

# Farmakologiczne leczenie otyłości

Gabriela Anglart<sup>1</sup>, Katarzyna Dominiak<sup>1</sup>, Katarzyna Dettlaff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Pharmacological treatment of obesity

Overweight and obesity cause many diseases, such as type II diabetes and cardiovascular diseases. Each extra body weight kilogram increases the risk of cancer, including cancer of the oesophagus, kidneys, and pancreas, hepatocellular carcinoma, or cardia cancer stomach. In recent decades, an increase in the number of people affected by obesity has been observed. For this reason, the problem is now called the epidemic of obesity. This epidemic affects not only adults but also younger children. Regular physical activity and changing dietary habits are the basis of the treatment of obesity or overweight. In case when the intended therapeutic goals are not achieved, it is possible to start pharmacological treatment. Obesity treatment has changed significantly over the years. Many drugs with this indication, introduced into treatment in the 20th and 21st centuries, have been withdrawn due to the discovery of serious side effects. This concerned phentermine, mazindol, sibutramine, and rimonabant.

Currently, there are four drugs for treating obesity available in Poland. The oldest of them, orlistat, was placed on the market in 1998. The combination of naltrexone/bupropion and liraglutide have been available since 2015. In 2021, setmelanotide was registered, used only in cases of obesity resulting from rare genetic diseases. In this article, a review of their chemical structure, mechanism of action, effectiveness, and adverse reactions was carried out.

Furthermore, semaglutide was described, the second after liraglutide drug from the group of the incretin hormone analogs, glucagon-like peptide 1. In Poland, it is registered only as an antidiabetic drug, but in the United States, it has also been used as an antiobesity drug since 2021. The presence of this drug on the market and the promising results of clinical trials mean that it is prescribed off-label for the treatment of obesity also in Poland.

New therapies for obesity treatment give hope for effective and less risky problem solution than bariatric surgery. It should be remembered that only the combination of a healthy diet, exercise, and pharmacological treatment gives the best and most lasting results in obesity therapy.

**Keywords:** orlistat, obesity, liraglutide, naltrexone/bupropion, semaglutide, setmelanotide.

## Adres do korespondencji

Katarzyna Dettlaff, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Polska; e-mail: dettlaff@ump.edu.pl

## Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

## Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.12.22

Zaakceptowano: 2023.02.20

Opublikowano on-line: 2023.04.05

## DOI

10.32383/farmpol/161473

## ORCID


Gabriela Anglart –  0000-0001-8231-3526

Katarzyna Dominiak –  0000-0002-6807-540X

Katarzyna Dettlaff –  0000-0002-5986-7544

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Wprowadzenie

Otyłość oraz nadwaga to według definicji Światowej Organizacji Zdrowia nieprawidłowe, nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej, które może szkodzić zdrowiu. Nadwagę i otyłość można zazwyczaj rozgraniczyć wskaźnikiem BMI (ang. *Body Mass Index*<sup>1</sup>). Przyjmuje się, że nadwaga u dorosłych to przedział BMI 25,0–29,9; a otyłość dotyczy BMI  $\geq 30,0$  [1]. Ze względu na przyczynę powstania otyłości można wyróżnić otyłość pierwotną (prostą) oraz wtórną (objawową). Pierwszy typ wiąże się z nieprawidłowymi nawykami żywieniowymi, niewystarczającą ilością aktywności fizycznej, a w konsekwencji utrzymywaniem dodatniego bilansu energetycznego i zwiększeniem masy ciała. Otyłość wtórna natomiast jest spowodowana czynnikami genetycznymi, zaburzeniami hormonalnymi, chorobami organicznymi czy stosowaniem leków, które prowadzą do odkładania tkanki tłuszczowej. Istnieje również podział ze względu na rozmieszczenie gromadzonej tkanki tłuszczowej w organizmie. Biorąc pod uwagę to kryterium wyróżnia się: otyłość uogólnioną (w całym ciele); androidalną (na brzuchu, ta otyłość dotyczy głównie mężczyzn); gynoïdalną (na pośladkach i udach; występuje głównie u kobiet) [2]. Otyli pacjenci są narażeni na większe ryzyko wystąpienia innych chorób, takich jak cukrzyca II typu, choroby sercowo-naczyniowe i wiele innych. Ryzyko wystąpienia reumatyzmu wzrasta aż o 37% u otyłych, a narażenie na udar w tej grupie zwiększa się dwukrotnie. Wzrost BMI o 4 kg/m<sup>2</sup> podnosi ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej serca o 26%. Natomiast każdy dodatkowy kg/m<sup>2</sup> BMI wiąże się ze zwiększaniem ryzyka niewydolności serca o 5% u mężczyzn i 7% u kobiet [3]. Otyli pacjenci są również obciążeni większym ryzykiem zachorowania na nowotwory przełyku, nerki i trzustki, raka wątrobowokomórkowego, raka wpustu żołądka, oponiaka, szpiczaka mnogiego, raka jelita grubego, gruczolakoraka endometrium, raka piersi, jajnika, pęcherzyka żółciowego i tarczycy [4]. Co więcej, badania pokazały, że wśród kobiet chorujących na raka piersi, ryzyko śmierci u pacjentek z otyłością jest większe niż u pacjentek nieotyłych. Nawet otyłość w wieku dziecięcym czy w okresie dojrzewania zwiększa ryzyko wystąpienia w dorosłości nowotworów, chorób metabolicznych oraz chorób krążenia [3]. Oprócz większej podatności na choroby, otyłość upośledza działanie praktycznie wszystkich układów organizmu, skraca średnią długość życia, a poza tym

grozi bankructwem systemów opieki zdrowotnej [5].

Niestety, zjawisko otyłości w społeczeństwie jest coraz powszechniejsze. Szacuje się, że odsetek osób otyłych w populacji wzrósł z mniej niż 1% w 1975 r. do 3–15% w 2016 r. w zależności od płci i wieku [6]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia, w 2016 r. 1,9 miliarda osób dorosłych na świecie miało nadwagę, z czego ponad 650 milionów było otyłych [7]. Problem ten dotyczy coraz częściej młodzieży i dzieci; od 1975 do 2016 r. częstość występowania otyłości u dzieci wzrosła ponad czterokrotnie. Jeżeli ta tendencja się utrzyma, w 2030 r. osób otyłych będzie już około 30% [8].

Podstawą leczenia otyłości lub nadwagi jest zmiana nawyków żywieniowych oraz wprowadzenie codziennej aktywności fizycznej. Jednak w przypadku, gdy modyfikacja stylu życia nie daje spodziewanych efektów w okresie 3–6 miesięcy, należy rozważyć włączenie farmakoterapii. W zaleceniach klinicznych Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości, wyróżnia się trzy główne wskazania rozpoczęcia farmakoterapii. Pierwszym z nich jest BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> u osób, u których nie uzyskano zmniejszenia masy ciała i postawionych celów terapeutycznych. Drugim to BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, u pacjentów, gdy mają co najmniej jedną chorobę współistniejącą, wynikającą z nadmiernej masy ciała. Ostatnie wskazanie dotyczy młodzieży  $\geq 12$ . roku życia z masą ciała powyżej 60 kg i otyłością rozpoznaną za pomocą kryteriów Międzynarodowej Grupy Zwalczenia Otyłości (ang. *International Obesity Task Force*, IOTF). Kryteria IOTF zostały opracowane, aby ujednoczyć rozpoznawanie nadwagi i otyłości u osób w wieku 2–18 lat. Analogicznie, jak u pacjentów dorosłych, wykorzystuje się obliczone BMI. Jednak u dzieci i młodzieży dodatkowo uwzględnia się wiek i płeć oraz przyjmuje się inne wartości graniczne służące rozpoznaniu otyłości i nadwagi [9].

W niniejszym artykule opisano dostępne rozwiązania farmakologiczne, które mogą pomóc w zwalczaniu problemu, który badacze nazywają epidemią otyłości [6].

