

داروهای که به طور غیر مجاز در ترکیب محصولات گیاهی غیراستاندارد برای کاهش وزن استفاده می‌شوند

دکتر مرجان خزان، دکتر مهدی هدایتی

مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: ولنجک، یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۴ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، دکتر مهدی هدایتی؛ e-mail: hedayati47@gmail.com

چکیده

چاقی یک بیماری مزمن و زمینه‌ساز ابتلا به بیماری‌های دیگری مانند دیابت، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی-عروقی، سندرم متابولیک و سکنه مغزی می‌باشد. هم‌زمان با شیوع گسترده‌ی چاقی، مصرف محصولات گیاهی لاغری به عنوان درمان-های جایگزین چاقی افزایش یافته است. دلیل پدیده‌ی اخیر؛ باور عمومی مبنی بر بی‌خطری محصولات گیاهی برای سلامتی انسان است. بررسی ترکیب محتوای محصولاتی که به عنوان داروی گیاهی عرضه می‌شدند، منجر به شناسایی تعداد زیادی داروی غیرمجاز و غیراستاندارد گردید که به دلیل عوارض جانبی جدی و پتانسیل بالای اعتیاد، از بازار دارویی خارج شدند. از آنجا که مواد موثر موجود در این ترکیبات بر روی پرچسب محصولات ذکر نمی‌شوند، مصرف‌کنندگان از خطرات و عوارض آن‌ها بی‌اطلاع باقی می‌مانند، در حالی که این محصولات پتانسیل ایجاد عوارض جانبی جدی برای سلامتی را، در صورت سوء مصرف اتفاقی، استفاده بیش از حد، یا برهم کنش با سایر داروها دارا می‌باشند. داروهای غیرمجاز اضافه شده معمولاً شامل؛ محرک‌ها (فدرین، کافئین)، ضد اشتهاها (آمفتامین و آنالوگ‌هایش)، ضد افسردگی‌ها (سیبوترامین، فلوکستین)، ضد اضطراب‌ها (بنزودیازپین‌ها)، ادرارآورها (بومتانید)، ملین‌ها (فنل فتالین)، ریمونابانت، اورلیستات و هورمون‌های تیروئید می‌باشند. هدف از این مطالعه‌ی مروری، بررسی طبقات مختلف این ترکیبات صنعتی است، که اغلب به طور غیرقانونی به محصولات گیاهی لاغری اضافه می‌شوند.

واژگان کلیدی: داروی غیراستاندارد، داروهای ضد چاقی غیرمجاز، محصولات لاغری گیاهی، لاغری، داروهای ضد چاقی، کاهش وزن

دریافت مقاله: ۹۹/۱۱/۱۹ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۵/۵ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۵/۱۲

مقدمه

سبک زندگی، تکنیک‌های رفتار درمانی و دارو درمانی می-باشد. هر چند که به نظر می‌رسد این روش‌ها تاثیر کمی بر همه‌گیری روبه رشد معضل چاقی داشته باشند.^۲

سابقه‌ی دارویی کاهش وزن و درمان چاقی بیش از یک قرن می‌باشد. داروهای تجویز شده باعث کاهش اشتها، افزایش حس سیری، کاهش جذب مواد غذایی و یا افزایش مصرف انرژی می‌شدند.^۲ در گذشته، درمان‌های دارویی شامل آمفتامین‌ها و آنالوگ‌های آمفتامین مثل آمینورکس و فن فلورامین‌ها، دینیتروفنول و هورمون‌های تیروئید بودند. اکثر داروهای مجاز مورد مصرف در ۶۵ سال گذشته، مانند آمفتامین، سیبوترامین و ریبونابات، به دلیل ایجاد عوارض جانبی شدید و خطرناک از فهرست درمان‌های چاقی حذف و غیرمجاز اعلام شدند (جدول ۱).^{۴،۵}

شیوع چاقی (شاخص توده‌ی بدنیⁱ بزرگ‌تر مساوی ۳۰) و اضافه وزن (شاخص توده‌ی بدنی مابین ۲۵-۲۹/۹) در همه‌ی گروه‌های سنی، در اغلب کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه، به سرعت رو به افزایش است. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)ⁱⁱ، چاقی پنجمین عامل مرگ و میر در سراسر جهان است. چاقی عامل خطر اصلی برای بیماری‌هایی مانند دیابت نوع دو، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان و کبد چرب می‌باشد.^۱ شیوه‌های درمان و مقابله با چاقی شامل؛ تنظیم رژیم غذایی و تغییر

i- Body Mass Index

ii-World Health Organization

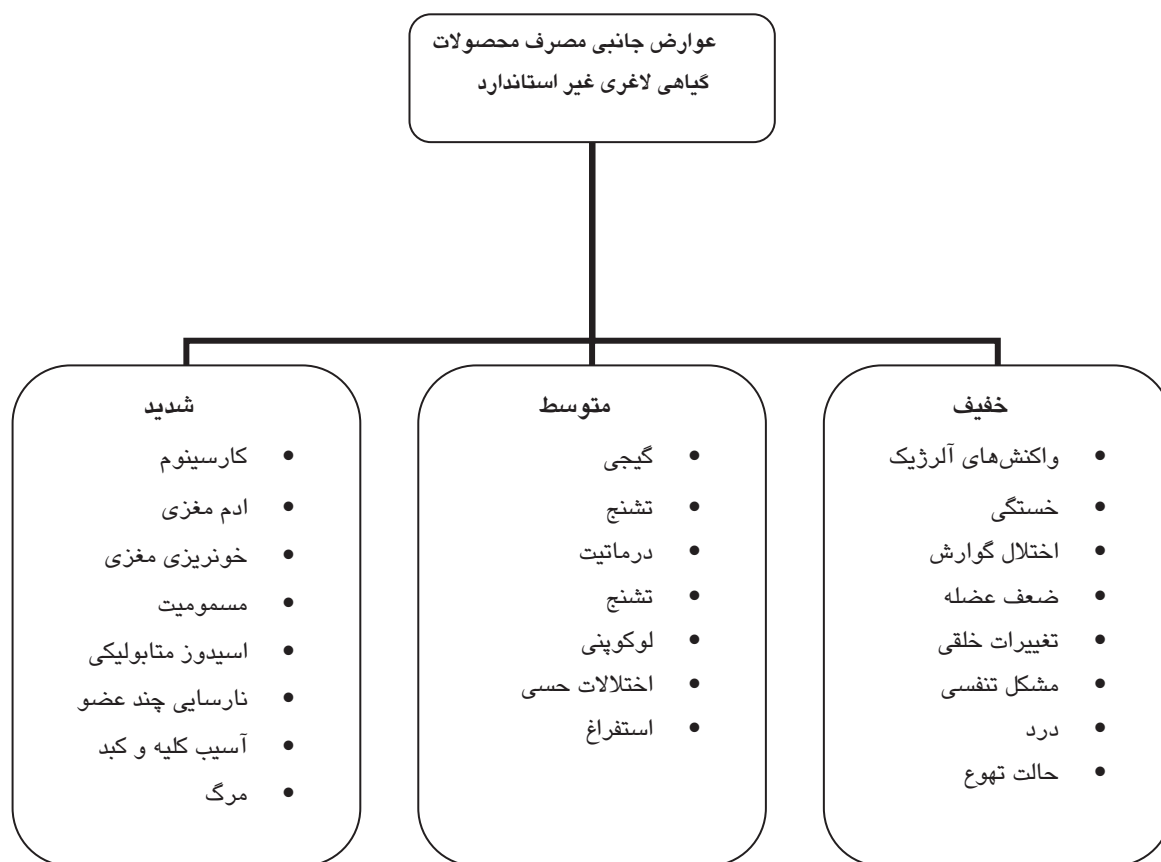
جدول ۱- لیست داروهای ضد چاقی که به دلیل عوارض جانبی دارویی از بازار حذف شده است.

محصولات دارویی	زمان عرضه	زمان عوارض جانبی	اولین زمان حذف	عوارض جانبی	حذف دارو در کشورها
آمفپرامون (دی اتیل پروپیون)*	۱۹۵۷	۱۹۷۴	۱۹۷۵	آسیب قلبی	نروژ، سوئد، انگلیس، فرانسه، ترکیه، عمان، امارات، ونزوئلا، برزیل
آمفتامین	۱۹۳۹	۱۹۵۷	۱۹۷۳	سوء مصرف و وابستگی، آسیب قلبی	آمریکا، امارات، ترکیه، مالزی، عمان، نیجریه
آمینورکس فومارات	۱۹۶۲	۱۹۶۷	۱۹۶۷	آسیب قلبی، مرگ	آلمان، اتریش، سوئیس، ونزوئلا
بنفلوئورکس	۱۹۷۶	۲۰۰۳	۲۰۰۹	آسیب قلبی، مرگ	اروپا
کلرفنترمین	۱۹۶۲	-	۱۹۶۹	آسیب قلبی	آلمان، ونزوئلا
کلوپنورکس	۱۹۶۶	۱۹۸۶	۲۰۰۰	سوء مصرف، اختلال روانی	موریتس، آمریکا، عمان
کلوپورکس	۱۹۶۵	۱۹۶۷	۱۹۶۷	آسیب قلبی	آلمان، سوئد، ونزوئلا
سیکوالون + رتینول + تیراتریکول	۱۹۶۴	۱۹۸۴	۱۹۸۸	آسیب کبدی	فرانسه
دکسفن فلورامین	۱۹۹۵	۱۹۹۵	۱۹۷۰	آسیب قلبی	کل جهان
فن بوترازات	۱۹۵۷	۱۹۶۳	۱۹۶۹	سوء مصرف، اختلال روانی	اروپا
فن فلورامین	۱۹۷۳	۱۹۸۱	۱۹۹۷	آسیب قلبی، مرگ	کل جهان
فنپروپورکس (پرفوکسن)	۱۹۶۶	۱۹۹۷	۱۹۹۹	سوء مصرف، اختلال روانی	اروپا، برزیل
استروفانتین کازئین یددار	۱۹۴۴	۱۹۶۴	۱۹۶۴	اندوکراین، متابولیسم	آمریکا
لوامفتامین	۱۹۴۴	۱۹۵۴	۱۹۷۳	سوء مصرف و وابستگی	آمریکا، امارات، عمان
مازیندول	۱۹۷۰	۱۹۸۰	۱۹۸۷	سوء مصرف، اختلال روانی	برزیل، عمان
مفنورکس (متیل فنیل آمین)	۱۹۶۶	۱۹۹۵	۱۹۹۹	سوء مصرف، اختلال روانی	اروپا، عمان
مت آمفتامین (دزوکسی افدرین)	۱۹۴۴	۱۹۷۱	۱۹۷۳	سوء مصرف و وابستگی، مرگ	آمریکا، ترکیه، عمان، نیجریه
فن دی مترازین	۱۹۶۱	۱۹۷۹	۱۹۸۲	سوء مصرف	ترکیه
فن مترازین	۱۹۵۶	۱۹۵۹	۱۹۸۲	سوء مصرف	ترکیه، عمان، نیجریه
فن ترمین*	۱۹۵۹	۱۹۶۴	۱۹۷۱	سوء مصرف، مرگ	سوئد، موریتس، امارات، عمان، ترکیه، انگلیس، ونزوئلا
فنیل پروپانول آمین (نورسودوافدرین)	۱۹۴۷	۱۹۸۵	۱۹۸۷	سکته هموراژیک	آلمان، برزیل، مالزی، عمان، سنگاپور، آمریکا، کانادا، کوبا، هند
پپیرادول	۱۹۵۳	۱۹۶۸	۱۹۸۲	سوء مصرف	آمریکا، ترکیه، دانمارک، ونزوئلا
پیرووالرون	۱۹۷۴	۱۹۷۵	۱۹۷۹	سوء مصرف	فرانسه
ریمونابات	۲۰۰۶	۲۰۰۶	۲۰۰۷	اختلال روانی، مرگ	اروپا، هند
سیبوترامین	۲۰۰۱	۲۰۰۲	۲۰۰۲	آسیب قلبی، اختلال روانی، مرگ	اتحادیه اروپا، ۴ کشور آسیایی، استرالیا، کانادا، مکزیک، نیوزلند، آمریکا

