

Znane leki, nowe nadzieje – terapia otyłości

Known drugs, new hopes – obesity therapy

dr n. med. Michał Wiciński¹, Bartosz Kościński¹, Maciej Chmielarz¹, Dominika Szczurek¹,
dr n. med. Bartosz Malinowski¹, lek. Karolina Długi¹, lek. Sebastian Rewerski¹,
lek. Mateusz Ozorowski¹, dr hab. n. med. prof. UMK Katarzyna Pawlak-Osińska²

¹ Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik Katedry: dr n. med. Michał Wiciński

² Zakład Patofizjologii Narządu Słuchu i Układu Równowagi, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja
Kopernika w Toruniu

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. prof. UMK Katarzyna Pawlak-Osińska



www.lekwpolsce.pl

Streszczenie: Otyłość stanowi problem, który osiągnął rozmiary pandemii. Pomimo tego istnieje niewiele leków stosowanych w długoterminowej terapii otyłości, które zostały zarejestrowane przez U.S. Food & Drug Administration (FDA). Celem artykułu jest porównanie leków zarejestrowanych do leczenia tego problemu zdrowotnego z lekami *off label*. Najliczniejszą grupą preparatów, które potencjalnie można wykorzystać w leczeniu otyłości, są leki używane w terapii cukrzycy. Wśród leków *off label* najbardziej obiecującym jest połączenie pramlintydu z metreleptyną. Dzięki takiej terapii uzyskano zmniejszenie masy ciała o 12,7 kg. Ważny statystycznie efekt w postaci spadku masy ciała odnotowano również podczas przyjmowania inhibitorów SGLT-2, zonisamidu oraz eksenatydu. Przeanalizowane leki *off label* stanowią istotną alternatywę wobec zarejestrowanych w leczeniu otyłości. Wydaje się, że połączenie dwóch leków zmniejszających masę ciała może być dobrym sposobem na spotentjalizowanie ich działania. W praktyce klinicznej może również znaleźć zastosowanie połączenie leków zarejestrowanych w farmakoterapii otyłości z lekami *off label*.

Słowa kluczowe: otyłość, *off label*, pramlintyd, metformina.
Abstract: Obesity has reached the size of a pandemic. There are few drugs used in a long-term obesity therapy. The largest group of substances that can potentially be used in the treatment of obesity are the antidiabetic drugs. The aim of the study was to compare drugs that may be used in the pharmacotherapy of obesity and to analyze the effectiveness of the drugs already registered in the treatment. The most promising among the *off label* drugs is the combination of pramlintide and metreleptin. This therapy resulted in a 12.7kg reduction in body weight. Statistically significant weight loss was reported when SGLT-2 inhibitors, zonisamide, and exenatide were used. The use of analyzed *off label* drugs seems promising in treatment of obesity. It seems that the combination of two weight-reducing drugs may be a good way to enhance their effects. Combination of drugs registered in the pharmacotherapy of obesity with *off-label* drugs may also be used. **Keywords:** obesity, *off label*, pramlintide, metformin.

» Wprowadzenie

Otyłość stanowi problem, który osiągnął rozmiary pandemii. Co roku co najmniej 2,8 mln osób na świecie umiera z powodu przyczyn związanych z nadwagą lub otyłością [1].

Podwyższona wartość BMI (ang. *Body Mass Index*) jest jednym z głównych czynników ryzyka takich chorób jak:

- choroby układu sercowo-naczyniowego,
- cukrzyca,
- choroba zwyrodnieniowa stawów,
- ostre zapalenie trzustki,
- a także 10 z 17 najczęstszych nowotworów złośliwych [2].

Według danych WHO (ang. World Health Organisation) w 2016 r. aż **39% osób powy-**

żej 18. rż. cechowało się zwiększoną masą ciała, w tym 13% cierpiało na otyłość.

Jest to ponad 1,9 mld osób z nadmiarem wagi, w tym ponad 650 mln otyłych. Wśród dzieci w wieku przedszkolnym odnotowano na świecie ponad 41 mln przypadków z nadmierną masą ciała [1].