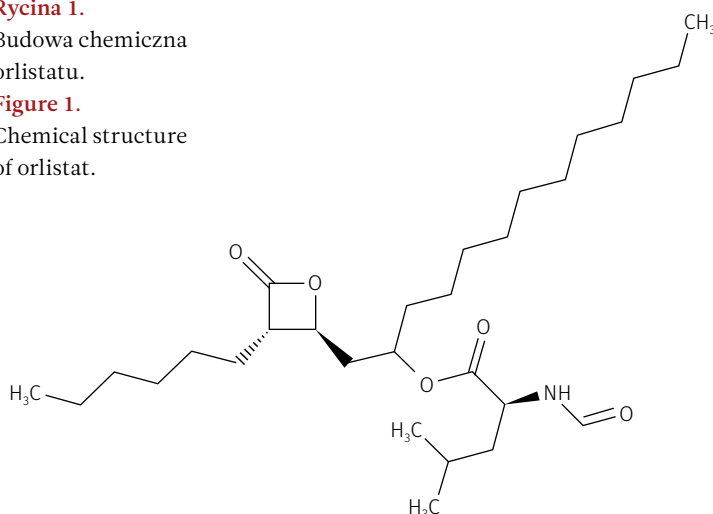
## Orlistat

Orlistat, którego struktura została przedstawiona na **rycynie 1**, jest inhibitorem lipazy żołądkowej i trzustkowej. Łączy się on kowalencyjnie z miejscem centrum aktywnego, w którym znajduje się seryna, przez co hamuje działanie enzymu. W konsekwencji hydroliza trójglicerydów jest

<sup>1</sup> BMI =  $\frac{\text{masa ciała [kg]}}{(\text{wzrost [m]})^2}$

**Rycina 1.**  
Budowa chemiczna  
orlistatu.

**Figure 1.**  
Chemical structure  
of orlistat.



częściowo ograniczana, a zatem i jej produkty – monoglicerydy oraz wolne kwasy tłuszczowe, nie są wchłaniane do organizmu. Orlistat ogranicza wchłanianie spożytych w diecie tłuszczów o około 30% [10]. Badania wykazały, że efektem działania tego leku oprócz obniżenia masy ciała, jest również obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL [11].

Stwierdzono także korzystne działanie orlistatu w niektórych chorobach nowotworowych. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że hamował on proliferację i żywotność komórek raka płuca oraz indukował śmierć komórek podobną do mechanizmu ferroptozy. Natomiast w badaniach *in vivo* w mysich modelach heteroprzeszczepu (guz pochodzący z ludzkich komórek linii nowotworowych, umieszczony w organizmie myszy) orlistat znacznie hamował wzrost i zmniejszał objętość guza płuca [12].

W leczeniu raka wątrobowokomórkowego działanie orlistatu polega na hamowaniu syntezy kwasów tłuszczowych, co moduluje komórkowy metabolizm i ponownie uwrażliwia odporne komórki wątroby na sorafenib. W efekcie umożliwia skuteczną kontynuację leczenia tym lekiem [13]. Stwierdzono także synergizm działania orlistatu z oksaliplatiną, gdyż orlistat uwrażliwia komórki na działanie oksaliplatin, zwiększając efektywność leczenia raka jelita grubego [14].

Orlistat w dawce 120 mg został zatwierdzony do leczenia otyłości przez FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja Żywności i Leków w USA) w 1999 r., a przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) w 1998 r. Optymalne dawkowanie orlistatu to 120 mg substancji 3 razy dziennie, zażywane z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Pod koniec XX w. wykazano, że stosowanie tego leku z odpowiednią dietą przez rok, pozwala na zredukowanie

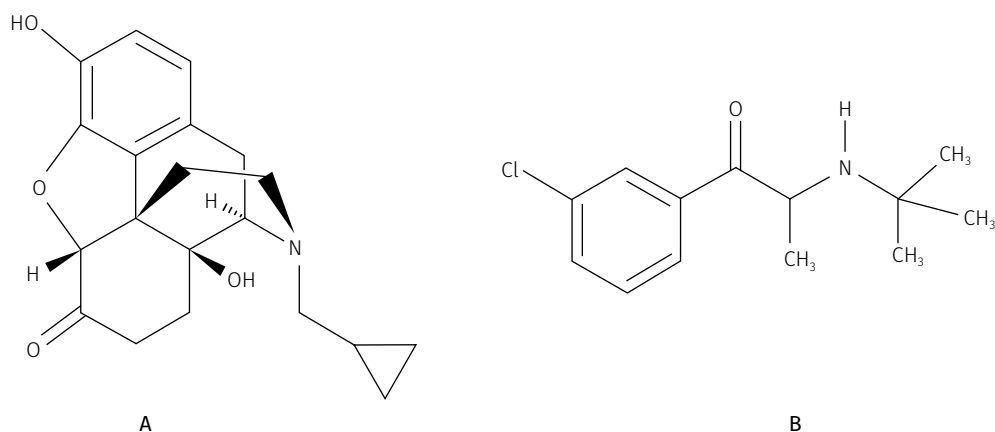
masy ciała od 7,9% do 10,2% u pacjentów bez cukrzycy oraz o 6,2% u pacjentów z cukrzycą typu II [15]. Jednakże metaanaliza wyników 16 badań klinicznych nad skutecznością orlistatu, w których wzięło udział 10631 osób wskazuje, że lek ma umiarkowany wpływ na obniżenie masy ciała. Badania te przeprowadzono w latach 1998–2005, każde z nich trwało co najmniej rok, było randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Analiza wykazała, że średnie obniżenie masy ciała pacjentów otrzymujących orlistat wyniosło zaledwie 2,9 kg (przedział od 2,5 kg do 3,2 kg), w trzech z tych badań określono także obniżenie BMI pod wpływem leczenia orlistatem i wynosiło ono 1 kg/m<sup>2</sup> (przedział: od 1,40 kg/m<sup>2</sup> do 0,71 kg/m<sup>2</sup>) [16].

Orlistatu nie można stosować u kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Bardzo często obserwowanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, ból brzucha, oleisty stolec. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni z ostrożnością sięgać po ten lek, ponieważ zgłaszano poważne działania niepożądane ze strony wątroby, m.in. kamice żółciową i podostrą niewydolność wątroby. Odnotowano również doniesienia o uszkodzeniu nerek [17].

Należy także zwrócić uwagę na liczne interakcje orlistatu z innymi lekami. Ogranicza on wchłanianie amiodaronu, cyklosporyny, lewotyrosyny, leków antyretrowirusowych oraz lipofilowych leków przeciwpadaczkowych, takich jak lamotrygina, walproinian, wigabatryna i gabapentyna [18–23]. Orlistat może również zmniejszać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy K. Dlatego u pacjentów leczonych warfaryną, może wystąpić potrzeba zmniejszenia dawki leku przeciwzakrzepowego, w związku z równoczesnym przyjmowaniem orlistatu [17].

### Naltrekson/Bupropion

Innym zarejestrowanym w Polsce produktem stosowanym w leczeniu otyłości jest lek dwuskładnikowy, połączenie antagonisty receptora opioidowego – naltreksonu (**rycina 2A**) oraz inhibitora zwrotnego wychwyty noradrenaliny i dopaminy – bupropionu (**rycina 2B**). Naltrekson w połączeniu z bupropionem został zatwierdzony do leczenia otyłości w roku 2014 przez FDA, a przez EMA rok później. Wcześniej bupropion był zarejestrowany jako lek przeciwdepresyjny (1989 r.) oraz leczący uzależnienie od nikotyny (1997 r.). Naltrekson natomiast jest stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów (od 1984 r.) oraz w zaburzeniach związanych z nadużywaniem alkoholu (od 1994 r.) [24]. Obie substancje



**Rycina 2.** Budowa chemiczna naltreksonu (A) i bupropionu (B).  
**Figure 2.** Chemical structure of naltrexone (A) and bupropion (B).

działają na jądro łukowate podwzgórza i układ nagrody.