* مجدداً در اتحادیه اروپا بر اساس اقدامات حقوقی طولانی مدت معرفی شده است.

از طرف دیگر، استفاده از محصولات لاغری گیاهی، به عنوان یک درمان جایگزین، رو به افزایش می‌باشد.^{۶۷} مصرف‌کنندگان بر این باورند که اجزای این محصولات کاملاً گیاهی و طبیعی‌اند و می‌توانند به عنوان یک روش موثر و بی‌خطر در کاهش وزن و درمان چاقی در نظر گرفته شوند.^{۸،۹} برخی از تولیدکنندگان برای اثربخشی بیشتر این محصولات به ظاهر گیاهی، از مواد صناعی و آنالوگ‌های دارویی غیرمجاز در ترکیب این محصولات استفاده می‌کنند. این در حالی است که، وجود و مقدار این داروهای غیرمجاز

از روی بسته‌بندی؛ یا شکل آن‌ها، قابل تشخیص نمی‌باشد. از آنجا که هیچ‌گونه پایشی بر چگونگی تولید و فروش این محصولات به ظاهر طبیعی، که به صورت مستقیم یا غیرمستقیم در شبکه‌های مجازی^{۶۷} به فروش می‌رسند وجود ندارد،^{۹-۱۴} وجود مواد دارویی غیرمجاز در ترکیب این محصولات می‌تواند تهدیدی جدی برای سلامت مصرف‌کنندگان باشد (شکل ۱).^{۱۷-۱۹، ۴}



شکل ۱- بیشترین عوارض مربوط به ترکیبات غیر استاندارد محصولات گیاهی لاغری

WHO و آژانس دارویی اروپا (EMA)ⁱ مناسب و مجاز می‌باشند.^{۱۸،۱۹}

مطالعات زیادی در مورد وجود ترکیبات دارویی غیرمجاز در محصولات گیاهی لاغری انجام شده، ولی نتایج به دست آمده متفاوت بوده است. در بررسی‌های انجام شده، بیشترین کلاس دارویی مورد استفاده در ترکیب محصولات

متاسفانه به دلیل عدم آگاهی افراد، تبلیغات و تجویز محصولات توسط افراد غیرمتخصص، مصرف محصولات لاغری گیاهی با کیفیت مشکوک و غیر استاندارد با افزایش درخواست مواجه شده است. این موضوع باعث می‌شود سازمان‌های بهداشتی در سراسر جهان نگرانی‌های زیادی نسبت به سلامتی مصرف‌کنندگان داشته باشند. به همین دلیل استفاده از محصولات گیاهی تنها بر طبق دستورالعمل‌های

- کاهنده‌ی جذب چربی از دستگاه گوارش: اورلیستات^{xxiii}
- ملین‌ها و دیورتیک‌ها: فنل‌فتالین و بومتانید^{xxiv}
- آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئید: ریمونابانت^{xxv}
- داروهای تیروئید: لووتیروکسین^{xxvi} (T₄) و لیوتیروئین^{xxvii} (T₃)
- داروهای دیگر

ترکیبات غیرمجاز رایج در محصولات گیاهی لاغری:

۱. محرک‌ها

محرک‌ها شامل گروه‌های آفتامین، انرژی‌زا، ضد اشتها، آفدرین، سی‌نفترین^{xxviii} و کافئین می‌باشند که برای جنبه‌های درمانی مورد تایید هستند لیکن می‌توانند باعث وابستگی و سوء مصرف شوند. انرژی‌زاها نیز اغلب به دلیل خاصیت تقویت‌کنندگی شناختی (افزایش توجه و هوشیاری) مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند. بسیاری از ترکیبات ضد اشتها نیز از خانواده آفتامین (فن‌فلورامین، فن‌ترمین، آمفپرامون (دی‌اتیل‌پروپیون)، فنیل‌پروپانول‌آمین) می‌باشند که به علت عوارض جانبی از رده‌ی درمان حذف شده‌اند.^{۲۷} محرک‌ها به عنوان عوامل مُقِلد سمپاتیک عمل می‌کنند یعنی با افزایش سطح دوپامین^{xxix} و نورآدرنالین^{xxx} (نوراپی‌نفترین^{xxxi}) در سیناپس‌ها، باعث فعال کردن سیستم عصبی سمپاتیک می‌شوند. در صورت مصرف بیش از حد، به دلیل افزایش سطح دوپامین و نورآدرنالین در سیناپس‌ها، علائم مسمومیت ایجاد می‌شود. داروهای ضد اشتها مانند سبوترامین علاوه بر کاتکول‌آمین‌ها (دوپامین و نورآدرنالین)، سطح سروتونین^{xxxii} (ایندولامین^{xxxiii}) را نیز افزایش می‌دهند که منجر به سرکوب اشتها می‌شوند. از طرف دیگر، آزمایشات بالینی انسانی نشان دادند که عوامل مُقِلد سمپاتیک می‌توانند باعث افزایش مصرف انرژی نیز بشوند.^{۲۷}

گیاهی لاغری غیر مجاز شامل: ضد افسردگی‌ها (فلوکستینⁱ، پاروکستینⁱⁱ، بوپروپیونⁱⁱⁱ)، کاهنده‌های اشتها (سبوترامین^{iv}، ریمونابانت^v، فن‌فلورامین^{vi})، ضد اضطراب‌ها (بنزودیازپین-ها^{vii})، ملین‌ها (فنل‌فتالین^{viii}، بیزاکودیل^{ix}، سنوزید^x) و دیورتیک‌ها (فوروزماید^{xi}) بوده است.^{۹،۲۰،۲۱} هم‌چنین، وجود داروهای غیرمجاز دیگری مانند آفدرین^{۲۰،۲۱}، فنی‌توئین^{xii}، بومتانید^{xiii}، هورمون تیروئید^{۱۱،۱۲،۱۴،۲۱} و کافئین^{۲۰} در ترکیب این محصولات در کشورهای مختلف گزارش شده است. در مصرف‌کنندگان محصولات غیرمجاز، عوارض و مشکلات بالینی بسیاری؛ مانند آسیب کبدی،^{۱۶،۲۲} بیماری‌های قلبی-عروقی،^{۱۵،۱۷} تغییرات روحی-روانی (هیجان، بی‌قراری، گیجی، افسردگی و حتی خودکشی)^{۱۱، ۲۴-۲۶} گزارش شده است. هدف از این مطالعه‌ی مروری، بررسی طبقات مختلف داروهای صناعی است که اغلب به طور غیر مجاز به محصولات گیاهی لاغری اضافه می‌شوند.

در این مطالعه، گروه‌های دارویی غیر مجاز موجود در ترکیب محصولات گیاهی لاغری، به شرح زیر، بررسی می‌شوند:

- محرک‌ها: آفتامین^{xiv}، فن‌فلورامین^{xv}، فن‌ترمین^{xvi}، آمفپرامون^{xvii} (دی‌اتیل‌پروپیون^{xviii})، فنیل‌پروپانول-آمین^{xix} (نوروسودوافدرین^{xx})، آفدرین^{xxi}، کافئین^{xxii}
- ضد افسردگی‌ها: سبوترامین، بوپروپیون، فلوکستین

- i- Fluoxetine
- ii- Paroxetine
- iii- Bupropion
- iv- Sibutramine
- v- Rimonabant
- vi- Fenfluramine
- vii- Benzodiazepines
- viii- Phenolphthalein
- ix- Bisacodyl
- x- Sennoside
- xi- Furosemide
- xii- Phenytoin
- xiii- Bumetanide
- xiv- Amphetamine
- xv- Fenfluramine
- xvi- Phentermine
- xvii- Amfepramone
- xviii- Diethylpropion
- xix- Phenylpropanolamine
- xx- Norpseudoephedrine
- xxi- Ephedrine
- xxii- Caffeine

- xxiii- Orlistat
- xxiv- Bumetanide
- xxv- Rimonabant
- xxvi- Levothyroxine
- xxvii- Liothyronine
- xxviii- Synephrine
- xxix- Dopamine
- xxx- Noradrenaline
- xxxi- Norepinephrine
- xxxii- Serotonin
- xxxiii- Indolamine

