



دارویی جدید برای مقابله با چاقی

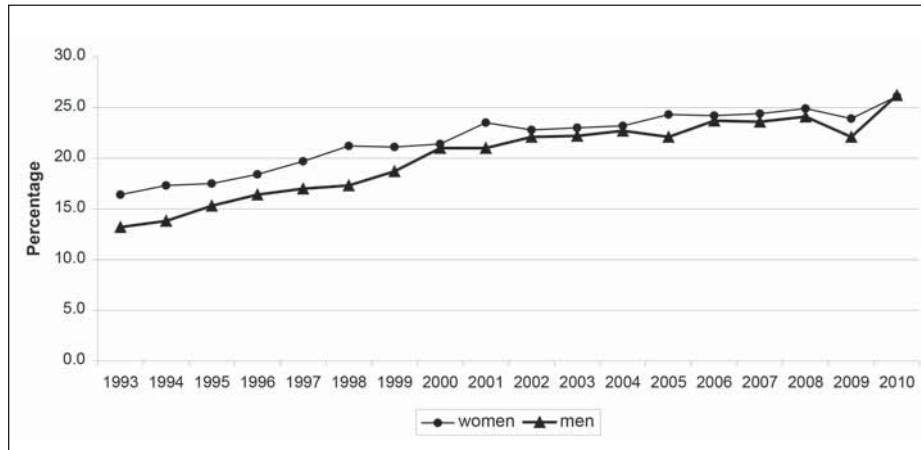
دکتر فرشاد روشن ضمیر

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 ۳/۹-۳/۸ درصد در پایین‌ترین 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 ۱۸-۱۲ ساله در آمریکا چاق هستند.

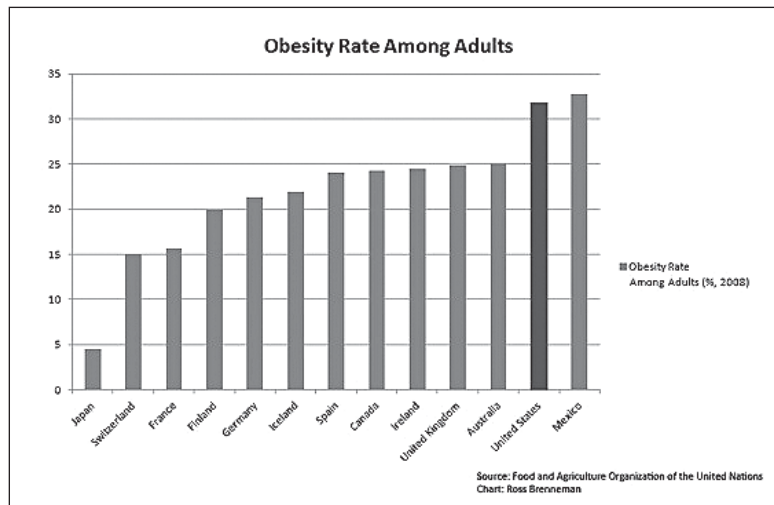
چاقی به BMI (نمایه توده بدنی) بالای ۳۰ (کیلوگرم بر مترمربع سطح بدن) اطلاق می‌شود. به BMI میان ۲۵ تا ۲۹/۹، اضافه وزن (Overweight)

به روایت NHS، در سال ۲۰۱۰، ۲۶ درصد افراد بالغ و ۱۶ درصد بچه‌ها، چاق محسوب می‌شده‌اند و این روند (داشتن اضافه وزن و چاقی) رو به ازدیاد است چاقی رابطه مستحکمی با خطر ایجاد دیابت نوع II، 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 یا افزایش) شوند (جدول ۱). 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 - تاثیر 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.

