

دارودرمانی برای چاقی

هدی سادات زاهدی^۱، مولود پیاب^۱، اکبر سلطانی^{۲*}

چکیده

لازمه داروی مناسب، علاوه بر موثر بودن در کاهش وزن، ایمن بودن آن است؛ از طرفی اغلب بیماران بعد از قطع دارو مجدداً به وزن قبلی بر می‌گردند. دارو درمانی به تنهایی و صرفاً با اهداف زیبایی به هیچ وجه توصیه نمی‌شود، این روش درمانی به صورت اختصاصی و در افرادی خاص اندیکاسیون دارد. تصمیم‌گیری جهت استفاده از داروها تنها پس از گذشت ۶ ماه از برقراری رژیم و افزایش فعالیت فیزیکی توصیه می‌گردد.

استفاده از داروهایی که بی ضرر بودن آن برای مصرف طولانی مدت تأیید شده، به همراه رژیم کاهش وزن، فعالیت فیزیکی و رفتار درمانی در افرادی که BMI آنها بیش از 30 kg/m^2 بوده یا BMI بیش از 27 kg/m^2 و واجد یکی از عوامل خطر (افزایش فشار خون، بیماری عروق کرونر، دیابت نوع ۲ و آپنه هنگام خواب) هستند، قابل توصیه می‌باشد. اثرات نسبی مثبت این داروها پس از قطع دارو در مدت کوتاهی از بین رفته و بیمار به وزن قبلی باز می‌گردد. داروهای کاهنده وزن با روش‌های مختلفی نظیر کاهش اشتها، افزایش احساس سیری، کاهش جذب مواد غذایی یا افزایش مصرف انرژی اعمال اثر می‌نمایند. داروهای مختلفی جهت درمان چاقی از سال‌ها پیش تا کنون مورد استفاده قرار گرفته‌اند که به دلیل عوارض جانبی جدی، مصرف آنها ممنوع شده است.

اگرچه کاهش وزن همواره بسیار مطلوب و ایده آل است اما این امر می‌بایست در کنار عوامل دیگر همچون دست یابی به کنترل بیماری‌های همراه همچون دیابت (کنترل گلیسمی) در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: چاقی، اشتها، عوارض دارویی

۱- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کد پستی: ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷، تلفن: ۸-۸۸۲۲۰۰۳۷، نامبر:

۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: soltania@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۲/۲۵

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۰۲/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۱/۲۷

مقدمه

در کنار رژیم کاهش وزن، ورزش و تغییرات رفتاری، دارودرمانی می‌تواند به عنوان یکی از راهکارهای کاهش وزن برای افراد دارای اضافه وزن و چاق به کار برده شود. نقش دارودرمانی برای افراد چاق بسیار مورد بحث است، چرا که در خصوص میزان اثر بخشی و ایمنی داروها تردیدهایی وجود داشته و همچنین مشاهده شده است که با ادامه یافتن مصرف داروها، روند کاهش وزن کند می‌گردد. به علاوه با قطع مصرف دارو، اکثر بیماران به وزن قبل خود باز می‌گردند. داروهای ضد چاقی در کنار ورزش و رژیم‌های غذایی برای بزرگسالان چاق با نمایه توده بدنی بالا ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) که نتوانسته‌اند از طریق ورزش و رژیم غذایی به اهداف کاهش وزن خود دست یابند، مفید می‌باشند. به علاوه در بیماران دارای BMI با محدوده ۲۷-۲۹/۹ مبتلا به بیماری‌های همراه با چاقی نظیر دیابت، دیس لیپیدی، فشار خون یا بیماری‌های قلبی-عروقی و یا افرادی که جراحی بای پس انجام داده‌اند نیز دارودرمانی قابل توصیه است.

مصرف دارو در افراد دچار اضافه وزن تنها پس از بررسی‌های بسیار دقیق پیرامون فواید و مضرات مصرف داروها توصیه می‌شود. اولین گام، ارزیابی وضعیت بیمار شامل تعیین BMI، توزیع چربی بدنی با استفاده از محیط پیرامون کمر و ارزیابی شرایط همراه از جمله دیابت، دیس لیپیدی، فشار خون و بیماری‌های قلبی می‌باشد [۱].

اهداف درمان

هدف از دارودرمانی همانند سایر درمان‌ها برای افراد دچار اضافه وزن باید واقع بینانه باشد.

