

Nowe leki przeciwcukrzycowe jako remedium na otyłość?*

(Artykuł dyskusyjny)

New antidiabetic drugs as a remedy for obesity? (Discussion article)

mgr Joanna Grzyb¹, prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1,2}

¹ Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

² emerytowany profesor Université du Québec á Montréal, Québec (Kanada)

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202402.06 © P

Abstract

Anti-obesity medications (AOMs) have often delivered insufficient efficacy and questionable safety. Initially developed for type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonists are now recommended and approved for treating obesity even in the absence of diabetes. New GLP-1 receptor agonists were shown to slow gastric emptying, inhibit glucagon release, stimulate insulin production, also reduce appetite and promote weight loss. Also combining two drug classes GLP-1RA and SGLT-2i (gliflozins) may provide synergistic benefits for patients with type 2 diabetes (T2D) and obesity.

Keywords: type-2 diabetes (T2D), obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), gliflozins, semaglutid, tirzepatid.

Streszczenie

Leki przeciw otyłości często charakteryzują się niewystarczającą skutecznością i wątpliwym bezpieczeństwem. Nowe specyfiki pierwotnie opracowane dla cukrzycy typu 2, agoniści receptora GLP-1 są obecnie zalecane i zatwierdzone do leczenia otyłości nawet w przypadku braku cukrzycy. Wykazano, że nowi agoniści receptora GLP-1 spowalniają opróżnianie żołądka, hamują uwalnianie glukagonu, stymulują produkcję insuliny, a także zmniejszają apetyt i sprzyjają utracie wagi. Również połączenie dwóch klas leków GLP-1RA i SGLT-2i (gliflozyny) może zapewnić synergiczne korzyści pacjentom z cukrzycą typu 2 (T2D) i otyłością.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, T2D, otyłość, agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1RA), zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP), gliflozyny, semaglutyd, tirzepatid.

Wprowadzenie

Zainteresowanie lekami przeciwcukrzycowymi nowej generacji wzrasta proporcjonalnie do światowych danych epidemiologii cukrzycy i otyłości, jako głównych chorób cywilizacyjnych. Statystyki są niepokojące: według danych z 2019 r. ok. 53% dorosłych mieszkańców Unii Europejskiej na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI: *body*

mass index) uznano za osoby z nadwagą (36%) lub otyłością (17%). Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z otyłością zmagają się ponad 800 mln ludzi na całym świecie, a prawie 2 mld ma nadwagę. Kliniczne leczenie otyłości pozostaje ważną potrzebą medyczną, ponieważ istnieje niewiele zatwierdzonych leków przeciwotyłościowych. Ryzyko wystąpienia działań

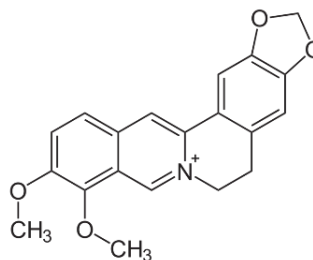
* Wykorzystano fragmenty przygotowanej do druku książki: J. Grzyb, K.L. Krzystyniak, „Naturalne surowce roślinne w leczeniu i profilaktyce chorób cywilizacyjnych”, Wydawnictwo Medyk, Warszawa 2024.

niepożądanych oraz brak wytrwałości pacjenta są częste w farmakologicznym traktowaniu otyłości.

Rynek farmakologicznych leków przeciwootyłościowych już z końcem ubiegłego stulecia potencjalnie oszacowany był na ok. 100 mld dolarów rocznie, ale zasadniczo napotymano tu szereg trudności. Stosowana w USA do 2000 r. **efedryna z kofeiną** została wycofana z uwagi na szkodliwe skutki sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze. W 2006 r. wycofany został specyfik **rimonabant/Acomplia**, selektywny bloker receptora 1-kanabinoиду. Dawka leku 20 mg/dzień po roku stosowania skutkowała nawet 4,5% obniżeniem wagi ciała (- 6,3 kg wobec -1,6 kg placebo), leczenie polepszało profil lipidów, niemniej jednak lek został wycofany z powodu ostrych skutków ubocznych. Lek **benfluorex/Mediator** został wycofany w 2009 r. ze względu na szkodliwe skutki uboczne, ryzyko uszkodzenia zastawek sercowych. Dużym skandalem i wycofaniem w 2010 r. zakończyło się stosowanie leku o nazwie **sibutramina/Meridia, Reductil**, inhibitora wtórnego wychwytu serotoniny, norepinefryny i dopaminy. Lek podawany w dawkach 5–15 mg/dzień nieznacznie obniżał wagę ciała (ok. 5% rocznie; 2,7 kg/3 miesiące, 4,4 kg/12 miesięcy); jako efekty uboczne notowano m.in. podwyższenie ciśnienia krwi, choroby sercowo-naczyniowe.