Bupropion stymuluje neurony wydzielające proopiomelanokortynę (POMC) oraz układu CART (ang. *cocaine amphetaminerelated transcript* – transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą), co w efekcie zmniejsza apetyt i zwiększa wydatek energetyczny. Naltrekson jako antagonist receptorów opioidowych nasila i przedłuża ten efekt poprzez blokowanie hamującej pętli sprzężenia zwrotnego na neuronach POMC, polegającej na przyłączeniu  $\beta$ -endorfin do receptorów opioidowych  $\mu$ . Połączenie naltreksonu z bupropionem działa zatem synergistycznie, regulując apetyt i w efekcie zmniejszając masę ciała [25]. W Polsce zarejestrowany jest tylko 1 preparat, zawierający 8 mg chlorku naltreksonu i 90 mg chlorku bupropionu. Aby zminimalizować wystąpienie mdłości, zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki. W pierwszym tygodniu stosowania preparatu należy brać 1 tabletkę rano; w drugim – 1 tabletkę rano oraz drugą wieczorem; w trzecim tygodniu – 2 tabletki rano i 1 wieczorem; w czwartym – po 2 tabletki 2 razy dziennie. Działania uboczne obejmują bóle głowy, zawroty głowy, suchość w ustach, wymioty, biegunkę, mdłości oraz zaparcia. Przeciwwskazaniem do stosowania naltreksonu i bupropionu są: nadciśnienie tętnicze, drgawki, nagłe odstawienie alkoholu, jadłowstręt, bulimia psychiczna, stosowanie benzodiazepin, barbituranów lub leków przeciwpadaczkowych. Pacjenci powinni być również monitorowani pod kątem objawów depresyjnych czy myśli samobójczych [24].

Badania kliniczne III fazy, oceniające skuteczność naltreksonu z bupropionem, obejmowały cztery badania: COR-I, COR-II, COR-BMOD i COR-DM. Były one randomizowane, kontrolowane za pomocą placebo, podwójnie zaślepione

oraz wielośrodkowe. W trakcie COR-I do badania zostało włączonych 1742 pacjentów z niepokwiklaną otyłością lub nadwagą wraz z współistniejącą chorobą obejmującą dyslipidemię lub nadciśnienie tętnicze. Podczas badania podawano naltrekson w dwóch dawkach: 16 mg oraz 32 mg w połączeniu z 320 mg bupropionu. Oprócz włączenia leków, wszyscy pacjenci otrzymywali niskokaloryczną dietę oraz podejmowali regularnie wysiłek fizyczny. Po 56 tygodniach, w grupie pacjentów otrzymującej niższą dawkę naltreksonu, odnotowano obniżenie masy ciała w stosunku do pierwotnej wartości o 5%, natomiast w grupie otrzymującej wyższą dawkę naltreksonu – o 6,1%. Pacjenci przyjmujący placebo odnotowali obniżenie masy ciała o 1,3% w stosunku do wartości przed rozpoczęciem testu [26].

W badaniu COR-II porównywano działanie naltreksonu (32 mg) z bupropionem (320 mg) do placebo. Losowo, 1496 pacjentów przydzielono do dwóch grup w stosunku 2 : 1. W przypadku braku utraty masy ciała o 5%, w 28. tygodniu badania, na nowo rozdzielono pacjentów i leczenie odbywało się w dawce 32 mg lub 48 mg naltreksonu. Badany lek umożliwił zmniejszenie masy ciała o 6,4%, natomiast placebo 1,2% w 56. tygodniu badania [27].

Badanie COR-BMOD, obejmujące 793 pacjentów, podzielonych na grupę placebo i naltrekson/bupropion (32 mg/360 mg), obejmowało zmianę nawyków behawioralnych badanych osób. Modyfikacje te dotyczyły zmniejszenia kaloryczności posiłków, dodania wysiłku fizycznego oraz spotkania z psychologami klinicznymi. Redukcja masy ciała wyniosła  $5,1 \pm 0,6\%$  dla grupy placebo oraz  $9,3 \pm 0,4\%$  dla naltreksonu z bupropionem w 56. tygodniu badania [28].

W trakcie badania COR-DM wybrano 505 pacjentów z otyłością lub nadwagą

i współistniejącą cukrzycą typu II. Losowo przydzielono uczestników do grupy placebo oraz naltreksonu (32 mg) z bupropionem (360 mg). Po 56 tygodniach osoby zażywające naltrekson i bupropion utraciły 5,0% masy ciała w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Natomiast grupa placebo – zaledwie 1,8%. Badanie wykazało poprawę wyników cholesterolu HDL, trójglicerydów i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w stosunku do wyników przed zastosowaniem naltreksonu z bupropionem [29].

### Liraglutyd

Liraglutyd jest jednym z analogów hormonu inkretynowego, glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 (7-37), biologicznie aktywnej formy GLP-1) (**rycina 3A**). Analogi GLP-1 pierwotnie zostały opracowane oraz zarejestrowane w roku 2009 do leczenia cukrzycy typu II. Mechanizm działania obejmuje stymulację wydzielania insuliny i zmniejszenie uwalniania glukagonu z trzustki, zależnie od poziomu glukozy we krwi. Wykazano również wpływ na zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego, redukując ilości przyjmowanych kalorii przez pacjenta i tym samym spadek masy ciała [30]. Receptory dla GLP-1 nie ograniczają się jednak tylko do układu pokarmowego, występują również w pniu mózgu, podwzgórzu i włóknach aferentnych. W obrębie jądra łukowatego podwzgórza szeroko pojęta kontrola poboru pożywienia odbywa się poprzez interakcje między neuronami wykazującymi ekspresję substancji oreksygennych i anoreksygennych. Liraglutyd wykazuje działanie na szlaki obwodowe oraz ośrodkowe układu nerwowego, stymuluje neurony POMC, które mają działanie anoreksygenne, oraz hamuje uwalnianie neuropeptydu Y i peptydu Agouti, które są odpowiedzialne za pobudzanie apetytu, przez co zwiększa uczucie sytości. Efekt związany z redukcją masy ciała może być również powiązany z działaniem na układ mezo-limbiczny, gdyż lek ten także ogranicza liczbę sygnałów z układu nagrody, skutkując obniżeniem apetytu [31].

W 2014 r. liraglutyd został zatwierdzony do leczenia otyłości przez FDA, natomiast w 2015 r. przez EMA. Zaleca się stosowanie liraglutylu wraz z dietą o obniżonej kaloryczności oraz zwiększonym wysiłkiem fizycznym u pacjentów z początkowym BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> z co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nadmierną masą ciała [30].

Liraglutyd jest homologiem endogennego GLP-1 (7-37). Zmiany w budowie względem GLP-1 obejmują zastąpienie lizyny w pozycji 34 na argininę na N-końcu oraz dodanie 16-węglowego

