مجله دانشکده پزشکی تهران
شماره سوم و چهارم ـ آذر ، دی ـ ۲۵۳۶ ـ صفحه ۹۹

رابطه مونوآمین‌های مغز با داروهای ضد اشتها

دکتر محمد رضا زرین دست

تغییرات مکرر وزن بدن نتیجه بهم خوردن تعادل بین کالری در دسترس بدن و میزان کالری است که توسط بدن بمصرف میرسد . در حقیقت اگر موادی که ببدن میرسد زیادتر از مقدار لزوم جهت فعالیت‌های جاری بدن باشد چاقی تولید میکند .

بدین جهت داروهائی که جهت درمان چاقی بکار میروند یا خاصیت کاهش اشتها را دارند و یا اینکه مصرف انرژی را در بدن افزایش میدهند . در اینجا سعی میشود داروهای ضد اشتها و مکانیسم آنها توصیف شود .

در سال‌های اخیر در جهت فهم مکانیسم های فیزیولوژیک کنترل تغذیه و همچنین مکانیسم های بیوشیمیائی داروهای ضد اشتها پیشرفت قابل ملاحظه‌ای شده است .

Hetherington و Ranson (14) طی تجربیاتی نشان دادند که خراب کردن قسمت ونترومدیال هیپوتالاموس (VMH) باعث چاقی میگردد از آنزمان ببعد تجربیات زیادی جهت معلوم کردن عمل هیپوتالاموس در مکانیسم های تنظیم تغذیه بعمل آمده و نشان داده شده است که خراب کردن VMH پرخوری (5) و خراب کردن قسمت لاترال هیپوتالاموس (LH) کم خوری تولید میکند (2) .

از طرف دیگر حاصل تحریک الکتریکی VMH کم خوری (3) و تحریک LH پرخوری است (3,10) .

بنظر میرسد که کنترل و تنظیم تغذیه بعلت سیستم های مونوآمینی (Mono-amine) در هیپوتالاموس باشد چه تزریق داروهای آدرنژیک در قسمت LH اشتها را تحریک میکند و مواد کلینرژیک (چون استیل کلین و کارباکول) هیچگونه اثری در این مورد ندارند . دراوهای محرک گیرنده β ـ آدرنرژیک (ایزوپرترنول) هم تحریک‌کننده اشتها نیست و از آنجا که نوراپی نفرین محرک اشتها میباشد چنین نتیجه میتوان گرفت که اثر اشتهاآور با واسطه گیرنده α ـ آدرنرژیک صورت میگیرد . دلیل دیگر موید این گفته این است که تجویز مسدد گیرنده‌های α ـ آدرنرژیک مانند فنتول آمین اثر تحریک اشتها بوجود آمده توسط نوراپی نفرین را جلوگیری مینمایند و مسدد گیرنده‌های β ـ آدرنرژیک (پروپرانولول) هیچگونه اثری در این خصوص ندارند (23) .

بنظر Leibowitz (21) یک سیستم سیری β ـ آدرنرژیک و سیستمی مخالف آن و α ـ آدرنرژیک جهت گرسنگی و هیپوتالاموس وجود دارد و هم چنین سیستم کلینرژیک مقلد سیستم β ـ آدرنرژیک بوده و با سیستم α ـ آدرنرژیک مخالفت مینماید .

متوقف کننده‌های مونواکسید از (Maois) مانند نیالامید از اکسیده شدن نوراپی نفرین جلوگیری کرده و مقدار این واسطه شیمیائی عصبی را افزایش میدهند و باین ترتیب محرک اشتها در موش‌های بزرگ سفید سیر میگردند .

جلوگیری از ذخیره شدن نوراپی نفرین توسط

دانشیار گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

Tetrabenazine محرک عمل خوردن است زیرا در نتیجه مصرف این دارو مقدار نوراپی نفرین در وزیکول سیناپتیک زیاد شده و اشتها تحریک میگردد.