Poszukiwanie nowych i skutecznych leków przeciwootyłościowych trwa nadal: ostatnio analizowano korzystny wpływ roślinnych źródeł siarki/H₂S jako potencjalnych leków, które mogą odgrywać istotną rolę w zapobieganiu i leczeniu nadwagi/otyłości. Organiczne związki siarki z *Brassicaceae*, *Moringaceae* i *Alliaceae*, działające jako donory H₂S, mogą wpływać na metabolizm lipidów i stanowić atrakcyjną możliwość farmakologiczną w leczeniu nadwagi i otyłości. Głównymi naturalnymi źródłami donorów H₂S są rośliny z rodzin *Alliaceae* (czosnek i cebula), *Brassicaceae* (np. brokuły, kapusta i wasabi) oraz *Moringaceae*. W szczególności polisulfidki i izotiocyjany, które powoli uwalniają H₂S, powstają w wyniku hydrolizy aliiiny – odpowiednio z *Alliaceae* i glikozy-nolanów oraz z *Brassicaceae*/*Moringaceae* [1].

Podobnie atrakcyjnymi kandydatami wydają się roślinne związki chemiczne o potencjale aktywatorów kinazy białkowej zależnej od adenozymonofosforanu (AMPK: *ATP-dependent protein kinase*). Kinaza AMPK jako centralny energetyczny sensor komórek aktywuje procesy spalania (tworzenia ATP), jednocześnie hamując energochłonne procesy syntez komórkowych. Przykładowo berberyna, znany i stosowany w medycynie tradycyjnej alkaloid roślinny, wykazuje aktywność aktywatora kinazy AMPK [2].



Rycina 1. Struktura chemiczna berberyny, izochinolinowego alkaloidu pochodzenia roślinnego

Przebadano wiele roślinnych związków chemicznych pod kątem ich aktywności biologicznej i wykorzystania w leczeniu otyłości. Fitochemikalia wielu znanych gatunków, m.in. *Phaseolus vulgaris*, *Garcinia cambogia*, *Nigella sativa*, *Irvingia gabonensis* i *Caralluma fimbriata*, okazały się skuteczne we wspomaganie leczenia otyłości i zespołu metabolicznego. Wykazano ponadto właściwości zmniejszenia apetytu przy zastosowaniu produktów botanicznych, m.in. *C. fimbriata*, a spożycie *P. vulgaris* i *N. sativa* spowodowało znaczną poprawę indeksu masy ciała i poziomu triglicerydów [3]. Według innych badań wiele diterpenów i ich pochodnych, jak kwas karnozowy, karnozol, pochodne kwasu abietynowego, stewiol, andrografolid, ma działanie przeciwootyłościowe, skutkujące m.in. redukcją nadwagi, hamowaniem aktywności lipazy, fosfatazy białkowo-tyrozynowej 1B, ograniczeniem adipogenezy. Związki te mogą potencjalnie wspomagać leczenie otyłości oraz chorób i zaburzeń związanych z otyłością [4].

W kolejnych badaniach wykazano, że fitochemikalia, takie jak flawonoidy, garbniki, antocyjany, kwas hydroksycytrynowy, fitohemaglutynina, tymochinon i galusan epigalokatechiny, mają obiecujące właściwości przeciwotyłosciowe. Jednakże badania tych substancji botanicznych wymagają dalszych informacji na temat ich wpływu na metabolizm osób zmagających się z otyłością. Dodatkowo powikłania otyłości powstają, gdy jest ona wypadkową wielu czynników i wiąże się z wieloma chorobami współistniejącymi, co utrudnia skuteczną farmakoterapię [5].