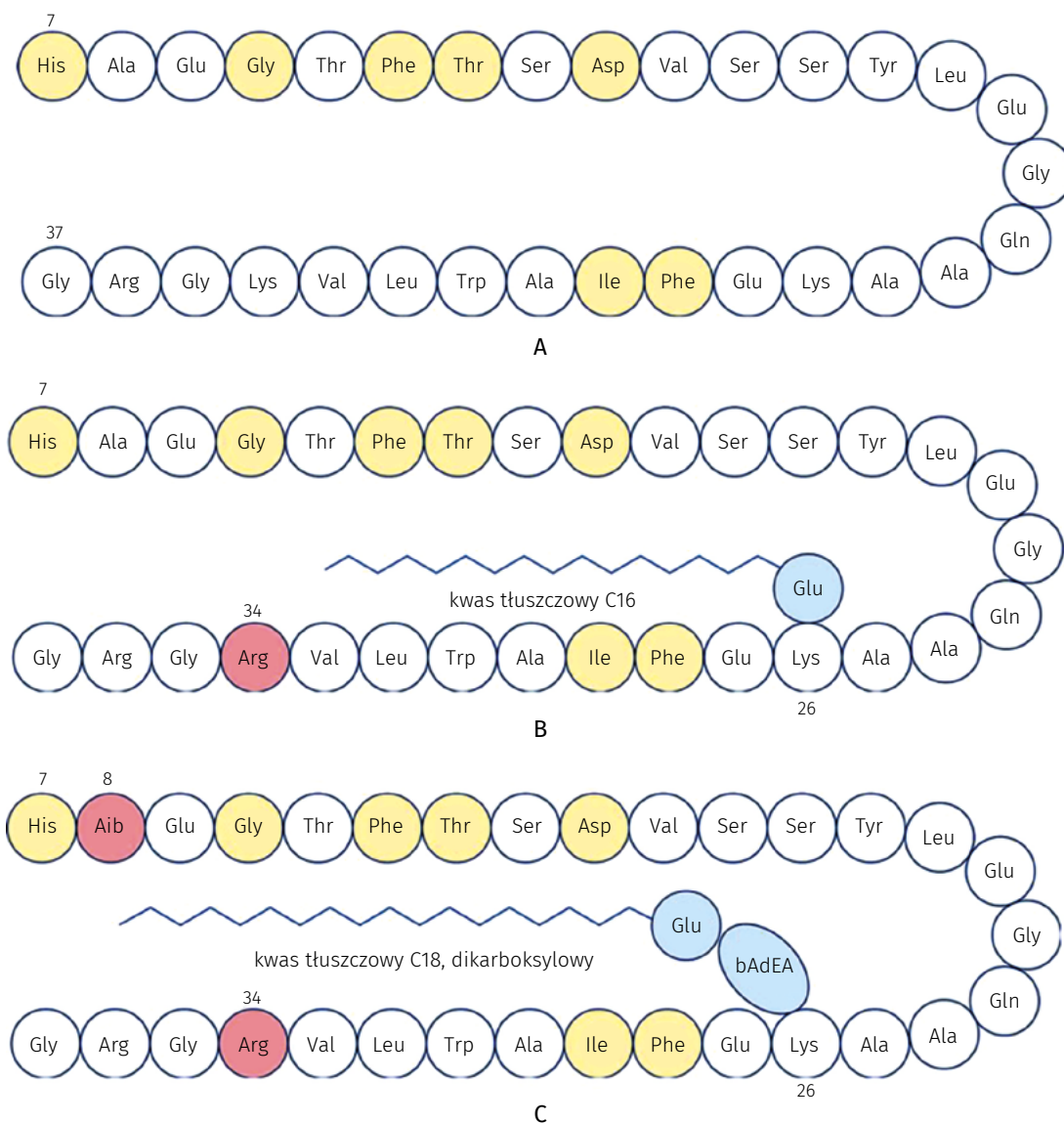
łańcucha kwasu tłuszczowego do lizyny w pozycji 26 (**rycina 3AB**). Liraglutyd dzięki modyfikacjom jest odporny na degradację przez dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) i tym samym jego okres półtrwania wynosi 13 godzin. Zmiany te umożliwiają stosowanie leku raz dziennie w postaci iniekcji podskórnej [24]. Ekspozycja na lek rośnie proporcjonalnie z dawką [30]. Zaledwie niewielki procent metabolitów liraglutylu jest wykrywany w moczu i kale. Prawdopodobnie związane jest to z powolną degradacją związku do aminokwasów oraz fragmentów kwasów tłuszczowych [31].

Działania niepożądane liraglutylu obejmują głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Dotyczy to występowania nudności, biegunek, wymiotów, zaparć i niestrawności. Zauważono, że objawy te są zależne od dawki liraglutylu. W badaniach na gryzoniach zwrócono uwagę również na zwiększone ryzyko występowania guzów tarczycy, lecz nie wykazano tego samego wpływu na ludzi [30]. Było także podejrzenie zwiększonego ryzyka ostrego zapalenia trzustki. EMA na podstawie badań klinicznych, w których brało udział 4500 osób, wydała opinię, że stosowanie leków inkretynowych nie zwiększa ryzyka ostrego zapalenia trzustki. Natomiast stwierdzono, że liraglutyd przyczynia się do wzrostu częstości akcji serca. Wynika to z obecności receptorów GLP-1 w węzle zatokowo-przedsionkowym. Mimo tego, przyjmowanie leku wykazało istotne zmniejszenie śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych [31].

Początkowa dawka liraglutylu wynosi 0,6 mg na dobę. Dawkę zwiększa się stopniowo w tygodniowych odstępach, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki terapeutycznej – 3,0 mg na dobę [32]. Nie wykazano konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby [30].

Od czerwca 2011 do marca 2013 r. było przeprowadzane podwójnie zaślepienie badanie na 3731 ochotnikach. U pacjentów nie występowała cukrzyca typu II, natomiast BMI wynosiło co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup> lub co najmniej 27 kg/m<sup>2</sup> ze zdiagnozowaną dyslipidemią lub nadciśnieniem tętniczym. W czasie 56 tygodni porównywano wpływ liraglutylu w dawce 3,0 mg z placebo. Wyniki wskazały na utratę średnio 8,4 ± 7,3 kg masy ciała w przypadku analogu GLP-1, natomiast w przypadku placebo 2,8 ± 6,5 kg. Liraglutyd spowodował u 63% pacjentów spadek masy ciała o co najmniej 5% porównując do wartości przed badaniem. U grupy przyjmującej placebo zaledwie 27% osób straciło co najmniej 5% masy ciała. Odpowiednio u 33% i 11% ochotników zmniejszyła się masa ciała o ponad 10%. Tym samym wykazano pozytywny wpływ liraglutylu





Legenda:

Ala – alanina; Arg – arginina; Asp – kwas asparaginowy; Gln – glutamina; Glu – kwas glutaminowy; Gly – glicyna; His – histydyna; Ile – izoleucyna; Leu – leucyna; Lys – lizyna; Phe – fenyloalanina; Ser – seryna; Thr – treonina; Trp – tryptofan; Tyr – tyrozyna; Val – walina; Aib – kwas α-aminoizobutanowy; bAdEA – bis aminodietoksyacetyl

● – kluczowy aminokwas   ● – postawiony aminokwas   ● – dodane ugrupowanie

**Rycina 3.** Schemat budowy glukagonopodobnego peptydu 1 (A), liraglutytu (B), semaglutytu (C).

**Figure 3.** Scheme of the structure of glucagon like peptide 1 (A), liraglutide (B), semaglutide (C).

na obniżanie masy ciała i poprawę innych parametrów [33].

W tym samym czasie przeprowadzano inne, 56-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo. W ramach niego porównywano wpływ na masę ciała liraglutytu w dawce 3,0 mg i 1,8 mg oraz placebo. Nadwagę lub otyłość wraz z występującą

cukrzycą typu II miało 864 uczestników. Spadek masy ciała o  $\geq 5\%$  u poszczególnych uczestników badania wyniósł odpowiednio: 54% dla liraglutytu (3,0 mg), 40% dla liraglutytu w dawce 1,8 mg oraz 21% dla placebo. Wskazano na znacznie lepsze wyniki w redukcji masy ciała u pacjentów stosujących analog GLP-1 w porównaniu z placebo [34].

W 2012 roku porównywano także skuteczność analogu GLP-1 z placebo lub orlistatem u 564 pacjentów z BMI od 20 do 30 kg/m<sup>2</sup>. Dawki liraglutylu obejmowały zakres od 1,2 mg do 3,0 mg. Początkowo badany okres obejmował 20 tygodni stosowania leków. Liraglutyl spowodował spadek masy ciała od 4,8 kg do 7,2 kg, zależny od zastosowanej dawki. Wyniki te były znacznie lepsze od badanego placebo, gdzie utrata masy ciała wyniosła 2,8 kg. Również dawki 2,4 mg oraz 3,0 mg liraglutylu powodowały większą utratę masy ciała w porównaniu z orlistatem (4,1 kg). Badania III fazy obejmowały trzy 56-tygodniowe oraz jedno 32-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania, gdzie porównywano skuteczność liraglutylu z placebo. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność liraglutylu w obniżaniu masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością. Dodatkowo wykazano pozytywny wpływ na redukcję cholesterolu całkowitego, LDL oraz ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [30].

W 2020 r. opublikowano dane z kolejnego randomizowanego, podwójnie zaślepiętego badania klinicznego. Porównywano w nim wpływ utraty masy ciała przy zastosowaniu liraglutylu w dawce 3,0 mg z placebo. Wybrano 396 pacjentów z otyłością lub nadwagą oraz współistniejącą cukrzycą typu II kontrolowaną za pomocą insuliny. W 56. tygodniu badania wykazano, że 52% osób stosujących liraglutyl utraciło  $\geq 5\%$  masy ciała w porównaniu z 24% pacjentów przyjmujących placebo. Spadek masy ciała o  $>10\%$  od wyjściowej wartości wyniósł 22% w grupie liraglutylu oraz 6% w grupie otrzymującej placebo [35].