W przyszłości może to skutkować nadciśnieniem tętniczym, narastającą insulinoopornością, problemami z oddychaniem oraz zaburzeniami psychosocjalnymi. Duża liczba doniesień sugeruje skuteczność terapeutyczną w zmniejszaniu masy ciała różnych leków, które nie są zarejestrowane w leczeniu otyłości. Celem tego artykułu jest porównanie leków zarejestrowa-

nych do długotrwałej farmakoterapii tego problemu zdrowotnego z lekami off label.

» Suplementy diety

Na rynku dostępnych jest wiele suplementów diety, które według informacji producentów wpływają korzystnie na zmniejszenie masy ciała. Jednak skuteczność kliniczna tych preparatów jest kontrowersyjna, a skutki uboczne i interakcje z innymi lekami bywają trudne do przewidzenia i mogą być niebezpieczne dla zdrowia i życia pacjentów. Główną grupą tych produktów są związki pochodzenia roślinnego.

Mechanizmy działania suplementów diety polegają m.in. na łączeniu się z ujemnie naładowanymi kwasami tłuszczowymi, przez co nie są one wchłaniane z przewodu pokarmowego [3]. Dzięki zawartości naturalnych polifenoli i kofeiny zwiększają intensywność lipolizy, jednocześnie hamując lipogenezę i wzrost adipocytów [4].

Jednakże mała skuteczność tych preparatów zmusza do szukania innych substancji mogących mieć zastosowanie w farmakoterapii otyłości.

» Leki zarejestrowane do leczenia otyłości

Pomimo ogromnej skali problemu istnieje niewiele leków stosowanych w długoterminowej terapii otyłości, które zostały zarejestrowane przez U.S. Food & Drug Administration (FDA). Na przestrzeni lat pojawiały się substancje wykorzystywane w leczeniu tego schorzenia, jednakże większość z nich została wycofana z użycia z powodu poważnych działań niepożądanych [5].

Jednym z dostępnych leków na rynku farmaceutycznym jest **lorkaseryna**. To selektywny agonista receptorów serotoninowych 5-HT_{2C}. Główny mechanizm działania tej substancji polega na zmniejszaniu uczucia głodu poprzez wpływ na proopiomelanokortynowy system neuronów w jądrze łukowatym [6].

Kolejnym zarejestrowanym lekiem w terapii otyłości jest **orlistat** – selektywny, nieodwracal-

ny inhibitor lipazy trzustkowej i żołądkowej. Łącząc się z aktywną częścią wyżej wymienionych enzymów, hamuje rozkład tłuszczów do łatwo wchłanialnych wolnych kwasów tłuszczowych, co powoduje ich mniejszą absorpcję z przewodu pokarmowego [7].

Dostępna możliwością terapeutyczną jest również połączenie **fenterminy**, pochodnej amfetaminy, wpływającej na ośrodek sytości poprzez zwiększenie wyrzutu noradrenaliny w podwzgórze, z lekiem przeciwdrgawkowym – **topiramatem**, którego działanie polega na zmniejszeniu zapotrzebowania energetycznego organizmu [6].

Również połączenie **naltreksonu**, jako antagonisty opioidowego i **bupropionu**, inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, znajduje zastosowanie w leczeniu otyłości [8].

Liraglutyd, jedyny zarejestrowany w leczeniu otyłości agonista receptora GLP-1, działając na ośrodek sytości i spowalniając opróżnianie żołądka, powoduje zmniejszenie uczucia głodu [9].

Z kolei **diethylpropion** powodując zwiększenie obwodowego i ośrodkowego stężenia noradrenaliny, wpływa na ośrodek sytości i zwiększa katabolizm tłuszczów [10].

» Leki off label

Doustne leki stosowane w leczeniu cukrzycy

Najliczniejszą grupą preparatów, które potencjalnie można wykorzystać w leczeniu otyłości są leki używane w terapii cukrzycy.

Metformina

Jako najbardziej znana i obiecująca przedstawicielka tej grupy jest coraz częściej stosowana w praktyce klinicznej do leczenia otyłości u dzieci i dorosłych, którzy nie chorują na cukrzycę [11]. Znacząca większość randomizowanych badań klinicznych pokazuje statystycznie istotny spadek masy ciała i wartości BMI u pacjentów przy-

mujących metforminę w stosunku do próby kontrolnej. Korzyści w stosowaniu tego leku odnotowują pacjenci zarówno z otyłością ściśle związaną z błędami dietetycznymi i niedostateczną ilością wysiłku fizycznego, jak również chorzy na PCOS (zespół policystycznych jajników) [12], czy przyjmujący niektóre neuroleptyki [13].