• هدف ایده آل بازگشت به وزن نرمال بدن است، اما این امر در بیشتر موارد میسر نیست. به عنوان مثال در یکی از مطالعات، وزن آرمانی افراد با وزن واقعی آنها پس از کاهش وزن مقایسه گردید و نشان داده شد که هیچ یک از آنها موفق نشدند به وزن آرمانی خود برسند و تنها تعداد کمی از آنها از وزن خود راضی بودند؛ بنابراین هم

متخصصان و هم بیماران باید درک واقعی و درستی از کاهش وزن داشته باشند [۲].

موفقیت در دستیابی به کاهش وزن می‌تواند از طریق اندازه‌گیری میزان وزن کاهش یافته و بهبود ریسک فاکتورهای مرتبط با آنها سنجیده شود. کاهش وزن با استفاده از دارودرمانی در طی ماه اول باید بیشتر از ۲ کیلوگرم باشد (۱ پوند در هر هفته). کاهش بیشتر از ۵٪ وزن اولیه طی ۶-۳ ماه و حفظ آن می‌تواند به عنوان یک درمان مؤثر تلقی گردد. در بیماران در معرض خطر، کاهش وزن به میزان ۱۰-۵٪، خطر ابتلا به دیابت [۳] و بیماری‌های قلبی-عروقی را به طور معنی داری کاهش می‌دهد. بهبود ریسک فاکتورها پس از کاهش وزن، معیار مهمی برای تعیین ادامه مصرف دارو محسوب می‌گردد [۴].

• کاهش وزن ۱۵-۱۰٪ با استفاده از دارودرمانی و مداخلات رفتاری نتیجه مطلوبی به شمار رفته و کاهش وزن بیشتر از ۱۵٪، پاسخی عالی در نظر گرفته می‌شود. به طور کلی این میزان کاهش وزن دارای فواید چشمگیری بوده که از آن جمله می‌توان به کاهش فشار خون و بهبود غلظت سرمی لیپیدها، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش هایپرگلیسمی و مرگ و میر اشاره نمود. البته ممکن است بعضی از داروها عوارض جانبی داشته که منجر به کاهش فواید آنها می‌گردد [۵].

• حداکثر مدت مشاهده نتایج درمان با اورلیستات، ۴ سال است. اگر پاسخ بیمار به این درمان، با توجه به معیارهای ذکر شده، مناسب باشد و بیمار به ادامه مصرف آن تمایل داشته باشد، می‌توان ادامه مصرف آن را توصیه نمود [۶].

دارودرمانی چاقی را درمان نمی‌کند؛ بنابراین به افراد چاق مصرف کننده داروها باید این نکته را خاطر نشان کرد که پس از دست یابی به اهداف درمانی، کاهش وزن متوقف می‌گردد و به دنبال قطع مصرف دارو، افزایش وزن مجدداً آغاز می‌گردد.

• در افراد دچار اضافه وزن مبتلا به دیابت، افسردگی، اختلالات رفتاری یا بیماری‌های قلبی-عروقی، انتخاب داروی مناسب که به کاهش وزن آنها (به جای افزایش وزن) کمک می‌کند بسیار حائز اهمیت می‌باشد. برخی از

داروهای مؤثر بر هضم و جذب چربی‌ها

اورلیستات

اورلیستات برای درمان دراز مدت چاقی مناسب است. این دارو موجب تغییر هضم و جذب چربی از طریق مهار آنزیم لیپاز پانکراس می‌گردد؛ بنابراین هیدرولیز چربی به طور کامل انجام نشده و دفع چربی مدفوعی افزایش می‌یابد. در افراد نرمالی که ۳۰٪ از کالری روزانه آنها از طریق چربی‌ها تأمین می‌شود، اورلیستات باعث افزایش دفع چربی مدفوعی وابسته به دوز می‌گردد؛ به گونه‌ای که حداکثر ۳۰٪ از چربی خورده شده هضم و جذب نمی‌شود. این دارو در کپسول‌های ۱۲۰ میلی‌گرمی در دسترس بوده که مصرف روزانه ۳ عدد از این کپسول‌ها تجویز می‌شود. دوز پایین‌تر (۶۰ میلی‌گرم) در بسیاری از کشورها مانند ایالات متحده بدون نسخه عرضه می‌گردد. از آنجا که اورلیستات می‌تواند منجر به کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی شود، به بیماران توصیه می‌گردد که در هنگام خواب، یک عدد مکمل مولتی ویتامین مصرف نمایند [۱۳].

فارماکولوژی - کمتر از ۱٪ دوز دهانی اورلیستات جذب شده و همین میزان کم به دو متابولیت عمده تجزیه می‌گردد. این دارو، فارماکوکینتیک دیگوکسین، فنی توئین، وارفارین، گلی بوراید، داروهای خوراکی ضدبارداری، الکل، فوروزماید، کاپتوپریل، نیفدیپین یا آنتولول را تغییر نمی‌دهد اما ممکن است سبب کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی شود. در خصوص بیماران مصرف کننده وارفارین به دلیل کاهش جذب ویتامین K، دوز مصرفی وارفارین باید کم شود [۱۴].

