

الأدوية المرخصة وغير المرخصة المستخدمة لخفض الوزن

د.نتالي موسى*، سدره ميمه**، حلا عبد ربه***

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Nathali.moussa@manara.edu.sy)

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: sidramemeh8@gmail.com)

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: hala.abedraboeh.16@gmail.com)

الملخص

يؤثر وباء السمنة وزيادة الوزن على ما بين 2.8 و3.5 مليار من سكان العالم. من عام 1975 إلى عام 2016، تضاعف معدل السمنة العالمي ثلاث مرات تقريباً. حيث تتسبب السمنة بما يقارب 2.8 مليون حالة وفاة سنوياً. في السنوات 20 الأخيرة، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على مئات الأدوية لعلاج مختلف الأمراض لكن لم توافق إلا على 6 أدوية فقط لعلاج السمنة، حيث سحب اثنان منها من السوق. حالياً وبسبب نقص الأدوية المرخصة المتوفرة، لجأ الأطباء إلى استخدام الأدوية غير المرخصة لمعالجة السمنة والتي تترافق مع آثار جانبية خطيرة أو حتى مميتة. سنستعرض في هذه المقالة أهم الأدوية التي يساء استخدامها بهدف إنقاص الوزن وعلى رأسها الميتفورمين وناهضات الببتيد المشابه للغلوكاغون (GLP-1 Agonist) التي رُخصت مؤخراً وغيرها من الأدوية النفسية والهرمونية والنباتية التي لها الكثير من التأثيرات الجانبية والتي شكلت خطراً على الصحة العامة. يجب على المتخصصين بالرعاية الصحية تثقيف أنفسهم باستمرار حول إساءة استخدام الأدوية غير المرخصة (OLDU) Off-Label Drug Use لتقييم المخاطر والفوائد وتقديم أفضل رعاية ممكنة لمرضاهم. لكن تبقى الطريقة الأكثر فعالية لفقدان الوزن هي ممارسة الرياضة واتباع نظام غذائي لكونها الأكثر أماناً.

كلمات مفتاحية - السمنة، الفينترامين، الميتفورمين، العلاج الدوائي، استخدام بدون تصريح، الدراسات السريرية.

ABSTRACT

The obesity pandemic and weight gain affect between 2.8 and 3.5 billion people worldwide. From 1975 to 2016, the global obesity rate almost tripled. Obesity causes approximately 2.8 million deaths annually. In the past 20 years, the Food and Drug Administration has approved hundreds of drugs to treat various diseases, but has only approved 6 drugs for obesity treatment, with two of them being withdrawn. Currently, due to the shortage of licensed available medications, doctors have resorted to using off-label medications to treat obesity, which come with serious or even life-threatening side effects. In this article, we will discuss the most important medications that are misused for weight loss, including metformin and recently licensed GLP-1 analogs, as well as other psychiatric, hormonal, and herbal medications with many side effects that pose a risk to public health. Healthcare professionals should continuously educate themselves about Off-Label Drug Use to assess risks and benefits and provide the best possible care for their patients. However, But the most effective way to lose weight remains to exercise and diet for being safer.

Keywords - Obesity, phentermine, metformin, Pharmacological Treatment, off label use, Clinical studies.

1. مقدمة

السمنة هي المشكلة الغذائية الأكثر انتشاراً في الدول المتقدمة. يتم تعريف السمنة لدى البالغين على أنها مؤشر كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index 30 أو أعلى ويتم تعريف زيادة الوزن على أنه مؤشر كتلة الجسم من 25.0-29.9. (يتم

حساب مؤشر كتلة الجسم BMI على أنه الوزن بالكيلوغرام مقسوماً على الارتفاع بالمتر المربع). الشكل 1 يبين تصنيف مؤشر كتلة الجسم لأوزان البالغين بناءً على مخطط منظمة الصحة العالمية.

حيث يؤدي استخدامها مع تعديلات نمط الحياة، إلى فقدان الوزن بنسبة 5-15%. وقد تمت الموافقة مؤخراً على استخدام ناهضات GLP-1 كأدوية أكثر فعالية لعلاج السمنة.

تستخدم أدوية السكري مثل الميتفورمين، زونيساميد، وغيرها "دون ترخيص" لعلاج السمنة. وانتشر بكثرة استخدام الليفوثيروكسين خاصة بين الرياضيين وكمال الأجسام لزيادة الطاقة البدنية وتقليل الدهون. كما شاع مؤخراً تدليس بعض المستحضرات النباتية بمواد كيميائية مثل السيوترامين، ولكن تم سحب هذا الدواء من السوق بسبب الأحداث القلبية الوعائية المرتبطة به. في ظل تزايد استخدام الأدوية غير المرخصة في جميع أنحاء العالم، يتوجب على الصيدلاني توجيه المرضى حول كيفية استخدام الدواء بالشكل الصحيح والجرعة والتوقيت المناسبين وتوعية المرضى حول ضرورة التقيد بإرشادات الطبيب من أجل تحقيق الفعالية العلاجية المرجوة من الدواء.

II. الأدوية المستخدمة لخفض الوزن:

أولاً: منبهات الودي

• الفينترمين Phentermine

يتوفر الفينترمين بالاسمين التجاريين Adipex-P بجرعة 37.5 mg و Lomaira بجرعة 8 mg. كان أول دواء مضاد للسمنة (AOM) Anti-Obesity Medication معتمد من إدارة الغذاء والدواء.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

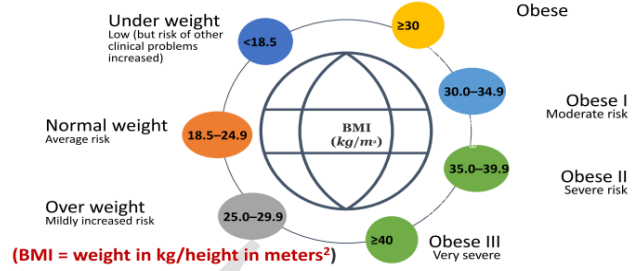
يعمل بشكل مركزي عن طريق زيادة إفراز النورابينفرين الذي يثبط الشهية، كما يزيد من مستويات الطاقة.

كان لدى المرضى الذين عولجوا بالفينترمين متوسط فقدان وزن بنسبة 17.6%.