W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez *Diabetes Prevention Program Research Group* u osób przyjmujących metforminę przez 2 lata utrata masy ciała wynosiła 2,1 kg, natomiast w grupie przyjmującej placebo tylko 0,02 kg ($p < 0,001$). W całkowitej obserwacji (7 lat po zakończeniu przyjmowania metforminy) utrata masy ciała u osób przyjmujących metforminę wynosiła do 3,1 kg w stosunku do wartości wyjściowych, w placebo nie odnotowano znaczących różnic masy ciała [14].

Flozyny – inhibitory SGLT-2

Kolejną grupą leków przeciwcukrzycowych mogących znaleźć zastosowanie w farmakoterapii otyłości, szczególnie u osób chorych na cukrzycę typu 2, są inhibitory SGLT-2.

Flozyny blokując kotransporter sodowo-glukozowy 2 w cewce bliższej kanalika nerkowego, zmniejszają reabsorpcję zwrotną glukozy, powodując glukozurię, co przekłada się na zmniejszenie glikemii we krwi [15]. Pośrednio to działanie przyczynia się do wzrostu intensywności beta-oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach, wzrostu lipolizy aktywowanej katecholaminami w adipocytach, jak również powoduje zmniejszenie lipogenezy, czy zmianę proporcji składu tkanki tłuszczowej na korzyść brunatnej tkanki tłuszczowej. Skutkiem takich działań jest zmniejszenie masy ciała [16].

W metaanalizie badań z użyciem podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo przeprowadzonej przez Cai X. i wsp. wykazano istotny statystycznie spadek masy ciała pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2 w porównaniu do placebo [17].

Najlepsze efekty zaobserwowano w grupie stosującej **dapagliflozynę**. U osób przyjmujących 2,5 mg dapagliflozyny na dobę utrata masy ciała wynosiła 1,3 kg ($p < 0,001$). W grupie przyjmującej 5 mg ten spadek wynosił 1,51 kg, 10 mg/d – 1,79 kg, natomiast u pacjentów przyjmujących 20 mg dapagliflozyny na dobę utrata masy ciała wyniosła 2,24 kg ($p < 0,001$).

W pozostałych grupach przyjmujących inne inhibitory SGLT-2 – kanagliflozynę, empagliflozynę, ipragliflozynę, luseogliflozynę, tofogliflozynę – również zanotowano istotnie statystycznie różnice w masie ciała. Natomiast tylko w przypadku dapagliflozyny stosunek utraty masy ciała do dawki przyjmowanego preparatu rósł w sposób liniowy ($p < 0,05$) [17].

Analiza danych wykazała, że takie czynniki jak płeć, wiek, stopień zaawansowania cukrzycy, jak również wartość BMI nie miały wpływu na zmniejszenie masy ciała w grupach stosujących gliflozyny w porównaniu do placebo.

Badania Vickers S. i wsp. na modelach szczurzych porównujące efekty działania empagliflozyny w stosunku do połączenia zarejestrowanego już do leczenia otyłości – **orlistatu z empagliflozyną** wykazały istotnie statystyczny spadek masy ciała u szczurów przyjmujących dwa te leki w porównaniu do przyjmujących sam inhibitor SGLT-2. Tym samym udowodniono znaczące nasilenie działania orlistatu przez gliflozynę ($p < 0,05$) [18].

Eksenatyd

To analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Łącząc się z receptorami inkretynowymi, wykazuje szereg pożądaných działań u chorych na cukrzycę i otyłość. Obniża glikemię zarówno poprzez zwiększenie wydzielania insuliny z komórek B trzustkowych, jak i zahamowanie wydzielania glukagonu.

Natomiast spadek masy ciała po stosowaniu eksenatydu może wynikać ze zmniejszonego apetytu wywołanego wpływem GLP-1 na ośrodek sytości, zwolnieniem opróżniania żołądka i często występującymi nudnościami [22]. W bada-

niu retrospektywnym Morgan CL i wsp. na grupie 485 pacjentów przyjmujących lek raz w tygodniu i 3573 pacjentów przyjmujących lek 2 razy dziennie zaobserwowano większe zmniejszenie masy ciała odpowiednio o 3,7 kg ($p < 0,001$) i 3,2 kg ($p < 0,001$) w porównaniu do próby kontrolnej [23].