Analizując aktywność farmaceutyczną metabolitów wtórnych pochodzenia roślinnego, zbadano aktywność metabolitów rodzimej filipińskiej rośliny *Phaeanthus ophthalmicus*, zawierającej alkaloidy tetrahydrobisbenzylloizochinolinowe, tetrandrynę i limakuzynę. W pomiarach *in vitro* dokowania molekularnego wobec enzymów związanych z cukrzycą typu 2 (T2D) i otyłością, takimi jak alfa-glukozydaza, peptydaza dipeptydylowa-IV (DPP-IV), trzustkowa świńska lipaza (PPL) i ludzka lipaza monoacyloglicerolowa (MAGL), stwierdzono, że alkaloidy wykazywały silniejsze hamowanie wobec alfa-glukozydazy w porównaniu z kontrolną akarbozą, lepsze działanie hamujące przeciwko DPP-IV w porównaniu z kontrolną sitagliptyną. Przewiduje się, że wykryte właściwości wspomnianych alkaloidów będą miały znaczenie w opracowywaniu proleków nowej generacji przeciwko cukrzycy (T2D) i otyłości [6].

Leki przeciwcukrzycowe nowej generacji

Udział leków nowej generacji stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 systematycznie wzrasta.

Agoniści GLP-1RA (*glucagon-like peptide-1 receptor agonist*)

Agoniści GLP-1RA naśladują działanie glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1: *glucagon-like peptide-1*), hormonu naturalnie wytwarzanego w jelicach. GLP-1RA wzmacniają te efekty, prowadząc do

lepszej kontroli poziomu cukru we krwi. Jako korzyści leczenia agonistami GLP-1RA wymienia się:

- kontrolę poziomu cukru we krwi poprzez zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie uwalniania glukagonu;
- utratę masy ciała, opóźnianie opróżniania żołądka, zmniejszanie apetytu i zwiększanie uczucia sytości;
- ochronę układu krążenia i nerek, w tym zmniejszone ryzyko zawału serca, udaru mózgu i chorób nerek.

Dostępne GLP-1RA to **liraglutyd** (Victoza), **semaglutyd** (Ozempic, Wegovy, Rybelsus), **dulaglutyd** (Trulicity), **eksenatyd** (Byetta, Bydureon). Nowy lek **tirzepatid** (Monujaro, Zepbound) jest agonistą dwóch peptydowych hormonów: GLP-1 oraz GIP.

Inhibitory SGLT-2 (*gliflozyny/gliflozins*)

SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) to białko odpowiedzialne za wchłanianie zwrotne glukozy w nerkach. Inhibitory SGLT-2 blokują to białko, co prowadzi do zwiększonego wydalania glukozy z moczem, poziom cukru we krwi spada. Jako korzyści stosowania gliflozyn wymienia się:

- kontrolę poziomu cukru we krwi;
- utratę masy ciała, tzn. gliflozyny mogą prowadzić do utraty wagi z powodu utraty kalorii w wyniku zwiększonego poziomu glukozy w moczu;
- ochronę układu krążenia i nerek, zmniejszenie ryzyka niewydolności serca i chorób nerek.

Do inhibitorów SGLT-2 należą **empagliflozyna** (Jardiance), **kanagliflozyna** (Invokana), **dapagliflozyna** (Farxiga).

Przyjmuje się je doustnie codziennie, w postaci tabletek. Połączenie tych dwóch klas leków GLP-1RA i SGLT-2 może zapewnić synergiczne korzyści pacjentom z cukrzycą typu 2 (T2D). Łączenie to może poprawić wyniki metaboliczne, sercowo-naczyniowe i nerkowe, minimalizując jednocześnie ryzyko hipoglikemii.