۱-۱ آفتمامین

آفتمامین در سال ۱۸۸۷ سنتز شد ولی اثر آن در تحریک سیستم اعصاب مرکزی (CNS)ⁱ در سال ۱۹۲۳ شناسایی و برای استفاده در درمان ارائه گردید. زمانی که کاهش وزن در بیماران مبتلا به افسردگی، تحت درمان با آفتمامین دیده شد، آن را انقلابی در درمان چاقی قلمداد کردند^{۲۸} و در سال ۱۹۴۷ برای درمان چاقی مورد تایید قرار گرفت.^{۲۹} آفتمامین دارای ساختار فنیل‌اتیل‌آمین است که همانا ساختار انتقال‌دهنده‌های عصبی نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین می‌باشد. آفتمامین و آنالوگ‌هایش (مثل آمفپرامون (دی‌اتیل-پروپیون)، فن‌ترمین، فنیل‌پروپانول‌آمین) به عنوان یک مُقلد سمپاتیک غیرمستقیم عمل می‌کنند؛ به این معنی که باعث ترشح نوراپی‌نفرین در سیناپس‌های آدرنرژیک CNS، مهار جذب دوپامین در سیناپس‌های دوپامینرژیک مرکزی و تحریک گیرنده‌های دوپامینرژیک شده و در نهایت باعث کاهش اشتها می‌گردند.^{۲۸} در سطح هیپوتالاموس، آفتمامین‌ها از طریق مکانیسم‌های نورآدرنرژیک، سروتونینرژیک و دوپامینرژیک مرکز گرسنگی را مهار کرده و مرکز سیری را تحریک می‌کنند. علاوه بر کاهش اشتها، افزایش میزان متابولیسم نیز به عنوان یک مکانیسم احتمالی آفتمامین در نظر گرفته می‌شود.^{۳۰} از آنجا که مصرف آفتمامین‌ها با وابستگی به دارو، اعتیاد و عوارض جانبی زیادی (مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات گوارشی، از دست دادن کنترل عضله، اسپاسم عضله، اختلالات خواب، نوسانات خلقی، پارانویا و اضطراب) همراه بوده است، در سال ۱۹۷۳ از گروه درمان دارویی چاقی حذف شدند.^{۳۱} پس از آن، آنالوگ‌های آفتمامینی با اثر ضد اشتها و عوارض تحریک‌کننده‌گی کمتر طراحی و تولید شدند.^{۲۹} بعضی از آنالوگ‌های آفتمامین مثل آمفپرامون، فن‌ترمین و بنزفتمامینⁱⁱ در بعضی از کشورها با دوز معین در مدت زمان مشخص تحت نظر پزشک برای درمان افراد چاق استفاده می‌شود.^{۲۹،۳۱،۳۲}

با این حال، آفتمامین‌ها یکی از اصلی‌ترین ترکیبات موجود در محصولات گیاهی لاغری غیر استاندارد می‌باشد.^۹ مطالعات زیادی وجود آفتمامین را در ترکیبات محصولات گیاهی لاغری نشان دادند.^{۱۳،۱۷،۲۱}

۱-۲ فن‌ترمین

فن‌ترمین یک محرک آفتمامینی مُقلد سمپاتیک است که در ساختار فنیل‌اتیل‌آمین آن زنجیره‌ی جانبی متیل وجود دارد. این جایگزینی در زنجیره جانبی با کاهش تحریک CNSⁱⁱⁱ همراه است.^{۳۳} فن‌ترمین یک آفتمامین است که باعث تحریک نورون‌ها برای ترشح یا حفظ غلظت میانجی‌گرهای عصبی به نام کاتکول‌آمین‌ها (دوپامین و نوراپی‌نفرین) می‌شود. سطوح بالای این کاتکول‌آمین‌ها باعث سرکوب پیام‌های گرسنگی و اشتها در مناطق هیپوتالاموس و لیمبیک مغز می‌شود. به نظر می‌رسد فن‌ترمین باعث افزایش ترشح و مهار بازجذب نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین می‌گردد. هم‌چنین با مهار آنزیم‌های MAO^{iv}، میانجی‌گر عصبی بیشتری را در دسترس سیناپس‌ها قرار می‌دهد.^{۳۳} فن‌ترمین در سال ۱۹۵۹ برای درمان چاقی (درمان کوتاه مدت تا ۳ ماه) معرفی شد و به دلیل کاهش وزن زیاد، هم‌چنان تا به امروز، به عنوان یکی از داروهای ضدچاقی به طور مکرر تجویز می‌شود.^{۳۳} البته تعداد مطالعات کارآزمایی بالینی با حجم بالا برای اثربخشی و ایمن بودن فن‌ترمین برای درمان بلندمدت چاقی بسیار کم و محدود می‌باشد.^{۳۴} ترکیب فن‌ترمین با فن‌فلورامین به منظور افزایش ترشح سروتونین مورد استفاده قرار می‌گرفت، اما به دلیل عوارض جانبی قلبی-عروقی فن‌فلورامین در سال ۱۹۹۷ از بازار بعضی از کشورها خارج شد (جدول ۱).^{۳۵} ترکیب دیگری از فن‌ترمین با داروی ضد تشنج توپیرامات^v برای درمان چاقی در سال ۲۰۱۲ معرفی شد.^{۳۴،۳۶} فن‌ترمین برای درمان کوتاه مدت چاقی (تا ۱۲ هفته درمان) تجویز می‌شود اما، ترکیب فن‌ترمین/توپیرامات به عنوان مکمل همراه با یک رژیم کم کالری و افزایش فعالیت بدنی برای مدیریت وزن در طولانی‌مدت در نظر گرفته شده است.^{۳۲} شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده پس از مصرف فن‌ترمین، خشکی دهان، تغییر چشایی، اسهال، یبوست، سردرد، ترمور، بی‌خوابی و اضطراب است، لیکن عوارض قلبی-عروقی مثل فشار خون ریوی اولیه نیز مشاهده شده است که باعث محدودیت استفاده آن‌ها می‌شود.^{۳۳،۳۴،۳۷} به منظور کاهش اثر وابستگی و اعتیاد به فن‌ترمین،^{۳۸} دارو به تنهایی در کپسول‌های ۱۵، ۳۰، ۳۷/۵ میلی-گرم یا در ترکیب با توپیرامات در کپسول‌هایی به نسبت

iii-Central Nervous System

iv -Monoamine oxidase

v- Topiramate

i-Central Nervous System

ii- Benzphetamine

باشد. این داروی ضد اشتها باید با احتیاط به بیماران دچار صرع داده شود. برخی گزارش‌ها حاکی از آن است که آمپرامون ممکن است باعث افزایش بروز تشنج شود.^{۴۰}

۴-۱ فنیل پروپانول آمین (نورسودوافدرین)

فنیل پروپانول آمین، آنالوگ دیگری از آفتمامین، یک عامل مُقلد سمپاتیک است که از نظر ساختاری شبیه آفتمامین و سودوافدرین می‌باشد؛ ولی نسبت به آفتمامین از قدرت کمتری برخوردار است. عملکرد آن مربوط به گیرنده‌های آلفا آدرنژیکⁱⁱⁱ است که باعث ترشح نوراپی نفرین از وزیکول‌های پیش سیناپسی شده و مرکز اشتها را سرکوب می‌شود.^{۴۱}

این دارو در سال ۱۹۱۰ ساخته شد و در ابتدا برای درمان گرفتگی بینی استفاده می‌شد. اثربخشی آن برای کاهش مصرف غذا در سال ۱۹۳۹ شناخته شد؛ اما فقط در سال ۱۹۷۶ سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)^{iv} استفاده از آن در درمان چاقی را برای زمان کوتاهی تایید کرد.^{۴۱} در سال ۲۰۰۰ به دلیل مشاهده‌ی ارتباط معنادار بین مصرف فنیل پروپانول آمین با بروز سکتة مغزی خونریزی‌دهنده، مصرف این دارو ممنوع و از رده‌ی درمان حذف شد.^{۴۲} با این حال، این ترکیب در داروهای بدون نسخه مثل داروهای ضد احتقان بینی، داروهای ضد سرفه و سرماخوردگی و داروهای ضد اشتها یافت می‌شود. عوارض گزارش شده شامل افزایش فشار خون، سردرد، تشنج، واکنش‌های روانی و خونریزی مغزی می‌باشد که در برخی موارد مربوط به مصرف هم‌زمان الکل، کافئین، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز و کوکائین^v بوده است.^{۴۳} در بررسی‌های انجام شده نشان دادند که استفاده از افدرین و سودوافدرین یک عامل خطر برای خونریزی مغزی و استفاده از فن‌ترمین و فن‌دی-متراژین یک عامل خطر برای سکتة مغزی می‌باشند.^{۴۴}

۵-۱ فن‌فلورامین

فن‌فلورامین دارای ساختار تری‌فلوئورمتیل‌فنیل‌آمین است که ابتدا به عنوان آزادکننده‌ی سروتونین عمل می‌کند و سپس عملکرد حامل سروتونین را تعدیل می‌نماید. فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین باعث ترشح سروتونین و مهار جذب مجدد آن شده در نتیجه، سطح سرمی سروتونین را در سیستم عصبی مرکزی افزایش می‌دهند. این افزایش، باعث تحریک

۳/۷۵ با ۲۳، ۷/۵ با ۴۶، ۱۱/۲۵ با ۶۹ و ۱۵ با ۹۲ میلی‌گرم به بازار عرضه می‌شود.^{۳۶} وجود فن‌ترمین در محصولات لاغری گیاهی غیر استاندارد به دلیل دوز نامناسب و این که بروی برچسب محصولات ذکر نشده، غیرقانونی می‌باشد؛ وجود فن‌ترمین در محصولات غیر استاندارد بسیاری گزارش شده است.^{۳۷-۳۹، ۴۰}

۳-۱ آمپرامون (دی‌اتیل‌پروپیون)