استخدامه دون ترخيص:

لم تتم الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء للاستخدام على المدى الطويل (الموافقة لمدة ≥ 3 أشهر)، إلا أنه يتم وصفه للعديد من المرضى على المدى الطويل.

الآثار الجانبية:



الشكل 1: تصنيف مؤشر كتلة الجسم لأوزان البالغين بناءً على مخطط منظمة الصحة العالمية.

فمع تزايد وباء السمنة والمضاعفات الطبية التي شوهدت معه، أصبح فقدان الوزن واتباع نظام غذائي مصدر قلق عام. تعمل أدوية إنقاص الوزن المتوفرة حالياً من خلال ثلاث آليات متميزة: كبت الشهية، تغيير امتصاص الطعام أو إفرازه، وزيادة استهلاك الطاقة. ومما يثير بالغ القلق العوامل التي تندرج تحت الفئة الثالثة لأن هذه هي المنتجات المرتبطة بأعلى معدلات الوفيات والاعتلالات. إذ تعتبر السمنة عاملاً مساهماً أساسياً في الإصابة بمرض السكري عند البالغين، مشاكل الدورة الشهرية ومشاكل الإنجاب، التهاب المفاصل والتهقوس، ارتفاع ضغط الدم، سرطان بطانة الرحم وأمراض القلب وتصلب الشرايين، ولكنها لا تسببها بشكل مباشر. من المتوقع أنه يمكن زيادة متوسط العمر بما لا يقل عن سبع سنوات إذا كان من الممكن خفض وزن جميع الأفراد البدنيين إلى الوزن المثالي.

وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على 6 أدوية فقط لفقدان الوزن للاستخدام على المدى الطويل في حال السمنة ($BMI \geq 30$) أو زيادة الوزن ($BMI \leq 27$) المرتبط مع اعتلال واحد على الأقل (مرض السكري من النوع 2، ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع شحوم الدم) وهي:

Phentermine-topiramate (Qsymia)

Semaglutide (Wegovy), Liraglutide (Saxenda)

Setmelanotide (Imcivree), Orlistat (Xenical)

Naltrexone-Bupropion (Contrave)

الآثار الجانبية:

اضطرابات التذوق، الاضطرابات النفسية الحركية، صعوبة التركيز، الحكة والأرق والدوخة. كما يمكن أن يسبب التوبرامات حصوات الكلى، ونادراً ما يسبب الزرق.

• كزيميا Qsymia™

دواء يجمع بين فينترامين هيدروكلوريد فوري الإطلاق (PHEN) وتوبرامات متأخر الإطلاق (TPM) ضمن كبسولة معدلة التحرر.



الشكل 3: الشكل التجاري لكزيميا بجرعاته المختلفة

وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على هذا العلاج الدوائي الجديد في 17 يوليو 2012، وأصبح الدواء متاحاً في الولايات المتحدة منذ 19 سبتمبر 2012. ومع ذلك رفضت وكالة الأدوية الأوروبية طلب ترخيص التسويق لـ PHEN/TPM في الاتحاد الأوروبي في أكتوبر 2012 بسبب المخاوف بشأن الآثار المحتملة على المدى الطويل للقلب والأوعية الدموية والجهاز العصبي المركزي، والتأثيرات الماسخة.

يوفر العلاج المركب PHEN/TPM فقداناً قوياً للوزن (9%) من وزن الجسم) يتفوق على فقدان الوزن الذي يمكن تحقيقه بأي من الدواءين وحدهما. قد يؤدي فقدان الوزن المرتبط بـ PHEN/TPM إلى تحسينات في نسبة السكر والشحوم وضغط الدم. وقد ثبت فعالية فقدان الوزن من PHEN/TPM والمحافظة على النتيجة لما يصل إلى سنتين. (3)

• فينيل بروبانول أمين Phenylpropanolamine

(PPA) هو فينيل اثيل أمين يتواجد عادة في أدوية السعال، ومزيلات احتقان الأنف، والمساعدات الغذائية التي لا تستلزم وصفة طبية. PPA هو في المقام الأول ناهض انتقائي

الإدمان وجفاف الفم (55%) والأرق (34%)، إضافة إلى آثار جانبية معدية معوية مثل الغثيان والإمساك وتغيرات الذوق. نظراً لآثاره الودية، تمت التوصية باستشارة أخصائي القلب وفحص ضغط الدم قبل البدء بأخذ هذا الدواء للمرضى الذين يعانون من أمراض قلبية وعائية. بالإضافة إلى ذلك، تم التحذير من استخدام الدواء عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات المزاج، قصور الغدة الدرقية، الزرق أو عند المرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI).

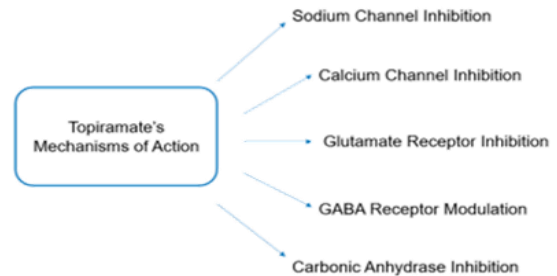
تشمل موانع الاستخدام المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو المدمنين نظراً لخصائصه الشبيهة بالأمفيتامين، وقد ثبت أن الجرعات المنخفضة تقلل من الآثار الجانبية المرتبطة بهذا الدواء. (1)

• توبرامات Topiramate

تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للنوبات عام 1996 وللوقاية من الصداع النصفي في عام 2004.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

على الرغم من أن آلية عمله لفقدان الوزن غير معروفة تماماً، إلا أنه يُعتقد أنه يجمع الشهية عن طريق زيادة إطلاق الدوبامين وتنشيط مستقبلات الغلوتامات، كما أنه يعدل حمض غاما أمينوبوتيريك (GABA) ويعمل كمثبط للأنهيدراز الكربوني الذي يؤثر على أنزيمات أنهيدرات الكربونيك المشاركة في تكوين الدهون الخلوية. كما يساهم في تقليل السعرات الحرارية وخفض مستويات الدهون الثلاثية والكوليسترول. الشكل 2 يوضح آلية عمل التوبرامات.