W kolejnym randomizowanym badaniu z kontrolą placebo wzięło udział 195 uczestników z otyłością bez występującej cukrzycy typu II. Przez 8 tygodni stosowali oni niskokaloryczną dietę i po tym czasie zostali losowo przydzieleni do jednej z czterech grup na rok. Podział na zespoły obejmował kombinację: zwykła aktywność fizyczna z placebo (grupa placebo), intensywne ćwiczenia fizyczne z placebo, zwykła aktywność fizyczna z podawaniem liraglutylu lub intensywne ćwiczenia z liraglutylem. Po roku potwierdzono, że spadek masy ciała osób we wszystkich trzech grupach był większy niż w grupie placebo. Stosowanie wyłączenie intensywnych ćwiczeń zapewniło spadek o 4,1 kg, natomiast zwykła aktywność fizyczna w połączeniu z liraglutylem zredukowała masę o 6,8 kg. Najlepsze wyniki były w przypadku połączenie intensywnego wysiłku z liraglutylem, gdzie masa ciała zmniejszyła się średnio o 9,5 kg. Jedynie w tej grupie zaobserwowano poprawę poziomu

hemoglobiny glikowanej, zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę i polepszenie parametrów kardiologicznych [36].

## Semaglutyl

Semaglutyl, podobnie jak liraglutyl, należy do analogu hormonu inkretynowego glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Porównując budowę obu związków, w przypadku semaglutylu występuje zmiana alaniny w pozycji ósmej na kwas  $\alpha$ -aminoizobutanowy przy N-końcu. Oprócz tego, modyfikacja struktury obejmuje wymianę kwasu tłuszczowego C16 na C18 i połączenie go przez łącznik zbudowany zarówno z kwasu glutaminowego, jak i bis aminodietoksyacetylu (**rycina 3BC**). Semaglutyl w postaci iniekcji podskórnej jest podawany raz w tygodniu, dawkowanie to wynika z okresu półtrwania leku, który wynosi aż 160 godzin. Występuje on w dwóch dawkach – 0,5 i 1,0 mg [37].

Semaglutyl, w odróżnieniu od innych analogów GLP-1, wytwarzany jest również w postaci tabletek doustnych. Postać doustna została opracowana dzięki połączeniu semaglutylu z solą sodową kwasu salkaprozowego (N-(8-[2-hydroksybenzoilo]amino)kaprylanem sodu, (ang. *sodium N-8-[2-hydroxybenzoyl]amino caprylate*, SNAC). Wchłanianie semaglutylu w żołądku w kompleksie z SNAC jest wielokrotnie wyższe niż wolnego leku [38]. Należy jednak pamiętać, że wchłanianie leku zmniejsza się, jeżeli zostanie on przyjęty wraz z posiłkiem lub dużą ilością wody.

Lek ten jest podawany doustnie w postaci tabletek w dawkach 3, 7 oraz 14 mg. Dawka początkowa wynosi 3 mg raz dziennie i powinno się ją zwiększyć do 7 mg po 30 dniach. Dawka 14 mg na dobę jest rekomendowana dla pacjentów, którzy potrzebują dodatkowej kontroli glikemii [39].

Semaglutyl w postaci doustnej musi być podawany na czczo, co najmniej pół godziny przed pierwszym posiłkiem. Interakcje z innymi lekami wiążą się ze zbyt krótkim odstępstwem między nimi a analogiem GLP-1. Wykazano, że jednocześnie zażywanie semaglutylu z lewotyroksyną zwiększa ekspozycję tyroksyny o 33%. Działania niepożądane terapii semaglutylem obejmują nudności, wymioty, biegunkę lub zaparcia [39, 40].

Pierwsza rejestracja semaglutylu przez FDA i EMA, odpowiednio w 2017 i 2018 r., obejmowała leczenie cukrzycy typu II w dawce 0,5 mg lub 1 mg [41]. W 2021 r. FDA zatwierdziła semaglutyl w dawce 2,4 mg w postaci iniekcji do leczenia otyłości (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) lub nadwagi (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) z co najmniej jedną chorobą współistniejącą [39]. W Europie semaglutyl obecnie nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu.

Skuteczność semaglutynu do leczenia nadmiernej masy ciała była oceniana w ramach programu STEP. Obejmował on pięć badań klinicznych III fazy, do których włączono prawie 5000 pacjentów. Celem programu było porównanie wpływu 2,4 mg semaglutynu w iniekcji podskórnej z placebo [42]. Podczas STEP 1, kryterium doboru pacjentów obejmowało BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> wraz z chorobą współistniejącą. Uczestnicy w liczbie 1961 zostali losowo rozdzieleni w stosunku 2 : 1. Pierwsza grupa otrzymywała semaglutyn w dawce 2,4 mg w postaci iniekcji, natomiast druga grupa – placebo. Uczestnicy byli również zobligowani do zmiany nawyków żywieniowych oraz regularnej aktywności fizycznej. Po 68 tygodniach wykazano spadek masy ciała o 14,9% w grupie otrzymującej analog GLP-1, natomiast o 2,4% w grupie otrzymującej placebo [43].

Podczas STEP 2 przyjęto inne kryteria włączenia pacjentów do badania. W tym przypadku wybrano uczestników z nadwagą lub otyłością oraz współistniejącą cukrzycą typu II, zdiagnozowaną co najmniej 180 dni przez randomizację. Pacjentów rozdzielono w stosunku 1 : 1 : 1. Dana grupa otrzymywała semaglutyn w dawce 2,4 mg lub 1,0 mg albo placebo. Średnia utrata masy ciała wyniosła 9,6% i 7,0% przy zastosowaniu analogu GLP-1 odpowiednio w dawce 2,4 mg oraz 1,0 mg, natomiast dla placebo 3,4% po 68 tygodniach [44].

Natomiast badania w ramach STEP 3 wykazały obniżenie masy ciała o 16,0% i 5,7%, odpowiednio dla semaglutynu i placebo. Jednak w porównaniu ze STEP 2, w trakcie tych badań nie włączono pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu II. Oprócz tego badanie to charakteryzowało się intensywną terapią behawioralną [45].

W ramach oceny skuteczności analogu GLP-1 do leczenia otyłości i nadwagi, postanowiono porównać wpływ semaglutynu do liraglutynu. Z tego względu, na przełomie 2015/2016, losowo przydzielono 957 pacjentów do leczenia semaglutynem, liraglutynem lub do grupy placebo. Semaglutyn podawano w pięciu dawkach (od 0,05 mg do 0,4 mg), natomiast liraglutyn w dawce 3,0 mg. Oba leki były podawane w postaci iniekcji podskórnych. Po 56 tygodniach badania wykazano, że redukcja masy ciała wyniosła od 6,0% do 13,8% dla semaglutynu, w zależności od dawki. Grupa placebo uzyskała zmniejszenie masy ciała średnio o 2,3%. Natomiast spadek masy ciała dla grupy przyjmującej liraglutyn wyniósł 7,8% [46].

Celem kolejnego badania było porównanie skuteczności działania odchudzającego dwóch analogów GLP-1: semaglutynu w dawce 1,0 mg podskórnie i liraglutynu w dawce 1,2 mg podskórnie.

Punktami końcowymi badania była zmiana wartości hemoglobiny glikowanej oraz spadek masy ciała. Wybrano 577 pacjentów z cukrzycą typu II, których losowo przydzielono do danego analogu GLP-1. W 56. tygodniu badania, wartości hemoglobiny glikowanej spadły o 1,7% dla semaglutynu i 1,0% dla liraglutynu w porównaniu z wartością początkową. Masa ciała pacjentów natomiast zmniejszyła się odpowiednio o 5,8 kg i 1,9 kg [47].

W okresie od września 2019 r. do maja 2021 r. przeprowadzono kolejne badania porównujące działanie tych dwóch leków. W tym przypadku semaglutyn podawano w dawce 2,4 mg, a liraglutyn – 3,0 mg. Oba analogi GLP-1 występowały w postaci iniekcji podskórnych. Do badania wybrano pacjentów z otyłością lub nadwagą bez występującej cukrzycy typu II. Do grupy z semaglutynem, liraglutynem lub placebo losowo zostało przydzielonych 338 uczestników. Po 68 tygodniach badania wykazano, że redukcja masy ciała wyniosła średnio 15,8% u pacjentów leczonych semaglutynem i 6,4% u pacjentów leczonych liraglutynem. Pacjenci z większym prawdopodobieństwem tracili powyżej 10, 15 i 20% masy ciała w przypadku stosowania semaglutynu. Natomiast działania niepożądane związane z zaburzeniami układu pokarmowego były zgłaszane przez 84% uczestników otrzymujących semaglutyn oraz 83% uczestników przyjmujących liraglutyn [48].