آمپرامون یکی از آنالوگ‌های آفتمامین و یک محرک مُقلد سمپاتیک است که باعث تحریک نورون‌ها برای ترشح و مهار جذب کاتکول‌آمین‌هایی مانند نوراپی نفرین و تا حدی دوپامین می‌شود. افزایش سطح این انتقال‌دهنده‌های عصبی در هیپوتالاموس باعث مهار اشتها می‌شود. متابولیت‌های اصلی فعال آن اتکاتینونⁱ و دی‌اتیل‌نورسودوافدرینⁱⁱ هستند که هر دو باعث تحریک CNS و ایجاد حس سیری و بی‌اشتهایی می‌شوند.^{۴۰} هرچند که این دارو مانند فن‌ترمین در تعدادی از کشورها از رده‌ی درمان چاقی حذف شده است (جدول ۱)، اما در بعضی از کشورها همچنان مورد تایید می‌باشد.^{۳۷، ۴۰} این ماده در سال ۱۹۵۹ برای درمان چاقی مورد تایید قرار گرفت و به عنوان مکمل در درمان کوتاه‌مدت برای افراد چاق، با شاخص توده‌ی بدنی حداقل ۳۰ کیلوگرم در مترمربع که با رژیم غذایی و تغییر سبک زندگی به کاهش وزن دست پیدا نکرده‌اند، استفاده می‌شود. مدت زمان درمان به طور کلی بین ۴-۶ هفته است و نباید بیش از سه ماه ادامه یابد. اگر برنامه‌ی درمان بیش از ۴ هفته به طول انجامد، باید مزایای کاهش وزن در برابر خطرات احتمالی به دقت بررسی شود.^{۳۸} یک مطالعه بالینی دوسوکور کنترل شده با دارونما و آمپرامون، کاهش وزن ۶-۴ درصدی را پس از ۴ هفته، ۷-۵ درصدی را بعد از ۸ هفته و ۷-۱۰ درصدی را بعد از ۱۲ هفته نشان داده است.^{۳۹}

آمپرامون با تحریک مناطق آدرنژیک محیطی، باعث بروز عوارض جانبی مانند یبوست، خشکی دهان، بی‌خوابی، بی‌قراری، سردرد، سرگیجه و ندرتاً افزایش فشارخون، تپش قلب، افزایش تنفس و گشاد شدن مردمک چشم می‌شود.^{۴۰} همچون سایر داروهای ضد اشتهای آفتمامینی، مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که استفاده از آمپرامون یک عامل خطر برای پیشرفت فشار خون شریانی ریوی می‌باشد، که می‌تواند با تنگی نفس و افزایش سرعت تنفسی همراه

iii- α -adrenergic

iv- Food and Drug Administration

v- Cocaine

i- Ethcathinone

ii- Diethyl Norpseudoeephedrine

آدرنرژیک می‌تواند با تحریک تنفس آدیپوسیت‌های قهوه‌ای، در کاهش وزن موثر باشد.^{۴۹}

در سال ۱۹۳۰ افدرین به آمریکا وارد شد و در داروسازی برای درمان مورد استفاده قرار گرفت. از سال ۱۹۳۰ ترکیب افدرین با گزانتین^{iv} برای درمان آسم در بزرگسالان و کودکان استفاده می‌شد. در سال ۱۹۷۰ یک پزشک دانمارکی نشان داد که ترکیب کافئین و افدرین باعث کاهش وزن می‌شود؛ سپس، داروی ترکیبی ۲۰۰ میلی‌گرم کافئین با ۲۰ میلی‌گرم افدرین (سه بار در روز) در دانمارک تایید شد.^{۵۰} لیکن این داروی ترکیبی به دلیل عوارض جانبی، یک دهه بعد از بازار دانمارک حذف شد؛ هم‌زمان با حذف محرک‌ها در درمان چاقی از بازار اروپا بود.^{۲۹}

در سال ۱۹۹۴ قانون بهداشت و آموزش مکمل‌های غذایی (DSHEA)^v باعث استفاده‌ی گسترده از مکمل‌های لاغری حاوی افدرین و کافئین شد. لیکن مدتی بعد، در مطالعاتی عوارض جانبی (مانند قلب-عروق و اعصاب-روان) این مکمل‌ها مشاهده شد.^{۵۱} یک مطالعه‌ی متاآنالیز نیز نشان داد، استفاده از مکمل‌های حاوی افدرین و کافئین برای کاهش وزن و افزایش عملکرد ورزشی با افزایش عامل خطر علائم روانی، گوارشی و قلبی مرتبط بوده است.^{۵۲} پس از آن، FDA منع مصرف مکمل‌های حاوی آلکالوئیدهای افدرین را در سال ۲۰۰۴ صادر کرد.^{۴۶} عوارض جانبی افدرین شامل: آریتمی، تاکی‌کاردی، درد قفسه سینه، افزایش فشار خون، افزایش گلوکز، کاهش پتاسیم، علائم روانی، اضطراب، خشکی دهان، بی‌قراری، بی‌اشتهایی، سردرد، احتباس ادراری، لرزش، تعریق و بی‌خوابی می‌باشند.^{۵۱، ۵۲} مطالعات زیادی نشان دادند که افدرین و برخی آنالوگ‌هایش مانند سودو افدرین، متیل افدرین^{vi} و نور افدرین^{vii} به صورت غیرمجاز در ترکیب محصولات گیاهی غیر استاندارد وجود دارند.^{۸، ۹، ۱۱، ۲۰، ۲۱، ۲۷، ۲۹}

۱-۷ کافئین

کافئین، محرک سیستم عصبی مرکزی از خانواده‌ی متیل گزانتین است و مصرف گسترده‌ای در جهان دارد. کافئین با تغییر در عملکرد مغز باعث افزایش انرژی، کاهش خستگی، افزایش بیداری و هوشیاری، بهبود عملکرد جسمانی افزایش

هیپوتالاموس می‌شود، جایی که مرکز کنترل حس سیری و همچنین خلق و خو، خواب، دمای بدن و سایر عملکردهای حیاتی است. همچنین، این تئوری مطرح است که فن‌فلورامین با فعال کردن گیرنده‌های ملانوکورتین ۴، باعث افزایش ترشح سروتونین (در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق-کلیه) شده و در نهایت موجب هیپوفاژی و بی‌اشتهایی می‌شود. نورفن‌فلورامینⁱ متابولیت فعال اصلی فن‌فلورامین است، که به عنوان آزادکننده نوراپی‌نفرین عمل می‌کند.^{۴۴} فن-فلورامین در سال ۱۹۷۳ برای درمان چاقی تصویب شد سپس در ترکیب با فن‌ترمین (ماده آزادکننده نوراپی‌نفرین)، برای ترشح متعادل نوراپی‌نفرین-سروتونین مورد استفاده قرار گرفت.^{۴۵} با وجود کاهش وزن قابل توجهی که در مصرف‌کنندگان دیده می‌شد،^{۲۰، ۲۹} ولی به دلیل عوارض جانبی قلبی-عروقی (آسیب دریچه قلب، افزایش فشار خون ریه، فیبروز قلبی) هر دو دارو در سال ۱۹۹۷ از گروه درمان خارج شدند. تحقیقات بیشتر نشان داد که فن-فلورامین به نورفن‌فورامین متابولیزه می‌شود، که این یک آگونیست برای گیرنده ۵-HT_{2B}-ⁱⁱ سروتونین است که به مقدار زیادی در اندوکارد وجود دارد. فعال‌سازی این گیرنده منجر به آسیب دریچه‌ی قلب می‌شود.^{۲۵} متأسفانه این داروی غیرمجاز و از رده خارج شده، سالهاست در مطالعات زیادی به عنوان ضد اشتها در ترکیب محصولات گیاهی لاغری غیر استاندارد گزارش شده است.^{۲۹-۳۹، ۴۰، ۴۱}

۱-۶ افدرین

افدرین (آلکالوئید مشتق از گیاه افدرا) برای مدت بیش از ۲۰۰۰ سال در کشورهای شرقی آسیا برای درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده شده است، افدرین قوی‌ترین ایزومر آلکالوئید این گیاه می‌باشد.^{۴۶} افدرین یک محرک مقلد سمپاتیک است و از نظر ساختاری به فنیل‌پروپانول‌آمین و مت‌آمفتامینⁱⁱⁱ شبیه است که به طور مستقیم و غیرمستقیم بر گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنرژیک اثر دارد. با افزایش ترشح کاتکول‌آمین‌ها از اعصاب سمپاتیک، مرکز اشتها را مهار می‌کند.^{۴۷} افزایش ترشح کاتکول‌آمین‌های سمپاتیک (اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین) موجب افزایش متابولیسم نیز می‌شود، اثر گرم‌مازائی و چربی‌سوزی افدرین در ترکیب با کافئین تقویت می‌شود.^{۴۸} از طرف دیگر، افدرین از طریق گیرنده‌های بتا

iv- Xanthine

v-Dietary Supplement Health and Education Act

vi- Methylephedrine

vii-Norephedrine

i- Norfenfluramine

ii-5-Hydroxytryptamine receptor 2B

iii- Methamphetamine

دقت و تمرکز می‌شود؛^{۵۳} این اثرات فیزیولوژیکی از طریق مکانیسم‌های مختلفی انجام می‌شود، اصلی‌ترین مکانیسم کافئین مهار برگشت‌پذیر گیرنده‌های آدنوزین سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. هم‌چنین کافئین با مهار آنزیم فسفودی‌استراز و افزایش غلظت cAMPⁱ باعث تسریع در تجزیه چربی‌ها و چربی‌سوزی می‌شود.^{۵۸} از طرف دیگر، با تحریک بخش سمپاتیک و افزایش ترشح کاتکول‌آمین‌ها باعث افزایش متابولیسم و مهار مرکز اشتها نیز می‌شود.^{۵۴، ۵۶}

یافته‌های علمی زیادی اثرات سودمند کافئین بر عملکرد فیزیولوژیکی بدن را تایید می‌کنند.^{۵۳} کافئین برای درمان دیسپلازی برونکوپلومونرⁱⁱ و جلوگیری از تنگی نفس در نوزادان نارس نیز استفاده می‌شود. یک مطالعه‌ی متاآنالیز (با حجم بالای نمونه) نشان داد، افرادی که روزانه ۲ تا ۵ فنجان قهوه مصرف می‌کنند ریسک بیماری عروق کرونر و سکته مغزی در آن‌ها کمتر است؛ یک فنجان قهوه دم کرده معمولاً حاوی ۸۰ تا ۱۷۵ میلی‌گرم کافئین است.^{۵۵} عوارض جانبی شایع شامل: بی‌خوابی، بی‌قراری، تحریک معده، حالت تهوع، افزایش ضربان قلب و تنفس و افزایش دفع ادرار می‌باشد. دوزهای بیشتر ممکن است باعث سردرد، اضطراب، تحریک و درد قفسه سینه شود.^{۵۴} FDA کافئین را در گروه بی‌خطر طبقه‌بندی کرده است. دوز کشنده برای بزرگسالان ۱۰ گرم در روز می‌باشد (معادل ۵۰ تا ۱۰۰ فنجان قهوه).^{۵۴} در محصولات گیاهی لاغری غیر استاندارد، کافئین در ترکیب با سایر داروها گزارش شده است.^{۱۰۰، ۲۷، ۵۶}

۲. ضد افسردگی‌ها

۲-۱ سیبوترامین

سیبوترامین، مشتق دیگری از آمفتامین، ساختار فنیل-اتیل‌آمین دارد و با مهار بازجذب سروتونین، نوراپی‌نفرین و تا حدی دوپامین، باعث کاهش وزن می‌شود؛ لیکن علی‌رغم سایر آمفتامین‌های ضد اشتها، بر ترشح این انتقال‌دهنده‌های عصبی تاثیری ندارد. اثرات درمانی سیبوترامین عمدتاً توسط متابولیت‌های فعال آن (مونودس‌متیل‌سیبوترامینⁱⁱⁱ و دی-دس‌متیل‌سیبوترامین^{iv}) ایجاد می‌شود. زیرا نیمه عمر پلاسمایی متابولیت‌های سیبوترامین (حدوداً ۱۴ و ۱۶ ساعت) نسبت به سیبوترامین (حدود ۱/۱ ساعت) بیشتر می‌باشد.