Metaanaliza Visboll i wsp. w grupie 6411 pacjentów wykazała znaczącą różnicę w zmniejszeniu masy ciała między pacjentami przyjmującymi eksenatyd a próbą kontrolną, która wynosiła 2,9 kg. Pacjenci przyjmowali GLP-1 co najmniej przez 20 dni w dawkach 10 μg na dzień, 2 mg na tydzień [24].

Pramlintyd

To kolejny lek, którego skutkiem ubocznym jest zmniejszenie masy ciała. Pramlintyd jest ludzkim analogiem amyliny, hormonu hipoglikemizującego wydzielanego przez komórki beta wysp trzustkowych. Hamując wydzielanie poposiłkowego glukagonu i spowalniając opróżnianie żołądka, obniża poziom glukozy poposiłkowej. Jest stosowany u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 [25]. W przeprowadzonym wielośrodkowym randomizowanym badaniu z podwójną ślełą próbą pacjenci przyjmowali 3 razy dziennie przez 16 tygodni pramlintyd (≤ 240 mikrogramów) albo placebo. Przy stosowaniu pramlintydu zaobserwowano utratę masy o 3,7 kg ($p < 0,001$) większą niż w grupie przyjmującej placebo. Ok. 30% osób z grupy przyjmującej lek obniżyło masę ciała o $\geq 5\%$, co odpowiada średnio 7,6 kg. Również w grupie przyjmującej ten lek wykazano lepszą kontrolę apetytu [26].

Poza monoterapią pramlintyd może być skutecznie łączony z **metreleptyną**, rekombinowanym analogiem ludzkiego hormonu leptyny zarejestrowanym przez FDA w 2014 r., którą stosuje się w celu leczenia wrodzonej lipodystrofii i deficytu leptyny. Metreleptyna, łącząc się z receptorami znajdującymi się w całym organizmie, reguluje gospodarkę energetyczną. Pokonując barierę krew-mózg, oddziałuje na podwzgórze i powo-

duje spadek apetytu [27]. W randomizowanym badaniu Ravussin i wsp., przeprowadzonym na 177 pacjentach, porównano działanie monoterapii pramlintydem i metreleptyną z terapią złożoną z tych dwóch leków [28]. Wykazano większe zmniejszenie masy ciała w 20. tygodniu terapii skojarzonej (12,7 kg; $p < 0,05$) niż w monoterapii pramlintydem (8,4 kg; $p < 0,001$) czy metreleptyną (8,2 kg; $p < 0,01$) [28].

Zonisamid

Jest to lek używany w terapii padaczki, ale mogący znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości. Oprócz wpływu na potencjałozależne kanały sodowe i wapniowe, wykazuje działanie serotonergiczne, co jest potencjalnym mechanizmem powodującym utratę masy ciała [19].

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Gadde K. i wsp. pacjenci przyjmujący 400 mg/dzień zonisamidu zmniejszyli swoją masę ciała w ciągu 12 miesięcy kuracji o 7,3 kg, podczas gdy wynik ten w grupie przyjmującej placebo wyniósł 4,0 kg ($p = 0,009$).

Natomiast grupa badana przyjmująca 200 mg/dobę zonisamidu nie odniosła znaczącego spadku w porównaniu do grupy kontrolnej. Każda z tych grup otrzymywała porady na temat odpowiedniej diety i stylu życia. Po rocznej farmakoterapii zonisamidem odstawiono lek i zaobserwowano znaczny wzrost masy ciała w grupie przyjmującej placebo, jak również przyjmującej 200 i 400 mg zonisamidu na dzień, co tylko potwierdza skuteczność w zwalczaniu otyłości tego preparatu [20].

Zasadność stosowania tego leku potwierdza również badanie Ghanizadeh A. i wsp., w którym wykazano istotnie statystyczną redukcję masy ciała o 1,1 kg w grupie przyjmującej od 50 do 150 mg zonisamidu na dzień w porównaniu do placebo, gdzie zaobserwowano wzrost wagi o 1,9 kg ($p = 0,0001$) podczas 10-tygodniowej obserwacji [21].