W badaniu oceniającym (CANVAS) u pacjentów z otyłością, T2DM i przewlekłą chorobą nerek

zastosowano randomizowane leczenie według interakcji podgrup w celu porównania działania kanaglifozy z placebo w podgrupach określonych na podstawie wyjściowego stosowania GLP-1RA lub niestosowania. Badaniami objęto ponad 10 tys. pacjentów, z których 4% stosowało GLP-1RA na początku badania. Ta podgrupa pacjentów leczonych kombinacjami GLP-1RA i SGLT-2 uzyskała najlepsze wyniki pod względem utraty masy ciała, poprawy glikemii i zmian ciśnienia krwi w porównaniu z pozostałymi 3 podgrupami: bez GLP-1RA lub SGLT-2i; tylko GLP-1RA; tylko SGLT-2i. Był to pierwszy dowód na potencjalny korzystny efekt synergiczny połączenia GLP-1RA i SGLT-2 [7].

Przykłady zastosowań wybranych produktów

Semaglutyd

Semaglutyd opracowany przez firmę Novo Nordisk w 2012 r., został zarejestrowany jako lek przeciwcukrzycowy pod nazwą handlową **Ozempic**. Stosowany jest również przeciw otyłości, w długotrwałej kontroli masy ciała. Ozempic jest dostępny w postaci fabrycznie napełnionego dozownika do iniekcji 2 mg/3 ml (0,68 mg/ml) do użytku przez jednego pacjenta (0,25 mg lub 0,5 mg na wstrzyknięcie). W razie potrzeby dawkę zwiększa się powoli, maksymalnie do 2 mg na tydzień.

Lek działa poprzez naśladowanie hormonu hamującego apetyt, tzn. hormonu zwanego peptydem glukagonopodobnym-1 (GLP-1: *glucagon-like peptide-1*). Hormon ten jest powiązany z regulacją apetytu. Semaglutyd pomaga obniżyć poziom cukru we krwi i zapewnia uczucie sytości. Sprawia, że ludzie, którzy go używają, czują się syci, co powoduje, że jedzą mniej i zmniejszają ogólne spożycie kalorii. Wykazano, że jest to niezwykle skuteczne w leczeniu zarówno cukrzycy, jak i otyłości. Lek ten nie jest przeznaczony dla osób, które chcą po prostu zrzucić kilka kilogramów. Może mieć duże znaczenie dla ludzi, których wskaźnik masy ciała (BMI: *body mass index*) wynosi 30 lub więcej. Dla

osób z BMI niższym niż 30 najlepszym sposobem na utrzymanie prawidłowej masy ciała są znane od dawna zasady diety i ćwiczeń fizycznych.

Ogólnie wielokrotnie wykazano w badaniach klinicznych istotną poprawę kontroli glikemii i masy ciała po zastosowaniu semaglutyny, agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1RA: *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*), dostępnego w postaci podskórnej i doustnej do leczenia cukrzycy typu 2 (T2D: *type 2 diabetes*). Dla przykładu – uczestnicy (n = 103), średni wiek 57,3 lat, średni poziom glikowanej hemoglobiny HbA1c 79,1 mmol/mol (9,38%), średnia masa ciała 111,8 kg i wskaźnik BMI 39,6 kg/m² po 6-miesięcznej kuracji semaglutyną uzyskali statystycznie istotną poprawę: HbA1c [-19,3 mmol/mol (-1,77%) i -20,8 mmol/mol (-1,90%)], masa ciała (-9,0 kg i -7,2 kg) oraz BMI (-3,3 kg/m² i -2,5 kg/m²), odpowiednio dla semaglutyny podawanego doustnie i podskórnie [8]. W badaniach retrospektywnych u pacjentów ze wskaźnikiem wstępnym HbA1c ≥ 7%, którzy rozpoczęli leczenie doustnym semaglutyną w dawce podtrzymującej 7 lub 14 mg, po 6-miesięcznym leczeniu stężenie glikowanej hemoglobiny HbA1c było znacząco niższe [9].