الشكل 2: آلية عمل التوبرامات

خارج الولايات المتحدة الأمريكية، تم استخدامه بشكل متكرر كموسع للشعب الهوائية في علاج الربو لكل من البشر والخيول. الآثار الجانبية:

وجدت الدراسات اللاحقة أنه تسبب في سمية الكبد وبالتالي تم سحبه من الاستخدام البشري في كندا والولايات المتحدة الأمريكية. وتشمل الآثار الجانبية الأخرى زيادة معدل ضربات القلب، التنفس السريع، خفقان القلب، ألم في الصدر، هزات وقلق. (6)

• فينفلورامين fenfluramine

هو أمين ودي مشتق من الأمفيتامين كان يستخدم غالباً مع الفينترمين (Fen-Phen®) كإجراء للتحكم في الوزن. تم تطوير الدواء في أوائل الستينات واستخدم في فرنسا عام 1963 كمثبط للشهية وارتفعت شعبيته في الثمانينات والتسعينات؛ وفي عام 1996، كُتب أكثر من 18 مليون وصفة طبية للفينفلورامين والفينترمين. تم سحب Flenfluramine ومزيج Fen-Phen® رسمياً عام 1997 بسبب التأثيرات القلبية المتعلقة باستخدامه، حيث انحصر استخدامه على علاج نوبات الاكتئاب ونوبات متلازمة دريفت (شكل نادر من الصرع، تكون النوبات فيه مهددة للحياة). (5)

آلية عمله:

يحفز مباشرة مسار المحاكاة الودية. يتم التوسط في عمل الفينفلورامين من خلال مسارات سيروتونية؛ فهو يعزز إطلاق السيروتونين ويثبط امتصاصه (1).

في عام 1984، أفاد باحثون في المركز الطبي بجامعة روتشستر أنهم أجروا تجربة سريرية تقارن بين الفينترامين وحده، الفينفلورامين وحده، ومزيج من الفينترمين والفينفلورامين، والعلاج الوهمي، لفقدان الوزن لدى البشر. كان فقدان الوزن في أولئك الذين يتلقون المزيج (8.4 كغ) أكبر بكثير من أولئك الذين يتلقون العلاج الوهمي (4.4 كغ) ويعادل أولئك الذين يتلقون الفينفلورامين (7.5 كغ) أو الفينترمين وحده (10 كغ). وهذا يعني فقدان وزن إضافي قدره 4 كغ على مدار 24 أسبوعاً.

لمستقبلات ألفا الأدرينالية ومثبط امتصاص الكاتيكولامين. بشكل عام، إن نشاط PPA ضعيف نسبياً مقارنة بالأمينات الودية الأخرى (4). تم الإبلاغ عن 1305 حالة تتعلق باستخدام PPA في مساعدات النظام الغذائي.

على الرغم من حظره في عام 2000، أبلغت نظام البيانات غير العامة لعام 2010 عن 42 حالة استخدام ال PPA في مساعدات النظام الغذائي وأكثر من 500 حالة لاستخدامه مع مضادات الاحتقان أو المسكنات. خلال السنوات 6 الماضية، تم الإبلاغ عن العديد من الحالات لمرضى أصيبوا بنزيف داخل الدماغ بعد تناول فينيل بروبانولامين. كما تم وصف حالات النزيف داخل الدماغ مع التهاب الأوعية الدموية عند مستخدمي ومتعاطي الأمفيتامين والميثامفيتامين والإيفيدرين، وجميعها محاكيات ودية مع مركبات كيميائية مماثلة لتلك الموجودة في فينيل بروبانولامين. (5)

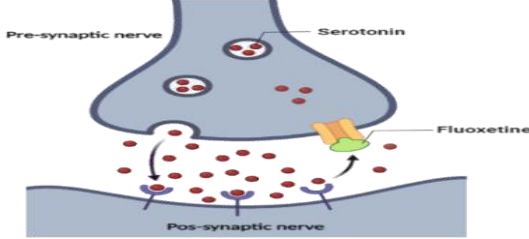
• كلينبوتيرول Clenbuterol

هو ناهض مستقبلات الأدرينالين بيتا 2، يحفز كل من القلب والجهاز العصبي المركزي وله تأثير مماثل للإيبيفرين والأمفيتامينات على الجسم. هو واحد من أكثر المواد المنشطات التي يساء استخدامها على نطاق واسع بين الرياضيين وكمال الأجسام. ويعود ذلك نظراً لأن تأثيراته لا ترتبط بالآثار الجانبية الأندروجينية للستيروئيدات الابتنائية (شعر الوجه، خشونة الصوت، وسماكة الجلد).

آلية عمله في إنقاص الوزن:

يتم استخدامه كوسيلة مساعدة لفقدان الوزن عن طريق أكسدة الدهون وزيادة إستهلاك الطاقة، كما يحفز فسفرة mTOR في العضلات الهيكلية للشباب الأصحاء. لا يزال يستخدم بانتظام من قبل العديد من الرياضيين ولاعبي كمال الأجسام بجرعة 60-120 مكغ في اليوم. وغالباً ما يستخدم مع غيره من الأدوية المعززة للأداء، مثل المنشطات وهرمون النمو. كما أنه في السنوات الأخيرة، تم العثور عليه كمادة مضافة لبعض مخدرات الشوارع (الهيروئين).

أجريت دراسة مدتها عام واحد، تلقى فيها مجموعة من المرضى دواء فلوكسيتين بجرعة 20 مغ والمجموعة الثانية تلقت دواء وهمي، لوحظ خلال الأسابيع الأربعة الأولى انخفاض متوسط الوزن 3 كغ عند المعالجين بالفلوكسيتين. (5)



الشكل 4: آلية عمل الفلوكسيتين

الآثار الجانبية:

تشمل الآثار الجانبية للفلوكسيتين الصداع والأرق، فقدان الشهية وضعف العضلات وانخفاض الرغبة الجنسية.

