

Adriana Stenka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu
Pracownia Diagnostyki, Edukacji
i Leczenia Otyłości

Wybrane propozycje leczenia otyłości przedstawione na XIII kongresie *International Association for the Study of Obesity* w Sztokholmie

**Selected proposed treatment methods for obesity.
Report from 13th Congress of the International
Association for the Study of Obesity in Stockholm**

STRESZCZENIE

Po wycofaniu ze sprzedaży w styczniu 2010 roku leku Meridia wszyscy z zainteresowaniem uczestniczyli w sesjach poświęconych leczeniu otyłości. Zwrócono uwagę na dobre efekty zmniejszenia masy ciała podczas leczenia liraglutydem. Inna propozycja to połączenie długodziałającego bupropionu z naltreksonem, również w formie o długotrwałym uwalnianiu. Kolejne efektywne dla utraty masy ciała połączenie dwóch leków to niezarejestrowana w Polsce *phenteramine* z lekiem przeciwpadaczkowym topiramatem. Oba preparaty są dostępne w tabletkach o długotrwałym uwalnianiu. Natomiast niemieccy badacze porównali działanie suplementów diety obniżających masę ciała, dostępnych w aptekach większości krajów, z działaniem placebo. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 196–200)

słowa kluczowe: otyłość, skuteczność leczenia, bezpieczeństwo, liraglutyd, orlistat, bupropion SR, naltrekson SR, *phentermine* CR, topiramat CR, działania niepożądane, suplementy diety

ABSTRACT

After the withdrawal from sale the Meridia medicine in January 2010 everyone was participated with interest in sessions devoted to the treatment of obesity. It was taken notice of good effects of weight loss during treatment with liraglutide. Another proposal is a combination of bupropion with naltrexone long-acting, even in the form of a sustained-release formulation. Another effective for weight loss combination of two drugs like phenteramine the antiepileptic topiramate is not registered in Poland. Both formulations are available in a sustained-release tablet. But the German researchers compared the effects of dietary supplements reduce body weight, available in pharmacies

Adres do korespondencji:

lek. Adriana Stenka
Specjalista medycyny rodzinnej
ul. Kilińskiego 5, 72–130 Maszewo
e-mail: adastenka@poczta.onet.pl
tel. 602 451 525

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081–2450

in most countries, with placebo effect. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no. 4, 196–200)

Key words: obesity, treatment efficiency, safety, liraglutide, orlistat, bupropion SR, naltrexone SR, CR phentermine, topiramate CR, side effects, dietary supplements

W dniach 11–15 lipca 2010 roku odbył się w Sztokholmie Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Otyłością (IASO, *International Association for the Study of Obesity*). Wszyscy czekali na nowości, które mogłyby zaproponować swoim pacjentom przy leczeniu otyłości. Jedną z sesji poświęcono skuteczności liraglutynu w terapii otyłości. Z danymi można było się zapoznać wcześniej w tygodniku „Lancet”, a także w „Pulsie Medycyny” (grudzień 2009 r.) drukowanym w języku polskim. Dotyczyły one raportu z 20-tygodniowych badań. Do badania zakwalifikowano 564 osoby ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) 30–40 kg/m², w wieku 18–64 lat, niechorujących na cukrzycę. Wszyscy badani otrzymali niskokaloryczną dietę (z deficytem 500 kcal/d.) oraz zestaw ćwiczeń fizycznych. Pacjentów zrandomizowano do 6 grup. Po 2 tygodniach 4 grupy otrzymywały 1 × dziennie podskórnie liraglutyn w dawce odpowiednio 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg, 3 mg, 5. grupa 1 × dziennie placebo, 6. grupa 3 × dziennie 120 mg orlistatu. Po 20 tygodniach wyniki były bardzo obiecujące.

Na konferencji w Sztokholmie zaprezentowano wyniki przedłużonego badania o kolejne 84 tygodnie dla sprawdzenia bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Po 52 tygodniach czterem grupom otrzymującym liraglutyn oraz grupie otrzymującej placebo włączono do leczenia liraglutyn w dawce 2,4 mg, zwiększając następnie do 3 mg, natomiast w 6. grupie utrzymano orlistat w początkowej dawce 3 × dziennie po 120 mg. Leczenie ukończyło 268 na 398 osób wchodzących do przedłużonego o kolejne 84 tygodnie badania. Średni wiek badanych wy-

