

# TỔNG QUAN VỀ THUỐC ĐIỀU TRỊ BÉO PHÌ

Võ Đức Quang\*

## TÓM TẮT

**Title:** Overview of anti - obesity medication

**Từ khóa:** thừa cân, béo phì, giảm cân, thuốc giảm cân, thuốc điều trị béo phì

**Keywords:** overweight, obesity, weight loss, weight loss medication, anti - obesity medication

### Lịch sử bài báo

Ngày nhận bài: 18/07/2024

Ngày nhận kết quả bình duyệt: 22/9/2024

Ngày chấp nhận đăng bài: 15/11/2024

**Tác giả:** \*Trương Cao đẳng  
Vĩnh Long

**Email liên hệ:**  
vdq.tckh@gmail.com

Thừa cân và béo phì là vấn đề lớn trên toàn cầu. Thừa cân và béo phì gây ra làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường type 2 và bệnh tim mạch, cũng như nhiều bệnh mãn tính khác. Việc giảm cân ở người thừa cân béo phì đem lại lợi ích cho sức khỏe. Thay đổi lối sống lành mạnh được khuyến nghị là nền tảng của việc quản lý bệnh béo phì. Thuốc được sử dụng trong trường hợp thay đổi lối sống không hiệu quả ở bệnh nhân béo phì hoặc BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> có kèm bệnh mãn tính. Hiện tại, có một số thuốc được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt để giảm cân là orlistat, liraglutid, semaglutid, tirzepatid, diethylpropion, phentermine, phentermine/topiramate và bupropion/naltrexon và 1 thiết bị là Gelesis100. Bài tổng quan này nhằm đề cập đến các thuốc và thiết bị được sử dụng để giảm cân, ưu nhược điểm của thuốc trong lâm sàng.

## ABSTRACT

Overweight and obesity are a major problem globally. Being overweight and obese increases the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease, as well as many other chronic diseases. Weight loss in overweight and obese people brings health benefits. Healthy lifestyle changes are recommended as the foundation of obesity management. The drug is used in cases where lifestyle changes are ineffective in patients with obesity or BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> with chronic diseases. Currently, there are a number of drugs approved by the US Food and Drug Administration for weight loss: orlistat, liraglutide, semaglutide, tirzepatid, diethylpropion, phentermine, phentermine/topiramate and bupropion/naltrexon, and 1 device is Gelesis100. This review covers drugs and devices used for weight loss, providing a summary of their relevant characteristics, clinical advantages, and disadvantages.

## 1. Giới thiệu

Thừa cân và béo phì đang trở thành một vấn đề sức khỏe trên toàn cầu. Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa thừa cân là khi chỉ số khối cơ thể lớn hơn hoặc bằng 25, béo phì là chỉ số BMI lớn hơn hoặc bằng 30 (World Health Organization, 2024). Béo phì là tình trạng tích tụ quá nhiều chất béo làm suy giảm sức khỏe. Thừa cân và béo phì làm

bệnh tim mạch, cũng như nhiều bệnh mãn tính khác (World Health Organization, 2024). Năm 2019, thừa cân béo phì đã gây ra khoảng 5 triệu ca tử vong do các bệnh không lây nhiễm (NCD) như bệnh tim mạch, tiểu đường, ung thư, rối loạn thần kinh, bệnh hô hấp mãn tính ("Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019,"

2020). Ngược lại, một số tình trạng như đái tháo đường type 2 có thể làm trầm trọng thêm béo phì, tạo ra một vòng luẩn quẩn góp phần vào sự tiến triển của bệnh và biến chứng (American Diabetes Association Professional Practice, 2023).

Thay đổi lối sống được khuyến nghị là nền tảng của việc quản lý bệnh béo phì, bao gồm chế độ ăn giảm calo và có chế độ luyện tập thể dục đều đặn (Grunvald et al., 2022; Nwayyir et al., 2023; Wharton et al., 2020). Mức thâm hụt năng lượng từ 500–750 kcal/ngày được khuyến cáo là phù hợp để giảm cân (American Diabetes Association Professional Practice, 2023). Ngay cả khi giảm cân ở mức khiêm tốn từ 5 – 10%, các bệnh liên quan đến béo phì và các yếu tố nguy cơ liên quan đến béo phì vẫn có thể giảm (Fruh, 2017; Ryan & Yockey, 2017). Thậm chí ở mức giảm cân từ 2,5% - 5% vẫn giúp cải thiện đường huyết ở người mắc tiểu đường và người mắc tiểu đường type 2, cải thiện rối loạn lipid máu và một số lợi ích khác. Ở mức giảm cân từ 10%, 15% và 20% trở lên mang lại lợi ích lâm sàng bổ sung (American Diabetes Association Professional Practice, 2023; Ryan & Yockey, 2017). Tuy nhiên, ở những người thừa cân/béo phì, việc trở lại cân nặng thấp hơn trở nên khó khăn. Chế độ ăn kiêng và tập thể dục thúc đẩy các cơ chế phản điều hòa sinh lý làm hạn chế việc giảm cân và thúc đẩy tăng cân trở lại (Aronne et al., 2021). Ngoài ra, ở những người giảm cân từ 5 – 10% trở lên, có khoảng 25% người tăng cân nặng tái phát sau 2 năm theo dõi. Điều này dẫn đến một số trường hợp giảm cân thất bại, cần phải có sự hỗ trợ của thuốc giảm cân (Elmaleh-Sachs et al., 2023). Thuốc điều trị béo phì được sử dụng ở những bệnh nhân không đạt được mục tiêu giảm cân (ít nhất 5% tổng trọng lượng cơ thể) trong vòng 3–6 tháng sau khi

can thiệp toàn diện vào lối sống (Nwayyir et al., 2023). Thuốc được sử dụng trong trường hợp bệnh nhân béo phì ( $BMI \geq 30$   $km/m^2$ ) hoặc những người thừa cân ( $BMI \geq 27$   $km/m^2$ ) có kèm ít nhất một tình trạng liên quan đến cân nặng (đái tháo đường type 2, rối loạn lipid máu hoặc tăng huyết áp), kết hợp với chế độ ăn giảm calo và tăng cường hoạt động thể chất (American Diabetes Association Professional Practice, 2023; Elmaleh-Sachs et al., 2023; Nwayyir et al., 2023).