Jako częste skutki uboczne semaglutyny wymieniane są: wymioty, biegunka, ból brzucha, zaparcie, ból głowy, zwiększony głód, niestrawność, wysypka na skórze, zmęczenie, katar lub ból gardła, niski poziom cukru we krwi (u osób z cukrzycą typu 2). Zwykle nie są one powodem do niepokoju, ale należy je monitorować. W latach 2017–2022 do ośrodków zatruc w USA zgłoszono 5713 przypadków narażenia na GLP-1RA. Większość przypadków dotyczyła kobiet (71,3%) i można je przypisać błędowi terapeutycznemu (79,9%). Poważne skutki zdrowotne opisano w 6,2% przypadków, w tym 1 przypadek śmiertelny. Wskaźnik przypadków na milion mieszkańców Stanów Zjednoczonych wzrósł z 1,16 w 2017 r. do 3,49 w 2021 r. oraz do 6,32 w 2022 r. Tendencje dotyczące wskaźników poważnych powikłań medycznych i przyjęć do placówek opieki zdrowotnej wykazały podobny

wzorzec. Większość przypadków komplikacji po GLP-1RA zgłoszonych do ośrodków zatruc nie wymagała skierowania na leczenie; jednakże u znacznej liczby osób wystąpiły poważne skutki zdrowotne lub hospitalizacja w placówce opieki zdrowotnej. W latach 2021–2022 liczba zgłaszanych przypadków wzrosła o 80% [10].

Kolejnym semaglutydem jest lek Wegovy, który został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA: Food and Drug Administration) jako lek przeciw otyłości, a w Unii Europejskiej we wrześniu 2022 r. został dopuszczony do stosowania w leczeniu otyłości. Podawanie leku Wegovy rozpoczyna się od dawki 0,25 mg raz na tydzień przez 4 tygodnie. Dawkę zwiększa się powoli, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej wynoszącej 2,4 mg na tydzień. Wegovy jest dostępny w postaci fabrycznie napełnionego dozownika, dostarcza dawki 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg lub 2,4 mg.

Rybelsus – semaglutyd dostępny w postaci tabletek doustnych, został opracowany przez Novo Nordisk i zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2019 r. Lek stosuje się zarówno w leczeniu cukrzycy typu 2, jak i w leczeniu przewlekłej masy ciała u dorosłych. Novo Nordisk jest właścicielem patentu na Rybelsus i oczekuje się, że patent ten będzie obowiązywał w latach 2029–2034.

Ogólnie skuteczność analogów receptora GLP-1 została udowodniona w leczeniu cukrzycy i otyłości, istnieją różnice w ich profilach skuteczności w zakresie układu sercowo-naczyniowego. W niedawnej analizie uznano potencjał leków takich jak semaglutyd i tirzepatid jako liderów w tej dziedzinie [11].

Tirzepatid

Mounjaro/Zepbound – tirzepatid (produkcji Eli Lilly) jest agonistą dwóch peptydowych hormonów: GLP-1 oraz GIP. Został dopuszczony do stosowania w leczeniu otyłości zarówno w Unii Europejskiej, jak i w Wielkiej Brytanii w 2022 r. Tirzepatid jako Mounjaro został zarejestrowany przez FDA do leczenia cukrzycy w maju 2022 r. Stosuje

się go w skojarzeniu z dietą i aktywnością fizyczną w leczeniu osób dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, która nie jest zadowalająco kontrolowana. Ponadto Mounjaro pomaga ludziom schudnąć i utrzymać kontrolę wagi. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała zgodę na stosowanie tirzepatidu w zastrzykach jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2D). Dodatkowo ta nowa wersja produktu może być sprzedawana jako lek odchudzający.

Lek Mounjaro/Zepbound otrzymał od FDA oznaczenie Fast Track w leczeniu osób dorosłych z otyłością lub nadwagą i chorobami współistniejącymi z nadwagą w Stanach Zjednoczonych. W testach klinicznych tirzepatid pomógł osobom na diecie znacząco schudnąć (kilkanaście i więcej kilogramów), tym samym dołączył do innych leków przeciwcukrzycowych, zatwierdzonych do przewlekłego kontrolowania masy ciała dla osób uznawanych za otyłe (ze wskaźnikiem masy ciała BMI wynoszącym 30 lub więcej) lub tych, które mają nadwagę i powiązane schorzenia, takie jak wysokie ciśnienie krwi, wysoki poziom cholesterolu lub cukrzyca. Lek należy łączyć z dietą o obniżonej kaloryczności i regularnymi ćwiczeniami.