از آنجا که سیستم‌های نورآدرنرژیک، دوپامینرژیک و سرو تونرژیک در هیپوتالاموس وجود دارند تصور میشود که اختلال در بعضی از این سیستم‌ها محرک یا مضعف اشتها باشد و حالا معلوم شده است که بسیاری از این تغییرات مربوط به صدمه راههای عصبی در هیپوتالاموس است (22) که از گروههای سلول پایه مغز مبدأ میگیرند، این گروههای سلولی بوسیله روش‌های هیستوفلورسانس در سیستم عصبی مرکزی مغز موش سفید بزرگ مشخص شده‌اند (12, 25, 4, 8, 9) و حاوی آمین‌های بیوژنیک، دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین بعنوان واسطه شیمیائی یا مواد تعدیل‌کننده عصبی هستند، درحقیقت بنظر میرسد که این سیستم های نرونی بالارونده تشکیل‌دهنده ماده عصبی‌جهت تمام رفتارهای حرکتی حیوان لازم باشد. نرون‌های حاوی مونوآمین‌ها در موش سفید بزرگ سه دسته هستند:

۱ ــ سیستم نورآدرنرژیک (شمای ۱): نرونهای آدرنرژیک مغز از اجسام سلولی در pons و بصل النخاع (Medulla oblangata) مبدأ میگیرند این سلول‌ها استطاله‌های بالا رونده خود را به مناطق کورتکس، سیستم لیمبیک (tubercle olfacterium و NUCLEUS accumbens) و هیپوتالاموس میفرستند و ارتباطات یک سینابسی تشکیل میدهند. هم چنین با راههای عصبی پائین رونده در قسمت‌های نخاعی (Spinal cord) ارتباط یک سینابسی تشکیل میدهند. نیز نرون‌های نورآدرنرژیک از Locus coeruleus مبدأ میگیرند به کورتکس و هیپوتالاموس میرسند این نرون‌ها که اکسون‌های چند قطبی (Polar) دارند با سلول‌های پورکنژ مخچه (Cereblum) ارتباط برقرار میکنند.

این سلولها در Locus coeruleus موش بزرگ سفید فشرده و بهم نزدیک هستند که احتمالا تنها نوع نرون‌های عصبی در این هسته میباشند. بعلت تشکیلات تشریحی این سیستم مونوآمین در مغز امکان ثبت الکترو ــ فیزیولژیک این نرون‌ها هست و بطور انتخابی میتوان هر سیستم را به تنهائی با وسایل شیمیائی یا مکانیکی خراب کرد. برخلاف جسم‌های سلولی سیستم نورآدرنرژیک که فشرده و بهم نزدیک‌اند انتهاهای عصبی نرون‌های این سیستم همانطور که توصیف شد منتشر و پراکنده‌اند.

ــ سیستم دوپا مینرژیک (شمای ۲):

در مقایسه با سیستم نورآدرنرژیک، سیستم دوپامینرژیک با مناطق محدودتری ارتباط برقرار میسازد در مغز موش سفید بزرگ مناطق زیر مشخص شده است.

(الف) سیستم دوپا مینرژیک nigro-striatal که اجسام سلولی آن در Substantia nigra قرار گرفته و نرون‌های مربوط به neostriatum و globus pallidus میرسند.

(ب) سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک که اجسام سلولی آن در قسمت عقب هستند Interpeduncular قرار گرفته و نرون‌ها با amygdaloid, nuleus accumbens و بعضی از نواحی کورتکس ارتباط دارند.

(ج) سیستم دوپا مینرژیک Tuberoinfundibular که اجسام سلولی آن اساسا در arcuate nucleus هیپوتالاموس بوده و این سلولها با لایه خارجی median eminence اتصال پیدا میکنند. عمل سیستم دوپامینرژیک این قسمت متفاوت با دو سیستم قبلی (الف و ب) بنظر میرسد زیرا این سیستم به عمل خراب کننده ۶ ــ هیدروکسی دوپامین (6-hydroxydopamine) حساس نیست واگر این سیستم را مدتی فعال کنند خالی از دوپامین میشود.