Nhìn chung, mức giảm cân 5% so với trọng lượng ban đầu được chấp nhận là mức “có ý nghĩa lâm sàng” (Ryan & Yockey, 2017). Nếu giảm dưới 5% cân nặng sau 12 tuần, có thể tăng liều, ngừng thuốc hoặc thay đổi thuốc do bệnh nhân đáp ứng kém (Grunvald et al., 2022; Nwayyir et al., 2023). Bài tổng quan này đề cập đến các loại thuốc/thiết bị được phê duyệt để điều trị béo phì ở những người thừa cân/béo phì.

## 2. Thuốc được FDA phê duyệt làm thuốc giảm cân

Tính đến tháng 6 năm 2024, Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt 2 loại thuốc điều trị béo phì trong ngắn hạn ( $\leq 12$  tuần) là phentermin và diethylpropion; và 6 loại thuốc để điều trị béo phì trong dài hạn ( $> 12$  tuần) là orlistat, phentermin/topiramate, bupropion/naltrexone, liraglutid, semaglutid và tizapatid.

Về mặt vị trí tác động, orlistat có tác dụng làm giảm hấp thu lipid tại ngoại biên dẫn tới thâm hụt năng lượng, trong khi các thuốc còn lại có tác dụng ức chế sự thèm ăn ở trung ương, dẫn đến việc ít tiêu thụ thực phẩm hơn và thâm hụt năng lượng.

### 2.1. Thuốc ức chế lipase

Chất béo cần được thủy phân bởi lipase trước khi được hấp thu vào cơ thể. Orlistat là một dẫn xuất bán tổng hợp của lipstatin, là một chất ức chế mạnh và chọn lọc với enzym lipase dạ dày và tuyến tụy, nhưng không có hoạt tính với lại amylase, trypsin, chymotrypsin và phospholipase. Ức chế lipase nên cản trở quá trình thủy phân chất béo, từ đó làm giảm sự hấp thu glycerid và các acid béo tự do (Heck, Yanovski, & Calis, 2000). Hoạt tính dược lý của Orlistat phụ thuộc vào liều và có thể ức chế khoảng 30% sự hấp thu chất béo trong chế độ ăn uống. Với liều điều trị là 120 mg trong 3 lần trong bữa ăn chính, orlistat làm giảm hấp thu khoảng 200 calo (Guercioli, 1997). Có thể bỏ qua liều tương ứng nếu bữa ăn rất ít chất béo (Grunvald et al., 2022).

Orlistat làm giảm khoảng 3 kg so với nhóm đối chứng ở những nghiên cứu có thời gian tối thiểu 1 năm (A. K. Singh & Singh, 2020). Orlistat cũng đã được chứng minh là có lợi ích liên quan đến đường huyết, huyết áp và lipid. Orlistat làm giảm nhẹ cholesterol toàn phần, giảm nhẹ LDL, HDL và triglycerid, trong khi không ảnh hưởng đến nồng độ lipoprotein (Sahebkar et al., 2017). Trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 có thừa cân hoặc béo phì, orlistat làm giảm HbA1c và giảm đường huyết lúc đói (Aldekhail, Logue, McLoone, & Morrison, 2015).

Tác dụng phụ của thuốc: phân mỡ (nhờn, lỏng) và rối loạn tiêu hóa có thể xảy ra. Điều này là do chất béo không được hấp thu và được thải trừ trong phân. Thuốc cũng gây thiếu vitamin tan trong dầu như vitamin A, vitamin D, vitamin E và vitamin K (Heck et al., 2000), do đó bệnh nhân sử dụng orlistat nên bổ sung vitamin tan trong

chất béo và nên uống cách orlistat 2 giờ (Grunvald et al., 2022). Thuốc hấp thu vào cơ thể hạn chế (3%) nên tương đối an toàn (Heck et al., 2000).

Orlistat có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng. Theo FDA, trong tổng số ước tính 40 triệu người sử dụng thuốc orlistat từ 4/1999 đến 8/2009, có 12 trường hợp suy gan xảy ra ở bên ngoài Hoa Kỳ và 1 trường hợp suy gan ở Hoa Kỳ. Mặc dù không thiết lập được mối quan hệ nhân quả, nhưng FDA đã bổ sung cảnh báo trên nhãn về khả năng gây tổn thương gan nghiêm trọng do orlistat (Grunvald et al., 2022).

Thuốc được ưu tiên là có thể sử dụng để giảm cân trên bệnh nhân suy tim. Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) năm 2021, orlistat hiện là thuốc duy nhất được coi là an toàn và hiệu quả để điều trị béo phì ở những người bị suy tim, mặc dù thuốc chủ vận GLP-1 (như liraglutid) và thuốc ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT-2) đã chứng minh hiệu quả trong việc giảm cân và giảm nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch (Powell-Wiley et al., 2021). Nhược điểm của thuốc là tác dụng giảm cân tương đối thấp nếu so với liraglutid hoặc phentermin/topiramate. Ngoài ra, có một tỷ lệ cao bệnh nhân không đáp ứng giảm cân với thuốc (A. K. Singh & Singh, 2020).

### 2.2. Thuốc đồng vận thụ thể GLP-1

Incretin là các hormon được ruột sản xuất khi ăn để điều hòa lượng thực phẩm ăn vào thông qua cảm giác no và điều hòa quá trình trao đổi chất sau ăn. Incretin bao gồm GLP-1 (Peptid-1 giống glucagon) và GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide) kích hoạt các thụ thể của chúng trên tế bào  $\beta$  tuyến tụy làm tăng tiết insulin để điều hòa glucose và lipid trong

máu (Samms, Coghlan, & Sloop, 2020). “Hiệu ứng incretin” là hiện tượng người uống glucose có sự gia tăng tiết insulin và kiểm soát đường huyết tốt hơn so với người được tiêm glucose theo đường tĩnh mạch (Samms et al., 2020).

Các thuốc chủ vận GLP-1 có cấu trúc gần giống với GLP-1 và có tác dụng kích thích thụ thể GLP-1 (Grunvald et al., 2022). Thuốc có tác dụng thúc đẩy quá trình tiết insulin từ tế bào  $\beta$  tuyến tụy, giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha và do đó dẫn đến giảm sản lượng glucose của gan, làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày và do đó làm giảm tốc độ glucose đi vào máu, giảm cảm giác đói và có thể góp phần giảm cân (Grunvald et al., 2022; Samms et al., 2020). Hiện tại, có 2 thuốc chủ vận GLP-1 được phê duyệt để giảm cân là liraglutid và semaglutid.