اثر بخشی - اثربخشی اورلیستات در تسهیل روند کاهش وزن در کارآزمایی‌های تصادفی و متآنالیزهای متعددی بررسی شده است [۲۵-۱۰، ۱۵]. در یک متآنالیز انجام شده بر روی ۱۲ کارآزمایی شامل بیماران مبتلا و غیر مبتلا به دیابت، بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول که اورلیستات را به همراه مداخلات رفتاری دریافت می‌کردند، ۱۰-۵ کیلوگرم کاهش وزن داشتند (۸٪ وزن اولیه)؛ در حالی که گروه دوم که دریافت

داروها منجر به اضافه وزن می‌شوند که در صورت وجود جایگزین مناسب، باید از تجویز آنها پرهیز شود [۷، ۱]. دستیابی به کاهش وزن و حفظ آن به علت کاهش مصرف انرژی (مرتبط با کاهش وزن) دشوار است. به عنوان مثال در یکی از مطالعات، حفظ وزن بدن به میزان کمتر از ۱۰٪ وزن اولیه در افراد چاق با کاهش Kcal/Kg ۸ در انرژی تام مصرفی همراه بوده است [۸].

راهکارها

نتایج متآنالیزها نشان می‌دهد که در مقایسه، مصرف دارو با دارونما، تمام داروهای فعال نسبت به دارونما منجر به کاهش وزن می‌شوند [۱۰، ۹، ۱]. فن ترمین، بنزفتامین، بندیمترازین و دی اتیل پروپیون تنها برای مصرف کوتاه مدت تأیید شده و عوارض جانبی زیادی دارند. برای بیمارانی که علاوه بر اضافه وزن به بیماری‌های مزمن نیز مبتلا هستند توصیه می‌گردد که یک راهکار مناسب جهت کنترل این بیماری‌ها اتخاذ نموده و از داروهایی استفاده کنند که علاوه بر مؤثر بودن بر کنترل بیماری‌های مزمن، به کاهش وزن آنها نیز کمک نماید [۱]. به عنوان مثال، در بیماران مبتلا به دیابت و یا دارای خطر بالای ابتلا به آن، تجویز متفورمین نه تنها موجب افزایش وزن نمی‌شود، بلکه در برخی از افراد با کاهش وزن نیز همراه بوده است [۱۱].

اگزوناتید، لیرگلوتید و پراملینتید با کاهش وزن در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط دارد؛ در حالی که سولفونیل اورها، تیزولیدین دیون‌ها، گلینیدها و انسولین موجب افزایش وزن می‌شوند.

جراحی‌های چاقی برای افراد دارای $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ که نتوانسته‌اند با استفاده از رژیم، ورزش و دارودرمانی به کاهش وزن مورد نظر خود دست پیدا کنند باید اعمال گردد. افراد دارای BMI بالاتر از ۳۵ و مبتلا به بیماری‌های همراه (فشار خون، عدم تحمل به گلوکز، دیابت، دیس لیپیدی، قطع تنفس شبانه) که رژیم، ورزش و دارودرمانی برای آنها مؤثر نبوده است نیز کاندید جراحی در نظر گرفته می‌شوند [۱۲].

کننده دارونما همراه با مداخلات رفتاری بودند، به ۳-۶ کیلوگرم کاهش وزن دست یافتند [۲۱].

در یک کارآزمایی دیگر (۱۴۶ فرد چاق با میانگین BMI برابر با ۳۹/۳)، دریافت اورلیستات به همراه یک رژیم کم چرب (کمتر از ۳۰٪ انرژی روزانه از چربی‌ها) منجر به کاهش ۹٪ وزن اولیه گردید که این میزان کاهش وزن با یک رژیم کم کربوهیدرات کتوژنیک (کمتر از ۲۰ گرم کربوهیدرات در روز) مشابه بود [۲۶].

اثرات مفید دیگر- در بیماران مبتلا به فشار خون، اورلیستات موجب بهبود فشار خون در بیماران چاق می‌شود؛ به گونه‌ای که کاهش معنی داری در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک این افراد مشاهده شده است [۲۷].

