



Farmakoterapia otyłości — obecny stan wiedzy

Beata Matyjaszek-Matuszek, Aneta Szafraniec, Dominik Porada

Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Matyjaszek-Matuszek B, Szafraniec A, Porada D. Pharmacotherapy of obesity — state of the art. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 448–457

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 455–457

Streszczenie

Otyłość, która dotyczy około 13% populacji światowej, skutkuje istotnym pogorszeniem stanu zdrowia oraz wystąpieniem poważnych powikłań klinicznych, głównie metabolicznych oraz ze strony układu sercowo-naczyniowego. Chociaż podstawą postępowania terapeutycznego jest leczenie behawioralne, niejednokrotnie działania nefarmakologiczne nie przynoszą pożądanego efektu. Obecnie mamy do dyspozycji kilka leków o bezpiecznym profilu działania, które pozwalają na poprawę efektu leczenia (5–10-procentową redukcję masy ciała). Celem pracy jest przedstawienie możliwości współczesnej farmakoterapii w leczeniu otyłości, w zakresie mechanizmu działania, skuteczności i objawów ubocznych, aby ułatwić indywidualizację leczenia. Do leków już zarejestrowanych należą substancje o różnorodnym mechanizmie działania, między innymi fentermina, orlistat, lorkaseryna i liraglutyd. Dostępne są również preparaty łączone (fentermina/topiramata, naltrekson SR/bupropion SR), które przez jednoczesne zastosowanie małych dawek substancji aktywnych, przynoszą korzystne rezultaty przy ograniczeniu działań niepożądanych. Ponadto kilka leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, takich jak metformina, inhibitory SGLT2, agoniści GLP-1 i pramlintyd, promują utratę masy ciała, choć ich stosowanie zarezerwowane jest dla pacjentów z cukrzycą, szczególnie typu 2. Wobec aktualnych, niepokojących danych epidemiologicznych istnieje konieczność intensywnego zapobiegania i leczenia otyłości, a także rozwoju nowej formuły farmakoterapii (nowe substancje i schematy leczenia) w celu opracowania efektywnej, bezpiecznej, a przede wszystkim długotrwałe skutecznej terapii w leczeniu otyłości. (*Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 458–466)

Słowa kluczowe: otyłość, farmakoterapia, fentermina, orlistat, lorkaseryna, fentermina/topiramata, naltrekson SR/bupropion SR, leki przeciwcukrzycowe

Wstęp

Skuteczne leczenie otyłości wciąż stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. W Polsce nie ma specjalistycznych struktur kompleksowego leczenia otyłości, dlatego diagnostyka i leczenie pozostają w kompetencjach zarówno lekarzy medycyny rodzinnej, jak i specjalistów. Niepokojące dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że otyłość w ostatnich latach stała się problemem globalnym i przybrała rozmiar ogólnoświatowej epidemii. Otyłość stanowi już nie tylko problem medyczny, jako jeden z czynników ryzyka zwiększający chorobowość i śmiertelność w populacji ogólnej, ale również problem socjoekonomiczny związany z koniecznością wzrostu nakładów finansowych na ochronę zdrowia. Prezentowane prospektywne analizy przedstawiane w licznych wielośrodkowych badaniach epidemiologicznych przewidują, że jeżeli niekorzystny trend odnoszący się do wzrostu częstości występowania nadwagi i otyłości w populacji ogólnoświatowej nie zostanie zahamowany i nie zostaną

podjęte odpowiednie działania prozdrowotnej polityki prewencyjnej, to problem będzie stopniowo narastał wraz ze wszystkimi negatywnymi skutkami zarówno dla jednostki, jak i całego społeczeństwa [1, 2].

Definicja i klasyfikacja

Według *American Medical Association* (AMA) otyłość została oficjalnie zaklasyfikowana jako oddzielna jednostka chorobowa dopiero w 2013 roku. Zdefiniowana jako stan, w którym ilość energii dostarczonej istotnie przewyższa jej zużycie przez organizm, dając dodatni bilans energetyczny [3]. Nawet niewielka dysproporcja (< 0,5%) między energią dostarczaną z pożywienia a zużytą powoduje przyrost masy ciała. Natomiast Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w raporcie z 2000 roku definiuje otyłość jako chorobę przewlekłą, która poprzez nieprawidłowe lub nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej pogarsza stan zdrowia, przez co wymaga długofalowych strategii skutecznego zapobiegania i zarządzania nią [2].



Tabela I. Klasyfikacja WHO masy ciała na podstawie BMI

BMI (kg/m ²)	Klasyfikacja wg WHO
18,5–24,9	Normalna masa
25,0–29,9	Nadwaga
30,0–34,9	Otyłość stopnia 1
35,0–39,9	Otyłość stopnia 2
40,0 i powyżej	Otyłość stopnia 3 (olbrzymia)

Prostym, a jednocześnie powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej współczynnikiem służącym do klasyfikacji nadwagi i otyłości jest wskaźnik Queteleta II, określane również jako *body mass index* (BMI), czyli iloraz masy ciała podanej w kilogramach do kwadratu wysokości wyrażonej w metrach ($BMI = \text{kg/m}^2$) (tab. I) [2].

Należy podkreślić, że BMI nie pozwala bezpośrednio i precyzyjnie ocenić zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, jednak wykazuje istotną korelację z metodami bezpośrednio ją oceniającymi, jak badania antropometryczne (pomiar grubości fałdu skórniego), analiza impedancji bioelektrycznej, pomiar przewodnictwa elektrycznego ustroju, metoda absorpcjometrii rentgenowskiej, metoda hydrodensytometryczna, czy badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) [2, 4–6]. Innym powszechnie stosowanym badaniem antropometrycznym oceniającym dystrybucję tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, pozwalającym określić typ otyłości (otyłość brzuszna lub pośladkowo-udowa) jest wskaźnik talia-biodra (WHR, *waist-hip ratio*), będący ilorazem obwodu talii do obwodu bioder, wyrażonym w centymetrach ($WHR = \text{obwód talii [cm]}/\text{obwód bioder [cm]}$). Wartości WHR u mężczyzn $> 1,0$ oraz WHR u kobiet $> 0,85$ świadczą o nadmiarze tkanki tłuszczowej o typie trzewno-brzusznym [2].