niósł 46,8 roku, średnie BMI — 34,8 kg/m². Stwierdzono, że spadek masy ciała po 104 tygodniach był większy u pacjentów leczonych liraglutynem 2,4/3 mg niż orlistatem (różnica 3 kg). Głównymi działaniami niepożądanymi związanymi z liraglutynem były nudności występujące między 1. a 6. tygodniem leczenia. W czasie 104 tygodni obserwacji nie stwierdzono żadnych epizodów spadku glikemii poniżej 3,1 mmol/l z towarzyszącymi typowymi objawami dla hipoglikemii. U jednego z pacjentów, u którego wcześniej rozpoznano kamicę żółciową, po 30 dniach leczenia liraglutynem w dawce 3 mg rozwinęło się ostre zapalenie trzustki. W trakcie obserwacji nie wystąpił żaden inny przypadek zapalenia trzustki w innych grupach leczenia.

Po 104 tygodniach badania wyciągnięto następujące wnioski. Stosowanie **liraglutynu w dawce 2,4/3 mg było satysfakcjonująco bezpieczne i dobrze tolerowane podczas utrzymywania znacząco wyższego spadku masy ciała w porównaniu z orlistatem oraz istotnie redukowało ciśnienie tętnicze.**

Kolejna propozycja leczenia otyłości to połączenie bupropionu SR z naltreksonem SR. Bupropion został zatwierdzony do leczenia depresji i uzależnień nikotynowych. Monoterapia tym lekiem łagodnie sprzyja utracie masy ciała. Naltrekson został zarejestrowany do leczenia uzależnień od alkoholu i opioidów. Monoterapia nie wpływa na masę ciała, natomiast synergicznie oba te leki redukują łaknienie i wpływają korzystnie na masę ciała. Celem przedstawionego badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania połączenia naltrekson/bupropion z placebo. Przeprowadzono

►► Spadek masy ciała był większy u pacjentów leczonych liraglutynem 2,4/3 mg niż orlistatem (różnica 3 kg) ◀◀

►► Kolejna propozycja leczenia otyłości to połączenie bupropionu SR z naltreksonem SR ◀◀

podwójnie ślepa randomizowaną próbę trwającą 56 tygodni, do której zakwalifikowano osoby z BMI 30–45 kg/m² bez powikłań związanych z otyłością, oraz BMI 27–45 kg/m² z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem i/lub dyslipidemią. Wszyscy badani uczestniczyli w 28 90-minutowych sesjach modyfikacji zachowań (BMOD), po 10–20 osób w grupie. Wszyscy otrzymali zalecenia dietetyczne: spożywanie produktów o zawartości 1200–2000 kcal dziennie, stosowanie diety niskotłuszczowej oraz zalecono ćwiczenia o umiarkowanej intensywności trwające 30 minut dziennie przez pierwsze 6 miesięcy. Następnie dopingowano uczestników do wydłużenia czasu ćwiczeń do 60 minut dziennie w drugiej połowie badania. Do 2 grup zrandomizowano 793 uczestników, 202 osoby otrzymały placebo, a 591 osób naltrekson SR w dawce 32 mg z bupropionem SR 360 mg. Badanie ukończyło 118 osób w grupie otrzymującej placebo oraz 342 osoby przyjmujące naltrekson/bupropion. Średni wiek w obu grupach wynosił 46 lat. Kobiety stanowiły 89%, 73% należało do rasy białej, średnie BMI wynosiło 37 kg/m², średnia masa ciała — 101 kg, natomiast obwód pasa 110 cm. W badaniu oznaczono również pacjentom lipidogram, stężenie glukozy, insuliny oraz HOMA-IR (*homeostatic model assessment of insulin resistance*, współczynnik insulinooporności) i wskaźnik białka C reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Średnie wartości badań to: cholesterol frakcji LDL — 109 mg%, cholesterol frakcji HDL — 54 mg%, triglicerydy — 109 mg%, CRP — 4,1 mg/l, insulina — 11,4 μj.m./ml, HOMA-IR — 2,6. Badanie ukończyło 57,9% osób przyjmujących naltrekson/bupropion i 58,4% osób przyjmujących placebo. Spadek masy ciała dla grupy otrzymującej połączenie naltrekson/bupropion wynosił 9,3 ± 0,4%, natomiast placebo — 5,1 ± 0,6%. Więcej uczestników przyjmujących naltrekson/bupropion osiągnęło spadek masy ciała ≥ 5% (66,4% w