### Setmelanotyd

Najnowszym, wprowadzonym na polski rynek, lekiem do leczenia otyłości jest setmelanotyd, którego cykliczna budowa, oparta na 8 aminokwasach, została przedstawiona na **rycinie 4**. Jest on agonistą receptora melanokortyny 4 (MC4R), stosuje się go u osób dorosłych i dzieci powyżej 6. roku życia z zespołem Bardeta-Biedla (BBS) oraz z niedoborem proopiomelanokortyny (POMC) lub receptora leptyny (LEPR), wynikających z mutacji w obu kopiach genów odpowiedzialnych za wytwarzanie POMC lub LEPR. Setmelanotyd został zatwierdzony do leczenia otyłości przez FDA w 2020 r., a przez EMA rok później [49].

U osób z niedoborem POMC występuje niski poziom proopiomelanokortyny, która jest przekształcana w hormon stymulujący melanocyt  $\alpha$ -MSH. Niski poziom  $\alpha$ -MSH prowadzi do braku uczucia sytości po jedzeniu. U osób z niedoborem LEPR działanie receptora leptyny jest nieprawidłowe, więc nie mogą być wysyłane sygnały do nerwów wywołujących uczucie sytości i kontrolujących uczucie głodu [49, 50]. W przypadku zespołu BBS występują defekty rzęski i ciała

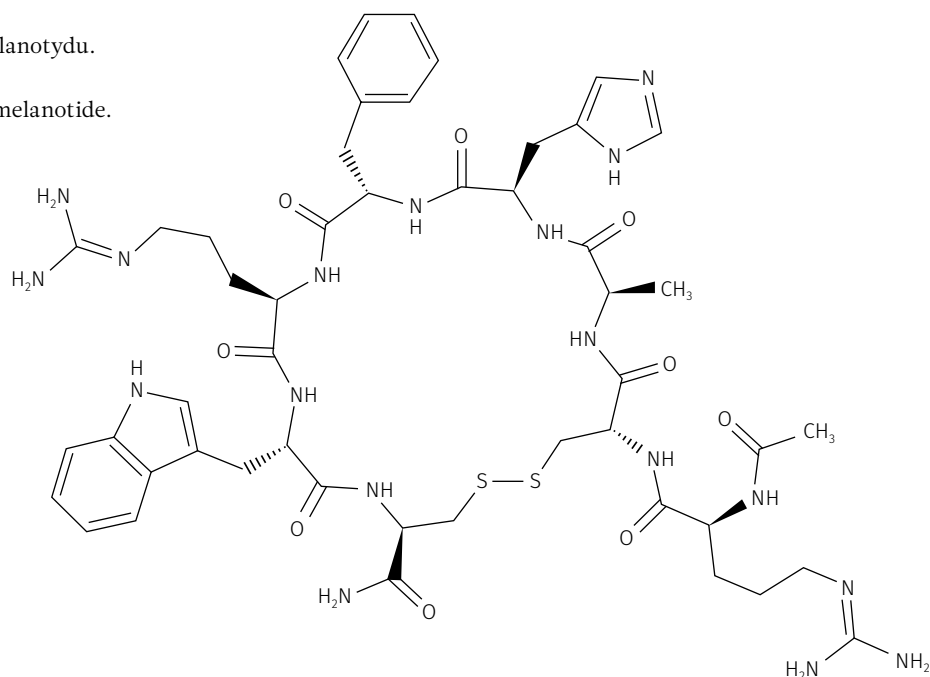


**Rycina 4.**

Budowa chemiczna setmelanotydu.

**Figure 4.**

Chemical structure of setmelanotide.



podstawowego. Nieprawidłowa budowa właśnie tych struktur jest podejrzewana o powodowanie otyłości u pacjentów z BBS. Osoby z niedoborem POMC, LEPR i zespołem BBS odczuwają ciągle głód, a w efekcie szybko zwiększają masę ciała. Mechanizm działania setmelanotydu polega na łączeniu się leku z receptorem MC4, przywróceniu odpowiedniej aktywności szlaku tego receptora, wywołaniu poczucia sytości oraz zmniejszenia uczucia głodu, aż w rezultacie do utraty masy ciała. U pacjentów powyżej 12. roku życia zaleca się rozpocząć leczenie dawką 2 mg, którą przyjmuje się raz dziennie przez 2 tygodnie w zastrzyku podskórnym. Jeżeli dawka jest źle tolerowana przez pacjenta, należy zmniejszyć ją do 1 mg dziennie, a jeżeli jest dobrze tolerowana – zwiększyć do 3 mg dziennie. U pacjentów pomiędzy 6. a 12. rokiem życia dawka jest nieco mniejsza – zaleca się rozpoczęcie terapii od 1 mg na dobę setmelanotydu w zastrzyku podskórnym przez 2 tygodnie. Wśród działań niepożądanych znalazły się reakcje skórne, takie jak zwiększenie pigmentacji skóry czy nadwrażliwość w miejscu ukłucia. Można spodziewać się również zaburzeń żołądkowo-jelitowych – nudności, wymiotów, biegunki; zgłaszany był również samoistny wzwód prącia [51]. W Polsce setmelanotyd ma status Rpz, czyli jest lekiem do zastrzeżonego stosowania, co oznacza, że wymaga specjalnego nadzoru w trakcie przyjmowania produktu leczniczego oraz kontroli przez lekarza w całym okresie terapii. Setmelanotyd nie był badany pod kątem interakcji, ponieważ badania *in vitro* wykazały niski potencjał interakcji

farmakokinetycznych z transporterami cytochromu P450 (CYP) i z białkami osocza [50].

W latach 2017–2018 przeprowadzono badanie kliniczne III fazy na pacjentach z niedoborem proopiomelanokortyny (POMC) lub niedoborem receptora leptyny (LEPR). Uczestnicy przez 12 tygodni otrzymywali setmelanotyd. Po tym okresie, tylko w przypadku utraty masy ciała o > 5%, zostali włączeni do grupy kontrolowanej placebo na 8 tygodni. Obejmowała ona 4 tygodnie leczenia setmelanotydem lub placebo. Ostatni etap składał się z 32 tygodni badania otwartego. Punkty końcowe badania obejmowały utratę masy ciała o 10% w porównaniu z wartościami sprzed badania. Oceniano również procentowe zmniejszenie odczucia głodu w oparciu o skalę Likerta. Masę ciała, o co najmniej 10%, zmniejszyło 80% osób z niedoborem POMC oraz 45% pacjentów z niedoborem LEPR, leczonych setmelanotydem. Natomiast odczuwanie głodu obniżyło się odpowiednio o 27% i 43% w badanych grupach pacjentów [52].

Wpływ setmelanotydu był również badany u pacjentów z zaburzeniami szlaku MC4R. Zaburzenia te wynikały z mutacji w genach kodujących POMC, LEPR lub konwertazy prohormonu subtylizyny/keksyny typu 1 (PCSK1). Badanie kliniczne II fazy rozpoczęło się od ustalenia dawki terapeutycznej wynoszącej 3,0 mg. Etap ten trwał 4 tygodnie i był kontynuowany w tej dawce przez kolejne 12 tygodni. Punktem końcowym badania była utrata masy ciała o  $\geq$  5% w trzecim miesiącu badania. Tym samym 34% pacjentów zmniejszyło o  $\geq$  5% masę ciała w stosunku do wartości początkowych [53].

Ocenie skuteczności leczenia setmelanotydem była także badana w grupie pacjentów BBS i zespołem Alström (ALMS), który także jest genetyczną chorobą związaną z hiperfagią i otyłością. Pacjenci przez pierwsze 14 tygodni losowo otrzymywali 3,0 mg setmelanotydu podskórnie lub placebo. Następnym etapem, trwającym 52 tygodnie, obejmował badanie otwarte. Końcowe wyniki wskazały, że u 32% pacjentów spadek masy ciała w stosunku do wartości początkowych obniżył się o 10%. Efekt ten jednak nie był jednoznaczny u pacjentów z ALMS [54]. Wykorzystanie setmelanotydu nadal jest oceniane w przypadkach otyłości wynikającej z innych niż wyżej opisane choroby genetyczne, jednakże kryterium włączenia w badanie kliniczne stanowi mutacja genów szlaku MC4R [55].