Klasyfikacja nadwagi i otyłości na podstawie BMI stała się swoistym predyktorem w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań związanych z nadmierną masą ciała, które możemy podzielić na cztery grupy: powikłania mechaniczne, metaboliczne, krążeniowe i inne (tab. II) [2, 7–11].

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne przedstawione przez WHO w 2014 roku wskazywały, że problem nadwagi i otyłości u osób > 18 . roku życia dotyczy około 1,9 miliarda ludzi, z czego około 600 mln to osoby z otyłością (13% całej populacji). Według ostatnich, aktualnych danych szacuje się, że na świecie otyłość występuje u jednego na dziesięciu mężczyzn i u jednej na siedem

Tabela II. Powikłania otyłości

Powikłania otyłości	
Mechaniczne	Zmiany zwyrodnieniowe stawów
	Zespół bezdechu sennego
	Zespół hipowentylacji
	Nietrzymanie moczu
Metaboliczne	Insulinooporność, cukrzyca typu 2
	Dyslipidemia
	Choroby nowotworowe: piersi, trzonu i szyjki macicy, jelita grubego, przełyku, trzustki, nerek, prostaty
	Dna moczanowa
	Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
	Zaburzenia miesiączkowania, bezpłodność
Krążeniowe	Powiększenie objętości tarczycy z umiarkowanym wzrostem stężenia TSH, T3 i fT3
	Nadciśnienie tętnicze
	Choroba niedokrwienna serca
	Zawał serca
	Udar mózgu
Inne	Zapalenie żył, zastój żylny
	Zwiększenie śmiertelności całkowitej
	Chroniczne stany zapalne i stres oksydacyjny
	Zaburzenia dermatologiczne
	Niska jakość życia
	Choroby psychiczne (z dominacją depresji)

kobiet. W dużej analizie retrospektywnej z 2016 roku, oceniającej ogólnoswiatowy trend zmienności BMI u dorosłych w 200 krajach na przełomie lat 1975–2014, wykazano, że otyłość obecnie występuje już u około 640 mln osób w całej populacji, w tym 375 mln kobiet i 266 mln mężczyzn (w 1975 roku liczba osób otyłych wynosiła około 105 mln osób, co wskazuje na 6-krotny wzrost w okresie ostatnich 40 lat bez podziału na płeć). W ocenie procentowej przekłada się to na 3-krotny wzrost liczby otyłych mężczyzn z 3,2% (1975 rok) do 10,8% (2014 rok), a wśród kobiet na ponad 2-krotny wzrost z 6,4% (1975 rok) do 14,9% (2014 rok). Dodatkowo stwierdzono, że w skali globalnej zagrażającą życiu otyłość olbrzymią ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) można rozpoznać u około 1% mężczyzn i 2% kobiet (55 mln dorosłych). W przedstawionym raporcie krajami, w których występuje największy odsetek osób otyłych, są Stany Zjednoczone i Chiny. Szacuje się, że Stany Zjednoczone zajmują nadal pierwsze miejsce pod względem liczby osób z otyłością, a odsetek tych osób wynosi odpowiednio 35% wśród mężczyzn i 40% wśród kobiet. Według autorów opracowania, jeśli ten niekorzystny trend się utrzyma do 2025 roku, to częstość występowania otyłości u mężczyzn osiągnie

poziom 18%, a u kobiet 21% w skali globalnej [1, 12]. Z kolei w opracowaniu przedstawionym przez *Global Food Security Index* (Światowy Indeks Bezpieczeństwa Żywnościowego) w 2016 roku, uwagę zwraca sytuacja epidemiologiczna w państwach Rady Współpracy Zatoki Perskiej (Katar, Kuwejt, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Bahrain, Arabia Saudyjska, Oman), gdzie drastyczna zmiana nawyków żywieniowych skutkuje znacznym wzrostem liczby otyłych osób (36,7%), co plasuje ten rejon świata na pierwszym miejscu pod względem odsetka otyłych osób przed Stanami Zjednoczonymi (33,7%), Jordanią (30,5%) i Turcją (29,5%) [13]. W raporcie WHO z 2007 roku przygotowanym dla regionu europejskiego wykazano, że problem nadwagi może dotyczyć 30–80% dorosłych oraz 20% dzieci i nastolatków, z czego u jednego na trzech występuje otyłość. Częstość występowania otyłości waha się od 5,4% do 22,8% wśród mężczyzn i od 7,1% do 35,6% wśród kobiet [14]. Ponadto w przytoczonym powyżej raporcie Światowego Indeksu Bezpieczeństwa Żywnościowego z 2016 roku wykazano, że Polska znalazła się na 5. miejscu w Europie pod względem największego odsetka osób otyłych powyżej 20. roku życia, za Wielką Brytanią, Czechami, Słowacją oraz Irlandią. Problem ten dotyczy 25,2% polskiego społeczeństwa, a średnia dla Europy wynosi 22,3% [13]. Podobne analizy epidemiologiczne zostały również przeprowadzone w Polsce. W badaniach NATPOL (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce) oceniającym trendy zmian w rozpowszechnieniu i kontroli czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w polskim społeczeństwie wykazano, że problem nadwagi i otyłości dotyczy około 53% dorosłej populacji [15]. Podobne wnioski płyną również z zaprezentowanych wstępnych analiz badania WOBASZ II (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności II edycja) przeprowadzonego na przełomie lat 2013–2014, będącego kontynuacją badania WOBASZ I (2003–2005), oceniającego epidemiologię rozpowszechnienia czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji oraz monitorowanie zachowań zdrowotnych i chorobowości w odniesieniu do przewlekłych chorób o znaczeniu społecznym. Wykazano, że częstość występowania nadwagi i otyłości z otyłością brzuszna, znacząco się zwiększyły w populacji mężczyzn i kobiet w ciągu ostatnich 10 lat. Ponadto stwierdzono, że problem otyłości (BMI ≥ 30 kg/m²) osób po 20. roku życia (założenia badania WOBASZ) dotyczy 26% populacji całego kraju, a przy uwzględnieniu płci odpowiednio 25,9% mężczyzn i 26,1% kobiet. Porównując wstępne wyniki badania WOBASZ II z analizami przedstawionymi w badaniu WOBASZ I odnoszące się do otyłości, jako jednego z czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, stwierdzono niepokojącą progresję