### Liraglutid

Liraglutid được sử dụng tiêm dưới da 1 lần/ngày. Liraglutid có thể làm giảm khoảng 5,3 kg so với giả dược với thời gian sử dụng từ 1 năm trở lên (A. K. Singh & Singh, 2020). Nghiên cứu SCALE được thực hiện trong vòng 3 năm cho thấy liraglutid liều 3 mg/ngày gây giảm cân nhiều hơn giả dược: -6,1% đối với liraglutide so với -1,9% đối với giả dược ( $p < 0,0001$ ). Trong số những bệnh nhân tiền tiểu đường, liraglutide có lợi trong việc ngăn ngừa sự phát triển của tiền đái tháo đường loại 2. Hạn chế của nghiên cứu là một tỷ lệ lớn người tham gia nghiên cứu của 2 nhóm đã rút ra khỏi nghiên cứu (le Roux et al., 2017). Nghiên cứu LEADER cho thấy liraglutid liều 1,8 mg/ngày làm giảm đáng kể biến cố tim mạch nặng và tử vong do tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (Marso et al., 2016). Nhìn chung,

liraglutid có lợi ích và có thể sử dụng ở bệnh nhân thừa cân/béo phì có mắc đái tháo đường (Powell-Wiley et al., 2021; A. K. Singh & Singh, 2020). Liraglutide có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh viêm tụy và bệnh túi mật (Grunvald et al., 2022).

### Semaglutid

Semaglutid là một thuốc khác thuộc nhóm chủ vận GLP-1. Về cấu trúc, phân tử semaglutide tương đồng với GLP-1 của con người trên 90% (Goldenberg & Steen, 2019). Semaglutid có thời gian bán thải khoảng 7 ngày (165 giờ đến 184 giờ), do đó chỉ cần sử dụng tiêm dưới da 1 lần/tuần (Goldenberg & Steen, 2019). Điều này khiến semaglutid tiện dụng hơn so với liraglutid sử dụng 1 lần/ngày.

Nghiên cứu SELECT với 17.604 người thừa cân, béo phì tham gia cho thấy semaglutid liều 2,4 mg/tuần làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch, đau tim và đột quỵ so với nhóm đối chứng. Sau 2 năm, nhóm sử dụng semaglutid giảm khoảng 8,51% trọng lượng cơ thể so với giả dược (Lincoff et al., 2023). Thuốc cũng làm giảm chu vi vòng eo, có tác dụng tích cực lên huyết áp, protein phản ứng C và lipid máu (Gao et al., 2022). Nhìn chung, semaglutid có hiệu quả giảm cân cao hơn so với liraglutid (O'Neil et al., 2018).

Tác dụng phụ chủ yếu là trên tiêu hóa (Gao et al., 2022). Buồn nôn, nôn và tiêu chảy không phải là hiếm khi điều trị bằng chất chủ vận thụ thể GLP-1, đặc biệt khi bắt đầu và tăng liều (Lincoff et al., 2023). Một số rối loạn có thể dẫn đến ngừng điều trị là rối loạn tiêu hóa nặng, rối loạn tại nơi sử dụng thuốc. Rối loạn liên quan đến túi mật có thể gia tăng (Lincoff et al., 2023). Tuy nhiên, các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến bệnh đường

tiêu hóa, suy thận cấp, viêm tụy, ung thư hoặc rối loạn tâm thần không xảy ra thường xuyên hơn với semaglutide so với giả dược (Lincoff et al., 2023).

Nên tăng dần liều sử dụng đối với liraglutid và semaglutid để giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa. Liraglutid nên bắt đầu với liều 0,6 mg/ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng dần lên 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg và 3,0 mg ở các tuần tiếp theo. Liều 3,0 mg là liều duy trì. Semaglutide nên bắt đầu ở mức 0,25 mg/tuần trong 4 tuần đầu tiên, sau đó tăng dần mỗi 4 tuần lên liều 0,5 mg, 1,0 mg và 1,7 mg mỗi tuần, cho đến khi đạt liều duy trì 2,4 mg/tuần (Grunvald et al., 2022).

### **2.3. Thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 và GIP**

GIP điều chỉnh cân bằng năng lượng thông qua tín hiệu thụ thể bề mặt tế bào trong não và mô mỡ. GIP ức chế hoạt động bài tiết dạ dày, kích thích bài tiết insulin và có tác dụng giống insulin trên mô mỡ, ức chế quá trình phân giải mỡ và thúc đẩy quá trình tạo mỡ. Tác động trên thụ thể GIP và GLP-1 có tương tác hiệp đồng làm tăng đáng kể phản ứng insulin và tác dụng ổn định glucagonostatic (Samms et al., 2020).

#### **Tirzepatid**

Tirzepatid là một thuốc điều trị đái tháo đường type 2 có cơ chế là đồng chủ vận trên thụ thể GLP-1 và GIP (Administration, 2023). Tương tự với semaglutid, ưu điểm của tirzepatid là chỉ cần sử dụng 1 lần/tuần do có thời gian bán thải dài (Administration, 2023; Wadden et al., 2023; Aronne et al., 2024).

Tirzepatid có hiệu quả đặc biệt cao và vượt trội các thuốc khác trong điều trị béo phì (Elmaleh-Sachs et al., 2023). Thử

nghiệm SURMOUNT-3 và SURMOUNT-4 cho thấy sử dụng tirzepatid kết hợp thay đổi lối sống có thể đạt đến mức giảm cân trung bình là trên 25% (Wadden et al., 2023; Aronne et al., 2024). Nghiên cứu SURMOUNT-4 cho thấy sau 88 tuần can thiệp, người sử dụng tirzepatid kết hợp thay đổi lối sống đã đạt được mức giảm cân trung bình lên tới 25,3% so với 9,9% đối với giả dược, hiệu quả vượt trội là 15,4% (Aronne et al., 2024).

Các tác dụng phụ thường gặp nhất với tirzepatid là về đường tiêu hóa, hầu hết đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, bao gồm buồn nôn và nôn, tiêu chảy, táo bón (Wadden et al., 2023; Aronne et al., 2024). Tirzepatid không làm tăng nguy cơ viêm tụy, bệnh túi mật và rối loạn tâm thần so với giả dược (Aronne et al., 2024).