۳ ــ سیستم سروتونرژیک (شمای ۳):

در موش سفید بزرگ اجسام سلولی نرون‌های حاوی 5-HT (سروتونین) در هسته‌های Raphe نزدیک خط وسطی ساقه مغز قرار دارند. حداقل بعضی از رشته‌های سروتونرژیک بالا رونده به مغز جلوئی (forebrain) میروند. و انتهاهای اکسونی آنها با تشکیلات مشبک pontomesencephalic هیپوتالاموس، هسته‌های amygdala, lateral geniculate و سیستم پالیدوم، هیپوکامپوس، قسمت قدامی هیپوتالاموس، ناحیه preoptic و کورتکس اتصال عصبی برقرار میکنند. هم چنین نرون‌های سروتونرژیک Raphe رشته‌هائی به نخاع شوکی هم میفرستند (7).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

داروهای ضد اشتها :

سردسته داروهای ضد اشتها آمفتامین است، این دارو و مشتقات غیر هالوژنه و هالوژنه آن سمپاتومیمتیک‌های غیر مستقیم بحساب آمده و اثرات ضد اشتهای خود را از طریق اثر بر سیستم کاتکول آمینرژیک و سروتونرژیک بوجود میاورند (11).

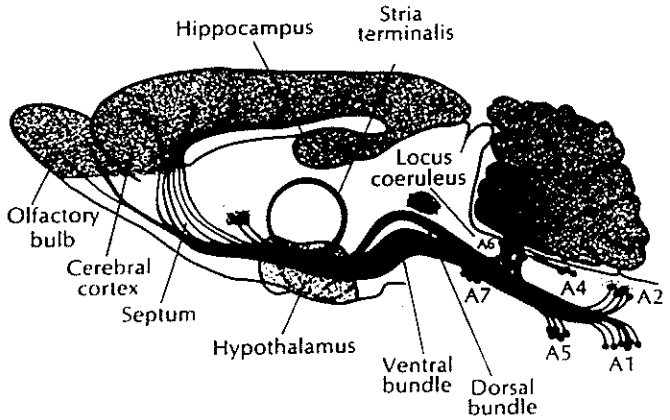
عده‌ای نوراپی نفرین را مسئول اثر ضد اشتهای آمفتامین در موش سفید بزرگ دانسته‌اند زیرا آلفامتیل تیروزین که متوقف کننده سنتز نوراپی نفرین است اثر این دارو را متوقف میکند (5) گرچه باید در نظر داشت که باین طریق سنتز پیشتاز نوراپی نفرین یعنی دوپامین نیز متوقف میشود. تجربیات دیگر نشان میدهد (17) که مسدد گیرنده‌های دوپامین (pimozide) بی‌اشتهائی حاصل از تزریق داخل مغزی آمفتامین را مانع میشود و بدین سبب میتوان سیستم دوپامینرژیک را مسئول اثر این دارو دانست. گرچه بعضی این سیستم را مسئول بی‌اشتهائی حاصل از مصرف مقادیر زیاد آمفتامین میدانند و برای مقادیر کمتر آن مکانیسم‌های سروتونرژیک (5–HT) و دوپامینرژیک و نور آدرنرژیک را مسئول میدانند (6). مشتقات هالوژنه آمفتامین مانند فنفلورامین و پاراکلرآمفتامین اثرات قوی بر متابولیسم 5-HT دارند، خود آمفتامین نیز بمقدار کمتری این اثر را داراست

از طرف دیگر گزارشات کلینیکی نشان میدهد که آنتاگونیست‌های 5-HT (Cyproheptadine) محرک اشتها هستند و این نقش سروتونین را در مکانیسم عمل ضد اشتهای این داروها نشان میدهد (11) اثر متضاد آنتاگونیست‌های 5–HT با اثر ضد اشتهای فنفلورامین (17, 16)

نشان دهنده اینست که بیشتر سیستم سروتونرژیک مسئول اثر این داروست تا آدرنرژیک.