częstości występowania otyłości o 3,9% w populacji ogólnej w ciągu ostatnich 10 lat, odpowiednio o 5% u mężczyzn i 3,4% u kobiet [16–18].

Leczenie otyłości

Podstawą leczenia otyłości na każdym etapie jest postępowanie behawioralne (dieta oraz wysiłek fizyczny dostosowany do stanu zdrowia chorego). Zmiana stylu życia jest najważniejszym elementem, bez którego sukces nie zostanie osiągnięty, jednak trwała zmiana nawyków żywieniowych, trwale zwiększenie aktywności często nie jest wystarczające, a motywacja pacjentów do kontynuacji wprowadzonych zmian jest najczęściej jedynie okresowa. Samodzielnie podejmowane próby modyfikacji stylu życia niejednokrotnie nieskuteczne, zniechęcają pacjentów do dalszych starań o redukcję masy ciała, a także nieraz prowadzą do zachowań niebezpiecznych dla zdrowia (stosowanie diet „cud” czy preparatów z niepewnego źródła, o nieznanym działaniu dla organizmu). W literaturze przedmiotu można znaleźć liczne dowody na to, że intensywne, specjalistyczne pomoce (edukacja dietetyczna, trener personalny, grupy wsparcia) pozwala na uzyskanie lepszych efektów leczenia behawioralnego [19, 20]. Współczesna medycyna coraz lepiej radzi sobie we wspieraniu dietyterapii i aktywności fizycznej za pomocą farmaceutyków oraz leczenia bariatrycznego. Wybór postępowania terapeutycznego powinien zależeć od akceptacji wybranej metody przez pacjenta, chorób współistniejących, wskaźnika masy ciała, założonych celów i potrzeb chorego (tab. III) [21].

Pomimo dużej skuteczności oraz bezpieczeństwa operacji bariatrycznych [22–24], nadal nie są one często wybieraną opcją terapeutyczną zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy. Przyczyną tego stanu może być ograniczona dostępność do zabiegowych ośrodków

Tabela III. Wybór postępowania terapeutycznego w zależności od BMI

	BMI	25,0–26,9	27,0–29,9	30,0–34,9	35,0–39,9	≥ 40
Leczenie						
Behawioralne	+	+	+	+	+	+
Farmakologiczne			+	+	+	+
Operacyjne					+	+

bariatrycznych. Mając na względzie te fakty, farmakoterapia staje się ważnym aspektem leczenia otyłości. Jednak dostępność i skuteczność leczenia nie mogą być głównymi predyktorami leczenia. Podstawą powinno być bezpieczeństwo chorych w trakcie leczenia, czego dowodem jest wycofanie z postępowania leczniczego rimonabantu i sibutaminy [25]. Spośród dostępnych farmaceutyków warto wymienić fenterminę, orlistat, lorkaserynę, fenterminę z topiramatem, naltrekson z bupropionem o powolnym uwalnianiu oraz wiele leków przeciwcukrzycowych. Pomimo dostępności wyżej wymienionych substancji, nadal trwają badania nad kolejnymi farmaceutykami oraz kombinacjami łączącymi już stosowane leki.

Fentermina

Fentermina jest substancją zatwierdzoną przez *US Food and Drug Administration* (FDA) już z początkiem drugiej połowy dwudziestego wieku (1959 rok) do krótkotrwałego leczenia otyłości. Jest to noradrenergiczna i prawdopodobnie dopaminergiczna sympatykomimetyczna amina, która zwiększa stężenie norepinefryny w podwzgórzu, wzmacniając sygnał szlaku neuronalnego proopiomelanokortyny do uwalniania α -MSH, wiążącej się z receptorami melanokortyny 4, co skutkuje wzrostem uczucia sytości i zmniejszeniem apetytu, a także zwiększonym wydatkiem energetycznym organizmu. Zalecana standardowa dawka dla dorosłych, podawana raz na dobę, wynosi do 37,5 mg przed śniadaniem, jednak dopuszcza się indywidualizację dawki od 9,375 mg. Spodziewana redukcja masy ciała wynosi około 5% wyjściowej masy ciała, jednak w niektórych przypadkach redukcja ta może wynosić nawet ponad 10% [26]. W analizie sześciu badań, w których wyliczona, uśredniona dawka fenterminy wynosiła 27,5 mg/dobę i była stosowana przez okres 13,2 tygodnia, stwierdzono 6,3-kilogramowy ubytek masy ciała [27]. Z uwagi na zwiększone ryzyko zastawkowych chorób serca fentermina jest przeciwwskazana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Dodatkowo nie należy stosować tego preparatu przy współwystępujących poważnych chorobach psychicznych, podczas ciąży i karmienia piersią, czy uzależnieniu od substancji psychoaktywnych [28]. Dlatego też w wytycznych przedstawionych przez *European Society of Endocrinology* i *Obesity Society* z 2015 roku podkreśla się brak zaleceń do stosowania środków sympatykomimetycznych, w tym fenterminy, u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub z chorobami serca [21]. Większość pacjentów dobrze toleruje monoterapię fenterminą, a najczęściej obserwowane działania niepożądane to suchość w ustach, zaburzenia snu, rozdrażnienie, zawroty głowy i zaparcia. Dodatkową zaletą