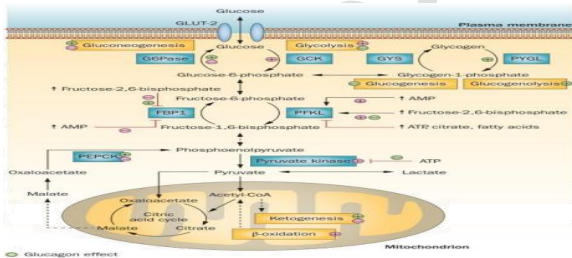
ثالثاً: الأدوية الخافضة للسكر

• الميتفورمين Metformine

يعتبر الميتفورمين العلاج الدوائي الأول لمرض السكري من النمط 2 إما بمفرده أو بالمشاركة مع أدوية أخرى. الميتفورمين هو أحد أنواع البيغوانيد، وهي فئة عقاقير من أصل عشبي تستخدم على نطاق واسع لعلاج مرض السكري. (8)

آلية عمله في إنقاص الوزن:

تشير الأدلة الحالية إلى أن تغيير الوزن المرتبط بالميتفورمين من المرجح أن يكون بسبب انخفاض السرعات الحرارية مقابل الزيادة في استهلاك الطاقة. يبدو أن الميتفورمين يؤثر على تنظيم الشهية بشكل مباشر وغير مباشر بسبب آثاره الجانبية المعوية المعوية. كما أنه يزيد من إفراز الببتيد الهرموني الأنوريكتي YY.



الشكل 5: آلية عمل الميتفورمين

اعتقد الأطباء أن الجمع أدى إلى تأثيرات سلبية أقل، والتحكم في الشهية بشكل أفضل. (7)

• سيبوترامين Sibutramine

سيبوترامين (MERIDIA)، هو علاج مساعد سابق معتمد من إدارة الغذاء والدواء لخفض الوزن. ولكن تمت إزالة هذا الدواء من السوق الأمريكية بسبب الأحداث القلبية الوعائية المرتبطة به.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

يثبط السيبوترامين امتصاص السيروتونين/النورإبينفرين، وله تأثير ودي محيطي يؤدي إلى زيادة معدل ضربات القلب وارتفاع معتدل في ضغط الدم. كما يسبب الشبع ويزيد من استهلاك الطاقة.

وصف على وجه التحديد للمرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة وأظهرت النتائج أن المرضى الذين تناولوا سيبوترامين فقدوا وزن بمعدل 4.8 كغ، في حين أن المرضى الذين تناولوا الدواء الوهمي فقدوا وزن بمعدل 1.8 كغ.

التأثيرات الجانبية:

الهوس ونوبات الهلع والذهان. زيادة كبيرة في خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب غير المميت والسكتة الدماغية غير المميتة لدى المرضى الذين يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية الموجودة مسبقاً. (5)

ثانياً: الأدوية النفسية:

• فلوكسيتين Fluoxetine

تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الاكتئاب واضطراب الوسواس القهري والهلع واضطراب الشهية العصبي والأكل المفرط.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

ينتمي إلى مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية SSRIs. كما أنه يملك تأثيراً حاصراً لمستقبلات 5HT2A و 5HT2C. يساعد على خفض الوزن من خلال تقليل الشهية للطعام.

(semaglutide 2.4 mg) من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2021 لإدارة الوزن الزائد لدى المرضى الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم 30 أو أعلى والمرضى الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم 27 أو أكثر مع اعتلال مشترك واحد على الأقل مرتبط بالوزن. حيث أدى Wegovy إلى انخفاض وزن الجسم بمقدار 15.3 كغ مع تحسين الرغبة والتحكم بشكل أفضل في تناول الطعام. لكن نحتاج إلى تجارب طويلة الأجل لتقييم تأثير wegovy على نتائج المرض.

هناك منشورات شائعة على وسائل التواصل الاجتماعي من قبل الأفراد الذين أخذوا (Wegovy) بجذب هائل بسبب ادعاءات نجاح فقدان الوزن مع خطر ضئيل من الآثار الضارة المرتبطة بالأدوية مثل الغثيان والصداع. ومع ذلك، ذكرت الشركة المصنعة أنها لا تدعم أو تشجع استخدام Wegovy لفقدان الوزن في المرضى الذين لم يتم تقديم المشورة الطبية لهم.

الآثار الجانبية:

على الرغم من أن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لناهضات مستقبلات GLP-1 تشمل الغثيان والانتفاخ، إلا أن البيانات من التجارب تشير إلى أن حدوث التهاب البنكرياس وسرطان البنكرياس مع GLP-1 لا يختلف اختلافاً كبيراً عن تلك التي لوحظت في الدواء الوهمي. (10)

• تيرزيباتيد Tirzepatide

هو دواء جديد يشبه الببتيد (GLP-1) وعقار متعدد الببتيد الأنسولينوتروبي (GIP) المعتمد على الجلوكوز، والذي يظهر كفاءة جيدة لفقدان الوزن. تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج السكري T2DM في مايو 2022. في دراسة أجريت للتحقق من فعالية وسلامة التيرزيباتيد لفقدان الوزن في مرض السكري من النوع 2 ومرضى السمنة، من حيث الفعالية لوحظ فقدان كبير لوزن الجسم مقابل الدواء الوهمي بمقدار 9.81 كغ. من حيث السلامة، كان معدل حدوث أي أحداث سلبية أعلى، لكن معدل حدوث نقص سكر الدم كان أقل. بالإضافة إلى ذلك، كانت الآثار السلبية المعدية المعوية

لم توافق إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على الميتفورمين كعامل لفقدان الوزن. ولا يوصي دليل جمعية الغدد الصماء لعام 2015 حول علم أدوية السمنة باستخدام الميتفورمين كعلاج وحيد للمرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة دون مرض السكري. أظهرت الدراسات أن فعاليته في فقدان الوزن كانت بشكل خفيف (أقل من 3.2% من الوزن الأولي). (9)

• ناهضات الببتيد الشبيه بالغلوكاجون GLP-1

تعزز ناهضات GLP-1 من إفراز الأنسولين وتؤخر إفراغ المعدة بشكل فعال، وتقلل من حركية الأمعاء، كما تنشط المسارات العصبية في مناطق ما تحت المهاد، مما يؤدي إلى انخفاض الشهية وتقليل تناول الطعام، وبالتالي علاج السمنة.