Tirzepatid działa poprzez naśladowanie aktywności dwóch naturalnych hormonów: GLP-1 i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP: *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Hormon (GIP) jest znany również jako polipeptyd hamujący działanie żołądka lub peptyd hamujący działanie żołądka. Hormony te pomagają regulować poziom cukru we krwi i sprzyjają utracie wagi.

Coraz więcej dowodów świadczy o tym, że tirzepatyd może być niezwykle skuteczny w odchudzaniu. Pacjenci przyjmujący tirzepatid tracili na wadze więcej niż w przypadku semaglutylu. Przyjmując raz w tygodniu zastrzyk leku tirzepatid, pod koniec 84-tygodniowego badania pacjenci utracili średnio ponad 24% masy ciała. W niedawnym badaniu klinicznym tirzepatid wykazał

znaczące wyniki w utracie wagi. Uczestnicy przyjmujący tirzepatid stracili do 22,5% masy ciała. Do badania włączono 2539 uczestników i było to pierwsze badanie rejestracyjne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tirzepatidu u dorosłych z otyłością lub nadwagą i co najmniej jedną chorobą współistniejącą, lecz którzy nie chorowali na cukrzycę. W celu oceny skuteczności uczestnicy przyjmujący tirzepatid osiągnęli średnią redukcję masy ciała o 16,0% przy dawce 5 mg, 21,4% przy dawce 10 mg i 22,5 przy dawce 15 mg w porównaniu z placebo (2,4%). Ponadto u 89% (dawka 5 mg) i 96% (dawki 10 mg i 15 mg) osób stosujących tirzepatid osiągnięto co najmniej 5% redukcję masy ciała w porównaniu z 28% osób przyjmujących placebo. W kluczowym drugorzędowym punkcie końcowym 55% (dawka 10 mg) i 63% (dawka 15 mg) osób przyjmujących tirzepatid osiągnęło co najmniej 20% redukcję masy ciała w porównaniu z 1,3% osób przyjmujących placebo.

Tirzepatid jest obecnie poddawany przeglądowi regulacyjnemu w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Bada się go również pod kątem potencjalnego leczenia niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) i niewydolności serca.

Należy dodać, że działanie tirzepatidu może wywołać efekty niepożądane, jak nudności, biegunkę, wymioty, ból brzucha i głowy, zaparcia. Działania niepożądane są zwykle łagodne i mogą ustąpić, gdy organizm przyzwyczai się do leku. Również należy podkreślić, że stosowanie leku nie jest samodzielnym rozwiązaniem dla skuteczniejszej kontroli wagi; należy połączyć jego stosowanie ze zmianami stylu życia.

Ceny nierefundowanych leków

Niewątpliwie czynnikiem ograniczającym są ceny nierefundowanych leków. Według danych IQVIA (Institute for Human Data Science) w Stanach Zjednoczonych aktualnie najpopularniejsze leki przeciwootyłościowe przyjmuje ok. 3,8 mln ludzi. Z kolei *The New York Times* (artykuł Reed

Abelson & Rebecca Robins, 2024) oszacował cenę rocznej kuracji przeciwootyłościowej na 16 tys. dolarów rocznie, a dostępność tych leków jest mocno ograniczona. Posiadacze ubezpieczenia zdrowotnego w USA płacą (z refundacją) za Zepbound 550 dolarów miesięcznie, za Wegovy 1000 dolarów miesięcznie (2024 r.). Cena katalogowa Zepbound w USA to 1059,87 dolarów miesięcznie w porównaniu z ceną katalogową 1349 dolarów za opakowanie Wegovy.

W Polsce (wg danych z internetu) Wegovy jest dostępny w ponad 100 aptekach, cena zastrzyku (3 ml FlexTouch) waha się od 1143,20 zł do 2199,95 zł. Mounjaro 1 fiolka 0,5 ml jest dostępny w Polsce w cenie od 259,99 zł do 499,99 zł.