Tabela IV. Dostępność leków w leczeniu otyłości w Polsce i na świecie

Lek przeciw otyłości	FDA	EMA	Polska
Fentermina	Zatwierdzony	Zatwierdzony	Niedostępny
Orlistat	Zatwierdzony	Zatwierdzony	Dostępny
Lorkaseryna	Zatwierdzony	Niezatwierdzony	Niedostępny
Fentermina/topiramant	Zatwierdzony	Niezatwierdzony	Niedostępny
Bupropion/naltrekson	Zatwierdzony	Zatwierdzony	Dostępny
Liraglutyd	Zatwierdzony	Zatwierdzony	Dostępny — leczenie otyłości off label

FDA — *US Food and Drug Administration*, EMA — *European Medicines Agency*

jest stosunkowo niski koszt leczenia, jednak na dzień dzisiejszy nie ma długoterminowych danych dotyczących leczenia i skutków ubocznych, co obecnie wyklucza ten lek z przewlekłego stosowania. Leczenie otyłej młodzieży za pomocą fenterminy wydaje się być również skuteczne, jednak konieczne są dalsze badania, w szczególności w zakresie bezpieczeństwa stosowania [29]. Preparaty fenterminy nie są dostępne w Polsce, istnieje jedynie możliwość pozyskania ich w ramach importu docelowego (tab. IV).

Orlistat

Jest to swoisty, długodziałający inhibitor lipaz żołądkowych i trzustkowych, który przez łączenie się z aktywnym centrum serynowym, dezaktywuje te enzymy. Skutkuje to zatrzymaniem hydrolizy trójglicerydów oraz zmniejszeniem wchłaniania tłuszczów z przewodu pokarmowego o około 30%. Zalecane dawkowanie to 120 mg u pacjentów otyłych bądź 60 mg u tych z nadwagą, powtarzane przed, w trakcie bądź bezpośrednio po głównych posiłkach (trzy razy dziennie) [26]. W przeprowadzonych badaniach typu metaanalizy orlistat istotnie redukował masę ciała (5–10% wyjściowej masy ciała) w porównaniu z placebo [30]. Spodziewane lepsze efekty można osiągnąć z połączenia leczenia orlistatem z dietą niskokaloryczną, a leczenie należy przerwać po 12 tygodniach, jeśli nie doszło do zmniejszenia masy ciała o co najmniej 5%. Czteroletnie badanie XENDOS (Xenical w zapobieganiu cukrzycy u osób otyłych) wykazało, że po upływie 4 lat aż 52,8% pacjentów z grupy orlistatu zredukowało o 5%, a 26,2% pacjentów o 10% wyjściową masę ciała. Badanie to wykazało również zmniejszoną progresję nieprawidłowej tolerancji glukozy do jawnej cukrzycy typu 2 (redukcja ryzyka o 42%) [31]. W trakcie długotrwałego leczenia substancja ta może zmniejszyć

wchłanianie rozpuszczalnych w tłuszczach witamin (A, D, E, K), dlatego zaleca się dodatkową suplementację wybranymi preparatami witaminowymi [26]. Ponadto w trakcie leczenia obserwuje się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności bóle brzucha, wzdęcia, biegunki tłuszczowe, gwałtowne wypróżnienia, a także odbarwienia i suchość skóry. Stosowanie orlistatu może wiązać się również z rozwojem guzków krwawniczych, zwężeniem tętnic szyjnych i żyłaków kończyn dolnych [32]. Z uwagi na swój mechanizm działania orlistat wydaje się być najbardziej bezpieczną opcją farmakologiczną w leczeniu otyłości. Lek ten jest zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej od 1999 roku do długotrwałego leczenia, co znalazło swoje odzwierciedlenie w zaleceniach do leczenia otyłych pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (tab. IV).

Lorkaseryna

Ten selektywny agonista receptora serotoninowego 2C jest dopuszczony do długotrwałego leczenia otyłości przez FDA, jednak do tej pory nie został zatwierdzony przez *European Medicines Agency* (EMA) (tab. IV). Jego działanie powoduje selektywne aktywowanie receptora 5HT-2c na anoreksygennych neuronach POMC (proopiomelanokortyna) zlokalizowanych w podwzgórzu, czego efektem jest uczucie sytości po spożyciu mniej kalorycznego posiłku [26]. Zalecane przez producentów dawkowanie to stosowanie preparatu jeden lub dwa razy na dobę w dawce 10–20 mg, której nie należy przekraczać. Skuteczność leczenia jest podobna do orlistatu czy fenterminy. Przeprowadzona analiza trzech randomizowanych badań wskazuje na utratę około 3,2 kg w porównaniu z placebo w pierwszym roku leczenia. Z uwagi na małe nasilenie objawów ubocznych leczenie lorkaseryną jest rzadko przerywane, dlatego spodziewany efekt końcowy długotrwałego leczenia jest zazwyczaj zadowalający [30]. Głównymi objawami ubocznymi leczenia są bóle głowy, a także zawroty głowy, nudności oraz infekcje górnych dróg oddechowych. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie tej substancji skutkowało wzrostem ryzyka wystąpienia hipoglikemii i niejednokrotnie koniecznością redukcji dawki leków hipoglikemizujących [33, 34]. Wcześniej stosowane leki z tej grupy, takie jak fenfluramina i deksfenfluramina, powodowały uszkodzenie zastawek serca, co było powodem wycofania ich z lecznictwa [35]. Jednak lorkaseryna, z uwagi na swój selektywny wpływ na receptor serotoninowy 5-HT_{2C} (bez pobudzenia 5-HT_{2a} i 5HT_{2b}), nie wykazuje tego typu działania ubocznego. Mając na uwadze mechanizm działania, należy unikać stosowania lorkaseryny w połączeniu z lekami serotoninergicznymi lub antydopaminergicznymi, gdyż może to skutkować rozwojem zespołu serotoninowego

czy zwiększeniem ryzyka wystąpienia walwulopatii. Możliwość interakcji z wyżej wymienionymi lekami nie dyskwalifikuje lorkaseryny w leczeniu otyłych pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [36]. Dodatkowo u pacjentów stosujących tę substancję stwierdzano poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej, takich jak stężenie glukozy na czczo, insuliny i hemoglobiny glikowanej oraz poprawę profilu lipidowego, jednak efekt ten nie utrzymywał się po odstawieniu lorkaseryny. Ponadto obserwowano spadek stężenia hsCRP i fibrynogenu w porównaniu z grupą placebo, a także poprawę jakości życia [33].

