



# دارو درمانی چاقی

دکتر احمد محمدی<sup>۱</sup>، دکتر اعظم شاه سنایی<sup>۲</sup>

۱. رزیدنت فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲. دکتر داروساز

به طور کلی درمان افراد چاق توسط روش‌های جراحی یا غیر جراحی صورت می‌پذیرد، روش‌های غیر جراحی شامل استفاده از چهار ابزار اصلی یعنی رژیم غذایی، ورزش و فعالیت بدنی، تغییر عادات رفتاری و داروها می‌باشد. در این مقاله، هدف آن است که بدون وارد شدن به جزئیات مکانیسم‌های تنظیم اشتها و پاتوفیزیولوژی چاقی به معرفی داروهای تایید شده برای کاهش وزن پرداخته شود. دو نکته مهم درباره دارو درمانی چاقی وجود دارد. اول آن که دارو درمانی حداکثر تا ۱۰ درصد در کاهش وزن موثر است و این در حالی است

در دنیا حدود ۱/۶ میلیارد نفر بزرگسال با اضافه وزن<sup>۱</sup> ( $BMI > 25$ ) و ۴۰۰ میلیون نفر چاق<sup>۲</sup> ( $BMI > 30$ ) وجود دارد. چاقی خطر بیماری‌هایی چون دیابت نوع II، بیماری‌های قلبی - عروقی دیس‌لیپیدمی، بیماری‌های عضلانی - اسکلتی آپنه خواب و برخی سرطان‌ها را افزایش می‌دهد. چربی بدن نمایانگر انرژی ذخیره شده است و چاقی هنگامی رخ می‌دهد که هومئوستاز انرژی در بدن مختل شده باشد. در مورد تعیین وزن مناسب بدن نظر عموم محققین بهره‌گیری از شاخص توده بدنی<sup>۳</sup> (BMI) است (جدول ۱).

جدول ۱ - طبقه بندی افراد بر حسب شاخص توده‌ی بدنی

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	طبقه
کمتر یا مساوی با ۱۸/۵	کم وزن
۱۸/۵ - ۲۴/۹	طبیعی
۲۵ - ۲۹/۹	اضافه وزن
۳۰ - ۳۴/۹	چاقی خفیف (درجه ۱)
۳۵ - ۳۹/۹	چاقی متوسط (درجه ۲)
بیشتر یا مساوی با ۴۰	چاقی مفرط (درجه ۳)

داروهای جدیدتر و کم عارضه‌تر می‌باشد. داروهای مورد تایید FDA جهت کاهش وزن در دو دسته قرار می‌گیرند: گروهی که در دراز مدت قابل استفاده‌اند و گروهی که فقط برای مصرف کوتاه مدت تایید شده‌اند. این داروها در جداول ۲ و ۳ آورده شده‌اند. گروه‌های دیگری چون متفورمین، بوپروپیون

که از نظر عموم مردم کاهش کم‌تر از ۱۵ درصد رضایتبخش نیست. دیگر آن که برای حفظ وزن کم شده لازم است مصرف دارو ادامه یابد و این موضوع هم از نظر عوارض جانبی و هم از نظر اقتصادی نامطلوب است. بنابراین رویکرد محققان کنونی شناخت بهتر مکانیسم‌های مولکولی تنظیم وزن و دستیابی به

جدول ۲ - داروهایی که جهت مصرف دراز مدت تایید شده‌اند

دارو	نام تجاری	سال تایید
سیبوترامین (Sibutramine)	Reductil, Meridia	۱۹۹۷
اورلیستات (Orlistat)	Xenical	۱۹۹۹
ریمونابانت (Rimonabant)	Accomplia	۲۰۰۶

جدول ۲ - داروهایی که جهت مصرف کوتاه مدت تایید شده‌اند

دارو	نام تجاری
دی‌اتیل پروپیون (Diethylpropion)	Tenuate, Tepanil
بنزفتامین (Benzphetamine)	Boutril
فن‌ترمین (phentermine)	Fastin
فن‌دی‌مترازین (phendimetrazine)	-

نالترکسون، زونیسامید، توپیرامات، فلوکستین و سرتالین اگر چه برای بیماری‌هایی غیر از چاقی تایید شده‌اند ولی به صورت غیر رسمی برای کاهش وزن نیز استفاده می‌شوند. مکانیسم دقیق این داروها به خوبی شناخته نشده است.

