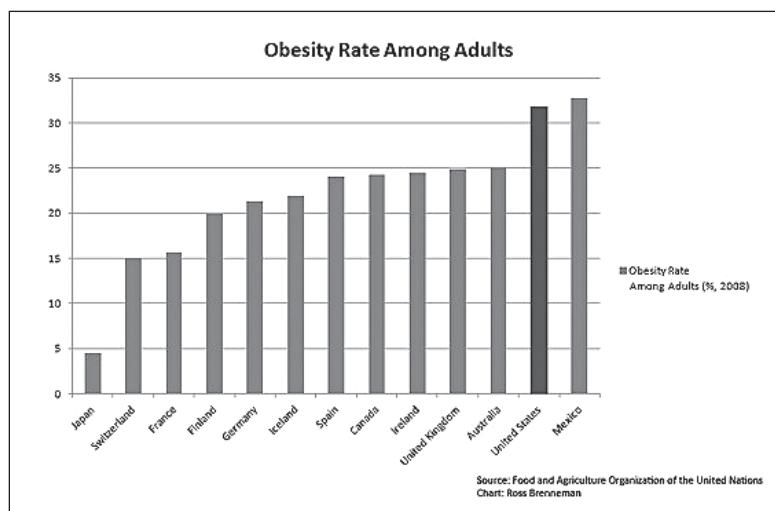
در شکل (۲) درصد جمعیت چاق در کشورهای مختلف توسعه یافته مشاهده می‌شود. آمریکا و مکزیک با حدود ۳۳ درصد در صدر و کره و ژاپن با حدود ۳/۸-۳/۹ درصد در پایین ترین رده قرار دارند. در ایالات متحده چاقی نه تنها زیاد که رو به افزایش است. در میان بزرگسالان شیوع اضافه وزن و چاقی ۶۹/۲ درصد است. شیوع چاقی در میان مردان و زنان یکسان است و تقریباً ۱۸/۴ درصد افراد ۱۲-۱۸ ساله در آمریکا چاق هستند. چاقی به BMI (نمایه توده بدنی) بالای ۳۰ (کیلوگرم بر مترمربع سطح بدن) اطلاق می‌شود. به BMI میان ۲۵ تا ۲۹/۹، اضافه وزن (Overweight)

به روایت NHS، در سال ۲۰۱۰، ۲۶ درصد افراد بالغ و ۱۶ درصد بجهه‌ها، چاق محسوب می‌شده‌اند و این روند (داشتن اضافه وزن و چاقی) رو به ازدیاد است چاقی رابطه مستحکمی با خطر ایجاد دیابت نوع ۱، بعضی از انواع سرطان و بیماری‌های قلب و کبد دارد. تقریباً تایید شده که افراد چاق به طور متوسط ۸-۱۰ سال زودتر از همتایان غیرچاق خود فوت می‌کنند. برنامه‌هایی هم برای کاهش تدریجی وزن افراد بالغ و نیز کودکان چاق تا سال ۲۰۲۰ تدوین شده است. در شکل زیر روند تدریجی چاق شدن جمعیت در فاصله ۱۹۹۳ تا سال ۲۰۱۰ برای مردان و زنان دیده می‌شود.



شکل ۱ - شیوع چاقی در میان مردان و زنان انگلیسی (۱۹۹۳-۲۰۱۰)

اطلاق می‌گردد. هزینه‌های مرتبط با چاقی را در آمریکا ۱۴۷ میلیارد دلار تخمین می‌زنند. بعضی داروها می‌توانند عامل تغییر وزن (کاهش علت اصلی چاقی مشخص نیست اما به چند عامل موثر در ایجاد آن می‌توان اشاره کرد: عوامل



شکل ۲ - مقایسه چاقی در میان بزرگسالان کشورهای توسعه یافته

جدول ۱- تأثیر داروها بر وزن

داروهایی که مصرفشان موجب کاهش وزن می‌گردد.

Bupropion

Venlafaxine

Desvenlafaxine

Topiramate

Zonisamide

Lamotrigine

Ziprasidone

Topiramate

داروهایی که مصرفشان اثری بر وزن ندارد.

Haloperidol

Aripiprazole

داروهایی که مصرفشان باعث افزایش وزن می‌شود.

