

# چاقی

## و داروهای کاهنده وزن

دکتر شادی سرهرودی: گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز  
سوده شکروی: دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

### ■ مقدمه

تقریباً ۵۵ درصد از افراد بزرگسال در ایالات متحده اضافه وزن دارند و ۲۲/۳ درصد چاق هستند.

اهمیت موضوع بدان جهت است که چاقی زمینه ساز بیماری های متعددی شامل دیابت نوع II، فشار خون، بیماری های قلبی، افزایش لیپیدهای خون، استئوآرتریت و سرطان می شود.

به همین دلایل چاقی از مشکلات جهانی بهداشت عمومی می باشد. با این که متخصصین تغذیه به نیمی از بیماران چاق کاهش وزن را توصیه می کنند، نگهداری وزن برای بیماران امری مشکل است. مطالعات طولانی مدت نشان

داده اند که یک سوم از افراد درمان شده با محدودیت متوسط کالری بعد از یک سال و کل افراد بعد از ۵ سال به وزن اولیه برگشته اند.

تلاش های فراوانی لازم است که اپیدمی چاقی را در سطوح جهانی و فردی حل کند، حل این معضل بر عهده متخصصین تغذیه و رژیم درمانی، پزشکان متخصص در این حیطه و دیگر مسئولین مربوطه می باشد. آشنایی و استفاده بهینه از شیوه های کمکی درمان چاقی و اضافه وزن که یکی از آن ها دارو درمانی است وظیفه این گروه است. نکته مهم این که، نباید فراموش کرد که دارو درمانی روشی کمکی برای مدیریت وزن است و هسته درمان، رژیم درمانی و تغییر رفتار می باشد و فرد متخصص

می تواند بعد از این مراحل، بیماری با BMI بالای ۳۰ و یا حداقل ۲۷ به همراه فاکتورهای تهدیدکننده دیگر را، تحت دارو درمانی، به عنوان روشی کمکی قرار دهد.

### ■ طبقه بندی داروهای کاهنده وزن

داروهای کاهنده وزن را می توان به دو گروه موثر بر CNS و غیر موثر بر CNS تقسیم بندی کرد. داروهای موثر بر CNS خود به عوامل کاتکولامینرژیک، سروتونینرژیک و مخلوط این دو تقسیم می شوند. عوارض جانبی رایج برای عوامل موثر بر CNS به طور کلی شامل: خشکی دهان، سردرد، بی خوابی و یبوست می باشند. به طور کلی داروهای کاتکولامینرژیک دسترسی مغز به نوراپی نفرین را بالا می برند.

سازمان اجرایی دارو (DEA) Agency Drug Enforcement عوامل بی اشتهايي درجه II مثل آمفتامين ها که توانایی ایجاد عوارض سوء بالای دارند را برای درمان چاقی توصیه نمی کند. عوامل درجه III هم احتمال عوارض سوء دارند و باید با دقت بررسی شوند. با وجودی که به Phentermine درجه IV داده شده است، اما به علت اثرات این دارو بر فشار خون، در بیماران که حتی فشار خون خفیفی دارند باید آن را با احتیاط تجویز نمود.

به طور کلی متخصصین حق ندارند داروهای درجه III و IV را برای کاهش وزن تجویز کنند، مگر این که FDA آن ها را تایید کرده باشد و در یک نظر کلی آمفتامين ها و داروهای مشابه به خاطر خطر اعتیاد از داروهای درجه II محسوب می شوند.

چند سال قبل بر اساس تعدادی مطالعات، تردیدی ایجاد شده بود که مصرف مخلوط فن فلورامین و فن ترمین (fen Combination-phen) امنیت دارد. مطالعه ای در سال ۱۹۷۵ روی ۴۴۸ مرد معتاد نشان داد که پس از ماری جوانا، آمفتامين و LSD، فن فلورامین چهارمین دارویی است که به آن اعتیاد داشته اند و فن ترمین که به طور کلی به نظر می آمد کمتر سوء مصرف دارد، می تواند اعتیاد فیزیکی و روانی و به میزانی حتی بیشتر از فن فلورامین ایجاد کند.

فن فلورامین (HCI) و دکس فن فلورامین (HCI) که دو عامل سروتونینرژیک می باشند، بعد از این که نگرانی های مربوط به احتمال عوارض دریچه قلبی مرتبط با مصرف آن ها افزایش یافت، در سپتامبر ۱۹۹۷ از بازار جمع شدند. مصرف این داروها با بیماری کشنده نادری همراه بوده است. مطالعات بیشتر به وضوح ارتباط این دارو را با اختلالات دریچه ای قلب روشن کرد.