### Leki wycofane z obrotu

Wcześniej wprowadzone na rynek leki odchudzające zostały wycofane z obrotu ze względu na ich poważne działania niepożądane. Jednym z najstarszych leków do zwalczania otyłości była fentermina ( $\alpha, \alpha$ -dimetylfenylaminy), metylowa pochodna amfetaminy, która została wprowadzona do obrotu w niektórych krajach pod koniec lat 50. XX w. Fentermina jest przeznaczona do krótkotrwałego leczenia otyłości (do 12 tygodni). Jej mechanizm działania polega na pobudzaniu uwalniania noradrenaliny, a wzrost stężenia noradrenaliny powoduje stymulację receptorów  $\beta$ -adrenergicznych podwzgórza, co skutkuje silnym działaniem anorektycznym leku [56]. Ponadto, pobudza także układ współczulny do zwiększenia spoczynkowego wydatku energii. Fentermina powoduje jednak wiele działań niepożądanych: bóle głowy, bezsenność, drażliwość, kołatanie serca, nerwowość i podwyższone ciśnienie krwi. Ograniczony czas stosowania tego leku wynika z występowania uszkodzeń śródbłonna naczyniowego oraz rozwoju nefropatii u pacjentów stosujących długotrwanie fenterminę. Notowano także przypadki psychozy przy dłuższym leczeniu tą substancją [57, 58]. Choć w USA i wielu krajach Europy jest dostępna, to w Polsce nie jest dopuszczona do obrotu [56].

W latach 60. XX w. trafił do lecznictwa mazindol, jeden z najsilniejszych leków hamujących łaknienie, którego dokładny mechanizm nie jest poznany; wiadomo, że hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny, serotoniny i dopaminy. Pacjenci stosujący mazindol przez 2 miesiące, obserwowali spadek masy ciała średnio o około 12 kg. Lek ten jednak miał wiele działań ubocznych, powodował pobudzenie, bezsenność, wzrost ciśnienia

tętniczego; dlatego też został wycofany ze sprzedaży pod koniec XX w. [59].

W tym czasie trafiła na rynek sibutramina (w 1997 r. w USA, w 1999 r. w Europie). Sibutramina jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; w związku z tym działaniem miała być lekiem przeciwdepresyjnym, lecz nie potwierdzono jej skuteczności w leczeniu tego schorzenia. Jednak zauważono istotną utratę wagi u leczonych nią pacjentów [46]. Przeprowadzone badania wykazały skuteczność sibutraminy w połączeniu z niskokaloryczną dietą oraz aktywnością fizyczną w obniżeniu i utrzymaniu wagi [44]. Choć leczenie sibutraminą powodowało obniżenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, lek podwyższał ciśnienie krwi i przyspieszał tętno. W roku 2002 rozpoczęto sześcioletnie badanie nad bezpieczeństwem sibutraminy, w którym obserwowano 9800 pacjentów z nadwagą lub otyłością w wieku powyżej 55 lat. Na podstawie danych z tego badania stwierdzono, że sibutramina wiązała się z większą częstością incydentów sercowo-naczyniowych (ataków serca, udarów) niż placebo [57, 60]. Dlatego w roku 2010 EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania sibutraminy nie przewyższają ryzyka i zaleciła zawieszenie w całej Europie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających sibutraminę.

Kolejnym lekiem zwalczającym otyłość był rimonabant, antagonist receptoru kannabinoidowego-1. Został on opracowany do leczenia otyłości na podstawie obserwacji, że stymulacja receptora CB-1 przez marihuanę zwiększa apetyt i spożycie słodkich i tłustych pokarmów. Jednakże EMA wycofała rimonabant z rynku w roku 2007, po zaledwie dwóch latach od jego wprowadzenia, ze względu na ryzyko rozwoju depresji, lęku i myśli samobójczych [60].

Mimo że leki te nie są dostępne w legalnym obrocie w Polsce od wielu lat, zdarzają się przypadki wprowadzania ich do obrotu w suplementach diety lub ziołowych preparatach tradycyjnej medycyny chińskiej. Problem najczęściej dotyczy sibutraminy i jej aktywnego metabolitu *N*-monodesmetylosibutraminy [61].

### Podsumowanie

Obecnie w Europie dostępne są tylko cztery leki na otyłość: orlistat, połączenie naltrekson/bupropion, liraglutyd i setmelanotydy, przy czym ten ostatni jest stosowany tylko w otyłości spowodowanej rzadkimi chorobami genetycznymi. Leki te mają różną budowę chemiczną i mechanizmy działania oraz działania niepożądane (tabela 1) [50].

**Tabela 1.** Zestawienie najważniejszych informacji o lekach na otyłość zarejestrowanych w Polsce [50].  
**Table 1.** Summary of the most important information about drugs for obesity registered in Poland [50].

Parametr	Leki na otyłość dostępne w Polsce			
	Orlistat	Naltrekson/Bupropion	Liraglutyd	Setmelanotyd
Kategoria dostępności	Na receptę (Rp)*	Na receptę (Rp)	Na receptę (Rp)	Na receptę do zastrzeżonego stosowania (Rpz)
Liczba zarejestrowanych preparatów	1*	1	2	1
Rok zatwierdzenia	FDA	1999	2014	2020
	EMA	1998	2015	2021
Droga podania	Doustnie	Doustnie	Podskórnie	Podskórnie
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Roztwór do wstrzykiwań	Roztwór do wstrzykiwań
Zarejestrowane dawki	120 mg*	8 mg naltreksonu + 90 mg bupropionu	6 mg/ml	10 mg/ml
Dawkowanie	1 kapsułka 3 razy dziennie	Dawka początkowa: 1 tabletka na dobę; stopniowe zwiększanie dawki w kolejnych tygodniach, aż do dawkowania 2 razy dziennie 2 tabletki	Stopniowe zwiększanie dawki od 0,6 mg na dobę aż do 3 mg na dobę	Niedobór POMC i LEPR (od 12. r.ż.): dawka początkowa: 1 mg na dobę; po 2 tygodniach 2 mg raz na dobę. Można zwiększyć dawkę do 2,5 mg, a potem do 3 mg na dobę.
Mechanizm działania	Inhibitor lipaz	Naltrekson – antagonistą receptora opioidowego; Bupropion – inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny i dopaminy oraz antagonistą receptora nikotynowego	Analog hormonu inkretynowego, glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)	Selektywny agonista receptora melanokortyny MC4
Działania niepożądane (występowanie ≥ 1/100 przypadków)	Bóle głowy, bóle brzucha, biegunki, wzdęcia, nietrzymanie stolca, uszkodzenie wątroby, uczucie zmęczenia, zakażenia dróg moczowych, skórne reakcje alergiczne, a także choroby zębów i dziąseł	Nudności, bóle i zawroty głowy, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej, a także wzmożona potliwość, świąd, łysienie wysypka.	Nudności, wymioty, biegunka i zaparcia, hipoglikemia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, uczucie suchości w jamie ustnej, stan zapalny żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, bóle w nadbrzuszu, wzdęcia	Hiperpigmentacja, świąd, sucha skóra, zmiany skórne, nadmierna potliwość, łysienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, nudności, biegunka, ból brzucha, suchość w ustach, niestrawność, zaparcia, bóle i zawroty głowy, bóle pleców i kończyn, zaburzenia popędu seksualnego
Inne zastosowania	-	Naltrekson: leczenie uzależnienia od opioidów oraz leczenie zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu Bupropion: leczenie depresji i leczenie uzależnień od nikotyny	Leczenie cukrzycy typu II	-

\* Dawka 60 mg (kapsułki twarde) jest zarejestrowana jako lek bez recepty, lecz nie występuje w obrocie.