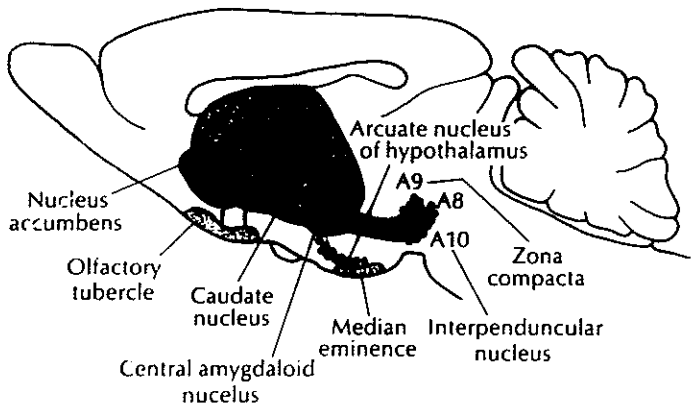
مزیندول (Mazindol) یکی دیگر از داروهای ضد اشتها است که ساختمان شیمیائی متفاوت با آمفتامین دارد ولی اثرات فارماکولژیک آن مشابه با آمفتامین است. گمان میرود که اثر ضد اشتهای مزیندول از طریق سیستم دوپامینرژیک بوجود آید (18). در حالیکه همه بر این عقیده‌اند که داروهای ضد اشتها با تاثیر بر سیستم کاتکول‌ــ آمینرژیک‌وسروتونرژیک اثرات خود را ظاهر میسازند ولی نتایج بدست آمده یکسان نبوده و بدرستی معلوم نیست که هر دارو اثر ضد اشتهای خود را با واسطه کدام سیستم بوجود میاورد. جهت تعیین مکانیسم و محل اثر و طبقه‌بندی این داروها دو سری آزمایش بعمل آمده است (20, 19). دو دسته دارو زیر:

(الف) مزیندول، آمفتامین و مشتقات غیر هالوژنه آمفتامین (فنترمین، فنمترازین و دی اتیل پروپیون)

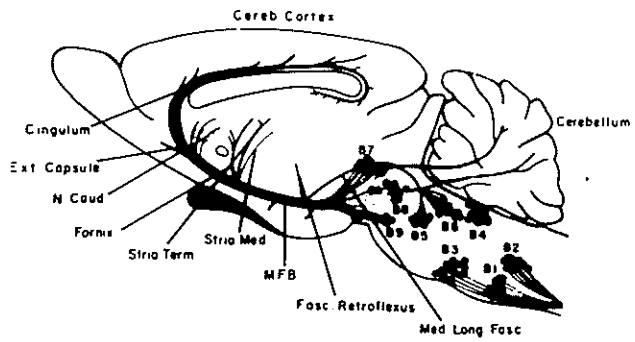


شما ی ۱ ــ مسیر نرونهای سیستم نور آدرنرژیک

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]



شمای ۲ ــ مسیر نرونهای
سیستم دوپامینرژیک



شمای ۳ ــ مسیر نرونهای
سیستم سروتونرژیک

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

(ب) مشتقات هالوژنه آمفتامین که عبارتند از پاراکلر آمفتامین، فنفلور امین، نور فنفلور امین، و کلر فنترمین در حیوان زنده (In vivo) آزمایش شده‌اند یک سری آزمایش روی موش سفید بزرگ جهت بررسی اثر ضد اشتهائی این داروها انجام گرفته (20) نشان میدهد که اثرات ضد اشتهای این داروها توسط مسدد گیرنده‌های α ــ آدرنرژیک (فنوکسی بنزآمین و رژیتین) ــ و مسدد گیرنده‌های B ــ آدرنرژیک (پروپرانولول) جلوگیری نمیشود بدین سبب معلوم میگردد که سیستم نور آدرنرژیک واسطه عمل این داروها نیست، در صورتیکه داروهای مسدد گیرنده‌های دوپامین (pimozide) جلوی اثرات دسته (الف) مزیندول، آمفتامین و مشتقات غیر هالوژنه آن را گرفته و اثر متضاد دسته ب را ندارد پس میتوان سیستم دوپا مینرژیک را مسئول عمل داروهای دست الف دانست. هم‌چنین مسدد گیرنده‌های سروتونین (methergoline) جلوی اثرات ضد اشتهای دسته ب (مشتقات هالوژنه آمفتامین) را میگیرند و تاثیری بر اثرات دسته الف ندارند در اینصورت ممکن است سیستم سروتونرژیک واسطه عمل مستقات هالوژنه آمفتامین باشد.