- i - Cyclic adenosine monophosphate
- ii- Bronchopulmonary dysplasia
- iii- Mono-sodium-methyl-sibutramine
- iv- Mono-desmethyl-sibutramine

سیبوترامین با یک عملکرد دوگانه، باعث تسریع و تسهیل کاهش وزن می‌شود؛ از طریق گیرنده‌های $\alpha 1$ و $\beta 1$ آدرژیک موجب مهار اشتها می‌شود، از طرف دیگر، از طریق گیرنده‌های $\beta 3$ آدرژیک باعث چربی‌سوزی و افزایش متابولیسم می‌گردد.^{۵۷} در ابتدا، سیبوترامین برای استفاده در درمان افسردگی ارایه شد؛ پس از آن، مشاهده کردند مصرف این دارو می‌تواند با کاهش وزن همراه باشد.^{۳، ۵۷} در سال ۱۹۹۷ در آمریکا و در سال ۲۰۰۱ در اروپا برای درمان طولانی‌مدت چاقی تصویب شد.^{۳، ۵} چندین مطالعه، تاثیرات مثبت سیبوترامین (به صورت تکی یا در ترکیب با سایر داروها) بر کاهش وزن، کنترل قند خون، مقاومت به انسولین و التهاب را در افراد چاق نشان دادند؛ علاوه بر این، مصرف سیبوترامین با هیچ عارضه‌ی قلب-عروقی همراه نبوده است.^{۳، ۵۸}

از طرف دیگر چندین مطالعه نشان دادند، سیبوترامین به غیر از عوارض جانبی شایع مانند افزایش فشار خون و ضربان قلب، خشکی دهان، بی‌وست، سرگیجه و سردرد، می‌تواند عامل خطری برای افزایش سکت قلبی، سکت مغزی و مرگ ناگهانی بیماران دارای سابقه‌ی اختلالات قلبی-عروقی و دیابت باشد.^{۵۹، ۶۰} هم‌چنین، برخی نیز گزارش کردند که سیبوترامین با تغییرات روانی در مصرف‌کنندگان همراه بوده است.^۶ به دلیل اینکه خطر و مضرات سیبوترامین بیشتر از منافع‌اش بود، مجوزهای فروش داروهای حاوی سیبوترامین در سراسر اروپا تعلیق شد و در سال ۲۰۱۰ استفاده از سیبوترامین به دلیل افزایش ریسک اختلالات قلبی-عروقی در آمریکا و اروپا ممنوع شد. اما هنوز در برخی از کشورهای آسیائی، آمریکای جنوبی و ایران استفاده می‌شود.^{۵۹} اگرچه، اولین بار در سال ۲۰۰۲ به طور موقت در بعضی از کشورها از رده‌ی درمان حذف شده بود.^۶ مطالعات بسیار زیادی نشان دادند که سیبوترامین یکی از اصلی‌ترین داروهای غیرمجاز در ترکیب محصولات لاغری غیر استاندارد می‌باشد.^{۱۴، ۲۰، ۲۷، ۳۹، ۵۶، ۶۱}

۲-۲ بوپروپیون

بوپروپیون داروی ضد افسردگی دیگری است که ساختاری مشابه آمفتامین دارد و مهارکننده‌ی بازجذب مونوآمین است؛ با مهار بازجذب کتکول‌آمین‌های دوپامین و نوراپی‌نفرین، فعالیت سیناپسی آن‌ها را افزایش می‌دهد. افزایش سطح خارج سلولی دوپامین و نوراپی‌نفرین در مغز باعث سرکوب گرسنگی می‌شود.^{۶۲} از طرف دیگر، بوپروپیون

با تحریک نورون‌های پروپوپیومیلانوکورتین هیپوتالاموس (POMC)ⁱ اشتها را کاهش و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد.^{۶۳} بررسی اثربخشی بوپروپیون در افراد چاق طی ۴۸ هفته نشان داد، کاهش وزن وابسته به دوز دارو است و حداقل کاهش وزن ۷/۵ درصد بوده است.^{۶۴} اگرچه که بوپروپیون برای کاهش وزن مورد تایید نمی‌باشد، ولی در حال حاضر در ترکیب با نالتروکسون (آنتاگونیست گیرنده‌ی اپیوئید) و زونیزامید (یک فعال‌کننده گیرنده‌ی گابا) برای درمان چاقی تحت بررسی می‌باشد.^{۶۵}

شایع‌ترین عوارض بوپروپیون شامل: خشکی دهان، یبوست، سردرد، بی‌خوابی، مشکلات تنفسی فوقانی، و تهوع، بی‌قراری و تحریک‌پذیری می‌باشد.^{۶۶} در برخی موارد نیز علایم روان‌پریشی گزارش شده است، این عارضه ناشی از اثر این دارو بر انتقال‌دهنده‌های عصبی دوپامینرژیک می‌باشد. برخی مطالعات نشان دادند، آسیب‌های شدید ترکیب نالتروکسونⁱⁱ و بوپروپیون بیش از مزایا آن بوده است؛ اخیراً، در یک بررسی کارآزمایی تصادفی بزرگ مشاهده کردند، عامل خطر برای اختلالات روانی به طور قابل توجهی افزایش یافته است هر چند که، نتایج فاکتورهای قلب و عروق هم‌چنان نامشخص بوده است.^{۶۷، ۶۸} علی‌رغم اینکه بوپروپیون تاییدیه FDA دارد و در بعضی کشورها استفاده می‌شود هنوز اختلاف نظر در مورد مصرف آن وجود دارد.

۳-۲ فلوکستین

فلوکستین، داروی ضدافسردگی، یک مهارکننده‌ی اختصاصی برای بازجذب سروتونین (SSRI)ⁱⁱⁱ است که منجر به افزایش سروتونین در سیستم عصبی مرکزی می‌شود؛ این افزایش باعث تحریک بیشتر سلول‌های عصبی و کاهش اشتها می‌شود. در بیماری‌های افسردگی و پرخوری عصبی سطح سروتونین مغز کاهش می‌یابد، با مصرف فلوکستین علائم این بیماری‌ها برطرف می‌شود. اگرچه، نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی در مورد اثربخشی فلوکستین بر کاهش وزن متناقض بوده است.^{۶۹، ۷۰} فلوکستین ممکن است به کاهش وزن افراد چاق و یا دارای اضافه وزن کمک کند، لیکن شواهد حمایت از این فرضیه محدود می‌باشد.^{۷۱} برای اطمینان از اثربخشی و بی‌خطر بودن فلوکستین در بزرگسالان دارای اضافه وزن یا چاق، به شواهد با اطمینان و دقت بالا نیاز

است که اثرات طولانی‌مدت مصرف فلوکستین بر کاهش وزن و تعیین شدت عوارض جانبی آن مورد بررسی قرار گرفته باشد.^{۷۲} در مصرف‌کنندگان فلوکستین، علاوه بر بروز عوارض جانبی شایع (مانند اضطراب، اسهال، خشکی دهان، خستگی، سردرد، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، تعریق، لرزش)، عوارض جانبی جدی مانند خونریزی، گرانولوسیتوپنی، تشنج، هیپوناترمی، آسیب کبدی، سندرم سروتونین، اثرات اکستراپیرامیدال مشاهده شده است.^{۷۳، ۷۴} مصرف SSRI ها در درمان چاقی مورد تایید FDA نمی‌باشد.^{۷۵} اگرچه، مطالعات زیادی وجود این داروی ضد افسردگی را در محصولات گیاهی لاغری غیراستاندارد نشان دادند.^{۶۲، ۶۹، ۷۶}

۳. داروی کاهنده‌ی جذب چربی از دستگاه گوارش:

اورلیستات

اورلیستات دارویی از گروه مهارکننده‌ی لیپاز دستگاه گوارش می‌باشد. این دارو برخلاف سایر داروهای چاقی ضد اشتها، به طور مستقیم روی اشتها تاثیر نمی‌گذارد بلکه با مهار آنزیم لیپاز پانکراس و روده باعث کاهش جذب چربی (۳۰ درصد) می‌شود. اورلیستات در سال ۱۹۹۹ تایید شد و در حال حاضر تنها دارویی است که برای درمان طولانی‌مدت چاقی (۱۲۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) تقریباً در ۱۰۰ کشور مورد استفاده می‌باشد.^۲ در چندین مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی اثر طولانی مدت اورلیستات (طی ۲-۴ سال) در مقایسه با دارونما بررسی شد؛ نتایج حاکی از آن بود که علاوه بر کاهش وزن و سایز دورکمر، در بهبود سطح فشارخون، گلوکز خون و فاکتورهای لیپیدی نیز موثر بوده است. هم‌چنین، اورلیستات می‌تواند باعث بهبود عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد چاق شود.^{۷۷، ۷۸}