Tricyclic antidepressants*

Monoamine oxidase inhibitors

Paroxetine

Escitalopram

Lithium

Olanzapine

Clozapine

Risperidone

Carbamazepine

Valproate

Divalproex

Mirtazapine

* Nortriptyline, amitriptyline, doxepin.

Reproduced from: Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. Circulation 2012; 125: 1695.

رنگیک، رفتاری، فیزیولوژیک، اجتماعی و متابولیک.

هدف از درمان کاهش وزن بدن، تغییر مطلوب
برای مقابله با شیوع فزاینده چاقی و مشکلات
ناشی از آن، محققان علاوه بر درمان‌های رفتاری
رزیم غذایی، افزایش فعالیت‌های بدنی (ورزش) و

افراد چاق و دارای اضافه وزن کمک می‌کند و صد البته، برای رسیدن به نتیجه مطلوب باید با رژیم کم کالری و فعالیت‌های ورزشی مورد استفاده قرار گیرد.

انتخابی بودن لورکاسرین امتیاز مثبتی در اثرگذاری (کارآیی) و سلامت آن به شمار می‌آید چون باعث سرکوب اشتها می‌شود، در عین حال که فاقد اثرات قلبی - عروقی سایر داروهای سروتونرژیک غیرانتخابی قبلي است.

■ مکانیسم اثر

لورکاسرین در سیستم عصبی مرکزی به خصوص هیپوталاموس، روی گیرنده 5-HT_{2c} اثر می‌کند و باعث کاهش اشتها می‌شود. این دارو گیرنده‌های 5-HT_{2c} در روی نورون‌های پرو-أپیو-ملانو-کورتین (POMC) را در هسته Arcuate تحریک کرده و در نتیجه، باعث آزاد شدن هورمون تحریک‌کننده آلفاملانوکورتین (αMSH) می‌شود. این هورمون بر گیرنده‌های ملانوکورتین - ۴ در هسته‌های پارا- و نتیکولار اثر گذاشته باعث سرکوب اشتها می‌گردد.

گیرنده‌های شناخته شده سروتونینی تاکنون ۱۴ نوع هستند. گیرنده‌های $2c$ با انواع ۲A و ۲B در ارتباط است. داروهای قبلي ضداشتها که آگونیست سروتونین بودند (مانند دکس‌فن‌فلورامین و فن‌فلورامین) گیرنده‌های ۲B را هم تحریک می‌کردند و در نتیجه باعث عوارضی مثل هیپرتانسیون ریوی و مشکلات دریچه قلب شدند. تمایل (افیتی) لورکاسرین برای گیرنده $2c$ تقریباً

رژیمی، ورزشی (و در موارد ضروری جراحی) شروع به بررسی و ارایه درمان‌های فارماکولوژیک نموده‌اند. متاسفانه، درمان‌های دارویی اغلب به نتایج نامطلوب انحصاری و موجب بازخوانی (Recall) آن دارو از بازار مصرف شده است. در سال ۲۰۰۷ آنتاگونیست گیرنده کانابینوئیدی یعنی Rimonabant بعد از مدت‌ها بررسی توسط FDA مورد تأیید قرار نگرفت و از بازار دارویی اروپا نیز جمع‌آوری گردید، علت این امر بروز موارد افزایش افسردگی، اضطراب، و فکر خودکشی بود. با سرنوشتی که این دارو پیدا کرد، ادامه فعالیت‌های تحقیقاتی روی سه دارو نزدیک به آن که در فاز III تحقیقات بالینی قرار داشت، نیز متوقف گردید. در جدول (۲) فهرست داروهای عرضه شده برای مقابله با چاقی، سال عرضه، مکانیسم اثر و سال و دلیل جمع‌آوری آن‌ها از بازار آمده است.

داروهای فعلی و قبلي کاهش وزن برای کم کردن اشتها، افزایش حس سیری و کاهش جذب مواد غذایی طراحی شده‌اند. تاکنون هورمون تیروپیید، آمفاتامین‌ها، دی‌اتیل پروپیون فن‌فلورامین، دکس‌فن‌فلورامین، اورلیستات Sibutramine، Rimonabant و فنیل پروپانولامین بررسی شده و برای درمان چاقی (تا مدتی) به کار رفته‌اند (جدول ۲).