**Nguy cơ gây ung thư:** Các thuốc chủ vận trên GLP-1 (như liraglutid, semaglutid, exenatid, tirzepatid) có thể gây ra khối u tế bào C tuyến giáp ở chuột (Administration, 2023; Bjerre Knudsen et al., 2010; Grunvald et al., 2022). Các thuốc chủ vận GLP-1 gây ra sự gia tăng mạnh mẽ phụ thuộc vào liều lượng của nồng độ cAMP và protein kinase A. Sự kích hoạt trong tế bào C của tuyến giáp, dẫn đến sự kích hoạt biểu hiện gen calcitonin và do đó kích hoạt giải phóng calcitonin, đồng thời tăng sản tế bào C gây nên u tuyến tế bào C và ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (medullary thyroid carcinoma: MTC) (Bjerre Knudsen et al., 2010). Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự gia tăng rõ ràng giữa thuốc chủ vận GLP-1 và MTC (Pasternak et al., 2024). Điều này có thể là do ở người, sự biểu hiện thụ thể GLP-1 trong tế bào C của tuyến giáp bình thường thấp hoặc không có đáng kể so với biểu hiện thụ thể GLP-1 trong tuyến giáp của loài gặm nhấm. Tuy nhiên ở mô MTC, biểu hiện của thụ thể GLP-1 và thụ thể GIP cao hơn đáng

kế so với mô tuyến giáp ở người bình thường. Do đó, thuốc chủ vận GPL-1 và tirzepatid không được sử dụng ở bệnh nhân mắc MTC và người thân của họ hoặc ở người mắc hội chứng tân sinh đa tuyến nội tiết loại 2, do có nguy cơ phát triển và/hoặc tiến triển MTC ở những người bị ảnh hưởng (Samuel, Varghese, Kubatka, & Büsselberg, 2022). Về nguy cơ gây tất cả các loại ung thư nói chung, mặc dù còn cần những nghiên cứu lớn trong tương lai, nhưng hiện tại chưa có bằng chứng rõ ràng cho thấy semaglutid, tirzepatid làm gia tăng nguy cơ mắc ung thư (Popovic et al., 2024; Nagendra, Bg, Sharma, & Dutta, 2023).

Nhìn chung, các thuốc chủ vận GLP-1 (như liraglutid) ở bệnh nhân suy tim có đái tháo đường đã chứng minh hiệu quả trong việc giảm cân và giảm nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch. Mặc dù cần thêm các nghiên cứu lớn trong tương lai, tuy nhiên thuốc tương đối an toàn trên bệnh nhân suy tim (Grunvald et al., 2022; Powell-Wiley et al., 2021).

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có thừa cân/béo phì, các thuốc liraglutid, semaglutid và tirzepatid được ưu tiên do có cả tác dụng hạ đường huyết và tác dụng giảm cân (American Diabetes Association Professional Practice, 2023). Các thuốc chủ vận GLP-1 như liraglutid, semaglutid và tirzepatid kích thích tiết insulin từ tế bào  $\beta$  đảo tụy theo cách phụ thuộc vào glucose, do đó có nguy cơ hạ đường huyết rất thấp (Wadden et al., 2023; Aronne et al., 2024; Grunvald et al., 2022). Tuy nhiên, cần theo dõi đường huyết nếu bệnh nhân có sử dụng thêm insulin ngoại sinh hoặc thuốc kích thích tiết insulin khác để đề phòng hạ đường huyết. Không nên sử dụng liraglutid, semaglutid và tirzepatid với thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (Grunvald et al., 2022). Trong trường hợp sử dụng

liraglutid, semaglutid và tirzepatid mà vẫn không đạt mục tiêu kiểm soát cân nặng hoặc không được dung nạp hoặc chống chỉ định, có thể cân nhắc các phương pháp điều trị béo phì khác (American Diabetes Association Professional Practice, 2023).

#### **2.4. Thuốc kích thích giao cảm trung ương**

Các chất kích thích giao cảm trung ương được sử dụng để giảm cân là các dẫn xuất thay thế của amphetamin. Hiện tại có 2 thuốc được FDA phê duyệt để điều trị giảm cân là phentermin và diethylpropion (tên khác là amfepramone), thuốc được chấp nhận sử dụng để điều trị béo phì ngắn hạn ( $\leq 12$  tuần) (J. Singh & Kumar, 2015). Tại châu Âu, phentermin đơn trị không được sử dụng và diethylpropion bị rút giấy phép điều trị béo phì vào năm 2022 (European Medicines Agency, 2023).

##### **Phentermin**

Phentermin là một chất giống amphetamin và có tác động kích thích thần kinh trung ương, gây hưng phấn và ức chế sự thèm ăn (J. Singh & Kumar, 2015). Ở liều điều trị, phentermin kích thích sự giải phóng norepinephrin, và ở mức độ thấp hơn với dopamin và serotonin. Trên lâm sàng, khả năng gây nghiện và phụ thuộc thuốc không đáng kể, một thử nghiệm can thiệp trong đó việc ngừng sử dụng phentermine ở những bệnh nhân đã quen với việc sử dụng lâu dài để giảm cân (lên đến 21 năm) không gây ra cảm giác thèm thuốc (Haslam, 2016).

Phentermin đơn trị được chấp nhận để điều trị béo phì ngắn hạn ( $\leq 12$  tuần) (U.S. Food and Drug Administration, 2012; J. Singh & Kumar, 2015). Đơn trị bằng phentermin có thể giảm nhiều hơn khoảng 7,4% cân nặng so với nhóm đối chứng sau 2 năm. Kết quả bệnh tim mạch tổng hợp hoặc

tử vong rất hiếm (0,3%, 41 biến cố), không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ nguy cơ giữa các nhóm (Lewis et al., 2019). Phentermin là liệu pháp có giá thành rẻ nhất, khoảng 5 USD/tháng nếu sử dụng thuốc generic.

### **Diethylpropion (amfepramon)**

Diethylpropion còn có tên khác là amfepramon được FDA đã phê duyệt để điều trị béo phì vào năm 1959. Hiện tại, diethylpropion đơn trị được chấp nhận để điều trị béo phì ngắn hạn ( $\leq 12$  tuần) (Grunvald et al., 2022). Diethylpropion được sử dụng 3 lần mỗi ngày viên 25 mg giải phóng tức thời hoặc 1 lần buổi sáng viên 75 mg phóng thích kéo dài (Grunvald et al., 2022).

Với thời gian sử dụng thuốc dưới 6 tháng, diethylpropion làm giảm cân cao hơn khoảng 1,3 kg so với giả dược (Lucchetta et al., 2017). Ở thời gian dài hơn, sử dụng diethylpropion làm giảm khoảng 4,7 kg so với nhóm dùng giả dược (Grunvald et al., 2022). Mặc dù vậy, thuốc thiếu các nghiên cứu mới, trong khi các dữ liệu hiện có về thuốc có mức độ bằng chứng thấp. Các nghiên cứu về sử dụng diethylpropion dưới 3 tháng còn thiếu (Grunvald et al., 2022). Diethylpropion chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 hoặc rối loạn lipid máu, do đó không nên sử dụng ở các đối tượng này (Grunvald et al., 2022).