شایع‌ترین عوارض جانبی اورلیستات مربوط به دستگاه گوارش می‌باشد (مانند اسهال، بی‌اختیاری مدفوع، دفع لکه‌های روغنی، نفخ شکم) که ممکن است برای مصرف‌کنندگان ناخوشایند باشد. هم‌چنین، به دلیل کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی و بتا کاروتن، مصرف هم‌زمان مولتی ویتامین با اورلیستات توصیه شده است.^۲ بین سال‌های ۱۹۹۹ و ۲۰۰۸، گزارش ۳۲ مورد آسیب شدید کبدی در مصرف‌کنندگان این دارو به FDA ارسال شد، پس از آن، FDA در ژوئن ۲۰۱۰ یک اصلاحیه تصویب کرد. اگرچه، آسیب شدید کبدی به ندرت از اورلیستات گزارش شده است.^{۷۹}

i-Pro-opiomelanocortin

ii-Naltrexone

iii-Selective serotonin reuptake inhibitors

این داروی سرطان‌زا، جزء یکی از ترکیبات اصلی محصولات لاغری غیر استاندارد می‌باشد.^{۹۱،۹۰،۲۰،۳۷،۶۹}

۲-۴ بومتانید

بومتانید، داروی مُدَر بسیار قوی است که برای درمان تورم در سندرم نفروتیک با تجویز پزشک استفاده می‌شود. بومتانید از طریق تداخل با cAMP کلیوی و مهار پمپ سدیم پتاسیم ATPase عمل می‌کند. به نظر می‌رسد بومتانید جذب مجدد کلرید و احتمالاً سدیم را مهار کرده (در قوس بالا رونده هنله) و انتقال الکترولیت را در لوله پروگزیمال تغییر می‌دهد. مجموعه این موارد باعث دفع سدیم، کلرید، آب و در نهایت ادرار می‌شود. اگر در دوزهای بالا مصرف شود، می‌تواند باعث کاهش شدید آب و الکترولیت و عوارض جدی مانند سردرد، سرگیجه، افزایش ضربان قلب، آریتمی، غش و تشنگی شود.^{۸۱} این دارو مورد تایید FDA برای درمان بیماری‌هایی غیر از چاقی می‌باشد.

بومتانید مانند ملین‌ها داروی موثر و مناسبی برای کاهش وزن نمی‌باشد زیرا، هنگام مصرف این دارو کاهش وزن به دلیل از دست دادن مایعات بدن است نه چربی بدن. تا کنون، این دارو در هیچ مطالعه‌ای برای درمان چاقی استفاده و گزارش نشده است؛ اگرچه، به صورت غیرمجاز در ترکیبات محصولات لاغری به کرات بررسی شده است.^{۱۰،۳۷،۳۹،۶۹} سایر داروهای دیورتیک مانند فروزماید،^۷ هیدروکلراز،^۶ اسپرونولاکتون^{vii}، تریامترن^{viii}، هیدروفلومتیازید^{ix} نیز در ترکیب محصولات غیر استاندارد گزارش شده است.^{۹۱،۳۷،۳۹،۶۹}

۵. آنتاگونیست گیرنده‌های کانابینوئید:

ریمونابانت

ریمونابانت یک مسدودکننده‌ی گیرنده‌ی اندوکانبینوئید (زیرگروه ۱) است و با مهار فعالیت گیرنده‌های CB1^x توسط کانابانوئیدهای درون‌زا (آناندامید و ۲-آراشیدونوئیل-گلیسرول) اشتها را سرکوب می‌کند. سیستم اندوکانبینوئید (کانابینوئید درون‌زا) نقش مهمی در کنترل اشتها و همچنین متابولیسم گلوکز ایفاء می‌کند.^{۸۲} ریمونابانت اولین دارو از گروه جدید دارویی، به طور گسترده‌ای در درمان چاقی مورد بررسی قرار گرفته است؛ چندین مطالعه‌ی کارآزمایی

با وجود این که، این دارو برای کاهش وزن مورد تایید است لیکن استفاده از آن در ترکیبات محصولات گیاهی لاغری غیرمجاز می‌باشد؛ اولاً، ماهیت این دارو صنعتی است و اساساً جزء ترکیبات گیاهی محسوب نمی‌شود. ثانیاً، وجود این دارو روی برچسب محصول ذکر نشده است. وجود این دارو در محصولات گیاهی لاغری در چندین مطالعه گزارش شده است.^{۹۱،۳۹،۶۹}

۴. داروهای مُلین و دیورتیک

بسیاری از افراد برای درمان چاقی و کاهش وزن از محصولات به ظاهر طبیعی ولی غیرمجازی استفاده می‌کنند که معمولاً در ترکیبات شان داروهای مُلین و مُدَر (دیورتیک)ⁱ وجود دارد.^{۷۳} بعضی از داروها مانند داروی مُلین فنل‌فتالئین به دلیل عوارض جانبی شدید از رده‌ی دارویی حذف شدند.^{۷۴} سایر داروهای دیورتیک (آلتیازیدⁱⁱ، بومتانید، متولازونⁱⁱⁱ)^{۹۱،۳۷،۳۹} و داروهای ملین (مانند بیزاکودیل، سینوزید)،^{۶۹،۷۵} برای درمان بیماری‌هایی غیر از چاقی مورد تایید می‌باشند اگرچه، در ترکیب محصولات لاغری به ظاهر طبیعی به کرات گزارش شدند. مصرف طولانی مدت محصولات حاوی ترکیبات مُسهل یا مُدَر باعث بروز عوارض بسیار جدی می‌شود.^{۷۳} یکی از داروهای غیرمجاز در اکثر ترکیبات محصولات غیر استاندارد فنل‌فتالئین می‌باشد.

۱-۴ فنل‌فتالئین

فنل‌فتالئین یکی از ترکیبات اصلی در داروهای ملین بدون نسخه در قرن ۲۰ م بود. فنل‌فتالئین، با مهار پمپ سدیم پتاسیم ATPase^{iv} موجب کاهش جذب آب و الکترولیت‌ها از لومن روده می‌شود که نهایتاً منجر به اسهال می‌گردد.^{۷۶} در سال ۱۹۷۵ فنل‌فتالئین در گروه ایمن و موثر طبقه‌بندی شده بود؛ لیکن، در سال ۱۹۹۷ به دلیل عوارض جانبی بسیار شدید فنل‌فتالئین از گروه ایمن و موثر حذف شد.^{۷۷} در مطالعات حیوانی افزایش شیوع تومور تخمدان، غده فوق کلیه، کلیه در حیوانات تحت درمان با فنل‌فتالئین را گزارش کردند؛ پس از آن، بیشتر ملین‌های حاوی فنل‌فتالئین از رده‌ی درمان در آمریکا حذف شدند.^{۷۴،۷۸} همچنین مطالعات نشان دادند که فنل‌فتالئین سرطان‌زا است،^{۷۸} می‌تواند باعث آسیب اکسیداتیو شود^{۷۹} و یا به گیرنده‌های استروژن متصل گردد.^{۸۰} متأسفانه

v- Furosemide

vi- Hydrochloride

vii- Spironolactone

viii- Triamterene

ix- Hydroflumethiazide

x - Endocannabinoid Receptor (subtype 1)

i- Diuretic

ii- Altizide

iii- Metolazone

iv -(Na⁺ + K⁺) adenosine triphosphatase

خون، آریتمی، لرزش، بی‌خوابی، خشکی دهان، سردرد، تهوع، تعریق، اسهال، گرفتگی عضلات پا، عدم تحمل گرما و بی‌نظمی قاعدگی.^{۸۶} به دلیل اثر این داروها بر عملکرد متابولیسم و کاهش وزن، متأسفانه این دارو به صورت غیرمجاز در ترکیبات محصولات گیاهی لاغری غیر استاندارد استفاده می‌شود.^{۱۱،۱۴،۲۱،۶۹}

۷. داروهای دیگر

در مطالعات بررسی شده داروهایی غیرمجاز دیگری در محصولات گیاهی لاغری غیر استاندارد گزارش شده است مانند ضداضطراب‌ها عمدتاً بنزودیازپین‌ها (مثل دیازپامⁱⁱⁱ، کلرودیازپوکساید^{iv})،^{۹،۳۹} داروهای ضد تشنج (توپیرامات)،^{۳۹} مواد محرک روانی (فن‌بوترازات^v، پی‌سی-پی^{۱۱،۱۲})، داروهای ضد دیابت (گلی‌کلازید^{vi}، گلی‌بنگلامید^{vii})،^{۲۱} سیلدنافیل^{viii}،^{۵۶،۶۹} داروهای مُقلد سمپاتیک دیگری (مازیندول^{ix}،^{۹،۲۰} فن‌دی‌مترازین^x)،^{۲۰،۵۶} داروهای آگونیست سروتونین (لورکاسرین^x)،^{۲۰،۶۹} داروهای ضد افسردگی دیگری با اثرات نورآدرژیکی (سرترالین^{xi})،^{۹،۲۰،۳۹} پروتریپتیلین^{۵۶} و داروهای ضد چاقی منسوخ شده مانند دی-نیتروفنول^{xii}.^{۲۱،۳۷}

نتیجه‌گیری

استفاده از محصولات گیاهی لاغری (حاوی ترکیبات صنعتی غیرمجاز) در چند سال گذشته به طور قابل توجهی افزایش یافته است. از آنجا که هیچ‌گونه نظارت و کنترلی بر چگونگی تولید و فروش این محصولات به ظاهر طبیعی وجود ندارد، وجود مواد دارویی غیرمجاز در ترکیب این محصولات می‌تواند تهدیدی جدی برای سلامت مصرف‌کنندگان باشد.