علاوه بر این، مصرف اورلیستات سبب بهبود سطح لیپیدهای سرم در مقایسه با کاهش وزن به تنهایی می‌گردد [۲۹، ۲۸، ۱۶]. در یکی از مطالعات انجام شده، غلظت کلسترول تام و LDL سرم در افراد مصرف کننده اورلیستات به همراه رژیم حفظ وزن به مدت ۸ هفته به ترتیب ۱۱-۴٪ و ۱۰-۵٪ کاهش یافت که این کاهش ممکن است در ارتباط با افزایش دفع چربی مدفوعی باشد [۲۹]. مطالعات دیگر، ارتباط کاهش لیپمی پس از دریافت غذا را با مصرف این دارو نشان داده‌اند [۲۸].

عوارض جانبی- عارضه جانبی اصلی اورلیستات، اختلالات گوارشی شامل کرامپ و نفخ شکمی، بی‌اختیاری دفع مدفوع و دفع لکه‌های چربی می‌باشد [۱۹]. در یک متآنالیز انجام شده بر روی ۹ کارآزمایی بالینی، میزان بروز این عوارض ۳۰-۱۵٪ گزارش شده است. همچنین هیچ گونه شواهدی مبنی بر افزایش خطر ابتلا به سنگ‌های صفراوی و کلیوی و یا اختلالات سیستم عصبی مرکزی و بیماری‌های قلبی-عروقی در اثر مصرف اورلیستات وجود نداشته است. به علاوه نتایج این متآنالیز نشان می‌دهد که سطح ویتامین‌های A، D، E، K و بتاکاروتن در اثر مصرف این دارو کاهش یافته است که در این میان، ویتامین D بیش از سایر ویتامین‌ها تحت تأثیر قرار گرفته است. مصرف مکمل‌های ویتامینی به بیماران تحت درمان با اورلیستات توصیه شده است [۳۰].

آسیب شدید کبدی به ندرت در اثر مصرف اورلیستات گزارش شده است [۳۱]. آسیب حاد کلیوی ناشی از اگزالات نیز در بیماران مصرف کننده این دارو مشاهده شده است. سندرم‌های سوء جذب از جمله ریسک فاکتورهای سنگ‌های اگزالات کلسیم به شمار می‌روند؛ بنابراین سوء جذب چربی ناشی از اورلیستات موجب کاهش کلسیم آزاد در روده می‌شود. در نتیجه میزان کلسیم آزاد جهت پیوند با اگزالات کاهش و جذب اگزالات روده‌ای و دفع ادراری آن افزایش می‌یابد و بنابراین اگزالات آزاد منجر به آسیب حاد کلیوی می‌گردد. از این رو، اورلیستات نباید در افراد دارای سابقه ابتلا به سنگ‌های اگزالات کلسیم تجویز شود [۳۲-۳۴].

آگونیست‌های سروتونین

لورکاسرین

سروتونین باعث کاهش دریافت غذا در انسان و حیوانات می‌شود؛ بنابراین آگونیست‌های گیرنده سروتونین یکی از موارد دارویی مناسب برای کاهش وزن می‌باشند. لورکاسرین یک آگونیست انتخابی برای گیرنده C₂ سروتونین می‌باشد. این کاهش اشتها در اثر دارو باعث کاهش وزن بدن در مردان و زنان می‌شود [۳۷-۳۵]. آگونیست‌های سروتونرژیک غیرانتخابی نیز مانند فن فلورامین و دکس فن فلورامین، در مطالعات بالینی باعث تقویت کاهش وزن می‌شوند. با این حال، این داروها موجب افزایش خطر بیماری دریچه قلب وابسته به سروتونین می‌شوند که ممکن است از طریق فعال کردن گیرنده B₂ سروتونین رخ دهد. با توجه به اینکه لورکاسرین آگونیسم انتخابی گیرنده C₂ سروتونین است، اثرات قلبی مشابه را دارا نمی‌باشد. با این حال، شواهد محدودی در زمینه اثرات طولانی مدت آن در دسترس می‌باشد.

در سال ۲۰۱۲، سازمان غذا و دارو ایالات متحده (FDA)، لورکاسرین را علاوه بر رژیم غذایی کم کالری و ورزش برای بیماران مبتلا به چاقی ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) و یا اضافه وزن ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$)، همراه با یک بیماری مرتبط با

دیاستولیک، ضربان قلب، کلسترول تام و LDL، پروتئین واکنشی C، فیبرینوژن، گلوکز ناشتا و سطوح انسولین دارد. یافته های مشابه در دیگر مطالعات کارآزمایی انجام شده به شرح زیر آورده شده است:

• در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی که بر روی ۴۰۰۸ بیمار در طول یک سال انجام شد، مقدار کاهش وزن در بیمارانی که تنها لورکاسرین دریافت می کردند (۱۰ میلی گرم دو بار در روز یا یک بار در روز) در مقایسه با گروه دارونما (به ترتیب ۴۷/۲٪، ۴۰٪ و ۲۵٪) به طور معنی داری بیشتر بود. میانگین تغییرات وزن پایه به ترتیب ۵/۸-، ۴/۷- و ۲/۹- کیلوگرم بود [۳۵].