Fentermina/topiramát

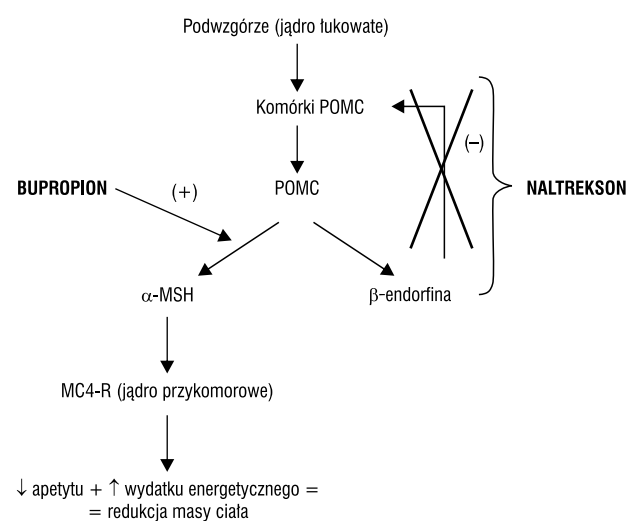
Kolejnym preparatem do leczenia otyłości jest lek łączący niskie dawki fenterminy oraz topiramatu o przedłużonym uwalnianiu, który został zatwierdzony przez FDA, jednak pozostaje bez akceptacji EMA (tab. IV). Sposób działania fenterminy i jego efekt anorektyczny został opisany powyżej. Topiramát natomiast jest lekiem przeciwdrgawkowym, który blokuje kanały sodowe zależne od napięcia błonowego, zwiększa aktywność GABA (kwas γ -aminomasłowy), wykazuje antagonizm wobec receptora dla kwasu glutaminowego (receptory AMPA/kainowe) i anhidrazy węglanowej [37, 38]. Jednak dokładny mechanizm wpływający na redukcję masy ciała nie jest do końca poznany. Badania na zwierzętach sugerują, że topiramát powoduje zwiększenie wydatku energetycznego organizmu oraz hamuje apetyt, przez co spożycie kalorii jest zmniejszone [26, 36, 39]. Zaleca się, aby dawka początkowa wynosiła 3,75/23 mg raz na dobę, a następnie, przy dobrej tolerancji, po dwóch tygodniach należy ją zwiększyć do 7,5/46 mg. Jeśli utrata masy ciała po 3 miesiącach leczenia jest mniejsza niż 3%, zaleca się przerwanie leczenia lub zwiększenie dotychczasowej dawki do 15/92 mg. Jednak jeżeli po kolejnym kwartale nie zostanie osiągnięta 5-procentowa redukcja masy ciała, to należy przerwać leczenie [26, 36, 40]. Zaleca się również stopniową redukcję dawki (w ciągu 3–5 dni) z powodu obserwowanych epizodów napadów padaczkowych, które występowały po nagłym przerwaniu leczenia przez pacjentów z padaczką [41, 42]. Po zastosowaniu tego leczenia spodziewana redukcja masy ciała wynosi 5–10% masy wyjściowej. W badaniu CONQUER (podwójnie zaślepiiony, kontrolowany placebo) po roku, zarówno w grupie leczonej fenterminą/topiramatem w dawce ER 7,5/46 mg, jak i 15/92 mg obserwowano znacznie większą utratę masy niż w grupie placebo. Wykazano dużą skuteczność leczenia (utrata $\geq 5\%$ masy ciała u 70% pacjentów leczonych największą dawką i u 62% leczonych dawką standardową w porównaniu z 21% przyjmujących placebo) [42]. Obserwację pacjentów

kontynuowano w badaniu SEQUEL (108-tygodniowym), które wykazało bezpieczeństwo leczenia u pacjentów z chorobami kardiometabolicznymi oraz korzystniejsze efekty leczenia długoterminowego (utrata masy ciała > 20%, wyjściowej u 15,3%/9,2%/2,2%) [56]. Na szczególną uwagę zasługuje wysoka efektywność leczenia w porównaniu z innymi preparatami na otyłość [30]. Dodatkowo stwierdzono obniżenie ciśnienia tętniczego, stężenia trójglicerydów oraz podwyższenie cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) w trakcie leczenia. Wykazano również korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową (obniżenie zarówno stężenia glukozy i insuliny na czczo, co wskazuje na poprawę wrażliwości na insulinę), a u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy wiązało się z obniżeniem progresji do cukrzycy typu 2 podczas drugiego roku trwania badania (54-procentowe zmniejszenie progresji do T2D u osób otrzymujących dawkę 7,5/46 mg i 76-procentowe zmniejszenie przy dawce 15/92 mg w porównaniu z grupą placebo) [41]. Preparat ten może być stosowany również u otyłych pacjentów z depresją leczonych za pomocą selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny-norepinefryny [36]. Należy podkreślić, że kombinacja fenterminy z topiramatem nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży i planujących ciążę z uwagi na teratogenność drugiego z nich [43]. Uzasadnione połączenia małych dawek preparatu pozwalają na zminimalizowanie skutków ubocznych przy zachowaniu skuteczności odchudzania w dawkach mniejszych niż przy monoterapii poszczególnymi składnikami, co jest szczególnie istotne u pacjentów otyłych z licznymi obciążeniami [44]. Nie pozwala to jednak na całkowite wykluczenie efektów ubocznych, do których należą między innymi parestezje, zawroty i ból głowy, suchość w ustach, zmęczenie i tachykardia [40, 43, 45]. Kombinacja fenterminy i topiramatu jest droga, mimo tego, że poszczególne składniki są stosunkowo tanie, jednak połączenie substancji w jednej dawce daje większą szansę na *compliance*. Mając na uwadze konsekwencje zdrowotne oraz koszty leczenia powikłań otyłości stosowanie tego preparatu może być szczególnie opłacalne u osób z nadwagą i otyłych z dwoma lub więcej chorobami współistniejącymi [46].