داروی Phenyl propanolamine (PPA) نیز سال های طولانی به عنوان کاهش دهنده اشتها مصرف می شد. در ماه می سال ۲۰۰۰ محققین دانشگاه Yale در گزارشی ارتباط مصرف (PPA) با سکتة خونریزی دهنده در زنان را اعلام کردند. FDA به علت ناتوان بودن در پیشگیری افراد در معرض خطر سکتة، نگران بود و برای همین در نوامبر سال ۲۰۰۰ از موسسات بازرگانی که داروهای حاوی PPA را به بازار وارد می کردند، خواست تا به شکل داوطلبانه این کار را ادامه ندهند.

دقت کنند و نیز برای بیماران مبتلا به CHD، آریتمی، سکته و CHF توصیه نمی‌شود.

در بعضی افراد، پاسخ مصرف دارو می‌تواند افزایش فشار خون باشد و به این دلیل شرط شروع مصرف Sibutramine فشار خون زیر ۱۴۰/۹۰ mmHg می‌باشد. در مورد بیمارانی که فشار خونشان در اثر مصرف این دارو بالا می‌رود باید به دقت پیگیری شوند، یا دارو را قطع کنند. اگر چه Sibutramine دارویی است که مصرف طولانی مدت آن توسط FDA و سازمان دارویی مشابه در اتحادیه اروپا تایید شده، اما این دارو هم محدودیت مصرف دارد و استفاده از آن در نهایت تا ۱ سال مجاز است و تایید شده است. دوز معمول آن بین ۵ تا ۱۵ میلی‌گرم است و شخص برای شروع دوباره مصرف باید ۶ ماه دارو را قطع کند و سپس می‌تواند ۱ سال دیگر از آن استفاده کند. در ضمن اگر شخص مصرف‌کننده ۵ درصد از وزن خود را در شروع درمان کاهش ندهد یا در ادامه درمان وزنش ثابت بماند، باید دارو را قطع کند. البته مصرف این دارو معمولاً موجب کاهش بیش از ۵ درصد از وزن در ۷۵ درصد از افراد و بهبود کنترل گلیسمیک، اسید اوریک و چربی‌های خون می‌شود.

از تداخلات مهم دارویی آن، داروهای مهار کننده مونوآمین اکسیداز (MAO-I) می‌باشد. از آنجایی که داروهای MAO-I متابولیزه شدن دوپامین، نوراپی نفرین و سروتونین را مهار می‌کنند نباید به همراه Sibutramine مصرف شوند، افزون بر آن منطقی است که مصرف هم‌زمان داروهای حاوی مهارکننده بازجذب

داروهای دیگری نیز وجود دارند که FDA آن‌ها را برای مصرف کوتاه (۳ ماه کمتر) تایید کرده است مثل:

bezphetamine hydrochloride,  
phenimetrazine tartrate, diethylpropion  
hydrochloride, mazindol, phentermine

مطالعه‌ای توسط National Task Force روی پیشگیری و درمان چاقی انجام و نتیجه‌گیری شد که مداخلات دارویی کوتاه مدت، پاسخ کمی می‌دهند. بنابراین، در مورد مصرف این نوع داروهای کاهش دهنده اشتها همچنان بحث وجود دارد. اما، دو دارویی که توسط FDA برای مصرف طولانی مدت تایید شده‌اند در این مقاله بیشتر مورد نظر است و به توضیح مفصل‌تری از آن‌ها می‌پردازیم. یکی از این داروها به نام Sibutramine (Meridia®) و دیگری از عوامل غیر موثر بر CNS به نام Orlistat (Xenical®) می‌باشد که هر دو موجب کاهش وزن معنی‌دار بیشتری نسبت به برنامه کاهش وزن به تنهایی ایجاد می‌کنند.

### ■ Sibutramine (Meridia®)

یک داروی سه آمینه می‌باشد که بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین آزاد شده از نورون‌های هیپوتالاموس را مهار می‌کند تا احساس سیری ایجاد کند و ترموژن را افزایش دهد. این دارو در ابتدا برای مقابله با افسردگی در نظر گرفته شد و توسط DEA، درجه IV به آن داده شده بود، یعنی احتمال مصرف سوء پابینی دارد. اگر چه توصیه شده است که بیماران مبتلا به فشار خون بالا در مصرف آن