Porównanie

Wieloczynnikowe podłoże otyłości wymaga interdyscyplinarnego podejścia terapeutyczne-

go, jednakże farmakoterapia może odgrywać istotną rolę w redukcji masy ciała. Pomimo obecności na rynku zarejestrowanych leków w leczeniu otyłości, żaden z nich nie wpływa w zadowalający sposób na spadek masy ciała, a ich skutki uboczne stanowią znaczący problem w funkcjonowaniu pacjentów.

Spośród zarejestrowanych substancji wykorzystywanych w leczeniu otyłości największą skuteczność osiągnięto w terapii orlistatem. W badaniach klinicznych wykazano utratę masy ciała średnio o 10,3 kg ($p < 0,001$) [29].

Porównywalną skuteczność osiągnięto stosując połączenie fenterminy z topiramatem, uzyskując średnią redukcję masy ciała na poziomie 10,2 kg [30], jak i w przypadku diethylpropionu – 10,1 kg [31].

Podczas stosowania innych leków nie używano tak znaczącej utraty masy ciała: naltrekson/bupropion – 7,3 kg [32], liraglutyd – 6,0 kg [33], lorkaseryna – 5,8 kg [34].

Leki off label

Wśród leków off label najbardziej obiecującym jest połączenie pramlintydu z metreleptyną.

W badaniach przeprowadzonych przez Ravussin i wsp. wykazano zmniejszenie masy ciała o 12,7 kg ($p < 0,05$) [28], co przewyższa wartości uzyskane przy stosowaniu najskuteczniejszych zarejestrowanych leków w terapii otyłości. Co więcej, stosowanie powyższych leków w monoterapii daje również zachęcające wyniki. Wydaje się, że połączenie dwóch leków zmniejszających masę ciała może być dobrym sposobem na spotencjalizowanie ich działania.

W praktyce klinicznej może również znaleźć zastosowanie połączenie leków zarejestrowanych w farmakoterapii otyłości z lekami off label.

» Wnioski

Przeanalizowane leki off label stanowią istotną alternatywę wobec leków zarejestrowanych w leczeniu otyłości.

Najlepsze wyniki osiągnięto w połączeniu pramlintydu z metreleptyną. Taka forma terapii z powodzeniem może znaleźć zastosowanie w walce z tym schorzeniem.

Z powodu rosnącej liczby zachorowań na cukrzycę typu 2, w której obrazie klinicznym występuje otyłość, przy doborze terapii należy w szczególnie sposób rozważyć leki mające potencjał w obniżeniu masy ciała. © ®

Piśmiennictwo:

1. Global Health Workforce Statistics, World Health Organization, Geneva (<http://www.who.int/hrh/statistics/hwfstats/>) [dostęp czerwiec 2018].
2. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med.* 2009;121(6):21-33.
3. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(3):CD003892.
4. Bahmani M, Eftekhari Z, Saki K, Fazeli-Moghadam E, Jelodari M, Raffeian-Kopaei M. Obesity Phytotherapy: Review of Native Herbs Used in Traditional Medicine for Obesity. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2016;21(3):228-34.
5. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson J. K. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med.* 2016;14:191.
6. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56(4):465-72.
7. Halpern B., Halpern A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):305-15.
8. Olszanecka-Glinianowicz M, Filipiak KJ, Narkiewicz K, Szlachowska M, Windak A, Czupryniak L, Pawłowski T. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące zastosowania produktu leczniczego Mysimba® (chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu) we wspomaganiu leczenia otyłości i nadwagi (BMI ≥ 27 kg/m²) z chorobami towarzyszącymi. *Choroby Serca i Naczyń.* 2016;13(5):333-346.
9. Astrup A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374(9701):1606-16.
10. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *Int J Endocrinol.* 2018;2637418.
11. Bouza C, López-Cuadrado T, Gutierrez-Torres LF, Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Facts.* 2012;5(5):753-65.
12. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560-74.
13. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2013;170(9):1032-40.
14. Bray GA, Edelstein SL, Crandall JP, et al. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35(4):731-7.
15. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte.* 2017;11:1-8.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Autor korespondujący:

Bartosz Kościński

bkostak@wp.pl

Nadesłano: 09.07.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.