• ليراغلوتيد Liraglutide

(Saxenda) أول ناهض GLP-1 تتم الموافقة عليه لعلاج زيادة الوزن في ديسمبر 2014 وذلك للبالغين مع مؤشر كتلة الجسم 30 أو أعلى أو مع مؤشر كتلة الجسم من 27 أو أعلى، واعتلال مشترك واحد على الأقل مرتبط بالوزن. بعد ذلك تم توسيع النطاق العمري ليشمل المراهقين الذين يعانون من السمنة المفرطة الذين تتراوح أعمارهم بين 12 و17 عاماً والذين يزنون أكثر من 60 كغ. (10)

في ديسمبر 2020، أظهرت دراسة أنه عند دمجه مع برامج تمارين رياضية متوسطة إلى قوية، فقد أدى (Saxenda) إلى فقدان الوزن على المدى الطويل بشكل ملحوظ لدى البالغين المصابين بالسمنة مقارنة بأي علاج بمفرده في عام واحد.

الآثار الجانبية:

الغثيان (40%) الإسهال (20%) الإمساك (20%) القيء (16%). والآثار الضارة الأقل شيوعاً المرارة (2.5%) التهاب البنكرياس (4%) وسرطان الغدة الدرقية وذلك في دراسات على القوارض. (11)

• سيماغلوتيد Semaglutide

هو نظير GLP-1 طويل المفعول يستخدم لعلاج داء السكري من النوع 2 حيث يزيد من إفراز الأنسولين، ويحسن الشبع، ويبطئ إفراغ المعدة. تمت الموافقة على Wegovy

العالمية لمكافحة المنشطات لم تدرج هذا الدواء بعد في قائمة المواد المحظورة. (14)
كان هناك تقارير عن حالة وفاة بعد تناول هرمون الغدة الدرقية بشكل متعمد كتدبير للتحكم في الوزن. (5)

• هرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية

HCG

يتم إنتاج هذا الهرمون بكميات كبيرة في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل وهو يساعد في الحفاظ على إنتاج هرمون البروجسترون لدعم النمو الصحي للرحم والجنين، إضافة إلى استخدامه في تشخيص مشاكل الخصوبة وسرطان الخصية عند الرجال .

آلية عمله في إنقاص الوزن:

HCG يتسبب في حرق دهون الجسم بشكل تفضيلي للدهون المخزنة، مما يسمح للمرضى بفقدان وزن أكبر من النظام الغذائي المقيد وحده. بالإضافة إلى ذلك، يُزعم أن HCG يجمع الشهية ويسمح للمرضى بتحمل اتباع نظام غذائي مقيد دون جوع شديد.

الآثار الجانبية:

انخفاض ضغط الدم الخفيف ونقص سكر الدم والإمساك والتعب. هناك أيضاً قلق من زيادة خطر التخثر مع الحقن العضلي (IM) من HCG.

لا يوجد دليل علمي على أن HCG يسبب فقدان الوزن أو إعادة توزيع الدهون أو يزيل الجوع. تعتبر حقن HCG منخفضة الجرعات، جنباً إلى جنب مع اتباع نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية، نهجاً علاجياً جديداً للسمنة.

ومع ذلك، كان هناك أدلة تُظهر أن فقدان الوزن الحاصل لدى الأفراد كان مرتبطاً بشكل عام بالنظام الغذائي وليس بحقن HCG. (5)

(بما في ذلك الإسهال والغثيان والقيء وانخفاض الشهية) للتيروزينات أعلى من العلاج الوهمي.

يقلل Tirzepatide بشكل كبير من وزن المريض المصاب بالسكري نمط 2 وبالسمنة، وهو نظام علاجي محتمل لفقدان الوزن، لكننا بحاجة إلى توخي الحذر بشأن تأثيره على الجهاز الهضمي. (5)

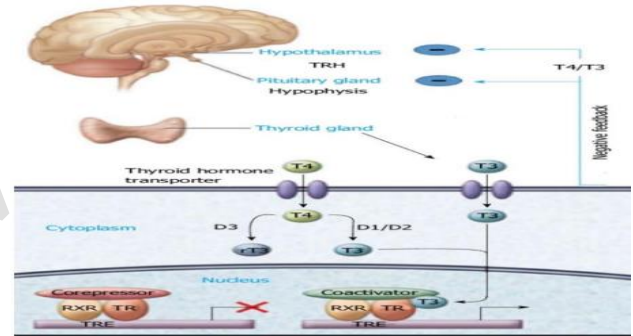
رابعاً: أدوية هرمونية

• ليفوثيروكسين levothyroxine

يستخدم الليفوثيروكسين فموياً لعلاج قصور الغدة الدرقية الأولى (خلل في الغدة الدرقية) والثانوي (خلل في الغدة النخامية). (12)

آلية عمله:

تؤثر هرمونات الغدة الدرقية بشكل مباشر على انتساخ الحمض النووي لتؤدي إلى زيادة عمليات الاستقلاب في الجسم عن طريق زيادة استحداث السكر واصطناع البروتين وتعبئة مخازن الغليكوجين والعديد من الوظائف الأخرى. (13)



الشكل 6: آلية عمل التيروكسين

استخدامه بدون ترخيص:

تم إساءة استخدام الليفوثيروكسين لفقدان الوزن أو لزيادة الطاقة البدنية وهو ليس بالأمر الشائع، ولكنه يحدث خاصة بين الرياضيين. من المرجح أنه يتم تعاطي أدوية كهذه لخداع اختبارات المخدرات عند الرياضيين مع الحصول على فوائد مماثلة لفوائد المنشطات.

على الرغم من احتمال إساءة استخدام الليفوثيروكسين من قبل بعض الرياضيين لفقدان الوزن في المسابقات، إلا أن الوكالة

خامساً: الأدوية النباتية

• إيفيدرا Ephedra

هو نبات آسيوي المنشأ، وينمو في مناطق أخرى من العالم، استخدم في الطب الصيني لآلاف السنين. يحوي النبات مركبات كيميائية عديدة إلا أن التأثير الرئيسي (زيادة معدل الاستقلاب وحرق الدهون) يعود لجزيء الإيفدرين.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

يتم تسويقه في الولايات المتحدة الأمريكية كمعزز للطاقة وعامل للتحكم في الوزن من خلال نهض المستقبلات الأدرينالية.

وجدت دراسة أن عدد السعرات الحرارية التي يتم حرقها خلال 24 ساعة كانت أكبر بنسبة 3_5% عند تناول الإيفدرين مقارنة بالدواء الوهمي، إذ أدى تناوله إلى فقدان 3 باوند شهرياً لمدة تصل إلى 4 أشهر.