Naltrekson SR/Bupropion SR

Lek złożony z naltreksonu i bupropionu o przedłużonym działaniu jest preparatem działającym ośrodkowo, stosowanym do wspomagania odchudzania podczas leczenia behawioralnego. Naltrekson jest antagonistą receptorów opioidowych ($\mu > \kappa > \delta$) i jest stosowany do leczenia uzależnienia od alkoholu i opioidów [47, 48]. Natomiast bupropion jest wykorzystywany od ponad

30 lat jako lek przeciwdepresyjny oraz wspierający leczenie uzależnienia od nikotyny, jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwyty zwrotnego dopaminy i noradrenaliny (z minimalnym wpływem na wychwyty indoloamin) [49]. Mechanizmy neurochemiczne wywierane przez skojarzenie naltreksonu i bupropionu, warunkujące hamowanie łaknienia, nie są dokładnie poznane. Substancje te oddziałują na jądro łukowate podwzgórza i mezolimbiczny dopaminergiczny układ nagrody. Już sama monoterapia bupropionem wpływa na redukcję masy ciała [50]. W jądrze łukowatym podwzgórza bupropion pobudza neurony wykazujące ekspresję POMC do uwalniania α -MSH, która wiąże się MC4-R i pobudza je podobnie do fenterminy. Równocześnie z uwolnieniem α -MSH uwalniana jest β -endorfina, która poprzez wiązanie z receptorami opioidowymi μ na neuronach POMC zmniejsza uwalnianie α -MSH i jest punktem zamykającym pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego na neuronach POMC. Dodatek naltreksonu, który samodzielnie nie powoduje utraty masy ciała, hamuje to sprzężenie zwrotne, przez co ułatwia silniejszą i bardziej długotrwałą aktywację neuronów POMC, amplifikując ciągłą redukcję masy ciała, a także umożliwia utrzymanie rezultatu leczenia (ryc. 1) [51, 52]. Dawkowanie należy stopniowo zwiększać w okresie czterech tygodni do dawki maksymalnej 32 mg naltreksonu i 360 mg bupropionu [26]. W analizie czterech randomizowanych badań klinicznych obserwowano redukcję masy ciała o około 5 kg w porównaniu z grupą placebo w trakcie rocznego leczenia, a redukcję masy ciała o 10% bądź więcej stwierdzono u co trzeciego pacjenta. Na uwagę zasługuje również dobra tolerancja i profil bezpieczeństwa



Rycina 1. Mechanizm działania naltreksonu i bupropionu
POMC — *proopiomelanocortyna*, α -MSH — *hormon stymulujący*
 α -*melanocyty*, MC4R — *receptor melanocortyny 4*

tego leku. W badaniach 3 fazy stwierdzono, że *number needed to treat* (NNT) dla uczestników, którzy utracili $\geq 5\%$ masy ciała w trakcie leczenia naltreksonem SR/bupropionem SR wynosi 4, a dla redukcji $\geq 10\%$ masy ciała NNT wynosiło 6; natomiast *number needed to harm* (NNH) dla najczęstszego działania niepożądanego, czyli nudności, wynosiło 17 [53]. Efekty uboczne leczenia to wymioty, ból i zawroty głowy oraz bezsenność [40, 43, 45]. Dodatkowe korzyści w trakcie leczenia to zmniejszenie obwodu talii, stężenia trójglicerydów przy wzroście stężenia cholesterolu HDL oraz redukcji insulinooporności [54]. Dalsze badania są konieczne w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i metabolicznego. Spośród 8910 pacjentów z nadwagą lub otyłych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, na podstawie wewnętrznej analizy wykonano po 25% planowych zdarzeń; poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), wystąpiły u 59 pacjentów otrzymujących placebo (1,3%) i 35 pacjentów leczonych naltreksonem/bupropionem (0,8%; HR, 0,59; 95% CI 0,39–0,90). Po 50% planowanych wydarzeniach epizody te wystąpiły u 102 pacjentów (2,3%) w grupie placebo i 90 pacjentów (2%) w grupie naltreksonu-bupropionu (HR 0,88; skorygowano 99,7%; CI 0,57–1,34), stwierdzając, że badany lek nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego [55]. Leczenie należy przerwać, gdy zaobserwuje się znaczące podwyższenie ciśnienia tętniczego i tętna oraz przy braku redukcji masy ciała o 5% w ciągu 3–4 miesięcy [40]. Fujioka i wsp. wykazali w rocznej obserwacji, że ci pacjenci, którzy osiągnęli co najmniej 5-procentową redukcję masy ciała w ciągu pierwszych 16 tygodni, rokują utrzymaniem klinicznie istotnej redukcji masy ciała w obserwacji dłuższej niż rok [56]. Ponadto naltrekson/bupropion ma większą skuteczność w porównaniu z orlistatem i lorkaseryną, jednak mniejszą niż fentermina/topiramatem [30]. Preparat ten został zatwierdzony przez FDA w 2014 roku oraz EMA w 2015 roku, a w Polsce jest dostępny od listopada 2016 roku (tab. IV).