ژنتیک، رفتاری، فیزیولوژیک، اجتماعی و متابولیک. هدف از درمان کاهش وزن بدن، تغییر مطلوب رژیم غذایی، افزایش فعالیت‌های بدنی (ورزش) و تغییرات رفتاری است. برای مقابله با شیوع فزاینده چاقی و مشکلات ناشی از آن، محققان علاوه بر درمان‌های رفتاری

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 (کارایی) و سلامت آن به شمار می‌آید چون باعث سرکوب اشتها می‌شود، در عین حال که فاقد اثرات قلبی - عروقی سایر داروهای سروتونرژیک غیرانتخابی قبلی است.

■ مکانیسم اثر

لورکاسرین در سیستم عصبی مرکزی به خصوص هیپوتالاموس، روی گیرنده $5-HT_{2C}$ اثر می‌کند و باعث کاهش اشتها می‌شود. این دارو گیرنده‌های $5-HT_{2C}$ در روی نورون‌های پرو - آپو - 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 - ونتیکولار اثر گذاشته باعث سرکوب اشتها می‌گردد.

گیرنده‌های شناخته شده سروتونینی تاکنون ۱۴ نوع هستند. گیرنده‌های $2C$ با انواع $2A$ و $2B$ در ارتباط است. داروهای قبلی ضداشته‌ها که آگونیست سروتونین بودند (مانند دکس فن فلورامین و فن فلورامین) گیرنده‌های $2B$ 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 آرایه درمان‌های فارماکولوژیک نموده‌اند. متأسفانه، درمان‌های دارویی اغلب به نتایج نامطلوب انجامیده و موجب بازخوانی (Recall) آن دارو از بازار مصرف شده است. در سال ۲۰۰۷ آنتاگونیست گیرنده کانابینویدی 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 قبلی کاهش وزن برای کم کردن اشتها، افزایش حس سیری و کاهش جذب مواد غذایی طراحی شده‌اند. تاکنون هورمون تیروئید، آمفتامین‌ها، دی‌اتیل پروپیون فن فلورامین، دکس فن فلورامین، اورلیستات Rimonabant، Sibutramine و فنیل پروپانولامین بررسی شده و برای درمان چاقی (تا مدتی) به کار رفته‌اند (جدول ۲).

در ۲۷ ژوئن ۲۰۱۲ سازمان غذا و دارو، داروی جدیدی با نام Lorcaserin (با نام تجاری = Belviq) را برای درمان چاقی تأیید کرد. این دارو که قبلاً با نام Lorqess شناخته می‌شد، آگونیست گیرنده سروتونینی $2C$ ($5-HT_{2C}$) 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 <i>over-the-counter</i> 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 بیماران که $\text{BMI}=27$ دارند. در صورتی که حداقل یک مشکل مرتبط با وزن (مانند افزایش فشار خون، دیابت نوع II دیس لیپیدمی) داشته باشند، تجویز می‌شود. مقدار مصرف توصیه شده ۱۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی ۲ بار در روز (با یا بدون غذا) است. اگر بیمار تا هفته دوازدهم، ۵ 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 *affinity* آن برای گیرنده سروتونینی 2A و صد برابر بیشتر از تمایل اش برای 2B می‌باشد. تمایل به اتصال وابسته به دوز است: زمانی که مصرف آن از 20 mg در روز بیشتر شود، دارو کمتر به گیرنده 2C متصل شده، به سایر گیرنده‌ها مثل 2A نیز وصل می‌شود که می‌تواند اتصال اخیر منجر به ایجاد توهّم، 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، ۲-۱/۵ ساعت است. مصرف دارو با یا بدون غذا تأثیری بر جذب آن ندارد. لورکاسرین به مایع مغزی - نخاعی و سیستم عصبی مرکزی راه پیدا می‌کند. 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 می‌شود.

■ عوارض جانبی دارو

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

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

این عوارض ملایم تا متوسط می‌باشند. عوارضی مانند نازوفارنژیت و عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی نیز قابل ذکر هستند. به خاطر کاهش قندخون که در دیابتی‌ها حین کاهش وزن رخ می‌دهد، هیپوگلیسمی در این افراد معمول تر است (۲۹/۳ درصد).