الآثار الجانبية:

سُجلت عدة حالات تسمم بالإيفدرين عند استخدامه بغرض التحفيز، وارتبط ذلك بارتفاع احتمال الإصابة بالسكتات القلبية سواء بمشاركة مع الكافئين أم لا، إضافة إلى ارتفاع معدل ضربات القلب والمشاكل التنفسية.

على الرغم من حظر الإيفيدرا من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2004 بسبب ارتباطه مع زيادة ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب والعصبية والأرق والنوبات والموت المفاجئ، إلا أن المنتجات التي تحتوي على الإيفيدرا لا تزال متاحة بشكل غير قانوني. (15)

• كافئين Caffeine

لا يوجد الكافئين فقط في المشروبات المستهلكة على نطاق واسع مثل القهوة والشاي والمشروبات الغازية ولكن غالباً ما يوجد أيضاً في العديد من المنتجات التي تحتوي على قلويدات الإيفيدرا وكذلك في مثبطات الشهية. أشارت دراسة حديثة إلى أن تناول كوب من القهوة دون سكر ارتبط بانخفاض في الوزن حوالي 0.12 كغ لكن إضافة ملعقة سكر يمكن أن تلغي هذا

التأثير. قد يعود ذلك إلى زيادة معدل الاستقلاب وحرق الدهون وتقليل الشهية للطعام. (16)

الآثار الجانبية:

أعراض الغثيان والقيء وتسرع القلب والنوبات الرمعية العضلية والوذمة الدماغية. أكثر اضطرابات الشوارد شيوعاً هي نقص بوتاسيوم وكالسيوم الدم وفرط سكر الدم.

أبلغت شبكة التحذير من تعاطي المخدرات مؤخراً عن زيادة في زيارات غرف الطوارئ المتعلقة بالكافيين من 1128 في 2005 إلى الزيارات 13114 في 2009. كانت هناك تقارير متعددة عن وفيات بعد تناول هائل من الكافيين ثانوي لعدم انتظام ضربات القلب البطيني. وقد لوحظت آثار سامة بجرعات قدرها 15 ملغ/كغ مع وفيات بجرعات تزيد عن 150 ملغ/كغ. (5)

• صمغ الغوار Guar Gum

يعتبر صمغ الغوار من الألياف الغذائية، وقد استخدم لخفض مستويات الكوليسترول، لكن التحاليل الأخيرة التي تبحث في استخدام صمغ الغار لخفض الوزن لم تجد فعالية كبيرة.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

يحقق فقدان الوزن من خلال زيادة إفراز الأحماض الصفراوية في البراز وانخفاض امتصاص الدهون الغذائية. وكذلك من خلال تعزيز الشعور بالامتلاء والشبع المبكر مما يؤدي إلى انخفاض تناول السعرات الحرارية. يُعتقد أن الشعور بالامتلاء ثانوي لتأخر إفراغ المعدة.

الآثار الجانبية:

تشمل التأثيرات الجانبية الحادة آلام البطن وانتفاخ البطن والإسهال والتشنجات، كما وردت تقارير متعددة عن انسداد المريء والأمعاء الصغيرة. (5)

• عرق الذهب Ipecac

يستخدم كإجراء لإفراغ المعدة بعد تناول عامل يحتمل أن يكون ساماً، كما تم استخدامه لعلاج داء الزحار الأميبي عند الأطفال. يوجد عدة دراسات أجريت على الفئران أشارت إلى دور هذا النبات في علاج السمّة المفرطة من خلال تنظيم الجينات التي

(AM6545) مع اختراق محدود للجهاز العصبي المركزي. حيث أظهرت نتائج الدراسات التي أجريت على الحيوانات، أنه كان يمنع تناول الطعام وزيادة وزن الجسم دون آثار جانبية مكروهة.

سادساً: أدوية أخرى

• أورليستات Orlistat

أورليستات (Xenical) هو دواء مضاد للسمنة (AOM) تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء للاستخدام طويل الأمد لإدارة الوزن في عام 1999، وتمت الموافقة عليه للاستخدام بدون وصفة طبية منذ عام 2007.

في واحدة من أطول التجارب على أورليستات، فقد المرضى الذين عولجوا بأورليستات 11% من وزن الجسم بعد عام واحد مقارنة بـ 6% في المجموعة المعالجة بالدواء الوهمي.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

على عكس AOMs الأخرى، لا يعمل أورليستات على الشهية، ولكنه يمنع امتصاص الدهون الثلاثية في الأمعاء عن طريق تثبيط الليباز المعدي المعوي والبنكرياس، الذي يحطم الدهون. يقلل الدواء أيضاً من مستويات الجلوكوز ويحسن السيطرة على مرض السكري. الدواء ليس له أي تأثير على السمنة الموجودة في الجسم وليس له فائدة في المرضى الذين لا يستهلكون الدهون. يفضل هذا الدواء للمرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي أو الأمراض القلبية الوعائية. (16)

الآثار الجانبية:

تشمل الآثار الضارة الحادة المبلغ عنها للدواء الانتفاخ، والإفرازات الزيتية، والبراز اللين. كانت هناك أيضاً بعض تقارير عن مجموعة حالات من السموم الكبدية (داء الكبد الصفراوي والتهاب الكبد ركودي وفشل الكبد تحت حاد)، يمكن تقليل هذه الآثار الضارة عن طريق تجنب الوجبات الغذائية الغنية بالدهون. (5)

يجب على المرضى الذين يعانون من صعوبة في امتصاص الطعام، والنساء الحوامل والمرضعات، والمرضى الذين خضعوا

تتحكم في عملية اصطناع الدهون، لذا تستخدم شايات عرق الذهب لتقليل الوزن لكن لا يوجد دراسات مثبتة على البشر.

الآثار الجانبية:

ترتبط التأثيرات الأكثر سمية بشكل عام بنظام القلب والأوعية الدموية، تشمل الأعراض ألم الصدر، وعدم انتظام ضربات القلب، وضيق التنفس. وقد شوهدت الوذمة، ونخر العضلات البؤري من الناحية النسيجية. (5)

• مضادات القنب Rimonabant

ينظم نظام Endocannabinoid توازن الطاقة من خلال مستقبلات القنب Cannabinoid Receptors (CB-1) المقترنة ببروتين G. يزيد كل من القنب الخارجي والقنب الداخلي من تناول الطعام ويعزز زيادة الوزن عن طريق تنشيط مستقبلات Endocannabinoid المركزية.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

يُعتقد أن حصار مستقبلات القنب من النوع 1 (CB-1) يقلل من وزن الجسم. يحجب Rimonabant على وجه التحديد مستقبل CB-1 لتقليل تناول الطعام ويؤدي إلى فقدان الوزن من خلال تأثيره في النظم المركزية والظرافية. حيث خفض الوزن بنسبة 6.4%.