### ■ داروهای مورد تایید FDA برای درمان چاقی

#### □ داروهای مورد تایید برای استفاده طولانی مدت

تجویز طولانی مدت داروهای کاهنده وزن طبق نظر FDA مشروط به داشتن یکی از این موارد است:

۱- BMI برابر یا بزرگ‌تر از ۳۰

۲- BMI بزرگ‌تر یا مساوی ۲۷ همراه با مواردی مانند پرفشاری خون، دیابت یا هیپرلیپیدمی

#### الف - اورلیستات

اورلیستات یک مهار کننده آنزیم لیپاز معده و پانکراس است بنابراین مانع هیدرولیز تری‌گلیسیریدهای غذا به محصولات قابل جذب می‌شود. اثر دارو در کاهش چربی وابسته به دوز می‌باشد. اورلیستات باعث کاهش کلسترول تام و LDL هم می‌شود.

اورلیستات جذب قابل توجهی ندارد و عوارض جانبی آن مربوط به توقف هضم تری‌گلیسیرید در روده می‌باشد. علائم گوارشی (مدفوع شل و چرب، افزایش تعداد دفعات اجابت مزاج، نفخ شکم کرامپ‌های شکمی و غیره) در ابتدا شایع است ولی به مرور کاهش می‌یابد. می‌توان با مصرف غذاهای کم چرب این علائم را تخفیف داد. اورلیستات

می‌تواند موجب کاهش خفیف اما مهم در جذب ویتامین‌های محلول در چربی گردد. به منظور پیشگیری از این عارضه، باید از مولتی‌ویتامین با دو ساعت فاصله از مصرف اورلیستات استفاده نمود. مهم‌ترین زمان مصرف مولتی‌ویتامین شب قبل از خواب است.

ظاهراً اورلیستات به غیر از سیکلوسپورین در جذب سایر داروها اثری ندارد. تداخل مهم دیگر افزایش زمان خونریزی وارفارین به علت کاهش جذب ویتامین K می‌باشد. این دارو در افرادی که سندرم سوء جذب مزمن<sup>۴</sup> یا کولستاز<sup>۵</sup> دارند ممنوع است.

دوز این دارو در بزرگسالان، حداکثر ۱۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز است که همراه غذا یا حداکثر تا یک ساعت بعد از غذای چرب قابل مصرف است. در صورت حذف یک وعده غذایی یا مصرف غذای فاقد چربی، دوز مربوط به آن وعده حذف می‌شود.

#### ب - سیبوترامین

سیبوترامین در پایانه‌های عصبی، باز جذب نوراپی‌نفرین و سروتونین را به طور انتخابی مهار می‌کند و بر روی باز جذب دوپامین اثر کمتری دارد. بنابراین به دسته SNRI (Norepinephrin Reuptake Inhibitor Serotonin) تعلق دارد. سیبوترامین باعث برانگیختن احساس سیری و کاهش اشتها می‌شود که احتمالاً به دلیل کاهش<sup>۶</sup> گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا، بتا و گیرنده‌های (های) سروتونین است که در پی افزایش غلظت نوراپی‌نفرین و سروتونین انجام می‌پذیرد. حداقل تا شروع اثرات بالینی سیبوترامین

### ج - ریمونابانت

ریمونابانت آنتاگونیست اختصاصی گیرنده CB<sub>1</sub> می‌باشد. CB<sub>1</sub> یکی از گیرنده‌های کانابینوئیدی است که در سراسر بدن از جمله در نواحی مربوط به اشتها در مغز، سلول‌های چربی و دستگاه گوارش وجود دارد. در حالت طبیعی، گرسنگی باعث افزایش سطح آندوکانابینوئیدها می‌شود. آگونیست‌های CB<sub>1</sub> مثل ماری‌جوانا و تتراهیدروکانابینول باعث افزایش اشتها نسبت به غذاهای چرب و شیرین می‌شوند بنابراین استفاده از آنتاگونیست این گیرنده (ریمونابانت) منجر به کاهش وزن در افراد چاق می‌گردد. عوارض جانبی این دارو عمدتاً مربوط به سیستم عصبی و گوارشی بوده و نسبتاً خفیف است که از آن جمله می‌توان به تهوع، استفراغ، گیجی سردرد، اضطراب و اسهال اشاره کرد. اثرات کاهش وزن این دارو وابسته به دوز می‌باشد.