سیبوترامین، آنالوگ‌های سیبوترامین و فنول‌فتالئین داروهای شایعی هستند که غالباً در ترکیبات محصولات گیاهی لاغری غیر استاندارد استفاده می‌شوند؛ البته، سیبوترامین در سال ۲۰۱۰ و فنول‌فتالئین در سال ۱۹۹۹ از رده‌ی درمان حذف شدند.^{۶۰،۷۷} در محصولات غیر استاندارد که بیش از یک بار بررسی شده، ترکیبات جدیدی از داروهای

بالینی تصادفی در مدت زمان ۱-۲ سال، کاهش وزن و سایز دور کمر مصرف‌کنندگان را نشان دادند. هم‌چنین، ریمونابانت باعث بهبود عوامل خطر کاردیومتابولیک مانند تری‌گلیسیرید، فشار خون، مقاومت به انسولین، سطح پروتئین واکنش‌پذیر C و سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا کلسترول در بیماران مبتلا به چاقی غیر دیابتی و دیابتی نوع ۲ شد.^{۸۲-۸۴} لیکن گزارش‌های بعدی نشان داد، مصرف ریمونابانت با بروز عوارض جانبی روانی مانند اضطراب، افسردگی و تمایل به خودکشی همراه است. سایر عوارض جانبی شایع شامل بی‌خوابی، حالت تهوع، استفراغ، اسهال و خستگی می‌باشد. علی‌رغم نتایج بالینی رضایت‌بخش، مجوز مصرف ریمونابانت به دلیل عوارض جانبی‌اش لغو شد. ریمونابانت در بازار ۱۸ کشور عضو اتحادیه اروپا عرضه شد لیکن، EMA آن را در نوامبر ۲۰۰۸ از رده‌ی درمان حذف کرد.^{۸۵} در این مطالعات، ریمونابانت در ترکیبات محصولات غیرمجاز مشاهده شده است.^{۳۷،۳۹،۶۹}

۶. داروهای تیروئید: لووتیروکسین (T₄)، لیوتیرونین (T₃)

لووتیروکسین، هورمون مصنوعی تیروئیدی، از نظر شیمیایی مشابه تیروکسین (T₄) می‌باشد؛ داروی لیوتیرونین نیز مشابه هورمون تری‌یودوتیرونین (T₃) است هورمون‌های درون‌زایی که توسط غده‌ی تیروئید ترشح می‌شوند و برای درمان کمبود هورمون تیروئید و برای جلوگیری از عود سرطان تیروئید نیز استفاده می‌شوند.^{۸۶} هورمون‌های تیروئید T₃ و T₄ با افزایش سطح اکسیژن سلول‌ها باعث افزایش متابولیسم پایه (از طریق اتصال به پروتئین‌های گیرنده تیروئید در هسته سلول و کنترل رونویسی DNA و سنتز پروتئین)، متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌شوند. هم‌چنین، با افزایش عملکرد هورمونی میتوکندری در تنظیم رشد سلولی، گلوکونئوژنز و رشد و نمو بافت‌ها (مانند عضله اسکلتی) نقش دارند.^{۸۶} هورمون‌های تیروئید باعث تسهیل عملکرد هورمون‌هایی مانند اپی‌نفرین، گلوکاگونⁱ و هورمون رشدⁱⁱ می‌شوند که در کاهش وزن، افزایش عملکرد بدنی و تسریع بهبود بعد از تمرینات ورزشی نقش دارند.^{۸۶،۸۷} عوارض جانبی گزارش شده، غالباً به علت ایجاد پرکاری تیروئید ناشی از دوز بالای مصرف دارو می‌باشد مانند: کاهش وزن، تپش قلب، تکی‌کاردی، افزایش نبض و فشار

- i- Glucagon
- ii- Growth hormone

- iii- Diazepam
- iv- Chlordiazepoxide
- v- Fenbutrazate
- vi- Gliclazide
- vii- Glibenclamide
- viii- Sildenafil
- ix- Mazindol
- x- Lorcaserin
- xi- Sertraline
- xii- Dinitrophenol

لورکاسرین، نالترکسون/ بوپروپیون، لیراگلوتید^۱ برای درمان چاقی توسط FDA مورد تایید قرار گرفته‌اند. در حالی‌که، فقط سه داروی اورلیستات، بوپروپیون/نالترکسون و لیراگلوتید توسط EMA تایید شده است.^۸ با دستور پزشک، داروهای مورد تایید همراه با یک رژیم غذایی کم کالری و افزایش فعالیت بدنی برای بزرگسالان چاق با توده‌ی بدنی بزرگتر مساوی ۳۰ یا افراد با توده‌ی بدنی بالای ۲۷ و دارای حداقل یکی از بیماری‌های مرتبط با چاقی (مانند دیابت، دیس لیپیدی، پرفشاری خون) توصیه شده است. باید در نظر داشت که اوج اثر داروها معمولاً ظرف ۶ ماه ظاهر می‌شود و پس از آن به تدریج کاهش می‌یابد. در موارد چاقی‌های شدید (BMI بالاتر از ۴۰ کیلوگرم بر مترمربع) یا پرعارضه می‌توان از جراحی‌های متابولیک استفاده کرد. بجز موارد گفته شده استفاده از سایر مداخلات از جمله داروهای غیرمجاز می‌تواند اثرات جبران‌ناپذیری بر سلامت مصرف‌کنندگان وارد نماید.

در انجام این مطالعه از هیچ‌گونه حمایت مالی استفاده نگردیده است.

اعلام تعارض منافع (conflict of interest)

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه‌ی حاضر وجود ندارد.

i- Liraglutide

References

1. Organisation WH. Obesity and overweight. Fact sheet No.311 Updated April 2020; 2020. Available from: URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
2. Dietz WH, Baur LA, Hall K, Puhl RM, Taveras EM, Uauy R, et al. Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. *Lancet* 2015; 385: 2521-33.
3. Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 459-71.
4. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med* 2016; 14: 10.
5. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med* 2016; 14: 191.
6. Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *JAMA* 2003; 290: 1505-09.
7. Nounou MI, Ko Y, Helal NA, Boltz JF. Adulteration and Counterfeiting of Online Nutraceutical Formulations in the United States: Time for Intervention? *J Diet Suppl* 2018; 15: 789-804.
8. Al-Safi SA, Ayoub NM, Ayoub AM, Al-Momany E, Al-Doghim I, Alkofahi AS, et al. Public awareness of the abuse of herbs and drugs to decrease body weight: a novel national survey in Jordan. *J Public Health (Oxf)* 2008; 16: 205-13.
9. De Carvalho LM, Martini M, Moreira APL, De Lima APS, Correia D, Falcao T, et al. Presence of synthetic pharmaceuticals as adulterants in slimming phytotherapeutic formulations and their analytical determination. *Forensic Sci Int* 2011; 204: 6-12.
10. Khazan M, Hedayati M, Kobarfard F, Askari S, Azizi F. Identification and determination of synthetic pharmaceuticals as adulterants in eight common herbal weight loss supplements. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e15344.
11. Khazan M, Hedayati M, Askari S, Azizi F. Adulteration of products sold as Chinese Herbal medicines for weight loss with thyroid hormones and PCP. *J Herb Med* 2013; 3: 39-43.
12. Khazan M, Hedayat M, Askari S, Aziz F. Content Analysis of Chinese herbal pills for weight loss. *Research Med* 2012; 35: 209-14. [Farsi]
13. Aldewachi H, Mustafa YF, Najm R, Ammar F. Adulteration of slimming products and its detection methods. *Systematic Reviews in Pharmacy* 2020; 11: 289-96.
14. Khazan M, Hedayati M, Kobarfard F, Askari S, Azizi F. Rapid Screening for Synthetic Adulterant Drugs in Her-

غیرمجاز نیز گزارش شده است و از آنجا که مقدار ماده‌ی موثره‌ی دارویی این محصولات نامشخص و غیرایمن است پس، محصولات غیر استاندارد همچنان مسئله‌ساز می‌باشند. پتانسیل بروز عوارض جانبی جدی در مصرف‌کنندگان این محصولات افزایش می‌یابد که به دلیل سوء مصرف اتفاقی، استفاده بیش از حد، یا تداخل با سایر داروها می‌باشد. بنابراین با افزایش مصرف این محصولات، کنترل بیشتر و موثرتری برای تشخیص موارد غیر استاندارد توسط مقامات ذیصلاح ضروری می‌باشد و باید اقدامات اجرایی برای محافظت از سلامت جامعه و اطمینان از کیفیت مکمل‌های گیاهی و غذایی انجام شود.

در هر صورت با توجه به شیوع بالای چاقی و تلاش افراد چاق برای کاهش وزن نکات زیر بایستی مدنظر قرار گیرد. کاهش وزن روندی طولانی‌مدت است که بایستی به صورت آهسته و پیوسته با هدف‌گذاری صحیح و دست‌یافتنی طی شود. در این مسیر ارکان شناخته شده عبارتند از رژیم غذایی، افزایش فعالیت بدنی و تغییر عادات با استفاده از مشاوره‌های روان‌شناختی یا به عبارت دیگر تغییر شیوه زندگی می‌باشند که بایستی تحت نظر افراد متخصص به کار گرفته شوند. از داروها به عنوان ابزار کمکی و به همراه موارد فوق می‌توان استفاده کرد. بر اساس مطالعه‌ی سال ۲۰۲۰، پنج داروی اورلیستات، فنترمین/توپیرامات،