Liraglutyd 3,0

Liraglutyd, agonista glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), został pierwotnie zarejestrowany w 2009 roku do leczenia cukrzycy typu 2, a następnie w leczeniu otyłości niezależnie od cukrzycy. Mechanizm jego działania polega na glukozależnej stymulacji wydzielania insuliny z komórek β trzustki, hamowaniu wydzielania glukagonu przez komórki α , spowolnieniu opróżniania żołądka oraz na ośrodkowym hamowaniu łaknienia [57, 58]. Zalecane dawkowanie w leczeniu otyłości to 0,6 mg ze zwiększeniem w odstępach tygodniowych do 3,0 mg raz na dobę w postaci podskórnych iniekcji. Warto zwrócić uwagę, że maksymalna zalecana dawka

w leczeniu cukrzycy to 1,8 mg, jednak dawka 3,0 mg/dobę daje lepsze rezultaty pod względem redukcji masy ciała przy zachowanym bezpieczeństwie leczenia [59]. Liraglutyd wykazuje lepszą efektywność w porównaniu z lorkaseryną, orlistatem czy naltreksonem/bupropionem, powodując redukcję masy ciała u większej liczby pacjentów zarówno ponad 5 i 10% BWT [30]. Lek ten jest szczególnie polecany u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 [36], gdyż pozwala na wykorzystanie pełnego spektrum działania, a szczególne zastosowanie powinien znaleźć u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdyż jak wykazało badanie LEADER stosowanie liraglutylu zmniejsza liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z grupą placebo [60]. Jednak, jak wykazały badania SCALE *Diabetes* i SCALE *Obesity and Prediabetes*, zarówno u otyłych pacjentów z cukrzycą i bez niej efekty leczenia są istotne w porównaniu z grupą placebo (redukcja masy ciała o 5,9% u osób otyłych z cukrzycą i 8,0% dla otyłych i osób z nadwagą bez cukrzycy w porównaniu z około 2-procentową redukcją u chorych w grupie placebo w trakcie 54 tygodni) [61, 62]. Dodatkowo zastosowanie liraglutylu w leczeniu otyłości zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju jawnej cukrzycy typu 2 oraz wykazuje pozytywny wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i profil lipidowy [62]. Do najczęstszych objawów ubocznych należą nudności i biegunki, obserwowano rzadziej hipoglikemię i odwracalne zwiększenie stężenia lipazy i amylazy [40, 63].

Leki przeciwcukrzycowe wpływające na redukcję masy ciała

Wśród leków stosowanych w leczeniu cukrzycy znajdują się także te, które promują utratę masy ciała, jednak działanie to w znamienitej większości przynosi efekt odchudzający jedynie wśród diabetyków. Do leków tych zalicza się metforminę, inhibitory SGLT2, agonistów GLP-1 i pramlintyd.

Metformina jest preparatem antyhiperglikemicznym będącym lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Liczne korzyści płynące z jej stosowania (wysoka skuteczność, brak ryzyka hipoglikemii, niska cena), przy nieczęstych objawach ubocznych w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych, a także zastosowanie w stanach przedcukrzycowych sprawiają, że jest to preparat bardzo często i chętnie stosowany [26]. Udowodniono, że przewlekłe leczenie (2,8 roku) tą pochodną biguanidu skutkuje redukcją wyjściowej masy ciała o około 2,5% [64], co jest efektem wieloczynnikowego mechanizmu działania, który do końca nie jest poznany [65]. Pozwala to rekomendować metforminę u każdego otyłego pacjenta z cukrzycą

typu 2, który nie ma przeciwwskazań do stosowania tej substancji [36].

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), między innymi kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna, zmniejszają resorpcję zwrotną glukozy z moczu, powodując wyeliminowanie nadmiaru glukozy z krwi, a tym samym utratę zbędnych kalorii. Farmakologicznie wywołana glikozuria skutkuje redukcją masy ciała, a także powoduje działanie diuretyczne oraz efekt hipotensyjny [66]. Prognozowana redukcja masy ciała, po co najmniej 12 tygodniach leczenia, to ponad 1,8 kg, ale efektowi temu musi współtowarzyszyć hiperglikemia [67]. Dodatkowo wyniki badania EMPA-REG OUTCOME udowodniły redukcję śmiertelności (zarówno śmiertelności całkowitej, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych) u pacjentów stosujących empagliflozynę, dlatego mając na uwadze całkowite spektrum działania flozyn powinny być one stosowane u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy mają szczególnie duże ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [68].

Kolejną grupą leków przeciw cukrzycowych, które promują utratę masy ciała są **agoniści GLP-1**, takie jak eksenatyd, liraglutyd, dulaglutyd, albiglutyd. Mechanizm ich działania został opisany powyżej na podstawie liraglutylu. Badanie porównujące eksenatyd podawany 2 razy na dobę (10 µg) i eksenatyd długodziałający stosowany raz w tygodniu (2 mg) ujawniły podobną redukcję masy ciała w przypadku obu preparatów (3,6 kg eksenatyd *vs* 3,7 kg z eksenatydem LAR w okresie 30 tygodni), przy uzyskaniu lepszej kontroli glikemii u pacjentów stosujących preparat długodziałający [69]. Ponadto 26-tygodniowe badanie LEAD-6, będące porównaniem typu *head-to-head* liraglutylu (1,8 mg na dobę) i eksenatylu (10 µg dwa razy na dobę) wykazało przewagę liraglutylu, zarówno w stosunku do redukcji masy ciała (3,24 kg *vs* 2,87 kg), jak i działania hipoglikemizującego (HbA_{1c} 1,12% *vs* 0,79%) [70]. Wobec tego zawsze należy rozważyć leczenie analogami GLP-1 u otyłych diabetyków, także tych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w szczególności liraglutylu) [36, 60].