سروتونین و داروهای نورآدرنرژیک با Sibutramine نیز هشدار مشابه داشته باشند. با این که مطالعات نشان داده‌اند که مصرف کوتاه مدت (۲۴ هفته) این دارو، موجب افزایش فشار خون ریوی و تاثیر بر دریچه‌های قلبی نمی‌شود، اما در مطالعات محدودی ارتباط بین مصرف Sibutramine و افزایش بیماری‌های دریچه‌ای قلب و یا فشار خون بالای ریوی مشاهده شده است، از سویی دیگر انتظاری عجیب نیست که این دارو عامل موثری در بروز عوارض به علت بالا رفتن کاتکولامین‌ها در خون باشد. همین مساله می‌تواند دلیل کافی باشد که داروهای مثل Pseudoephedrine, PPA و ephedrine به طور هم‌زمان با Sibutramine مصرف نشود و دلیلی کافی است که تجویز Sibutramine خودسرانه نباشد و مصرف آن نیاز به مشاوره دارد.

اخیراً در مطالعه‌ای، محققان دریافته‌اند که مصرف این دارو در بیماران چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، می‌تواند اثرات مفیدی بر هیپرآندروژنمی و ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی داشته باشد.

#### ■ Orlistat (Xenical®)

مکانیسم عمل این دارو مهار لیپاز معدی و لوزالمعدی است و تا حدودی هیدرولیز تری‌گلیسرید (TG) را مهار می‌کند و بدین ترتیب با محدود کردن تولید اسیدهای چرب و مونوگلیسرول‌های قابل جذب به شکل غیر مستقیم جذب چربی‌های غذایی را محدود می‌کند. بدین وسیله حدوداً ۳۰ درصد از چربی

غذا در مدفوع دفع می‌گردد و کاهش وزن معنی‌داری را ایجاد می‌کند. این دارو خود ۹۷ درصد در مدفوع و ۲ درصد در ادرار دفع می‌شود و نیمه عمر آن ۲-۱ ساعت است. معمولاً کپسول‌های ۱۲۰ میلی‌گرمی آن ۳ بار در روز به همراه ۳ وعده اصلی غذایی تجویز می‌شود. این دارو در April سال ۱۹۹۹ توسط FDA و در July سال ۱۹۹۸ توسط اتحادیه اروپا تایید شده است. البته مصرف این دارو خالی از عوارض جانبی نیست، شامل: مدفوع چرب و زیاد، تحریکات غیرقابل کنترل در دفع، ایجاد لکه‌های چربی بر روی لباس‌های زیر و کاهش سطح ویتامین‌های محلول در چربی.

مطالعات زیادی اثر Orlistat در کاهش کلسترول تام، LDL، HDL، TG، LDL، apoB در افراد چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع II را ثابت کرده‌اند. البته مطالعات بیشتر نشان داده است که اثر کاهش کلسترول در مردان بیشتر از زنان بوده است (در مردان و زنان به ترتیب ۸/۵ و ۴/۶ درصد). همچنین تجویز این دارو در دو گزارش موردی به افراد مبتلا به هیپرشیلو میکرونمی خانوادگی نشان داده است که موجب بهبود سطح چربی‌های خون می‌شود.

افزون بر آن مصرف این دارو طی مطالعات متعدد نشان داده است که فشار سیستولیک (SBP) و همچنین دیاستولیک (DBP) را در افراد مبتلا به چاقی و فشار خون کاهش می‌دهد و موجب کاهش TNF- $\alpha$  (فاکتور نکروز تومور - a) و اینترلوکین - ۶ در افراد چاق با ریسک فاکتورهای قلبی و عروقی می‌شود.

در یک مطالعه اثر orlistat بر جذب ۳ داروی (fluoxetine, simvastatine, amiodarone) اندازه‌گیری شد و نتیجه این که جذب amiodarone و میزان متابولیت‌های فعال آن به شکل معنی‌داری تا حدود یک چهارم کاهش پیدا کرد، اما روی دو داروی دیگر تغییری به وجود نیامد.

در مطالعه‌ای مداخله‌گر مصرف sibutramine و orlistat بر روی نشانگرهای بیوشیمیایی افراد چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به همراه رژیم کم کالری بررسی شد. در این مطالعه افزون بر کاهش وزن و بهبود مقاومت انسولینی، ALT و AST کاهش پیدا کردند. بازگشت کبد چرب در ۱۱ بیمار از ۱۳ بیمار دریافت‌کننده sibutramine و ۸ بیمار از ۱۲ بیمار دریافت‌کننده orlistat دیده شد. افزون بر آن، گزارشات موردی نیز درباره بهبود افراد مبتلا به کبد چرب نیز داده شده است.

در مطالعه‌ای مصرف orlistat توسط افرادی که وارفارین مصرف کردند، بررسی شده است و نشان داده است که دوز مورد نیاز وارفارین بعد از مدتی کاهش می‌یابد که البته مشخص نشده است که این مساله مربوط به اثر خود دارو است یا اثر کاهش سطح ویتامین K که یکی از عوارض مصرف داروی orlistat است.