**Tác dụng phụ:** Do tính chất kích thích giao cảm trung ương, phentermin và diethylpropion có thể làm tăng huyết áp và tăng nhịp tim. Cần tránh sử dụng ở bệnh nhân có tiền sử tim mạch và tăng huyết áp không kiểm soát. Cần theo dõi huyết áp và nhịp tim khi đang sử dụng thuốc (U.S. Food and Drug Administration, 2012; Grunvald et al., 2022). Do lo ngại về loạn nhịp tim và co giật, phentermin và diethylpropion không

nên được sử dụng ở những bệnh nhân bị cường giáp chưa được điều trị (U.S. Food and Drug Administration, 2012; Grunvald et al., 2022). Tương tác thuốc có thể xảy ra nếu dùng chung với thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO), cần ngưng MAO trong tối thiểu 14 ngày trước khi sử dụng thuốc. Cả phentermin và diethylpropion là dẫn xuất thay thế của amphetamin, do đó tránh sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử nghiện ma túy đá (U.S. Food and Drug Administration, 2012; Grunvald et al., 2022).

### **2.5. Thuốc phối hợp**

Hiện tại có 2 loại thuốc phối hợp được dùng để giảm cân là Phentermine/topiramate, Bupropion/Naltrexone.

#### **Phentermin/topiramate**

Phối hợp giữa phentermin phóng thích nhanh và topiramate phóng thích kéo dài được FDA phê duyệt điều trị béo phì vào năm 2012. Phentermin kết hợp với topiramate là một loại thuốc chống động kinh và điều trị đau nửa đầu (J. Singh & Kumar, 2015). Topiramate đơn độc thể hiện khả năng giảm cân, mặc dù FDA không chấp nhận đơn trị topiramate để giảm cân. Cơ chế thuốc chưa rõ ràng, nhưng có thể có liên quan đến việc giảm tiêu thụ năng lượng thông qua điều chế các thụ thể axit gamma-aminobutyric trong các cấu trúc thần kinh trung ương (Grunvald et al., 2022). Ngoài ra, topiramate làm giảm thèm ăn bằng cách thay đổi mùi vị (J. Singh & Kumar, 2015). Kết hợp này có thời gian tác dụng dài hơn và khả năng giảm cân tốt hơn so với phentermin đơn độc (Colman et al., 2012; J. Singh & Kumar, 2015). Vì topiramate có hiệu quả trong điều trị chứng đau nửa

đầu, do đó phentermin/topiramate có thể được ưu tiên sử dụng ở những bệnh nhân mắc chứng đau nửa đầu đi kèm (Grunvald et al., 2022).

Phentermine/topiramate có thể làm giảm khoảng 9,8 kg so với giả dược với thời gian sử dụng từ 1 năm trở lên (A. K. Singh & Singh, 2020). Phentermin/topiramate cũng làm giảm chu vi vòng eo, huyết áp, lượng đường trong máu và lượng lipid (Aronne et al., 2021). Việc giảm cân có liên quan đến liều phentermin/topiramate, mức độ giảm cân tỷ lệ thuận với liều thuốc (Aronne et al., 2021; Grunvald et al., 2022). Tuy nhiên, tăng liều cũng liên quan đến tăng các tác dụng phụ gặp phải. Tác dụng phụ của thuốc chủ yếu là rối loạn vị giác, dị cảm, khô miệng, rối loạn chú ý, khó chịu, giảm cảm giác, táo bón và chóng mặt (Aronne et al., 2021). Cần ngưng IMAO trong tối thiểu 14 ngày trước khi sử dụng thuốc (Grunvald et al., 2022).

Topiramate có đặc tính ức chế carbonic anhydrase và có thể gây nhiễm toan chuyển hóa và tăng pH nước tiểu kèm theo tăng canxi niệu. Ở thời gian điều trị dài, thuốc làm tăng nguy cơ sỏi thận (Colman et al., 2012; Grunvald et al., 2022), do đó cần phải chú ý theo dõi bệnh nhân trong khi điều trị. Thuốc gây độc tính trên thai nhi, topiramate làm tăng nguy cơ hở hàm ếch, do đó cần hạn chế sử dụng thuốc ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (Grunvald et al., 2022; A. K. Singh & Singh, 2020).

Phentermin/topiramate ở liều 7,5 mg/46 mg và 15 mg/92 mg làm tăng nhịp tim trung bình khoảng 0,6 nhịp/phút và 1,6 nhịp/phút so với giả dược, mặc dù giảm mức huyết áp trung bình (Colman et al., 2012). Do đó, cần theo dõi nhịp tim thường xuyên và không nên sử dụng ở bệnh nhân

mắc bệnh mạch vành, bệnh mạch máu não hoặc tăng huyết áp không kiểm soát được (Bhattad et al., 2023; Colman et al., 2012; Grunvald et al., 2022).

### **Bupropion/Naltrexon**

Bupropion/Naltrexon được FDA phê duyệt vào năm 2014 để điều trị béo phì (Grunvald et al., 2022). Bupropion là chất ức chế tái hấp thu norepinephrine và dopamine (NDRI) được dùng để điều trị trầm cảm. Bupropion kích hoạt các tế bào thần kinh pro-opiomelanocortin (POMC) ở vùng dưới đồi, liên quan đến điều chỉnh năng lượng và tạo ra tín hiệu chán ăn thực sự. Naltrexone là chất đối kháng thụ thể opioid, ngăn chặn sự ức chế qua trung gian endorphin của các tế bào POMC (Frank L. Greenway et al., 2009; Grunvald et al., 2022). Phối hợp giữa bupropion và naltrexone có tác dụng hiệp lực và hiệu quả hơn so với bupropion đơn độc, cho hiệu quả giảm cân nhiều hơn so với bupropion đơn độc (Frank L. Greenway et al., 2009; Liu et al., 2024).

Bupropion/Naltrexon có thể làm giảm khoảng 4,4 kg so với giả dược với thời gian sử dụng từ 1 năm trở lên. Khả năng giảm cân của bupropion/naltrexon tương đương với liraglutid (A. K. Singh & Singh, 2020). Bupropion được FDA phê duyệt để điều trị trầm cảm và hỗ trợ cai thuốc lá, do đó bupropion/naltrexon có thể được cân nhắc để điều trị thừa cân/béo phì ở bệnh nhân đang cai thuốc lá hoặc những bệnh nhân bị trầm cảm (Grunvald et al., 2022; Jain et al., 2002).