■ موارد منع مصرف

در بررسی دارو روی موش‌های 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 می‌توانند 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 گروه‌ها بررسی نشده است. در مبتلایان به مشکلات خفیف کلیه نیز مصرف آن بلا مانع اما در نارسایی‌های متوسط یا شدید کلیه مصرف دارو توصیه نمی‌گردد. مصرف لورکاسرین در زنان حامله منع شده و به عنوان داروی گروه X طبقه‌بندی شده است.

■ تداخل‌های دارویی

احتمال تداخل این دارو با داروهای موثر بر راه‌های سروتونرژیک وجود دارد، در این صورت بروز سندروم سروتونین و واکنش‌های شبه سندروم بدخیم نورولپتیک (NMS) محتمل است.

از مصرف یک سری از داروها باید خودداری کرد، مثل: مهارکننده‌های بازجذب سروتونین نوراپی‌نفرین (SNRIs)، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs)، بوپروپیون، تریپتان‌ها مهارکننده‌های MAO، دکسترومتورفان، لیتیوم ترامادول، داروهای ضدسایکوز و آگونیست‌های دوپامین.

با توجه به متنوع بودن آنزیم‌های متابولیزه‌کننده لورکاسرین، مهارکننده‌های هر یک از این آنزیم‌های تأثیر معنی‌داری روی اثر لورکاسرین ندارند.

■ فارماکوکینتیک

جذب گوارشی دارو سریع بود، حداکثر غلظت

■ هشدار و احتیاط

از بیماران باید با احتیاط مصرف گردد. این دارو نباید در بیمارانی که آگونیست‌های گیرنده $5-HT_{2B}$ (مانند کابرگولین) و نیز متیل‌ارگونوونین مصرف می‌کنند، تجویز شود. علائم و نشانه‌های بیماری درچه‌ای شامل CHF، دیسپنه، ادم و صدای اضافی قلب (mur-mur) هستند. در صورت بروز این علائم بیمار باید مورد بررسی قرار گیرد. در صورت بروز اختلال‌های شناختی (اختلال در تمرکز و توجه) که در ۱/۹ 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 $5-HT_{2C}$ 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 یا لوکمی) یا مردانی که دچار مشکلات آناتومیک در آلت تناسلی خود هستند، خودداری شود.

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

احتمال بروز سندروم سروتونین و واکنش‌های شبه سندروم بدخیم نورولپتیک (NMS) با لورکاسرین که یک داروی سروتونرژیک است، زیاد می‌باشد. به خصوص اگر با سایر داروهای سروتونرژیک مانند ونلافاکسین، دولوکستین، دس - ونلافاکسین ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای قدیمی‌تر و مهارکننده‌های MAO، سندروم سروتونینی یک واکنش خطرناک است که به دنبال مصرف داروهای بالابرنده سروتونین (مثل SSRIs) همراه با داروهایی که اثری مشابه بر سروتونین دارند، رخ می‌دهد. بارزترین نشانه‌های این سندروم عبارتند از: اضطراب، گیجی، بی‌قراری، ترمور، آتاکسی تب، تعریق زیاد.

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

■ بیماری درچه قلب

بیماری درچه قلب با داروهایی که اثر آگونیستی برگیرنده $5-HT_{2B}$ دارند، ارتباط دارد. لورکاسرین در سطوح درمانی برگیرنده $5-HT_{2C}$ انتخابی عمل می‌کند و در آزمایش‌های بالینی افزایش معنی‌داری در بیماری‌های درچه‌ای 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 میلی گرم و توپیرامات ER آن ۲۳ میلی گرم است. حداکثر مقدار مصرف به ۱۵ میلی گرمی فنترمین و ۹۲ میلی گرم 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 فنترمین و نیز توپیرامات پیوسته 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 BMI برابر یا 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 II، یا دیس لیپیدمی). در این دارو فنترمین با تحریک آزادسازی نوراپی نفرین از هیپوتالاموس 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. فنترمین