• مطالعه دیگری بر روی ۶۰۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد که به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده لورکاسرین (۱۰ میلی گرم یک بار در روز یا دو بار در روز) یا دارونما تقسیم شدند. اکثر بیماران تحت درمان با متفورمین، سولفونیل اوره، یا هر دوی این داروها بودند. بیمارانی که تحت درمان با اکسانتید، پراملیتاید و یا انسولین بودند نیز از مطالعه خارج شدند. پس از یک سال، مقدار کاهش وزن در افرادی که لورکاسرین دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه دارونما به ترتیب ۴۴/۷٪، ۳۷/۵٪ و ۱۶/۱٪ بود. همچنین کاهش معنی داری در هموگلوبین گلیکوزیله (به ترتیب ۱/۰-، ۰/۹- و ۰/۴- درصد) و گلوکز ناشتا (به ترتیب ۲۸/۴-، ۲۷/۴- و ۱۱/۹- میلی گرم / دسی لیتر) در گروه دریافت کننده لورکاسرین در مقایسه با گروه دارونما مشاهده شد [۴۰].

عوارض جانبی- عوارض جانبی لورکاسرین عموماً خفیف بوده و شامل سردرد، عفونت های تنفسی فوقانی، نازوفارنژیت، سرگیجه و تهوع می باشد [۳۷]. که سردرد، حالت تهوع، درد پشت و نازوفارنژیت با درصد بیشتری در گروه دریافت کننده لورکاسرین در مقایسه با گروه دارونما رخ داده است. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، کاهش وزن ناشی از لورکاسرین ممکن است خطر هیپوگلیسمی سمپاتیک را افزایش دهد که ایجاب می کند بیمار دوز داروهای دیابتی مصرفی را کاهش دهد. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بروز valvulopathy در هفته ۵۲ به ترتیب در

چاقی مانند دیابت نوع ۲، پرفشاری خون بالا، کلسترول بالا و یا آپنه در خواب)، تصویب کرد [۳۸، ۳۹]. به نظر می رسد که لورکاسرین اثر درمانی مشابه و عوارض جانبی کمتری نسبت به اورلیستات دارد، اگر چه داده های طولانی مدت برای ایمن بودن آن محدود می باشد.

اثربخشی- به نظر می رسد اثربخشی لورکاسرین، مشابه اورلیستات است (به معنای تفاوت در از دست دادن ۳-۴ کیلوگرم وزن بین گروه درمان با دارو و دارونما) و اثربخشی آن کمی کمتر از فن ترمین- توپیرامات و سیبوترامین (عدم دسترسی در بسیاری از کشورها) می باشد.

در یکی از کارآزمایی های تصادفی، ۳۱۸۲ فرد بزرگسال چاق به طور تصادفی ۱۰ میلی گرم لورکاسرین یا پلاسبو دو بار در روز به مدت یک سال دریافت کردند (به دنبال پیگیری یک ساله پس از آن) [۳۷]. تمام افراد شرکت کننده، تحت یک برنامه اصلاح شیوه زندگی که شامل مشاوره تغذیه و ورزش بودند، قرار گرفتند. پس از یک سال، تعداد بیمارانی که ۵٪ یا بیشتر از وزن پایه آنها کاسته شده بود در گروه لورکاسرین قرار داشتند (۴۷/۵٪ در برابر ۲۰/۳٪). در حدود ۵۰٪ از شرکت کنندگان یک سال دیگر نیز مطالعه را ادامه دادند. بیماران در گروه دارونما دریافت دارونما را ادامه دادند، در حالی که بیمارانی که در گروه لورکاسرین قرار داشتند به صورت تصادفی به دو گروه لورکاسرین یا دارونما تقسیم شدند. در این میان مقدار کاهش وزن بیمارانی که در طول یک سال لورکاسرین دریافت کرده بودند و ۵٪ یا بیشتر از وزن پایه خود را از دست داده بودند، بیشتر از بیمارانی بودند که سال اول دارو و سپس دارونما دریافت کردند (۶۷/۹٪ در مقابل ۵۰/۳٪). همچنین در آن دسته از بیمارانی که در طول سال دوم دارونما دریافت کردند، افزایش وزن نیز مشاهده شد. در پایان کارآزمایی، میانگین وزن بدن آنها مشابه افرادی شد که در طول سال دوم دارونما دریافت کرده بودند.