Thuốc làm tăng đáng kể nguy cơ tác dụng phụ, bao gồm đau bụng, nôn mửa, táo bón, khô miệng, nhức đầu, ù tai, chóng mặt, rối loạn vị giác, mất ngủ, run, đánh trống ngực và bốc hỏa (Onakpoya, Lee, Mahtani, Aronson, & Heneghan, 2020). Phối hợp

bupropion/naltrexon có thể làm tăng huyết áp, do đó không nên sử dụng ở bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được. Tuy nhiên, nghiên cứu không tìm thấy bằng chứng cho thấy thuốc làm gia tăng các biến cố bất lợi về tim mạch ở bệnh nhân có tiền sử tim mạch và bệnh nhân đái tháo đường có béo phì, do đó thuốc có thể sử dụng để giảm cân ở bệnh nhân đái tháo đường và bệnh nhân có tiền sử tim mạch (Nissen et al., 2016; Sposito et al., 2021). Thuốc có thể làm mất ngủ, nên uống vào buổi sáng và cần thận trọng kê đơn ở bệnh nhân có tiền sử mất ngủ, bốc hỏa hoặc tăng huyết áp (Onakpoya et al., 2020).

Bupropion có thể làm giảm ngưỡng co giật, do đó nên tránh sử dụng bupropion/naltrexon ở những bệnh nhân bị rối loạn co giật và có nguy cơ co giật. Do naltrexon đối kháng thụ thể opioid, cần tránh sử dụng ở bệnh nhân đang dùng opioid ngắn hạn vì naltrexon làm mất tác dụng giảm đau của opioid, hoặc thúc đẩy phản ứng cai nghiện opioid ở người nghiện (Grunvald et al., 2022).

### 3. Gel siêu thấm nước

Gel siêu thấm nước không được FDA xem là một thuốc, mà được coi là một thiết bị y tế vì có cơ chế cơ học (U.S. Food and Drug Administration, 2018).

Gelesis100 có bản chất là một loại hydrogel, có tính chất siêu thấm nước được dùng đường uống. Mỗi viên nang chứa hàng ngàn hạt hydrogel siêu thấm. Thiết bị được sử dụng trước khi ăn kèm với uống nhiều nước (Pass, Bialonczyk, Chiquette, & Goldman, 2020; U.S. Food and Drug Administration, 2018). Sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên, bao gồm cellulose biến tính được liên kết ngang với acid citric tạo ra cấu trúc ba chiều. Sau khi uống, các hạt hydrogel được giải phóng và có thể hydrat

hóa gấp 100 lần trọng lượng ban đầu của chúng. Ở liều sử dụng 2,25 g/liều, các hạt có thể chiếm khoảng 1 phần tư thể tích dạ dày trung bình, dẫn đến hạn chế thể tích dạ dày, tạo ra cảm giác no và giảm lượng thực phẩm tiêu thụ. Khi đến ruột già, hydrogel bị phân hủy bởi các enzym và mất cấu trúc ba chiều, dẫn đến mất khả năng hấp phụ nước và được đào thải ra ngoài (U.S. Food and Drug Administration, 2018).

Liều khuyến cáo là 3 viên (2,25 g/liều) với nước trước bữa ăn (U.S. Food and Drug Administration, 2018; Grunvald et al., 2022). Nghiên cứu GLOW thực hiện trong 24 tuần cho thấy nhóm sử dụng Gelesis giảm 6,4% cân nặng so với giảm 4,4% ở nhóm sử dụng giả dược ( $p=0,0007$ ), đạt được hiệu quả 2,1% vượt trội. Ở nhóm sử dụng Gelesis100, có 59% đạt được mức giảm cân  $\geq 5\%$  và 27% đạt được  $\geq 10\%$ , so với 42% và 15% ở nhóm giả dược (F. L. Greenway et al., 2019). Thuốc cũng cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu và giảm vòng eo (F. L. Greenway et al., 2019). Nhờ kết quả nghiên cứu này, FDA đã chấp thuận cho Gelesis được sử dụng cho mục đích giảm cân vào năm 2019 (Pass et al., 2020).

Mặc dù vậy, nghiên cứu GLOW cũng chỉ ra một số nhược điểm. Cân nặng ban đầu của bệnh nhân là khoảng 100 kg trong thử nghiệm, sử dụng thuốc chỉ giảm khoảng 2,1 kg trọng lượng cơ thể trong khoảng thời gian 6 tháng so với giả dược, tương ứng với 0,35 kg mỗi tuần và thâm hụt khoảng 90 kcal/ngày so với giả dược. Ảnh hưởng của thuốc với các yếu tố nguy cơ tim mạch là chưa rõ (F. L. Greenway et al., 2019). Khả năng giảm cân của gelesis100 thấp hơn so với orlistat và các thuốc khác (A. K. Singh & Singh, 2020). Ngoài ra, nghiên cứu bị nghi ngại về tính “thiên vị” (Miller & Bhattacharyya, 2019). Hướng dẫn về việc quản lý tình trạng béo phì năm 2022 của

Hội Tiêu hóa Hoa Kỳ (AGA) không khuyến cáo sử dụng Gelesis100 để điều trị béo phì do hiệu quả giảm cân thấp và mức độ bằng chứng của nghiên cứu GLOW còn thấp (430 bệnh nhân). AGA cho rằng cần có thêm các nghiên cứu trong tương lai để có thể xem xét có sử dụng thuốc trong điều trị béo phì (Grunvald et al., 2022).

Nhìn chung, việc uống nhiều nước (khoảng 500 ml) trước bữa ăn cũng có cơ chế tương tự Gelesis100 bằng cách làm giảm thể tích dạ dày, tạo cảm giác no và giảm lượng thực phẩm tiêu thụ (Çitar Dazırođlu & Acar Tek, 2023). Ngoài ra, uống nhiều nước cũng có thể có liên quan đến tăng hoạt động giao cảm, tăng trao đổi chất và sinh nhiệt, mặc dù điều này chưa được công nhận (Çitar Dazırođlu & Acar Tek, 2023). Về mặt bằng chứng lâm sàng, việc tăng lượng nước uống hàng ngày và uống nước trước bữa ăn giúp làm giảm cân nặng ở mức độ thấp và “không có ý nghĩa lâm sàng”, mặc dù bằng chứng của các nghiên cứu còn thấp và còn nhiều tranh cãi (Bracamontes-Castelo, Bacardí-Gascón, & Jiménez Cruz, 2019), (Chen, Khil, & Keum, 2024).