Pramlintyd jest syntetycznym odpowiednikiem amyliny, która jest wydzielana z insuliną przez komórki β trzustki w odpowiedzi na spożycie pokarmów. Efektem jego działania jest obniżenie popożyłkowego stężenia glikemii i glukagonu oraz spowolnienie opróżniania żołądka. Pramlintyd znalazł zastosowanie zarówno przy wspomaganiu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1, jak i typu 2 od 2005 roku w US [34, 71]. W 16-tygodniowym badaniu Aronne i wsp. wykazali, że pramlintyd (stosowany do maksymalnej dawki 240 mikrogramów na dobę) bez modyfikacji stylu życia, w porównaniu z placebo, istotnie redukował masę ciała i obwód

talii. Zmniejszenie masy ciała o 5% i więcej uzyskano u około 31% badanych (w porównaniu z 2% w grupie placebo, $p < 0,001$), a także obserwowano poprawę kontroli łaknienia (72% *vs* 31%) oraz kontroli masy ciała (63% *vs* 24%) [72]. Dalsze badania wykazały, że przy zastosowaniu leczenia behawioralnego oraz długotrwałego leczenia pramlintydem redukcja masy ciała może osiągnąć poziom ponad 10% wyjściowej masy ciała, a efekt redukcji zostaje zachowany długoterminowo [73].

Nowe perspektywy terapeutyczne

Epidemia otyłości zmusza badaczy do poszukiwania nowych substancji oraz nowych modeli skojarzeń substancji już znanych, które w sposób bezpieczny i skuteczny można zastosować w leczeniu otyłości. Jedną z nich jest **Gelesis 100**, zatwierdzone przez FDA, hydrożelowa kapsułka (2,25 g dwa razy dziennie), której cząsteczki pęcznieją w żołądku i jelicie cienkim, powodując uczucie sytości, a w efekcie redukcję masy ciała. W badaniu GLOW (*Gelesis Loss Of Weight*) oceniono długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Gelesis 100 u pacjentów z nadwagą lub otyłością z rozpoznanymi stanami przedcukrzycowymi i cukrzycą typu 2, stwierdzając brak istotnego ryzyka leczenia (NSR, *non-significant risk*), ale pomimo tego rozszerzone badania nadal trwają [74].

Trwają również badania nad **cetilistatem**, który podobnie jak orlistat, hamuje aktywność lipazy trzustkowej [75]. W 12-tygodniowym badaniu obserwowano redukcję masy ciała wynoszącą 3,3–4,1 kg u pacjentów leczonych cetilistatem w porównaniu z placebo [76].

Rozpoczęto również badania nad nowymi kombinacjami leków, gdyż ich różne mechanizmy działania pozwalają na łączenie dwóch lub więcej klas substancji, co otwiera liczne terapeutyczne drogi, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości. Jednym z nich jest kombinacja **bupropionu i zonisamidu** (lek przeciwpadaczkowy), który w trakcie 12-tygodniowego randomizowanego badania u 18 pacjentek z otyłością wykazał redukcję masy ciała o 7,2 kg w porównaniu z 2,9 kg monoterapii zonisamidem [77].

Następnie badano kombinację **pramlintylu z fenterminą**, podczas której wykazano 11,3-procentową redukcję masy ciała w 24-tygodniowym badaniu, co było istotnie statystycznie efektywniejszym leczeniem w porównaniu z grupą placebo i samym pramlintydem [78].

Obiecujące wydają się wyniki badania DURATION-8, oceniające między innymi redukcję masy ciała pod wpływem **dapagliflozyny** (10 mg *p.o.* raz dziennie) i **eksenatylu** (2 mg *s.c.* raz w tygodniu) u pacjentów z cukrzycą typu 2 niewyrównaną podczas stosowania

metforminy (1,5 g/dobę). Potwierdzają bowiem zarówno przydatność tych grup leków w kontroli glikemii, jak i leczeniu otyłości (redukcja masy ciała o 3,4 kg w ciągu 28 tygodni) [79]. Podwójne łączone leczenie tymi substancjami okazało się również skuteczne u otyłych pacjentów bez cukrzycy, zarówno w kontekście redukcji masy ciała, ograniczenia stanów przedcukrzycowych oraz korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze [80].

W bieżącym roku opublikowano również wyniki dotyczące połączenia inhibitora SGLT2, **kanagli-flozyny z fenterminą**, u osób z nadwagą i otyłością bez cukrzycy, w których obserwowano 6,9-procentową redukcję masy ciała w porównaniu z placebo (26 tygodni) [81].

Leczenie za pomocą tych substancji, jak i ich kombinacji, wymaga jednak dalszych badań, szczególnie pod kątem bezpieczeństwa leczenia długotrwałego, a zwłaszcza ryzyka sercowo-naczyniowego.

Podsumowanie

Otyłość jest dużym problemem zdrowotnym na świecie, który skutkuje licznymi chorobami, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego i metabolicznymi. Powikłania otyłości generują wielkie koszty i choć

leczenie farmakologiczne niejednokrotnie również bywa kosztowne, to i tak jest ono bardziej opłacalne dla jednostki i całego systemu opieki zdrowotnej. Zastosowanie współczesnej farmakoterapii pozwala oczekiwać na 5–10-procentową redukcję wyjściowej masy ciała. Przy ocenie indywidualnej pacjenta znajomość mechanizmu działania każdego z leków, jego skuteczności i profilu działań ubocznych jest pomocna w wyborze leku, co skutkuje zwiększeniem efektu odchudzającego. Wobec tego, należy położyć nacisk na indywidualizację farmakoterapii, nie zapominając o podstawie niezbędnej do osiągnięcia ostatecznego efektu, jakim jest trwała zmiana nawyków żywieniowych i aktywności fizycznej. Mimo że terapia behawioralna i farmakoterapia mogą być skuteczne, u wielu otyłych pacjentów są one niezadowolające, a osiągnięte rezultaty krótkotrwałe, dlatego nadal istnieje potrzeba opracowania nowych substancji i kombinacji lekowych. W przypadku nieskuteczności takiego postępowania, kolejnym krokiem powinno być leczenie bariatryczne.

Konflikt interesów

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów. Żaden z autorów nie otrzymał honorarium, dotacji ani innej formy płatności za napisanie tego manuskryptu.