علاوه بر کاهش وزن، لورکاسرین اثرات مفیدی بر روی نشانگرهای بیماری های قلبی عروقی و دیابت، از جمله کاهش اندک اما معنی داری در فشار خون سیستولیک و

می‌باشد [۴۲]. به علاوه، در کارآزمایی‌های طولانی مدت (حداکثر ۲۵ هفته)، وزن خالص کاهش یافته با استفاده از دی اتیل پروپیون در مقایسه با دارونما، ۱۰-۱ کیلوگرم بوده است [۴۳]. در کارآزمایی ۳۶ هفته‌ای دیگر، هم تجویز مستمر و هم تجویز متناوب فن ترمین منجر به کاهش وزن نسبت به دارونما شده است (۷/۴ کیلوگرم). البته سرعت کاهش وزن طی مدت عدم مصرف در بیماران درمان شده با روش متناوب کند می‌شود اما با مصرف مجدد آن، بر سرعت کاهش وزن افزوده می‌گردد [۴۴].

ایمنی - تمام داروهای تقلید کننده سمپاتیک می‌توانند منجر به افزایش ضربان قلب، فشار خون، بی‌خوابی، خشکی دهان و یبوست شوند. در یک کارآزمایی بالینی انجام شده بر روی سیبوترامین، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک (در بیماران مبتلا به فشار خون مصرف کننده داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم همراه با درمان یا عدم درمان تیازیدی) به طور میانگین ۳-۱ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب حدوداً ۵-۴ بار در دقیقه افزایش یافت [۴۵]. در کارآزمایی دیگری که بر روی ۱۰۰۰۰ بیمار دارای خطر و یا در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی نیز مصرف سیبوترامین با افزایش خطر انفارکتوس میوکارد و سکنه ارتباط داشته است [۴۶-۴۹]. بر اساس این اطلاعات، این دارو در سال ۲۰۱۲ توسط FDA و اداره سلامت کانادا از مراکز فروش جمع آوری شد [۵۰، ۵۱].

فنیل پروپانول آمین نیز به دلیل خطر پایین اما معنی‌دار بر سکنه‌های ناشی از خونریزی در زنان از فهرست داروهای مجاز حذف گردید. افدرین نیز یک آمین تقلید کننده سمپاتیک به شمار می‌رود که موجب تحریک کاهش وزن از طریق افزایش ترموژنز و کاهش دریافت غذا می‌گردد اما به دلیل وجود نگرانی‌هایی در خصوص بی‌خطر بودن آن، جهت درمان چاقی تأیید نشده و از داروخانه‌ها جمع آوری شده است [۵۲-۵۴].

داروهای ضد افسردگی

داروهای مورد استفاده جهت درمان افسردگی می‌توانند موجب افزایش وزن، عدم تغییر و یا کاهش وزن شوند. در صورت مشابه بودن اثربخشی، انتخاب داروهای ضد

گروه دریافت کننده لورکاسرین و گروه دارونما ۲/۹٪ و ۰/۵٪ بود [۴۰].

میزان و موارد منع مصرف - دوز توصیه شده لورکاسرین ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز با یا بدون غذا می‌باشد و نیازی برای یک دوره تیتراسیون وجود ندارد. پاسخ به درمان می‌بایست پس از ۱۲ هفته ارزیابی شود. اگر بیماران ۵٪ از وزن پایه بدنی خود را در طی ۱۲ هفته از دست ندادند، می‌بایست مصرف لورکاسرین را قطع کرد.

لورکاسرین نمی‌بایست در افرادی که کلیرانس کلیوی کمتر از ۳۰ دارند مصرف شود. همچنین در دوران بارداری منع مصرف دارد. علاوه بر این، نمی‌بایست لورکاسرین را با سایر داروهای سروتونرژیک (به عنوان مثال، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب نوراپی نفرین-سروتونین، بوپروپیون، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و مهار کننده‌های مونوآمین اکسیدازها) مصرف کرد [۳۹].

داروهای تقلید کننده سمپاتیک

این داروها موجب کاهش دریافت غذا از طریق ایجاد سیری زودرس می‌گردند. داروهای در دسترس در این گروه شامل فن ترمین، دی اتیل پروپیون، بنزفامین و فندیترازین بوده که تنها جهت مصرف کوتاه مدت (حداکثر ۱۲ هفته) برای درمان چاقی تأیید شده‌اند. این داروها در افراد مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر قلب، فشار خون و پرکاری تیروئید مصرف دارند [۴۱].