stosunku do osób przyjmujących placebo 42,5%) ≥ 10% (41,5% v. placebo 20,2%) i ≥ 15% (29,1% v. placebo 10,9%). Obwód pasa u pacjentów przyjmujących naltrekson/bupropion zmniejszył się również bardziej (–10,0 cm) niż u pacjentów przyjmujących placebo (–6,8 cm). Zmiany w badaniach laboratoryjnych u osób przyjmujących naltrekson/bupropion wynosiły: stężenie cholesterolu frakcji HDL (+4,1 mg/dl), stężenie triglicerydów (–16,6%), stężenie insuliny (–28,0%) i HOMA-IR (–29,9%), a dla osób otrzymujących placebo wynosiły: stężenie cholesterolu frakcji HDL (+0,9%), stężenie triglicerydów (–8,5%), stężenie insuliny (–15,5%) i HOMA-IR (–16,6%). Natomiast nie stwierdzono różnic w stężeniu cholesterolu frakcji LDL, stężeniu glukozy czy CRP. Obserwowano również lepszą kontrolę w przestrzeganiu diety u osób przyjmujących naltrekson/bupropion. Do działań niepożądanych, jakie najczęściej stwierdzono, należały: nudności, bóle głowy i zaparcia. Ponadto obserwowano zaburzenia koncentracji uwagi, zawroty głowy, szumy uszne, drżenia, bóle brzucha, suchość w ustach oraz pokrzywkę. Działania niepożądane były takie same jak w poprzednich badaniach klinicznych dotyczących monoterapii leczenia tymi lekami. Dwa poważne incydenty zapalenia pęcherzyka żółciowego mogły się wiązać z leczeniem skojarzonym naltrekson/bupropion. Stwierdzono je osób, u których wystąpił nagły i wyraźny spadek masy ciała powyżej 15 kilogramów. Leczenie naltrekson/bupropion oraz modyfikacja stylu życia nie wiązały się z klinicznie wyraźnym wzrostem występowania zespołów depresyjnych. Nie zaobserwowano również zmian w EKG czy badaniach laboratoryjnych. Stwierdzono spadek ciśnienia tętniczego w obu grupach, ale większy w grupie otrzymującej placebo.

Podsumowując, w wyniku **leczenia połączeniem naltrekson/bupropion oraz intensywnej modyfikacji zachowań w porównaniu**

z placebo, stwierdzono znacząco większy spadek masy ciała niż obserwowano wcześniej w badaniach i utrzymano go do końca bez ewidentnej tendencji do wzrostu masy ciała. Znacząco więcej osób osiągnęło utratę $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ spadku masy ciała. Dwa razy więcej osób osiągnęło $\geq 15\%$ -procentowy spadek masy ciała, stosując naltrekson/bupropion oraz modyfikację stylu życia niż w grupie otrzymującej placebo z modyfikacją zachowań. Polepszyły się kardiometa-boliczne markery ryzyka chorób serca, powiązane z masą ciała, jakością życia oraz kontrolą nad jedzeniem. **Leczenie połączeniem naltrekson/bupropion było ogólnie dobrze tolerowane.** Tolerancja, bezpieczeństwo, działania niepożądane i wyniki badań laboratoryjnych były zgodne z poprzednimi badaniami nad naltreksonem bądź bupropionem. Skojarzenie tych dwóch leków może być potencjalnie nową opcją leczenia otyłości.

Kolejne zaproponowane połączenie to *phentermine* (Phen) — sympatykomimetyk zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do krótkotrwałego leczenia otyłości (w Polsce lek nie jest zarejestrowany) i topiramatu (TPM) zarejestrowany również w Polsce do leczenia padaczki i prewencji bólów migrenowych głowy. Połączenie tych dwóch leków przebadano dla maksymalizacji spadku masy ciała przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych w podwójnie ślepej próbie, kontrolowanej placebo, trwającej 56 tygodni. Do badania zakwalifikowano 2487 osób z BMI 27–47 kg/m² i z ≥ 2 chorobami związanymi z otyłością, czyli nadciśnieniem, cukrzyca lub dyslipidemia. Placebo otrzymały 994 osoby, Phen CR w dawce 7,5 mg i TPM CR w dawce 46 mg otrzymało 498 osób, natomiast Phen CR 15 mg plus TPM CR 92 mg przyjmowało 995 osób. Badani otrzymali również porady na temat zmiany stylu życia. Pierwszym punktem końcowym była procentowa zmiana masy ciała. Następnym