#### □ داروهای مورد تایید FDA برای استفاده کوتاه مدت

این دسته از داروها (فن‌ترمین، دی‌اتیل‌پروپیون بنزفتامین، فن‌دی‌مترازین) از بسیاری جهات شبیه نوروترانس‌میت‌های آدرنرژیک عمل می‌کنند و به همین جهت آمین‌های مقلد سمپاتیک نام گرفته‌اند. مکانیسم اثر آن‌ها جلوگیری از باز جذب نوراپی‌نفرین و دوپامین در پایانه‌های عصبی است و باعث سرکوب اشتها در شخص می‌شوند. مکانیسم کم‌اهمیت‌تر آن‌ها، افزایش مصرف انرژی به علت تقلید عملکرد سمپاتیک است. فن‌ترمین و دی‌اتیل‌پروپیون فقط برای مصرف چند هفته (حداکثر تا ۱۲ هفته) تایید شده‌اند. عوارض جانبی آن‌ها همانند آمفتامین‌ها ولی خفیف‌تر است که

چند هفته وقت لازم است (مثل داروهای ضد افسردگی). آثار جانبی شایع این دارو سردرد کاهش اشتها، خشکی دهان، یبوست و بی‌خوابی است و عوارضی چون تعریق، تحریک‌پذیری گیجی و افزایش فشار خون و ضربان قلب شیوع کمتری دارند. استفاده از این دارو در مبتلایان به بیماری‌های قلبی از قبیل فشار خون کنترل نشده نارسایی احتقانی قلب، آریتمی و یا بیماران دچار سکته مغزی توصیه نمی‌شود. از مصرف هم‌زمان این دارو با سایر داروهایی که سطح نوراپی‌نفرین و سروتونین مغز را بالا می‌برند (مانند داروهای ضد افسردگی، لیتیم، داروهای ضد میگرن چون سوماتریپتان و دی‌هیدروارگوتامین) یا برخی ضد دردها (مانند ترامادول) و داروهای مقلد سمپاتیک باید خودداری کرد. همچنین داروهای مهار کننده CYP3A4 مانند کتوکنازول و اریترومایسین سطح خونی سیبوترامین را افزایش می‌دهند.

سیبوترامین از دستگاه گوارش به خوبی جذب می‌شود و در کبد به دومتابولیت فعال با نیمه عمرهای طولانی (۱۴ تا ۱۶ ساعت) تبدیل می‌شود. دوز اولیه آن ۱۰ میلی‌گرم روزانه است که می‌توان همراه غذا یا به تنهایی (معمولاً صبح‌ها) مصرف کرد. مقدار مصرف تا ۱۵ میلی‌گرم روزانه قابل افزایش است.

#### ■ ترکیب سیبوترامین و اورلیستات

از آنجا که مکانیسم عمل این دو دارو متفاوت است. به نظر می‌رسد که مصرف توأم آن‌ها باعث کاهش بیشتری در وزن شود اما مطالعات چنین نتایجی را نشان نمی‌دهند.

شامل وابستگی به دارو، بی‌قراری، بی‌خوابی، فشار خون بالا، اختلال خواب، تپش قلب، اسهال، یبوست و خشکی دهان می‌باشد. عوارض جدی‌تر چون افزایش فشار خون ریوی و بیماری‌های دریچه‌ای قلب در مصرف طولانی مدت دی‌اتیل‌پروپیون و فن‌ترمین گزارش شده است. مصرف هم‌زمان با مهارکننده‌های آنزیم منوآمین‌اکسیداز (MAOIs) ممنوع است و باید بین قطع آن‌ها و شروع MAOIs حداقل ۱۴ روز فاصله گذاشت.

استفاده از این داروها تنها در کنار سایر روش‌های کاهش وزن مانند ورزش و تغییر سبک زندگی پذیرفته شده است و نباید به تنهایی مصرف شوند.

داروهای دیگر چون اگزوناتید<sup>۲</sup> و متفورمین برای درمان چاقی مورد تایید قرار نگرفته‌اند ولی باعث کاهش وزن می‌شوند. اگزوناتید یک پلی‌پپتید شبیه <sup>۱۸</sup>-GLP می‌باشد.

<sup>۱</sup>-GLP از سلول‌های L ایلئوم انتهایی در پاسخ به حضور غذا آزاد می‌شود. اعمال فیزیولوژیک آن شامل افزایش ترشح انسولین، کاهش ترشح گلوکاگون، تحریک گلوکونئوژنز و تاخیر در تخلیه معده است. این دارو در درمان دیابت نوع II، برای کسانی که قند خون آن‌ها توسط متفورمین و سولفونیل‌اوره به خوبی کنترل نشده، تایید شده است. داروی اگزوناتید باعث کاهش سطح گلوکز ناشتا و پس از غذا، افزایش تاخیر در تخلیه معده و کاهش دریافت غذا تا حدود ۱۹ درصد می‌شود.

متفورمین ممکن است در نتیجه تاثیر بر اکسیداسیون اسیدهای چرب یا فعال شدن برخی

کینازها در سلول باعث کاهش خفیف وزن گردد.