سری دوم آزمایشات که در داخل شیشه (In vitro) روی سیناپتوزومهای تهیه شده از قسمت Striatum مغز موش سفید بزرگ انجام شده است و اثرات داروهای ذکر شده بالا را ازنظر جلوگیری از re-uptake و هم‌چنین تحریک Release دوپامین، نورآپی نفرین و سروتونین مورد بررسی قرار میدهد (19). نتایج حاصله نشان میدهد که این داروها اثر خود را غیر مستقیم یعنی با تحریک آزاد ساختن (Release) و جلوگیری از re-uptake (برداشت مجدد آمین توسط انتهای عصبی) بوجود میاورند اگرچه این داروها موثر بر این دو پدیده re-uptake، Release نورآپی نفرین هستند ولی اثر آنها بر روی دوپامین و سروتونین جالب است.

دسته الف یعنی مزیندول، آمفتامین و مشتقات غیر ــ هالوژنه آن از جهت اثر جلوگیری از جذب مجدد (re-uptake) و هم‌چنین آزاد ساختن دوپامین از انتهاهای عصبی قوی‌تر از همین اثرات بر سروتونین هستند.

دسته ب یا مشتقات هالوژنه آمفتامین بیشتر از جهت جلوگیری از جذب مجدد و تحریک Release سروتونین موثرترند. این سری آزمایش نیز موید اینست که دسته الف بطریق سیستم دوپامین و دسته ب از راه مکانیسم‌های سروتونین موثرند. با درنظرگرفتن این حقیقت که آمفتامین و فنفلورامین فعالیت‌های متفاوتی روی مونوآمین‌های مختلف دارند امکان اینکه این داروهای ضد اشتها با مکانیسم‌های مختلفی عمل نمایند تصور شده است.

خراب کردن اختصاصی نرون‌های کاتکول آمینرژیک (نوراپی نفرین و دوپامین) توسط تزریق ۶ ــ هیدروکسی ــ دوپامین (6-OHDA) در مغز موش سفید بزرگ و تجویز قبلی متوقف کننده‌های مونوآمین اکسیداز (پارژیلین) مقدار کاتکول آمین‌های مغز را کم میکند. آمفتامین در چنین حیوانی اثر نداشته در صورتیکه اثر فنفلورامین باقی میماند که این خود نشان دهنده اثر آمفتامین بطریق سیستم کاتکول آمین است (13). خراب کردن Raphe مغز (ناحیه‌ای که سلول‌های سرو تونرژیک از آن عصب میگیرند)

توسط تزریق داخل مغزی ۵ ــ ۶ هیدروکسی تریپتامین (که باعث تخریب سلول‌های سروتونرژیک میشود) مقدار سروتونین مغز را کم مینماید در این حالت اثر فنفلورامین متوقف شده ولی در اثر آمفتامین تغییری حاصل نمیشود (13) و این نشان میدهد که اثر فنفلورامین بطریق سیستم سروتونرژیک اعمال میگردد.

نتیجه

۱ ــ عقیده عموم بر اینست که مونوآمین‌ها در مکانیسم اثر داروهای ضد اشتها موثرند و چون راههای عصبی مونو ــ آمین از هیپوتالاموس هم میگذرند احتمال دارد که با خراب کردن و یا تحریک LH و VMH تغییرات حاصل در اشتها بوجود آید (22) و یا اینکه گیرنده‌ها و مراکزی در هیپوتالاموس موجود است که خراب کردن و یا تحریک این قسمت‌ها مستقیما و یا غیر مستقیم (با تغییر مقدار مونوآمین‌های در دسترس گیرنده‌ها) تغییر اشتها را بوجود میاورند.

۲ ــ مسدد گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنرژیک مانع بروز اثرات هیچکدام از داروهای ضد اشتها نمیشود (20).

۳ ــ اثر آمفتامین با تجویز قبلی آلفامتیل تیروزین

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

(متوقف کننده سنتز کاتکول آمین‌ها) متوقف میشود (1).

۴ ــ مسدد گیرنده‌های سروتونین جلوی اثرات مشتقات هالوژنه آمفتامین را میگیرد.