- bal Slimming Products. *Pathobiol Res* 2014; 17: 29-38. [Farsi]
15. Nazeri A, Massumi A, Wilson JM, Frank CM, Bensler M, Cheng J, et al. Arrhythmogenicity of weight-loss supplements marketed on the Internet. *Heart Rhythm* 2009; 6: 658-62.
16. Zheng EX, Navarro VJ. Liver injury from herbal, dietary, and weight loss supplements: a review. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 93-8.
17. Mazzanti G, Vitalone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: spontaneous reports from the Italian Phytovigilance System. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 1599-615.
18. Calapai G. European legislation on herbal medicines. *Drug Saf* 2008; 31: 428-31.
19. World Health Organization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. 2004. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43034>
20. Kim HJ, Lee JH, Park HJ, Cho S-H, Cho S, Kim WS. Monitoring of 29 weight loss compounds in foods and dietary supplements by LC-MS/MS. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2014; 31: 777-83.
21. Yun J, Choi J, Jo C, Kwon K. Detection of synthetic anti-obesity drugs, designer analogues and weight-loss ingredients as adulterants in slimming Foods from 2015 to 2017. *J Chromatogr Sep Tech* 2018; 9: 2. Available from: URL: <https://doi.org/10.18502/jpc.v7i3.2355>
22. Hoggan AM, Shelby MK, Crouch DJ, Borges CR, Slawson MH. Detection of bumetanide in an over-the-counter dietary supplement. *J Anal Toxicol* 2007; 31: 601-4.
23. Philips CA, Augustine P. Chemical Analysis of Weight Loss Herbal Supplement Safe Lean™ Associated With Acute Liver Injury - A Concern for Spurious Drug, Misbranding and Adulteration. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8: 471-73.
24. Cordeiro Q, Vallada H. Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 283-4.
25. Taflinski T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 2057-8.
26. Ahmed N, Nounou MI, Abouelfetouh A, El-Kamel A. Over-the-Counter Herbal Weight Loss Supplements in Egypt: Label Claim, Microbiological and Pharmaceutical Quality, and Safety Assessments. *Med Princ Pract* 2019; 28: 167-77.
27. Eaddy JL, Chapter 76 - Prescription and Over-the-Counter Medications, in *Principles of Addiction*, P.M. Miller, Editor. 2013, Academic Press: San Diego. p. 755-66. Available from: URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398336-7.00076-0>.
28. Mariotti KC, Rossato LG, Fröhlich PE, Limberger RP. Amphetamine-type medicines: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicological aspects. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8: 350-57.
29. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally acting agents for obesity: past, present, and future. *Drugs* 2018; 78: 1113-32.
30. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 681-98.
31. Lucchetta RC, Riveros BS, Pontarolo R, Radominski RB, Otuki MF, Fernandez-Llimos F, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of amfepramone and mazindol as a monotherapy for the treatment of obese or overweight patients *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 317-24.
32. Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 340-49.
33. Douglas A, Douglas J, Robertson C, Munro J. Plasma phentermine levels, weight loss and side-effects. *Int J Obes* 1983; 7: 591-95.
34. Singh J, Kumar R. Phentermine-topiramate: First combination drug for obesity. *Int J Appl Basic Med Res* 2015; 5: 157-8.
35. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-8.
36. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiens ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* 2012; 20: 330-42.
37. Rebiere H, Guinot P, Civade C, Bonnet P-A, Nicolas A. Detection of hazardous weight-loss substances in adulterated slimming formulations using ultra-high-pressure liquid chromatography with diode-array detection. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2012; 29: 161-71.
38. Strano-Rossi S, Odoardi S, Castrignanò E, Serpelloni G, Chiarotti M. Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) determination of stimulants, anorectic drugs and phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5I) in food supplements. *J Pharm Biomed Anal* 2015; 106: 144-52.
39. Vaclavik L, Krynitsky AJ, Rader JJ. Targeted analysis of multiple pharmaceuticals, plant toxins and other secondary metabolites in herbal dietary supplements by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole-orbital ion trap mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2014; 810: 45-60.
40. Cercato C, Roizenblatt V, Leança C, Segal A, Lopes Filho A, Mancini M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes* 2009; 33: 857-65.
41. Gorodetsky R, Phenylpropanolamine, in *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, P. Wexler, Editor. 2014, Academic Press: Oxford. p. 893-94. Available from: URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00-770-3>.
42. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-32.
43. Samuel N, D'Olhaberriague L, Levine SR, Brass LM, Chapter 38 - Illicit Drugs and Stroke, in *Office Practice of Neurology (Second Edition)*, M.A. Samuels and S.K. Feske, Editors. 2003, Churchill Livingstone: Philadelphia. p. 359-62. Available from: URL: <https://doi.org/10.1016/B0-44-306557-8/50040-X>.
44. Pinder R, Brogden R, Sawyer PR, Speight T, Avery G. Fenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. *Drugs* 1975; 10: 241-323.
45. Li Z, Hong K, Yip I, Huerta S, Bowerman S, Walker J, et al. Body weight loss with phentermine alone versus phentermine and fenfluramine with very-low-calorie diet in an outpatient obesity management program: a retrospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64: 447-60.

46. Hackney AC, Chapter 8 - Pharmacologic and Nutritional Substances to Enhance Performance or Produce Weight Loss, in Exercise, Sport, and Bioanalytical Chemistry, A.C. Hackney, Editor. 2016, Elsevier. p. 83-96. Available from: URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809206-4.00017-2>.
47. Limberger RP, Jacques ALB, Schmitt GC, Arbo MD, Pharmacological Effects of Ephedrine, in Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes, K.G. Ramawat and J.-M. Mérillon, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1217-37. Available from: URL: [10.1007/978-3-642-22144-6_41](https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_41).
48. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2007; 292: R77-R85. Available from: URL: [10.1152/ajpregu.00832.2005](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00832.2005).
49. Bukowiecki L, Jahjah L, Follea N. Ephedrine, a potential slimming drug, directly stimulates thermogenesis in brown adipocytes via beta-adrenoreceptors. Int J Obes 1982; 6: 343-50.
50. Greenway FL. The safety and efficacy of pharmaceutical and herbal caffeine and ephedrine use as a weight loss agent. Obes Rev 2001; 2: 199-211.
51. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med 2000; 343: 1833-8.
52. 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 2003; 289: 1537-45.
53. McClaran SR, Wetter TJ. Low doses of caffeine reduce heart rate during submaximal cycle ergometry. J Int Soc Sports Nutr 2007; 4: 11.
54. Spriet LL. Caffeine and performance. Int J Sport Nutr Exerc Metab 1995; 5: S84-S99.
55. de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, Boer JM, Grobbee DE, Verschuren WM, et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 1665-71.
56. Fakhri S, Mohammadi B, Jalili R, Hajialyani M, Bahrami G. Screening and confirmation of different synthetic adulterants in slimming products. Asian J Pharm Clin Res 2018; 11: 260-64.
57. Stock M. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21: S25-9.
58. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. Obes Rev 2000; 1: 127-39.
59. Caterson I, Finer N, Coutinho W, Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 523-30.
60. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010; 363: 905-17.
61. Shi Y, Sun C, Gao B, Sun A. Development of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of eight adulterants in slimming functional foods. J Chromatogr A 2011; 1218: 7655-62.
62. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR, 2nd, Logue EJ, Drezner MK, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. Obes Res 2001; 9: 544-51.
63. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. Nat Neurosci 2005; 8: 571-8.
64. 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; 10: 633-41.
65. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 990-1004.
66. LJ C. Review: Most obesity treatment methods are ineffective over the long term. ACP J Club 1999; 131: 20.
67. Epling JW. Is fluoxetine an effective therapy for weight loss in obese patients? Am Fam Physician 2003; 68: 2437-8.
68. Serralde-Zúñiga AE, Garay AGG, Rodríguez-Carmona Y, Melendez G. Fluoxetine for adults who are overweight or obese. Cochrane Database Syst Rev 2019.
69. Tucker J, Fischer T, Upjohn L, Mazzer D, Kumar M. Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with US Food and Drug Administration warnings. JAMA Network Open 2018; 1: e183337-e37.
70. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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; 27: 155-61.
71. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G, Study EOO. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res 2000; 8: 49-61.
72. Food and Drug Administration. Drug safety communication: completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury. Available from: URL: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213040.htm on 23 May 2012.
73. Al-Safi S, Ayoub NM, Ayoub AM, Almomany EM, Al-Doghaim I, Albalas MbA, et al. Public awareness of the abuse of herbs and drugs to decrease body weight: a novel national survey in Jordan. J Public Health (Oxf) 2007; 16: 205-13.
74. Saeidnia S, Manayi A, Phenolphthalein, in Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), P. Wexler, Editor. 2014, Academic Press: Oxford. p. 877-80.
75. Kim JY, Park HJ, Kim JW, Lee JH, Heo S, Yoon C-Y, et al. Development and validation of UPLC and LC-MS/MS methods for the simultaneous determination of anti-obesity drugs in foods and dietary supplements. Arch Pharm Res 2016; 39: 103-14.
76. Chignell CF. The effect of phenolphthalein and other purgative drugs on rat intestinal (Na⁺ + K⁺) adenosine triphosphatase. Biochem Pharmacol 1968; 17: 1207-12.
77. US Food and Drug Administration. Advisory Review Panel on OTC Laxative, Antidiarrheal, Emetic, and Antiemetic Drug Products. Federal Register. March 21, 1975; 40: 902-10. Available from: URL: <https://www.fda.gov/media/72493/download>.

78. Dunnick JK, Hailey JR. Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems. *Cancer Res* 1996; 56: 4922-6.
79. Sipe HJ, Corbett JT, Mason RP. In vitro free radical metabolism of phenolphthalein by peroxidases. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 468-80.
80. Ravdin PM, van Beurden M, Jordan VC. Estrogenic effects of phenolphthalein on human breast cancer cells in vitro. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9: 151-54.
81. Medically reviewed by University of Illinois — Written by University of Illinois — Updated on February 6, 2018. Available from: URL: <https://www.healthline.com/health/bumetanide-oral-tablet>.
82. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006162.
83. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, Group R-DS. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660-72.
84. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1706-13.
85. Samat A, Tomlinson B, Taheri S, Thomas GN. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2008; 3: 187-93.
86. Luck M. Hormones: a very short introduction. Vol. 394. 2014: Oxford University Press, USA.
87. Hackney AC, Kallman A, Hosick KP, Rubin DA, Battaglini CL. Thyroid hormonal responses to intensive interval versus steady-state endurance exercise sessions. *Hormones* 2012; 11: 54-60.
88. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Therapy* 2020; 11: 1199-216.

Review Article

Illegal Drugs in the Composition of Non-standard Herbal Products: A Review Article

Khazan M, Hedayati M

Cellular and Molecular Endocrine Research Center (CMERC), Research Institute for Endocrine Sciences of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran,

e-mail: hedayati47@gmail.com

Received: 07/02/2021 Accepted: 03/08/2021

Abstract

Obesity, a chronic disease, is associated with comorbidities such as diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and stroke. In this context, the consumption of natural weight-loss ingredients as alternative obesity treatments has been increasing because of the common idea indicating that they as natural products pose no risks to human health. (Simultaneously with the widespread prevalence of obesity; the use of herbal slimming products as an alternative treatment for obesity has increased. Because, the general belief is that plant products are safe for human health.) The analyses (analysis) of phytotherapeutic formulations showed increasing numbers of counterfeit drugs, as adulterants, withdrawn from the market due to significant side-effects and a high potential for addiction threatening public health. Because the drugs used in the products are not listed on the labels, consumers do not become aware of the risks. (Because the active ingredients in these products are not listed on the label, consumers remain unaware of their risks and side effects.) These products can cause serious health side-effects due to accidental abuse, overuse, or interaction with other drugs. The illegally added adulterants are commonly including stimulants (ephedrine, caffeine), anorexic (amphetamine and its analogs), antidepressants (sibutramine, fluoxetine), anxiolytics (benzodiazepines), diuretics (bumetanide), laxatives (phenolphthalein), rimonabant, orlistat, and thyroid hormones. This review study aimed to describe various categories of synthetic drugs frequently added illegally into natural weight loss products as adulterants,

Keywords: Drug Adulterated, Illegal anti-obesity medicine, Herbal weight-loss products, Slimming, Anti-obesity drugs, Weight loss