Podsumowanie

Gliflozyny, znane również jako inhibitory ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), to klasa leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Odkrycie i rozwój gliflozyn trwało kilka lat, a pierwszy lek z tej klasy – kanagliflozyna (Invokana) został dopuszczony do stosowania klinicznego w 2013 r. Do roku 2022 gliflozyny nie były rejestrowane jako leki przeciw otyłości. Nowością jest zarejestrowanie przeciwcukrzycowych gliflozyn jako leków do stosowania w leczeniu otyłości. Lek Wegovy, który zawiera semaglutyd jako substancję czynną, oraz lek Mounjaro, który zawiera substancję czynną tirzepatid, zostały dopuszczone do stosowania w leczeniu otyłości w Unii Europejskiej we wrześniu 2022 r. Tirzepatid został dopuszczony w leczeniu cukrzycy typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych, jako terapia wspomagająca przy przeciwwskazaniach lub nietolerancji metforminy. W USA tirzepatid został zatwierdzony przez FDA do odchudzania w listopadzie 2023 r. pod marką Zepbound. W listopadzie 2023 r. brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej zmieniła wskazanie do stosowania tirzepatidu, aby uwzględnić leczenie otyłości. Leki powinny się stosować w skojarzeniu z dietą i aktywnością

fizyczną. Są wskazane u dorosłych, których początkowy wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (nadwaga) i występuje co najmniej jedna choroba współistniejąca związana z masą ciała, taka jak dysglukemia, nadciśnienie, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroby układu krążenia.

Nadesłano: 04-03-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

Piśmiennictwo:

1. Chung M-Y, Choi H-K, Hwang J-T. AMPK activity: A primary target for diabetes prevention with therapeutic phytochemicals. *Nutrients* 2021;13:4050. <https://doi.org/10.3390/nu13114050>.
2. Spezzini J, Piragine E, Flori L, *et al.* Natural H₂S-donors: A new pharmacological opportunity for the management of overweight and obesity. *Phytother Res.* 2024 Mar 2. doi: 10.1002/ptr.8181.
3. Payab M, Hasani-Ranjbar S, Shahbal N, *et al.* Effect of the herbal medicines in obesity and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res.* 2020 Mar;34(3):526-545. doi: 10.1002/ptr.6547.
4. Islam MT, Ali ES, Mubarak MS. Anti-obesity effect of plant diterpenes and their derivatives: A review. *Phytother Res.* 2020 Jun;34(6):1216-1225. doi: 10.1002/ptr.6602.
5. Ghosh S, Manchala S, Raghunath M, *et al.* Role of phytomolecules in the treatment of obesity: Targets, mechanisms and limitations. *Curr Top Med Chem.* 2021;21(10):863-877. doi: 10.2174/1568026621666210305101804.
6. Manzano JAHH, Llamas LCJ, Macabeo APG. Tetrahydrobisbenzylisoquinoline alkaloids from *Phaeanthus ophthalmicus* inhibit target enzymes associated with type 2 diabetes and obesity. *J Appl Pharm Sci.* 2024;14(01):230-237. <http://doi.org/10.7324/JAPS.2023.154518>.
7. Arnott C, Neuen BL, Heerspink HJL, *et al.* The effects of combination canagliflozin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on intermediate markers of cardiovascular risk in the CANVAS program. *Int J Cardiol.* 2020 Nov 1;318:126-129. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.011.
8. Roy Chowdhury S, Sadouki F, Collins E, *et al.* Real-world use of oral and subcutaneous semaglutide in routine clinical practice in the UK: A single-centre, retrospective observational study. *Diabetes Ther.* 2024 Mar 1. doi: 10.1007/s13300-024-01551-4.
9. Swift C, Frazer M, Gronroos NN, *et al.* Real-world glycated haemoglobin changes among type 2 diabetes mellitus patients treated with a maintenance dose of 7 mg or 14 mg of oral semaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Feb 28. doi: 10.1111/dom.15516.
10. Gaw CE, Hays HL, Kemp CA, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonist cases reported to United States Poison Centers, 2017-2022. *J Med Toxicol.* 2024 Feb 29. doi: 10.1007/s13181-024-009.
11. Sabina M, Alsamman MM. Pulse of progress: A systematic review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiovascular health. *Cardiol Res.* 2024 15(1):1-11. doi: 10.14740/cr1600.99-x.