در نهایت با توجه به آخرین مقالات ذکر این نکته ضروری است که با وجودی که FDA مدت هاست دو داروی orlistat و sibutramine را تایید کرده است، اما همچنان بعضی محققین معتقدند که باید اثر این داروها به ویژه بر هورمون‌ها و نوروترانسمیترها مطالعه شود و

مطالعات مربوطه، اثرات مثبت زیادی چون کاهش HbA<sub>1c</sub> و کاهش قند خون و فشار خون را در مبتلایان به دیابت نوع II و چاق تایید کرده‌اند و نهایتاً در مقالات معتبری کاهش دوز داروهای سولفونیل اوره، مت‌فورمین و دیگر داروهای کاهش‌دهنده قند خون و حتی کاهش دوز انسولینی مورد نیاز منتشر شده است. از آن گذشته Orlistat نقش پیشگیری در افزایش قند خون و ابتلا به دیابت نوع II در افراد چاق را دارد. البته توصیه می‌شود کسی که Orlistat مصرف می‌کند به رژیم کم کالری و رژیم دیابتی خود برای هر چه موثرتر بودن درمان ادامه دهد.

با این که دو مطالعه مهم شواهد معنی‌داری مبنی بر کاهش اندک ویتامین‌های محلول در چربی به ویژه D و E را گزارش کرده‌اند، اما سطح میانگین این ویتامین‌ها در هر دو مطالعه در محدوده قابل قبول قرار داشته است. با این حال تولیدکنندگان Orlistat توصیه می‌کنند که مصرف کنندگان روزی یک عدد قرص مولتی‌ویتامین حداقل دو ساعت قبل یا بعد از مصرف دارو، (به عنوان مثال، هنگام خواب) استفاده کنند.

گزارش‌های موردی متعددی نشان داده‌اند که تجویز هم‌زمان Orlistat و Cyclosporine با کاهش غلظت پلاسمایی Cyclosporine همراه است. بنابراین، مصرف هم‌زمان این دو دارو می‌تواند بسیار خطرناک باشد، چون اثر ایمنوساپرسیو داروی Cyclosporine را کاهش می‌دهد و ممکن است منجر به پس زدن عضو پیوندی شود.

روش کمکی کاهش وزن بوده و مرکزیت درمان همیشه رژیم درمانی و تغییر رفتار و روش تغذیه ای می باشد تا موفقیت مدیریت تغذیه ای کامل شده و برگشت وزن به حداقل برسد.

تجویز آن ها را با توجه به عوارض احتمالی شناخته نشده، همچنان با تردید می نگرند.

### ■ نتیجه گیری

داروهای فراوانی از مدت ها پیش برای درمان چاقی بررسی شده اند، اما دو دارویی که برای مصرف طولانی مدت توسط FDA مورد تایید قرار گرفته اند به نام های sibutramine ، orlistat امنیت دارند و می توانند در کنار رژیم درمانی و تغییر رفتار تغذیه ای برای کاهش وزن به فرد کمک کنند. عوارض مصرف orlistat عبارتند از: مدفوع چرب، نیاز ناگهانی به دفع، خروج بی اختیار قطرات چربی از آنال. این دارو تداخلات دارویی زیادی نداشته و تنها افراد مصرف کننده سیکلوسپورین باید از آن پرهیز کنند. عوارض مصرف sibutramine شامل خشکی دهان، بی اشتها، بی خوابی و افزایش خون می باشد. این دارو برای افراد در معرض بیماری های قلبی - عروقی، فشار خون، آریتمی و CHD نباید تجویز شود. در آخر باز هم تاکید می شود که مصرف این داروها باید به عنوان

### زیرنویس

۱. قوانین ایالتی و محلی آمریکا مواد کنترل شده را در پنج طبقه درجه بندی کرده است، که درجه I بیشترین خطر بالقوه و درجه V کمترین خطر را دارند.

### منابع

1. Guven A, Koksall N, Cetinkaya A, Sokmen G, Ozdemir R. Effects of the Sibutramine therapy on pulmonary artery pressure in obese patients. *Diabetes Obes Metab.* 2004; 6(1): 50-5.
2. Idamarie L. Nutrition for weight management. *Nutrition and diet therapy.* Elsevier, USA 2004; 581-582.
3. Wyatt HR, What role for weight - loss medication? weighing the pros and cons for obese patients. *Postgrad Med.* 2004; 115(1): 38-40, 43-5, 58.