punkt końcowy zawierał ulepszenie parametrów kardiometa-bolicznych, takich jak stężenie glukozy i lipidów. Średni procent spadku masy ciała przez 56 tygodnie to odpowiednio 1,2% dla grupy otrzymującej placebo, 7,8% dla grupy leczonej Phen/TPM CR w dawkach 7,5 mg/46 mg oraz 9,8% dla grupy otrzymującej Phen w dawce 15 mg oraz 92 mg TPM. Parametry glikemiczne i lipidowe były znacznie lepsze w stosunku do wyjściowych wartości w obu grupach przyjmujących Phen/TPM CR, z tym że w grupie osób przyjmujących odpowiednio dawki 15/92 mg były lepsze. Działania niepożądane częściej występowały w grupach przyjmujących leki niż w grupie otrzymującej placebo, ale były ogólnie łagodne (suchość w ustach, parestezje, infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, bóle głowy, bóle pleców, infekcje dróg moczowych, zapalenie zatok, bezsenność, zaburzenia smaku, zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, zawroty głowy, zmęczenie, biegunka, zaparcia). Poważne działania niepożądane wystąpiły w grupie leczonej placebo — 3,8%, w grupie przyjmującej Phen/TPM w dawkach 7,5/46 mg odpowiednio — 2,8%, w grupie przyjmującej leki w dawkach odpowiednio 15/92 mg — 4,3%. W grupie placebo wystąpił jeden przypadek śmiertelny.

WNIOSKI

Stosowanie **małej dawki leku o kontrolowanym uwalnianiu Phen/TPM CR prowadziło do zdrowego, długotrwałego spadku masy ciała i klinicznie wyraźnego ulepszenia w kardiometa-bolicznych czynnikach ryzyka, takich jak: obniżenie ciśnienia tętniczego, spadek stężenia lipidów i glikemii.** Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane.

Na zakończenie autorka pragnie przedstawić ciekawą pracę niemieckich naukowców z Instytutu Żywienia i Psychologii przy Uniwersytecie Medycznym w Göttingen, w której przedstawiono skuteczność 9 różnych

suplementów diety testowanych w porównaniu z placebo.

Apteki oferują szeroki zakres suplementów diety oraz przyrządów medycznych wykorzystywanych do redukcji masy ciała, które nie muszą być licencjonowane ani posiadać aprobaty Instytutów Farmaceutycznych, jak również nie muszą posiadać udowodnionej skuteczności działania. W badaniu przetestowano 9 różnych suplementów: polyglukosamid, wyciąg z koniaku, kompleks alginy, proszek z kapusty, wyciąg z fasoli, wyciągi z wybranych roślin, L-karnityna 500 mg, zestaw błonnika oraz nasiona guarany. Produkty neutralnie zapakowano, ulotkę przepisano, a nazwę produktu zastąpiono nazwą neutralną. Do 10 grup zrandomizowano 189 uczestników. Średni wiek pacjentów wynosił 47 lat, BMI — 30 kg/m². Uczestnicy otrzymywali medykamenty w dawkach rekomendowanych przez producentów raz w tygodniu bez konsultacji ani dodatkowych porad. Raz w tygodniu kontrolowano masę ciała i ciśnienie tętnicze. Po 8 tygodniach badanie ukończyło 74% osób. Znaczący spadek masy ciała zarejestrowano dla 7 produktów (średnio -1,05 do -1,99 kg), a także dla placebo (-1,21 kg).

WNIOSKI

Wszystkie testowane produkty wykazywały nie lepszą skuteczność niż placebo. Ponieważ suplementy te są sprzedawane w aptekach większości krajów, wiele klientów wierzy w ich skuteczność. Z jednej strony apteki są wiarygodnymi instytucjami, w której większość produktów ma udowodnione działanie, z drugiej suplementy polecane przy redukcji masy ciała nie mają większej skuteczności niż placebo. Nie znaczy to jednak, że wszystkie suplementy diety sprzedawane w aptekach są bezużyteczne. Wśród produktów pomocniczych przy utracie masy ciała istnieje alternatywny produkt o zatwierdzonej skuteczności, czyli orlistat bez recepty.

PIŚMIENICTWO

1. Astrup A., Al Hakim M., Carraro R. i wsp. Tolerability and weight loss effects of liraglutide in obese adults: a 104-week randomised trial. *The Lancet* 2009; 374: 1606–1616.
2. Dunayevich E., Erickson J., Maier H., Harrison-Collazo R., Kim D., Wadden T. Naltrexone sr/bupropion sr combination therapy reduced body weight and improved markers of cardiometabolic risk in overweight and obese participants — a phase 3, double-blind, placebo-controlled, 56-week study with intensive behavior modification. *Obesity* 2011; 19 (1): 110–120.