الآثار الجانبية:

تشمل التأثيرات الجانبية الحادة التهابات الجهاز التنفسي العلوي والتهاب البلعوم الأنفي والغثيان والقلق والاكتئاب والتعب والدوخة. يتم علاج الآثار الضارة بشكل أساسي من خلال الرعاية الداعمة والسيطرة على الأعراض ووقف العلاج. (5) أظهرت التجارب السريرية وبيانات مراقبة ما بعد التسويق أن خطر الاضطرابات النفسية بما في ذلك اضطرابات المزاج والقلق والتفكير في الانتحار لدى الأشخاص الذين يتناولون ريمونابانت قد تضاعف، وبالتالي تم سحبه من السوق في عام 2009.

بغض النظر، كانت هذه الدراسات السابقة بمثابة دليل على أن مضادات القنب قد تكون أهدافاً مفيدة لها تأثيرات مضادة للسمنة. يجري استكشاف مضاد جديد للقنب المحيطي

التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً الذي تم الإبلاغ عنه هو الطفح الجلدي. كما تم الإبلاغ عن التهاب الأعصاب المحيطية لفترات طويلة، وغالباً ما يؤثر على اليدين والقدمين ويرتبط بتغيرات الجلد. الشكوى الشائعة هي تغير لون الجلد والبول. (5)

• كونتراف TMContrave

تمت الموافقة على قرص يجمع بين البوبروبيون SR Bupropion والنالتريكسون Naltrexone SR من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لفقدان الوزن منذ عام 2014. حقق كونتراف بناءً على تجربة سريرية انخفاضاً بنسبة 6% من وزن الجسم.

آلية عمله:

البوبروبيون هو مثبط لامتصاص الدوبامين/النورادرينالين المعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للاكتئاب والإقلاع عن التدخين. أما النالتريكسون فهو مضاد أفيوني معتمد لعلاج الاعتماد على المواد الأفيونية والكحول. عند الجمع بينه وبين البوبروبيون، يبدو أن المزيج يعمل بشكل تآزري في دوائر ما تحت المهاد وبالتأثير على الدوبامين لتعزيز الشبع وتقليل الطعام المتناول، وزيادة استهلاك الطاقة.

التأثيرات الجانبية:

تشمل الآثار الضارة ذات الدلالة الإحصائية للبوبروبيون/النالتريكسون الغثيان (30%) الصداع (14%) والإمساك (15%)، دون فروق ذات دلالة إحصائية في إحداث الاكتئاب أو الانتحار أو الأرق أو الدوخة أو جفاف الفم بين العلاج ومجموعات الدواء الوهم. (11)

• لوركاسيرين Lorcaserine

ناهض انتقائي للسيروتونين (5-HT_{2C}) معتمد في الولايات المتحدة لاستخدامه بإدارة الوزن المزمن وكمساعدة لنظام غذائي منخفض السعرات الحرارية ولزيادة النشاط البدني. لكن تم سحبه بسبب المخاوف بشأن زيادة مخاطر الإصابة بالسرطان بعد الاستخدام طويل الأمد.

أجريت دراسة لتقييم آثار لوركاسيرين على وزن الجسم وعوامل الخطر القلبية الوعائية والسلامة لدى المرضى الذين يعانون من

لعمليات زرع الأعضاء، والمرضى الذين يتناولون السيكلوسبورين تجنب تناول هذا الدواء. (10)

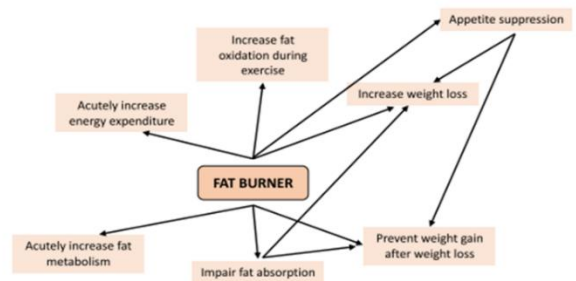
• دينيتروفينول DNP

يشار إليه أيضاً باسم 2,4-Dinitro phenol، تم الإبلاغ أنه عند الاستخدام المنتظم له فهو يسبب فقداناً سريعاً للوزن، ولكن يرتبط بمعدل مرتفع بشكل غير مقبول من الآثار الجانبية الكبيرة. يستهدف تسويق DNP حالياً، والذي يتم في الغالب عبر الإنترنت، لاعبي كمال الأجسام في المقام الأول الذين يحاولون فقدان الدهون ولكنهم يحتفظون بكتلة العضلات. فهو متاح على نطاق واسع على الإنترنت ويتم تسويقه كدواء "آمن لفقدان الوزن".

تم الإبلاغ عن فقدان للوزن يصل إلى 1.5 كغ في الأسبوع دون آثار جانبية كبيرة. ومع ذلك، يبدو أن هناك تبايناً كبيراً في الاستجابات الفردية مع زيادة معدل الاستقلاب بمتوسط 11% لكل 100 ملغ من DNP عند تناوله بانتظام.

آلية عمله في إنقاص الوزن:

يسبب زيادة كبيرة في معدل الاستقلاب الأساسي. هذا يؤدي إلى فقدان الوزن عن طريق حرق المزيد من الدهون والكربوهيدرات.



الشكل 7: آلية عمل دينيتروفينول

تم حظر DNP كدواء لفقدان الوزن في الولايات المتحدة الأمريكية، وفي المملكة المتحدة، تم تصنيفه على أنه "خطير للغاية وغير صالح للاستهلاك البشري" بموجب قانون الهواء النظيف (CAA) Clean Air Act.