فارماکولوژی - تمام داروهای تقلید کننده سمپاتیک به سرعت پس از تجویز دهانی جذب می‌گردند و غلظت آنها در پلاسما طی مدت ۱-۲ ساعت به حداکثر رسیده و نیمه عمر پلاسمایی آنها به جز متابولیت‌های فعال سیبوترامین، کوتاه مدت می‌باشد. این داروها در کبد به محصولات غیر فعال متابولیزه شده و عمدتاً از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردند [۴۱].

اثربخشی - در یک مرور سیستماتیک بر روی اثر بخشی داروهای تقلید کننده سمپاتیک نشان داده شد که در بیماران دریافت کننده داروی فعال به مدت ۴ هفته، میانگین کاهش وزن ۰/۲۳ کیلوگرم در هفته بیشتر از گروه دارونما

اسیدوز متابولیک، پاراستزی، حالت خواب و بیداری و دشواری در ایجاد تمرکز اشاره نمود [۶۰، ۵۹].

زونیسامید - زونیسامید نیز یک داروی ضد صرع بوده که دارای فعالیت سروتونرژیک و دوپامینرژیک علاوه بر مهار کانال‌های سدیم و کلسیم می‌باشد. کاهش وزن مشاهده شده در کارآزمایی‌های بالینی جهت درمان صرع، موجب تشویق پژوهشگران برای بررسی این دارو جهت درمان چاقی گردید. در یک کارآزمایی بالینی یک ساله که بر روی ۲۲۵ فرد چاق (میانگین BMI برابر با ۳۷/۶) دارای رژیم محدود از کالری انجام شد، کاهش وزن معنی داری در افراد مصرف کننده دوز بالای زونیسامید (۴۰۰ میلی گرم در روز) نسبت به دارونما مشاهده گردید (میانگین کاهش وزن ۷/۳ کیلوگرم در برابر ۴/۰ کیلوگرم)؛ در حالی که با مصرف دوز پایین آن (۲۰۰ میلی گرم در روز) کاهش وزنی مشابه با دارونما (۴/۴ کیلوگرم) رخ داد [۶۱].

داروهای دیگر در درمان چاقی به عنوان داروهای Experimental استفاده می‌شوند از قبیل: peptide YY، Leptin و Rimonobant که در این مقاله به آنها پرداخته نشده است.

افسردگی بی تأثیر بر وزن و یا کاهش آن توسط متخصصین بسیار حایز اهمیت می‌باشد [۱].

بوپروپیون - بوپروپیون یک داروی تایید شده جهت درمان افسردگی بوده که به منظور پیشگیری از افزایش وزن در زمان ترک سیگار تجویز می‌گردد. این دارو از خانواده دی اتیل پروپیون بوده و از طریق تعدیل فعالیت نوراپی نفرین عمل می‌کند [۵۵].

داروهای ضد صرع - برخی از داروهای ضد صرع موجب افزایش وزن و برخی دیگر بی تأثیر بر وزن و یا کاهش آن به میزان کم هستند. همان طور که اشاره شد، در شرایط اثربخشی یکسان، تجویز داروهای بی تأثیر بر وزن و یا کاهش آن توصیه می‌شود [۱].

توپیرامات - این دارو جهت مصرف برای کنترل صرع و درمان میگرن تایید شده است. در مطالعات بالینی، مصرف توپیرامات با کاهش وزن در ارتباط است که این امر منجر به ارزیابی بیشتر پیرامون اثربخشی و بی خطر بودن آن به عنوان یک عامل ضد چاقی گردیده است [۵۸-۵۶]. در یک کارآزمایی ۶ ماهه، توپیرامات سبب کاهش وزن ۳/۷ کیلوگرم نسبت به دارونما شده است (۲/۱۷-۵/۲۳ کیلوگرم) [۱۰]. از جمله عوارض توپیرامات می‌توان به

ماخذ

- 1- Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012 Apr 3;125(13):1695-703.
- 2- Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1997 Feb;65(1):79-85.
- 3- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine* 2002 Feb 7;346(6):393-403.
- 4- Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005 Oct;29(10):1153-67.
- 5- Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2004 May;8(21):iii-iv, 1-182.
- 6- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care* 2004 Jan;27(1):155-61.
- 7- Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM* 2007 Jul;100(7):395-404.
- 8- Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England journal of medicine* 1995 Mar 9;332(10):621-8.
- 9- Ara R, Blake L, Gray L, Hernandez M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health technology*