در ۲۷ژوئن ۲۰۱۲ سازمان غذا و داروی، داروی جدیدی با نام Lorcaserin (با نام تجاری = Belviq) را برای درمان چاقی تأیید کرد. این دارو که قبلاً با نام Lorcress شناخته می‌شد، آگونیست گیرنده سروتونینی $2c$ (۵-HT_{2c}) است که به کاهش وزن

جدول ۲ – سابقه عرضه داروهای ضدچاقی به بازار مصرف و پیامدهای ناگوار مصرف آن‌ها

Drug	Introduced	Mechanism of action	Status
Dinitrophenol	1930s	Increases metabolic rate	Withdrawn—risk of neuropathy and cataracts
Amphetamines: dexamphetamine, methamphetamine	1936	Appetite suppression	Banned, restricted or discouraged—dependency and abuse potential, cardiovascular adverse effects
Amphetamine-like analogues: Phentermine, diethylpropion, phenylpropanolamine	1959-US	Appetite suppression	Diethylpropion—available for short-term use (≤ 12 weeks) Phentermine—available for short-term use (≤ 12 weeks) in some countries, withdrawn 2000 (UK) Phenylpropanolamine—withdrawn 2000—increased risk haemorrhagic stroke
Aminorex	1965	Appetite suppression	Withdrawn 1968—pulmonary hypertension
Mazindol	1970s	Appetite suppression	Discontinued 1993—Australia
Fenfluramine	1963-Europe 1973-US	Appetite suppression	Withdrawn 1997—valvular heart disease, pulmonary hypertension
Dexfenfluramine	1985-Europe 1996-US	Appetite suppression	Withdrawn 1997—valvular heart disease, pulmonary hypertension
Orlistat	1998-Europe and US	Decreased fat absorption	Also available over-the-counter in several countries
Sibutramine	1997-US 2001-Europe	Appetite suppression	Temporarily withdrawn 2002 Italy—concerns of raised risk of heart attacks and strokes Increase in contraindications 2010-US, Australia Suspension of market authorization 2010
Rimonabant	2006-Europe		Withdrawn 2009—potential of serious psychiatric disorders

مناسب است که نمایه توده بدنی آن‌ها برابر 30 kg/m^2 یا بالاتر باشد و نیز برای بیمارانی که $\text{BMI}=27$ دارند. در صورتی که حداقل یک مشکل مرتبط با وزن (مانند افزایش فشار خون، دیابت نوع II دیس‌لیپیدمی) داشته باشند، تجویز می‌شود. مقدار مصرف توصیه شده 10 میلی‌گرم به صورت خوراکی 2 بار در روز (با یا بدون غذا) است. اگر بیمار تا هفته دوازدهم، 5 درصد کاهش وزن پیدا نکند باید مصرف این دارو را قطع کند، چون احتمال کاهش وزن برای وی وجود ندارد. بیمارانی که اختلال کبدی خفیف تا متوسط

۱۵ برابر بیشتر از آن برای گیرنده سروتونینی affinity ۲A و صد برابر بیشتر از تمایل اش برای ۲B می‌باشد. تمایل به اتصال وابسته به دوز است: زمانی که مصرف آن از 20 mg در روز بیشتر شود، دارو کمتر به گیرنده ۲C متصل شده، به سایر گیرنده‌ها مثل ۲A نیز وصل می‌شود که می‌تواند اتصال اخیر منجر به ایجاد توهمندی، سرخوشی و تغییر خلق بشود.

■ موارد و مقدار مصرف

لورکاسرین به عنوان داروی کمکی همراه رژیم کم کالری، فعالیت زیاد بدنی (ورزشی) برای کسانی

پلاسمایی، ۱/۵-۲ ساعت است. مصرف دارو با یا بدون غذا تاثیری بر جذب آن ندارد. لورکاسرین به مایع مغزی - نخاعی و سیستم عصبی مرکزی راه پیدا می کند. اتصال پروتئین آن ۷۰ درصد است. دارو دارای ۴ متابولیت عمده است که هیچ کدام فعالیت فارماکولوژیک ندارند. نیمه عمر لورکاسرین حدود ۱۱ ساعت است. ۹۲ دارو توسط ادرار ۲/۲ درصد توسط مدفوع از بدن حذف می شود.