التأثيرات الجانبية:

IV. الخاتمة:

قد يوفر وصف الأدوية غير المرخصة فوائد فريدة للفرد ولكنه قد يحمل مخاطر مرافقة. يجب ألا يفترض الأطباء أن الأدوية المضادة للسمنة الخاضعة للرقابة مسموح بها بحرية، بل عليهم التحقيق في اللوائح والقوانين المحلية بعناية ووصف هذه الأدوية فقط للمؤشرات التي يعتقدون أنها في مصلحة المريض على أساس الأدلة المتاحة الأكثر مصداقية. يجب على المتخصصين بالرعاية الصحية تثقيف أنفسهم باستمرار حول استخدام الأدوية

غير المرخصة Off-Label Drug Use

(OLDU) لتقييم المخاطر والفوائد وتقديم أفضل رعاية ممكنة لمرضاهم وإبلاغهم قبل بدء المعالجة بمخاطر هذه الأدوية، وإقناعهم باستبدال المعالجة الدوائية بالحميات الغذائية والتمارين الرياضية لكونهم الأكثر أماناً.

المراجع

- [1]. Abdi Beshir, Semira et al. "A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications." Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society vol. 31,10 (2023): 101757. doi:10.1016/j.jsps.2023.101757
 - [2]. Wajid, Irza et al. "Topiramate (Topamax): Evolving Role in Weight Reduction Management: A Narrative Review." Life (Basel, Switzerland) vol. 13,9 1845. 31 Aug. 2023, doi:10.3390/life13091845
 - [3]. Shin, Jin Hee, and Kishore M Gadde. "Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia™) combination for the treatment of obesity." Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy vol. 6 131-9. 8 Apr. 2013, doi:10.2147/DMSO.S43403
 - [4]. Johnson, David A. "Pharmacology and safety of phenylpropanolamine." Drug development research 22.3 (1991): 197-207.
 - [5]. Yen, May, and Michele Burns Ewald. "Toxicity of weight loss agents." Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology vol. 8,2 (2012): 145-52. doi:10.1007/s13181-012-0213-7 cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenylpropanolamine: case report and review of literature
 - [6]. Chen, Wei-Yao, and Feng-Huei Lin. "Oxidized Hyaluronic Acid Hydrogels as a Carrier for Constant-Release Clenbuterol Against High-Fat Diet-Induced
- السمنة المفرطة وزيادة الوزن، حيث تم تعيين المرضى بشكل عشوائي لتلقي لوركاسيرين، ودواء وهمي. تلقى جميع المرضى نظاماً غذائياً واستشارات تمارين رياضية. فقد عدد من المرضى الذين عولجوا باللوركاسيرين 5,8% من وزن الجسم الأساسي.
- الآثار الجانبية:**
- الصداع والغثيان والدوخة أكثر الأحداث السلبية المرتبطة باللوركاسيرين شيوعاً. (17)
- III. دراسات سريرية:**
- في دراسة سريرية عشوائية أجريت للتحقق من فعالية وسلامة هذه الأدوية على 29018 مريضاً. كان معدل فقدان الوزن بنسبة 5% عند 23% من المشاركين في الدواء الوهمي مقابل 75% من المشاركين الذين يتناولون فينترامين_توبيرامات، و 63% من المشاركين يتناولون الليراجلوتيد، و 55% يتناولون النالتريكسون_بوبروبيون و 49% يأخذون لوركاسيرين، و 44% يأخذون أورليستات.
- لم تكن احتمالات التوقف عن العلاج بسبب التأثيرات الجانبية مختلفة بالنسبة للفينترامين_توبيرامات، والنالتريكسون_بوبروبيون، وليراغلوتيد. بينما ارتبط اللوركاسيرين والأورليستات بمعدلات أقل من الأحداث السلبية. قد يتسم المرضى الذين يعانون من حالة التقليد الودي بـ DNP أو PPA أو Ephedra أو Sibutramine أو Clenbuterol أو levothyroxine أو Fen-Phen أو Caffeine.
- على وجه الخصوص، فإن تشوهات القلب والموت المفاجئ هي مصدر قلق كبير. حيث غالباً ما تُرى السكتات الدماغية النزفية ونقص الدم والغثيان/القيء مع الكافيين و الكلينيوتيرول.
- مع الأخذ بعين الاعتبار تأثير العوامل التي تغير امتصاص/إفراز الطعام مثل صمغ الغوار والأورليستات على آلام البطن والانسداد والسمية الكبدية. بالإضافة إلى ذلك، شُهدت أعراض غير محددة مثل التعب وأعراض الجهاز التنفسي العلوي والإمساك في عوامل فقدان الشهية مثل حقن HCG وحاصرات Endocannabinoid (5)

- Obesity in Mice." *Frontiers in endocrinology* vol. 12 572690. 12 Mar. 2021, doi:10.3389/fendo.2021.572690
- [7]. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH (June 1984). "A double-blind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combination". *Archives of Internal Medicine*. 144 (6): 1143-8. doi:10.1001/archinte.144.6.1143. PMID 6375610.
- [8]. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019 May 21;321(19):1926-1927. doi: 10.1001/jama.2019.3805. PMID: 31009043; PMCID: PMC7552083
- [9]. Yerevanian, Armen, and Alexander A Soukas. "Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss." *Current obesity reports* vol. 8,2 (2019): 156-164. doi:10.1007/s13679-019-00335-3
- [10]. Xie, Zeyu et al. "Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review." *Clinical epidemiology* vol. 14 1463-1476. 6 Dec. 2022, doi:10.2147/CLEP.S391819
- [11]. Enright, Connor et al. "An Updated Approach to Antiobesity Pharmacotherapy: Moving Beyond the 5% Weight Loss Goal." *Journal of the Endocrine Society* vol. 7,3 bvac195. 10 Jan. 2023, doi:10.1210/jendso/bvac195
- [12]. Eghtedari, Bibinaz, and Ricardo Correa. "Levothyroxine." (2019).
- [13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539808/>.
- [14]. <https://lagunatreatment.com/drug-buse/levothyroxine/>
- [15]. Bitsko, Rebecca H et al. "Periconceptional use of weight loss products including ephedra and the association with birth defects." *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* vol. 82,8 (2008): 553-doi:10.1002/bdra.20472
- [16]. Wittich, Christopher M et al. "Ten common questions (and their answers) about off-label drug use." *Mayo Clinic proceedings* vol. 87,10 (2012): 982-90. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017
- [17]. Lorcaserin in Obese and Overweight Patients Taking Prohibited Serotonergic Agents: A Retrospective Analysis