۵ ــ کلرایمیپرامین با جلوگیری از تخلیه سروتونین مغز بوسیله فنفلورامین مانع تاثیر داروی اخیر میشود ولی تغییری در اثر آمفتامین نمیدهد.

گرچه بطور یقین در مورد مکانیسم داروهای ضد اشتها نمیتوان اظهارنظر کرد ولی با بررسی این یافته‌ها میتوان گفت که این داروها با واسطه تاثیر بر سیستم های دوپامینرژیک و سروتونرژیک موثر واقع میشوند.

و سیستم نور آدرنرژیک هیچگونه اثری در عمل آنها ندارد گرچه بعضی سیستم آدرنرژیک را هم مسئول عمل این دارو دانسته‌اند (15).

مزیندول، آمفتامین و مشتقات غیر هالوژنه آمفتامین (فنترین ــ فنمترازین و دی اتیل پروپیون) سیستم دوپا ــ مینرژیک را تحت تاثیر قرار میدهند در صورتیکه مشتقات هالوژنه آمفتامین (پاراکلرآمفتامین، فنفلورامین، کلرفنترمین و نور فنفلورامین) اثر روی مکانیسم های سروتونرژیک دارند.

این یافته‌ها نه‌تنها از نظر توجیه اثر داروهای ضد اشتها مهم است بلکه ممکن است در فهم مکانیسم های فیزیولژیک کنترل کننده تغذیه کمک نماید.

References

1. Abdollah, A.H. Arch. Int. Pharmacodyn. 192: 72, 1971.
2. Anand, B.K., and Brobeck, J. R. Yale J. Biol. Med. 24: 123, 1951.
3. Anand, B. K., and Dua, Indian J. Med. Res. 43: 113, 1955.
4. Anden, N.E., Dahlstrom, A., Fuxe, K., and Larsson, K., Life Sci. 4: 1275, 1965.
5. Brobeck, J. R. Physiol. Rev. 26: 541, 1946.
6. Clineschmidt, B.V., Europ. J. Pharmacol, 27: 313, 1974.
7. Copper, J.R., Bloom F.E., Roth, R.H., the Biochemical Basis of Neuropharmacology 2nd Ed. 1974.
8. Dahlstrom, A., and Fuxe, K., Acta Physiol. Scand. 62: Syppl. 232, 1, 1964.
9. Dahlstrom, A., and Fuxe, K., Acta Physiol. Scand. 64: Suppl. 247, 1, 1965.
10 Delgado, J. M.R., and Anand, B.K., American J. Physiol. 172: 162, 1953.
11. Frey, H. - H., and Schulz, R. Biochem. Pharmac. 22: 3041, 1973.
12. Fuxe, K., Acta. Physiol. Scand. 64: Suppl. 247, 37, 1965.
13. Garattini, S., Bizzi, A., de Gaetano, G., Jori, A. and Samanin, R. Recent advances in obesity research I proceedings of the 1st international congress on obesity (Edited by Alan Howard), P: 354, 1975.
14. Hetherington, A.W., and Ranson, S.W. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 41: 465, 1939.
15. Holtzmann, S.G., and Jewelt, R. E., Psychopharmacologica, 22: 151, 1971.
16. Jespersen, S., and Scheel-Kruger, J., J. Pharm. Pharmac., 22: 637, 1970.
17. Kruk, Z.L., Nature New. Biol., 246 (150): 52, 1973.
18. Kruk, Z.l', and Zarrindast, M.R. Br. J. Pharmac. (in press), 1976.
19. Kruk, Z.L., and Zarrindast, M.R. proceedings of the pharmacological Society (Dundee) 15-16th July, 1976.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

20. Kruk, Z.L., Smith, L.A., and Zarrindast, M.R. Proceedings of the pharmacological. (Oxford meeting) 15th-17th September, 1976.
21. Leibowitz, S.F. Proc. Nat. Acad. Sci., 68(2): 332, 1971.
22. Panksepp, J. Pharmac. Biochem. Behav. 3 Sypp. 1: 107, 1975.
23. Slanger, S.L., and Miller, N.E., Physiol. & Behav. 4: 543, 1969.
24. Ungerstedt, U. Acta. Physiol. Scand. 82: Suppl. 367, 1, 1971.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]