Mặc dù uống nhiều nước làm tăng cảm giác no và giảm lượng thức ăn tiêu thụ trong bữa ăn, tuy nhiên, nếu cảm giác no do uống nước không kéo dài cho đến bữa ăn tiếp theo, bệnh nhân có thể ăn vặt giữa các bữa ăn và bù đắp lượng calo đã giảm trong bữa

ăn. Điều này khiến hiệu quả giảm cân của uống nhiều nước tương đối hạn chế (Chen et al., 2024). Do có cùng cơ chế tác dụng, cần thêm bằng chứng để chắc chắn về hiệu quả giảm cân của Gelesis100 (Grunvald et al., 2022). Nếu hiệu quả gây no của Gelesis100 không kéo dài đến bữa ăn tiếp theo, bệnh nhân cũng có thể ăn vặt và làm giảm hiệu quả của thiết bị.

Gelesis an toàn và ít tác dụng phụ hơn so với orlistat và các thuốc giảm cân khác. Tác dụng phụ chủ yếu là nhẹ, chủ yếu là tiêu chảy, chướng bụng, đầy hơi, táo bón, đau bụng và buồn nôn (U.S. Food and Drug Administration, 2018; F. L. Greenway et al., 2019). Tuy nhiên cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử trào ngược dạ dày thực quản hoặc viêm loét dạ dày tá tràng. Không sử dụng ở những bệnh nhân hẹp thực quản hoặc hẹp đường tiêu hóa hoặc có phẫu thuật đường tiêu hóa trước đó. Thiết bị cũng không được sử dụng ở phụ nữ có thai (Pass et al., 2020).

#### 4. Kết luận

Nghiên cứu đã tiến hành tổng quan một số thuốc và thiết bị được sử dụng để điều trị giảm cân ở người béo phì hoặc thừa cân có kèm một số bệnh liên quan. Các kết quả tổng quan có thể cung cấp thông tin hữu ích trong thực hành lâm sàng điều trị béo phì tại Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Aldekhail, N. M., Logue, J., McLoone, P., & Morrison, D. S. (2015). Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 16(12), 1071-1080. doi:10.1111/obr.12318
- Aronne, L. J., Hall, K. D., J, M. J., Leibel, R. L., Lowe, M. R., Rosenbaum, M., & Klein, S. (2021). Describing the Weight-Reduced State: Physiology, Behavior, and Interventions. *Obesity (Silver Spring)*, 29 Suppl 1(Suppl 1), S9-s24. doi:10.1002/oby.23086
- Aronne, L. J., Sattar, N., Horn, D. B., Bays, H. E., Wharton, S., Lin, W. Y., . . . Murphy, M. A. (2024). Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 331(1), 38-48. doi:10.1001/jama.2023.24945
- Bhattad, P. B., Arun Kumar, P., Dasari, M., Sherif, A. A., Mishra, A. K., & Filiberti, A. W. (2023). Dilated Cardiomyopathy: Beware of Diet Drugs Slimming the Heart. *Cureus*, 15(3), e36874. doi:10.7759/cureus.36874
- Bracamontes-Castelo, G., Bacardí-Gascón, M., & Jiménez Cruz, A. (2019). Effect of water consumption on weight loss: a systematic review. *Nutr Hosp*, 36(6), 1424-1429. doi:10.20960/nh.02746
- Chen, Q. Y., Khil, J., & Keum, N. (2024). Water Intake and Adiposity Outcomes among Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 16(7). doi:10.3390/nu16070963
- Çitar Dazırođlu, M. E., & Acar Tek, N. (2023). Water Consumption: Effect on Energy Expenditure and Body Weight Management. *Curr Obes Rep*, 12(2), 99-107. doi:10.1007/s13679-023-00501-8
- Colman, E., Golden, J., Roberts, M., Egan, A., Weaver, J., & Rosebraugh, C. (2012). The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*, 367(17), 1577-1579. doi:10.1056/NEJMp1211277
- Elmaleh-Sachs, A., Schwartz, J. L., Bramante, C. T., Nicklas, J. M., Gudzone, K. A., & Jay, M. (2023). Obesity Management in Adults: A Review. *Jama*, 330(20), 2000-2015. doi:10.1001/jama.2023.19897
- Fruh, S. M. (2017). Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*, 29(S1), S3-s14. doi:10.1002/2327-6924.12510
- Gao, X., Hua, X., Wang, X., Xu, W., Zhang, Y., Shi, C., & Gu, M. (2022). Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*, 13, 935823. doi:10.3389/fphar.2022.935823

- Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. (2020). *Lancet*, 396(10258), 1223-1249. doi:10.1016/s0140-6736(20)30752-2
- Goldenberg, R. M., & Steen, O. (2019). Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*, 43(2), 136-145. doi:10.1016/j.jcjd.2018.05.008
- Greenway, F. L., Aronne, L. J., Raben, A., Astrup, A., Apovian, C. M., Hill, J. O., . . . Heshmati, H. M. (2019). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity (Silver Spring)*, 27(2), 205-216. doi:10.1002/oby.22347
- Grunvald, E., Shah, R., Hernaez, R., Chandar, A. K., Pickett-Blakely, O., Teigen, L. M., . . . Davitkov, P. (2022). AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology*, 163(5), 1198-1225. doi:10.1053/j.gastro.2022.08.045
- Guerciolini, R. (1997). Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21 Suppl 3, S12-23.
- Haslam, D. (2016). Weight management in obesity - past and present. *Int J Clin Pract*, 70(3), 206-217. doi:10.1111/ijcp.12771
- Heck, A. M., Yanovski, J. A., & Calis, K. A. (2000). Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*, 20(3), 270-279. doi:10.1592/phco.20.4.270.34882
- Jain, A. K., Kaplan, R. A., Gadde, K. M., Wadden, T. A., Allison, D. B., Brewer, E. R., . . . Metz, A. (2002). Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res*, 10(10), 1049-1056. doi:10.1038/oby.2002.142
- le Roux, C. W., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Lau, D. C. W., Van Gaal, L., . . . Pi-Sunyer, X. (2017). 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 389(10077), 1399-1409. doi:10.1016/s0140-6736(17)30069-7
- Lewis, K. H., Fischer, H., Ard, J., Barton, L., Bessesen, D. H., Daley, M. F., . . . Arterburn, D. E. (2019). Safety and Effectiveness of Longer-Term Phentermine Use: Clinical Outcomes from an Electronic Health Record Cohort. *Obesity (Silver Spring)*, 27(4), 591-602. doi:10.1002/oby.22430
- Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., . . . Ryan, D. H. (2023). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*, 389(24), 2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563
- Lucchetta, R. C., Riveros, B. S., Pontarolo, R., Radominski, R. B., Otuki, M. F., Fernandez-Llimos, F., & Correr, C. J. (2017). 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)*, 72(5), 317-324. doi:10.6061/clinics/2017(05)10

- Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., . . . Buse, J. B. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, *375*(4), 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Nagendra, L., Bg, H., Sharma, M., & Dutta, D. (2023). Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*, *17*(9), 102834. doi:10.1016/j.dsx.2023.102834
- Nissen, S. E., Wolski, K. E., Prcela, L., Wadden, T., Buse, J. B., Bakris, G., . . . Smith, S. R. (2016). Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *315*(10), 990-1004. doi:10.1001/jama.2016.1558
- Nwayyir, H. A., Mutasher, E. M., Alabid, O. M., Jabbar, M. A., Abdulraheem Al-Kawaz, W. H., Alidrisi, H. A., . . . Khazaal, F. A. K. (2023). Recommendations for the prevention and management of obesity in the Iraqi population. *Postgrad Med*, *135*(5), 425-439. doi:10.1080/00325481.2023.2172914
- O'Neil, P. M., Birkenfeld, A. L., McGowan, B., Mosenzon, O., Pedersen, S. D., Wharton, S., . . . Wilding, J. P. H. (2018). Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*, *392*(10148), 637-649. doi:10.1016/s0140-6736(18)31773-2
- Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., . . . St-Onge, M. P. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *143*(21), e984-e1010. doi:10.1161/cir.0000000000000973
- Ryan, D. H., & Yockey, S. R. (2017). Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*, *6*(2), 187-194. doi:10.1007/s13679-017-0262-y
- Sahebkar, A., Simental-Mendía, L. E., Reiner, Ž., Kovanen, P. T., Simental-Mendía, M., Bianconi, V., & Pirro, M. (2017). Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, *122*, 53-65. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.022
- Samms, R. J., Coghlan, M. P., & Sloop, K. W. (2020). How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*, *31*(6), 410-421. doi:10.1016/j.tem.2020.02.006
- Samuel, S. M., Varghese, E., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2022). Tirzepatide-Friend or Foe in Diabetic Cancer Patients? *Biomolecules*, *12*(11). doi:10.3390/biom12111580
- Singh, A. K., & Singh, R. (2020). Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*, *13*(1), 53-64. doi:10.1080/17512433.2020.1698291

- Singh, J., & Kumar, R. (2015). Phentermine-topiramate: First combination drug for obesity. *Int J Appl Basic Med Res*, 5(2), 157-158. doi:10.4103/2229-516x.157177
- Sposito, A. C., Bonilha, I., Luchiarri, B., Benchimol, A., Hohl, A., Moura, F., . . . Carvalho, L. S. F. (2021). Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. *Obes Rev*, 22(6), e13224. doi:10.1111/obr.13224
- Wharton, S., Lau, D. C. W., Vallis, M., Sharma, A. M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., . . . Wicklum, S. (2020). Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*, 192(31), E875-e891. doi:10.1503/cmaj.191707
- Administration, U. S. F. a. D. (2023). MOUNJARO®(tirzepatide) Injection.
- American Diabetes Association Professional Practice, C. (2023). 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement\_1), S145-S157. doi:10.2337/dc24-S008
- Bjerre Knudsen, L., Madsen, L. W., Andersen, S., Almholt, K., de Boer, A. S., Drucker, D. J., . . . Zdravkovic, M. (2010). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology*, 151(4), 1473-1486. doi:10.1210/en.2009-1272
- European Medicines Agency. (2023). Amfepramone-containing medicinal products - referral.
- Greenway, F. L., Whitehouse, M. J., Guttadauria, M., Anderson, J. W., Atkinson, R. L., Fujioka, K., . . . Cowley, M. A. (2009). Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*, 17(1), 30-39. doi:<https://doi.org/10.1038/oby.2008.461>
- Liu, Y., Han, F., Xia, Z., Sun, P., Rohani, P., Amirthalingam, P., & Sohoulis, M. H. (2024). The effects of bupropion alone and combined with naltrexone on weight loss: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 16(1), 93. doi:10.1186/s13098-024-01319-7
- Miller, L. E., & Bhattacharyya, R. (2019). Unclear Benefit of Gelesis100 for Body Weight Loss. *Obesity*, 27(9), 1383-1383. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.22532>
- Onakpoya, I. J., Lee, J. J., Mahtani, K. R., Aronson, J. K., & Heneghan, C. J. (2020). Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(4), 646-667. doi:<https://doi.org/10.1111/bcp.14210>
- Pass, A., Bialonczyk, D., Chiquette, E., & Goldman, J. D. (2020). Oral Superabsorbent Hydrogel (Plenity) for

- Weight Management. *Annals of Pharmacotherapy*, 55(9), 1146-1152. doi:10.1177/1060028020983046
- Pasternak, B., Wintzell, V., Hviid, A., Eliasson, B., Gudbjörnsdottir, S., Jonasson, C., . . . Ueda, P. (2024). Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. *BMJ*, 385, e078225. doi:10.1136/bmj-2023-078225
- Popovic, D. S., Patoulias, D., Popovic, L. S., Karakasis, P., Papanas, N., & Mantzoros, C. S. (2024). Tirzepatide use and the risk of cancer among individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 213, 111758. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111758>
- U.S. Food and Drug Administration. (2012). Adipex-p (phentermine hydrochloride) capsules label. Truy cập ngày 18/7/2024, từ [https://www.accessdata.fda.gov/drug\\_satfda\\_docs/label/2012/085128s0651bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2012/085128s0651bl.pdf)
- U.S. Food and Drug Administration. (2018). De Novo classification request for Plenity. Truy cập ngày 18/7/2024, từ [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/DEN180060.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN180060.pdf)
- Wadden, T. A., Chao, A. M., Machineni, S., Kushner, R., Ard, J., Srivastava, G., . . . Forrester, T. (2023). Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nature Medicine*, 29(11), 2909-2918. doi:10.1038/s41591-023-02597-w
- World Health Organization. (01.03.2024). Obesity and overweight. Truy cập ngày 18/7/2024, từ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>