■ عوارض جانبی دارو

در بیش از ۵ درصد بیماران لورکاسرین ایجاد عارضه می کند که شایعترین این عوارض عبارتند از:

■ سردرد	۱۴/۵-۱۶/۸ درصد
■ گیجی	۷-۸/۵ درصد
■ خستگی	۷/۲-۷/۴ درصد
■ تهوع	۸/۳-۹/۴ درصد
■ خشکی دهان	۵/۳ درصد

این عوارض ملایم تا متوسط می باشند. عوارضی مانند نازوفارنژیت و عفونت های دستگاه تنفس فوقانی نیز قابل ذکر هستند. به خاطر کاهش قندخون که در دیابتی ها حین کاهش وزن رخ می دهد، هیپوگلیسمی در این افراد معمول تر است (۲۹/۳ درصد).

■ موارد منع مصرف

در بررسی دارو روی موش های حامله، لورکاسرین باعث وزن کم هنگام تولد تا هنگام بلوغ شد. ترشح دارو در شیر مشخص نیست اما قاعدتاً در زمان مصرف دارو باید شیردهی را قطع کرد.

دارند می توانند لورکاسرین مصرف کنند و نیازی به تنظیم دوز دارو ندارند اما در بیمارانی که مشکلات کبدی شدید دارند باید با احتیاط مصرف شود، زیرا اثرات دارو در این گروه ها بررسی نشده است. در مبتلایان به مشکلات خفیف کلیه نیز مصرف آن بلامانع اما در نارسایی های متوسط یا شدید کلیه مصرف دارو توصیه نمی گردد. مصرف لورکاسرین در زنان حامله منع شده و به عنوان داروی گروه X طبقه بندی شده است.

■ تداخل های دارویی

احتمال تداخل این دارو با داروهای موثر بر راه های سروتونرژیک وجود دارد، در این صورت بروز سندروم سروتونین و واکنش های شبیه سندروم بدخیم نورولپتیک (NMS) محتمل است. از مصرف یک سری از داروهای باید خودداری کرد، مثل: مهارکننده های باز جذب سروتونین نوراپی نفرین (SNRIs)، مهارکننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs)، ضدافسردگی های سه حلقه ای (TCAs)، بوپروپیون، تریپتیان ها مهارکننده های MAO، دکسترومترافان، لیتیوم ترامادول، داروهای ضد سایکوز و اگونیست های دوپامین.

با توجه به متنوع بودن آنزیم های متابولیزه کننده لورکاسرین، مهارکننده های هر یک از این آنزیم های تاثیر معنی داری روی اثر لورکاسرین ندارند.

■ فارماکوکینتیک

جذب گوارشی دارو سریع بود، حداقل غلظت

از بیماران باید با احتیاط مصرف گردد.

این دارو نباید در بیمارانی که آگونیست‌های گیرنده 5-HT_{2B} (مانند کابرگولین) و نیز متیل‌ارگونووین مصرف می‌کنند، تجویز شود.

علایم و نشانه‌های بیماری دریچه‌ای شامل (CHF، دیسپنه، ادم و صدای اضافی قلب) (mur-mur) هستند. در صورت بروز این علایم بیمار باید مورد بررسی قرار گیرد.

در صورت بروز اختلال‌های شناختی (اختلال در تمرکز و توجه) که در $1/9$ درصد دریافت‌کنندگان لورکاسرین رخ می‌دهد، بیماران باید از کار با ابزارهای نیازمند توجه دقیق اجتناب کنند.

■ پریاپیسم

پریاپیسم عارضه محتمل بعد از مصرف لورکاسرین است که در بررسی‌های روی جوندگان مشاهده شد. فعالیت آگونیستی 5-HT2C باعث بروز پاسخ‌های جنسی (مانند ارکشن آلت تناسلی) گردید. بنابراین، توصیه شده که از مصرف آن در افرادی که احتمال بروز پریاپیسم دارند (مانند مبتلایان به آنمی داسی شکل، مولتیپل میلوما یالوکمی) یا مردانی که دچار مشکلات آناتومیک در آلت تناسلی خود هستند، خودداری شود.