- assessment (Winchester, England) 2012;16(5):iii-xiv, 1-195.
- 10- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Annals of internal medicine* 2005 Apr 5;142(7):532-46.
 - 11- Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes care* 2012 Apr;35(4):731-7.
 - 12- Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugeran HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Annals of internal medicine* 2005 Apr 5;142(7):547-59.
 - 13- Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000 Mar;20(3):270-9.
 - 14- MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM. Orlistat enhances warfarin effect. *Ann Pharmacother* 2003 Apr;37(4):510-2.
 - 15- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005 Jun 15;293(23):2873-83.
 - 16- Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1999 Jan 20;281(3):235-42.
 - 17- Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000 Feb;9(2):160-7.
 - 18- Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999 Jun;69(6):1108-16.
 - 19- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes care* 1998 Aug;21(8):1288-94.
 - 20- Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes care* 2002 Jun;25(6):1033-41.
 - 21- Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2011 Oct 4;155(7):434-47.
 - 22- Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes care* 2002 Jul;25(7):1123-8.
 - 23- Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011 May;13(5):385-93.
 - 24- Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000 Jan;8(1):49-61.
 - 25- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998 Jul 18; 352(9123):167-72.
 - 26- Yancy WS, Jr., Westman EC, McDuffie JR, Grambow SC, Jeffreys AS, Bolton J, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* 2010 Jan 25;170(2):136-45.
 - 27- Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Siering U, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD007654.
 - 28- Reitsma JB, Castro Cabezas M, de Bruin TW, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994 Mar;43(3):293-8.
 - 29- Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, Ose L, Moccetti T, Schouten JA, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46(5):405-10.
 - 30- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD004094.
 - 31- US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm> (Accessed on October 20, 2011).
 - 32- Courtney AE, O'Rourke DM, Maxwell AP. Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Feb;22(2):621-3.

- 33- Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007 Jan;49(1):153-7.
- 34- Weir MA, Beyea MM, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani M, Blake PG, et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011 Apr 11;171(7):703-4.
- 35- Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 Oct;96(10):3067-77.
- 36- Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2009 Mar;17(3):494-503.
- 37- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *The New England journal of medicine* 2010 Jul 15;363(3):245-56.
- 38- FDA News and Events: FDA approves Belvii to treat some overweight or obese adults. Available from: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm?utm_campaign=Google&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=lorcaserin&utm_content=4 (Accessed on June 29, 2012).
- 39- FDA Highlights of Prescribing Information: BELVIQ (lorcaserin hydrochloride) tablets, for oral use. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/0225291bl.pdf (Accessed on September 17, 2012).
- 40- O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2012; 20(7):1426-36.
- 41- Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007 Jun;59(2):151-84.
- 42- Scoville B. Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration: clinical data and value judgments. *Obesity in Perspective Bethesda: National Institutes of Health* 1973:441-3.
- 43- Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Annals of internal medicine* 1993; 119(7 Pt 2):707-13.
- 44- Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968 Feb 10;1(5588):352-4.
- 45- McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000 Jul 24;160(14):2185-91.
- 46- Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C, et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT lead-in period. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2010 May;18(5):987-94.
- 47- James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England journal of medicine* 2010 Sep 2;363(10):905-17.
- 48- US Food and Drug Administration (FDA). Meridia (sibutramine hydrochloride): Follow-Up to an Early Communication about an Ongoing Safety Review Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198221.htm> (Accessed on October 20, 2011).
- 49- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000985.sjsp&jenabled=true (Accessed on October 20, 2011).
- 50- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *The New England journal of medicine* 2000 Dec 21;343(25):1826-32.
- 51- Health Canada. Abbott Laboratories Voluntarily Withdraws Weight-loss Drug Sibutramine (Meridia®) from the Canadian Market. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_169-eng.php (Accessed on October 13, 2011).
- 52- Bent S, Tiedt TN, Odden MC, Shlipak MG. The relative safety of ephedra compared with other herbal products. *Annals of internal medicine* 2003 Mar 18;138(6):468-71.
- 53- McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, Kluger J, Coleman CI, White CM. Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004 Jan 14;291(2):216-21.
- 54- Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis.

- JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003 Mar 26;289(12):1537-45.
- 55- Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM .Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo- controlled trial. *Obes Res* 2002 Jul;10(7):633-41.
- 56- Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 2004 Oct;12(10):1658-69.
- 57- Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003 Jun;11(6):722-33.
- 58- Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruyse F, Fitchet M. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004 Nov;28(11):1399-410.
- 59- Sankar R, Ramsay E, McKay A, Hulihan J, Wiegand F. A multicenter, outpatient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness, and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2009 Aug;15(4):506-12.
- 60- Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois BF, Helmers SL, Duffy FH, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001 Mar;42(3):387-92.
- 61- Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR, Yonish GM, Allison DB, Bray GA. Zonisamide for Weight Reduction in Obese Adults: A 1-Year Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2012 Oct 15:1-8.