### ■ داروهای آینده

داروهایی که در فاز ۲ و ۳ مطالعات بالینی قرار دارند عبارت‌اند از:

۱- سایر آنتاگونیست‌های گیرنده  $CB_1$

۲- آنتاگونیست گیرنده نروپپتید Y

نروپپتید Y دارای ۵ گیرنده است.  $NPY^1$  با اثر بر گیرنده‌های ۱- Y و ۵- Y در هیپوتالاموس منجر به تحریک اشتها، کاهش مصرف انرژی و افزایش وزن می‌شود. در اثر کاهش میزان انرژی بدن غلظت NPY در هیپوتالاموس زیاد می‌شود. مطالعاتی بر روی آنتاگونیست‌های گیرنده ۵- Y در کاهش وزن افراد چاق انجام شده است.

۳- آگونیست‌های گیرنده  $5HT_{2C}$

مشخص شده است که بین جهش ژن گیرنده سروتونینی  $2C$  و اضافه وزن با شروع زودرس<sup>۱۰</sup> رابطه وجود دارد. پیش‌ساز سروتونین یعنی ۵- هیدروکسی‌تریپتوفان هم، باعث کاهش مصرف غذا و کاهش وزن در مطالعات بالینی شده است. هم‌چنین سوماتریتان که آگونیست گیرنده  $HT_{1B/D}$  است باعث می‌شود شخص موقع غذا خوردن غذای کمتری مصرف کند.

مطالعات نشان می‌دهد که آگونیست‌های گیرنده سروتونینی  $2C$  تاثیر بارزتری در کاهش مصرف غذا دارند و به همین دلیل چندین ترکیب جدید از این دسته از جمله لورکاسرین<sup>۱۱</sup> هم اکنون تحت مطالعات بالینی قرار دارند.

۴- پپتید روده‌ای

اکسیتنومودولین<sup>۱۲</sup> یکی از پپتیدهای مترشحه از

دوباره همان محرک و فعال شدن مجدد این مسیر به حس خوشایند دست یابد.) و مسیرهای مربوط به رفتارهای تغذیه‌ای باعث کاهش وزن می‌شوند.

#### زیرنویس‌ها

1. Over Weight
2. Obese
3. Body Mass Index; BMI:  
که برابر نسبت وزن (برحسب کیلوگرم) بر مجذور قد (برحسب متر) می‌باشد.
4. Chronic Malabsorption Syndrom
5. Cholestasis
6. Down Regulation
7. Exenatide
8. Glucagon - Like Peptide-1; GLP-1
9. Neuro Peptide Y ; NPY
10. Early-onset Human Overweight
11. Lorcaserin
12. Oxyntomodulin
13. Cetilistat

#### منابع

1. Bray GA, Ryan DH. Drug Treatment of The Over weight Patient. *Gastroenterology* 2007;132(6): 2239-2252
2. Ahima RS. Much Silence makes a mighty noise. *Gastroenterology* 2007;132:2085-2086
3. Mun EC, Blackburn GI, Matthews JB. current Status of Medical and Surgical Therapy for Obesity. *Gastroenterology* 2001;120:669-681

سلول‌های روده است که انفوزیون آن باعث کاهش مصرف غذا در افراد داوطلب شده است. مطالعات بیشتر در حال انجام است.

#### ۵ - مهار کننده‌های آنزیم لیپاز پانکراس

داروی ستیلیستات<sup>۱۳</sup> از دسته داروهای مهار کننده لیپاز پانکراس است که به نظر می‌رسد عوارض گوارشی کمتری نسبت به اورلیستات داشته باشد.

#### ۶ - قطعاتی از هورمون رشد

تحقیقات بر روی توالی‌های تغییر یافته‌ای از هورمون رشد (AOD9604) در حال انجام است. این دارو باعث تحریک لیپولیز و مهار استری شدن مجدد می‌گردد ولی محرک رشد نیست.

#### ■ ترکیب داروها

اجزای این ترکیب‌های دارویی قبلاً برای سایر مقاصد درمانی مورد تایید FDA قرار گرفته‌اند. تا کنون سه ترکیب دارویی، Patent شده‌اند و تحت مطالعه هستند. این سه ترکیب شامل:

۱ - بوپروپیون و نالتراکسون ۲ - بوپروپیون و زونیسامید ۳ - توپیرامات و فن‌ترمین می‌باشند. توپیرامات و زونیسامید دو داروی ضد صرع نسل دوم هستند که عارضه جانبی آن‌ها کاهش وزن است. مکانیسم کاهش وزن توسط آن‌ها ناشناخته است. نالتراکسون در مصرف کوتاه مدت باعث کم شدن مقدار دریافت غذا در انسان می‌شود. در واقع نالتراکسون بر روی اشتها اثری ندارد بلکه با تداخل در مسیرهای مربوط به پاداش (مسیر پاداش در مغز مسیری است که در هنگام درک محرک‌های خوشایند فعال می‌شود و شخص را بر آن می‌دارد که با تکرار قراگیری در معرض