مردانی که برای رفع اختلال در نعوظ از داروهای مربوط (سیلدنافیل) استفاده می‌کنند، نیز باید به رعایت احتیاط توصیه شوند و اگر نعوظ آن‌ها بیش از ۴ ساعت ادامه یافته به پزشک مراجعه نمایند. علاوه بر داروی لورکاسرین، در جولای ۲۰۱۲ داروی دیگری مورد تایید FDA قرار گرفت. این

■ هشدار و احتیاط

احتمال بروز سندروم سروتونین و واکشن‌های شبیه سندروم بدخیم نوروپلیتیک (NMS) با لورکاسرین که یک داروی سروتونرژیک است، زیاد می‌باشد. به خصوص اگر با سایر داروهای سروتونرژیک مانند ونلافاکسین، دولوکستین، دس-ونلافاکسین ضادافسردگی‌های سه حلقه‌ای قدیمی‌تر و مهارکنندهای MAO. سندروم سروتونینی یک واکشن خطرناک است که به دنبال مصرف داروهای بالابرندۀ سروتونین (مثل SSRI) همراه با داروهایی که اثری مشابه بر سروتونین دارند، رخ می‌دهد. بازترین نشانه‌های این سندروم عبارتند از: اضطراب، گیجی، بی‌قراری، ترمور، آتاکسی تب، تعزیق زیاد.

سندروم شبیه NMS نیز می‌تواند مهلک باشد و توسط داروهای نوروپلیتیک با داروهای آنتی‌سایکوتیک به صورت سختی عضلات، تب بی‌ثباتی سیستم اتونوم و اختلال‌های شناختی ظاهر می‌شود.

■ بیماری دریچه قلب

بیماری دریچه قلب با داروهایی که اثر آگونیستی بر گیرنده 5-HT_{2B} دارند، ارتباط دارد. لورکاسرین در سطوح درمانی بر گیرنده 5-HT_{2C} انتخابی عمل می‌کند و در آزمایش‌های بالینی افزایش معنی داری در بیماری‌های دریچه‌ای دیده نشده است (در مقایسه با دارونما). در مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب احتمالاً گیرنده 5-HT_{2B} دچار تجلی بیش از حد (Overexpression) می‌شوند، بنابراین، در این گروه

موجب در دارو برای آغاز درمان ۳/۷۵ میلی‌گرم و توپیرامات ER آن ۲۳ میلی‌گرم است. حداکثر مقدار مصرف به ۱۵ میلی‌گرمی فترمین و ۹۲ میلی‌گرم توپیرامات ER می‌رسد.

منابع

1. Fant E. Two new drugs for obesity: A review. *PharmaNote* 2012; 27(12): 1-7.
2. Halford J C. Lorcaserin-not a new weapon in the battle with appetite. *Endocrinology* 2010; 6:663-664.
3. Ioannides-Demos L L. Piccennal L. McNeil J J. Pharmacotherapies for Obesity: Past, Current, and Future Therapies. *J Obesity* 2011, Article ID 179674.
4. Smith S R. Prosser W A. Donahue D J. Lorcaserin (APD356), a Selective 5-HT2C Agonist, Reduces Body Weight in Obese Men and Women. *Obesity* 2008; 17: 494-503.

دارو یک داروی تلفیقی بود، مخلوطی از فترمین و نیز توپیرامات پیوسسه رهش که با نام تجاری Osymia وارد بازار شد تا در کنار رعایت رژیم غذایی (کاهش کالری دریافتی) و افزایش فعالیت ورزشی برای افرادی که برابر با بیشتر از ۳۰ دارند مصرف شود و نیز در کسانی که BMI حدود ۲۷ دارند اما دست کم از یک اختلال مرتبط با وزن بالا برخوردار هستند (فشارخون بالا، دیابت نوع ۲، یا دیس‌لیپیدمی). در این دارو فن‌ترمین با تحریک آزادسازی نوراپینفرین از هیپوتalamوس عمل می‌کند، در حالی که بخش توپیراماتی آن (با توجه به یافته‌های مطالعه در روی حیوانات) موجود افزایش مصرف انرژی، کاهش کارآمدی (بازده) انرژی و کاهش برداشت کالری می‌شود. فترمین