W Stanach Zjednoczonych leków o tym wskazaniu jest siedem, dziesięć lat temu FDA zatwierdziło w tym wskazaniu lorkaserynę i preparat złożony, w którego skład wchodzi fentermina z topiramatem. Lorkaseryna jest selektywnym agonistą receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub>, niedostępnym na rynku europejskim, natomiast topiramatem jest znanym lekiem przeciwdrgawkowym, obecnym w aptekach od ponad dwóch dekad. Jednakże połączenie fenterminy z topiramatem wciąż nie uzyskało aprobaty EMA. Obawy związane z bezpieczeństwem preparatów leczących otyłość, biorąc pod uwagę historię tej grupy preparatów, są zrozumiałe. Aczkolwiek ostatnio wprowadzane na świat leki w tym wskazaniu często nie są zupełnie nowymi

substancjami, tylko lekami stosowanym w innych wskazaniach.

Zgodnie z metaanalizą danych zebranych w randomizowanych badaniach klinicznych porównujących działanie orlistatu, naltreksonu z bupropionem i liraglutytu (obejmujących zarówno badania kontrolowane placebo, a także badania porównujące dwa leki), liraglutyd jest z nich najskuteczniejszy, tj. daje największe szanse na obniżenie masy ciała o 5%. Najmniej skuteczny okazał się orlistat, ale w jego przypadku stwierdzono najmniej przerwanych terapii z powodu działań niepożądanych. Oczywiście o doborze terapii odchudzającej decydują także inne czynniki, takie jak choroby współistniejące, dlatego też dla pacjentów ze współistniejącą

cukrzycą analogi GLP-1 są najwłaściwszym wyborem [62]. W Europie oczekiwana jest rejestracja semaglutynu do leczenia otyłości, leku o jeszcze wyższej skuteczności niż liraglutyd i dobrym profilem bezpieczeństwa [43–48]. Sytuacja, gdy lek jest dostępny na danym rynku, ale tylko jako lek przeciwcukrzycowy, powoduje możliwość stosowania go poza rejestracyjnymi wskazaniami.

W dobie światowej epidemii otyłości cieszą prognozy większej liczby rozwiązań farmakologicznych. Daje to nadzieję na skuteczne i mniej ryzykowne rozwiązanie problemu otyłości niż chirurgia bariatryczna [63]. Jednakże należy pamiętać, jak wykazano, że dopiero połączenie zdrowej diety, ćwiczeń fizycznych i leczenia farmakologicznego daje najlepsze i najtrwalsze efekty w leczeniu otyłości [36].

## Piśmiennictwo

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894: 1–253.
2. Suchodolska P, Orkusz A. Otyłość – przyczyny, rodzaje, leczenie, skutki. *Nauki Inż Technol.* 2018; 4(31): 65–79.
3. Kinlen D, Cody D, O’Shea D. Complications of obesity. *QJM.* 2018; 111(7): 437–443.
4. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019; 92: 121–135.
5. Ludwig DS. Lifespan weighed down by diet. *JAMA.* 2016; 315(21): 2269–2270.
6. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(3): 231–240.
7. World Health Organization. Obesity and Overweight. Dostępny w internecie: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Dostęp 2.12.2022.
8. Rynkowska S, Tapolska M, Owecki M. Epidemiologia otyłości w Polsce i na świecie. *Post Biol Komórki.* 2019; 46(3): 235–242.
9. Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Med. Prakt.* 2022, wyd. specj.: 1–87.
10. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21: 12–23.
11. Yu CC, Li AM, Chan KO, et al. Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: a randomised trial. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49(11): 969–975.
12. Zhou W, Zhang J, Yan M, et al. Orlistat induces ferroptosis-like cell death of lung cancer cells. *Front Med.* 2021; 15(6): 922–932.
13. Shueng PW, Chan HW, Lin WC, et al. Orlistat resensitizes sorafenib-resistance in hepatocellular carcinoma cells through modulating metabolism. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(12): 6501.
14. Zhang Q, Zhou Y, Feng X, et al. Low-dose orlistat promotes the therapeutic effect of oxaliplatin in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2022; 153: 113426.
15. Hvizdos KM, Markham A. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs.* 1999; 58(4): 743–760.
16. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335(7631): 1194–1199. doi:10.1136/bmj.39385.413113.25.
17. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf.* 2008; 31(1): 53–65.
18. Zhi J, Moore R, Kanitra L, Mulligan TE. Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine, and simvastatin) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43(4): 428–435.
19. Nägele H, Petersen B, Bonacker U, Rödiger W. Effect of orlistat on blood cyclosporin concentration in an obese heart transplant patient. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55(9): 667–669.
20. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: A review. *Clin Ther.* 2017; 39(2): 378–403.
21. Cope RJ, Fischetti BS, Kavanagh RK, et al. Safety and efficacy of weight-loss pharmacotherapy in persons living with HIV: A Review of the Literature and Potential Drug-Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2019; 39(12): 1204–1215.
22. Bigham S, McGuigan C, MacDonald BK. Reduced absorption of lipophilic anti-epileptic medications when used concomitantly with the antiobesity drug orlistat. *Epilepsia* 2006; 47(12): 2207.
23. MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM. Orlistat enhances warfarin effect. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(4): 510–512.
24. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, et al. Obesity pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 2018; 102(1): 135–148.
25. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism* 2019; 92: 170–192.
26. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9741): 595–605.
27. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(5): 935–943.
28. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(1): 110–120.
29. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4022–4029.
30. Lin CH, Shao L, Zhang YM, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(3): 275–285.
31. Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical impact of liraglutide as a treatment of obesity. *Clin Pharmacol.* 2021; 13: 53–60.
32. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Adv Ther.* 2021; 38(6): 2821–2839.
33. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity and Pre-diabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 11–22.
34. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(7): 687–699.
35. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43(5): 1085–1093.
36. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med.* 2021; 384(18): 1719–1730.
37. Deng Y, Park A, Zhu L, et al. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022; 13: 20406223221108064.
38. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(2): 581–588.
39. Hughes S, Neumiller JJ. Oral Semaglutide. *Clin Diabetes.* 2020; 38(1): 109–111.
40. Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacol Res.* 2021; 169: 105649.
41. Chao AM, Tronieri IS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; in press doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.008
42. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(6): 1050–1061.
43. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384(11): 989–1002.
44. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or



- obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10278): 971-984.
45. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. STEP 3 Investigators. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(14): 1403-1413.
  46. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392(10148): 637-649.
  47. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020; 46(2): 100-109.
  48. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. STEP 8 Investigators. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327(2): 138-150.
  49. Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs* 2021; 81(3): 397-403.
  50. Karty charakterystyk produktów leczniczych: Xenical (orlistat), Mysimba (naltrekson/bupropion), Saxenda (liraglutyd), Victoza (semaglutyd), Ozempic (semaglutyd), Imcivree (setmelanotyd). Dostępne w internecie: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>. Dostęp 2.12.2022.
  51. Frączkowski D. Setmelanotyd – od genów do terapii celowanej w niektórych, rzadkich formach otyłości. *Farm Pol*. 2021; 77(6): 349-359.
  52. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(12): 960-970.
  53. Farooq Si, Miller JL, Ohayon O, et al. Effects of setmelanotide in patients with POMC, PCSK1, or LEPR heterozygous deficiency obesity in a phase 2 study. *J Endocr. Soc*. 2021; A669-A670.
  54. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10: 859-868.
  55. Farooqi S, Wabitsch M, Chung W, et al. eP123: Design of a phase 2, double-blind, placebo-controlled trial of setmelanotide in patients with genetic variants in the melanocortin-4 receptor pathway. *Genet Med*. 2022; 24: S77.
  56. Matyjaszek-Matuszek B, Szafranec A, Porada D. Pharmacotherapy of obesity – state of the art. *Endokrynol Pol*. 2018; 69(4): 10.5603.
  57. Skopp G, Jantos R. Phenterminein. „gewichtiger“ oder gefährlicher Arzneistoff? [Phentermine – a „weighty“ or a dangerous substance?]. *Arch Kriminol*. 2013; 231(3-4): 116-129.
  58. Cheung BM, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2013; 4(4): 171-181.
  59. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes*. 2011; 2011: 179674.
  60. Sharma B, Henderson DC. Sibutramine: current status as an anti-obesity drug and its future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(12): 2161-2173.
  61. Stypułkowska K, Błażewicz A, Maurin J, et al. X-ray powder diffractometry and liquid chromatography studies of sibutramine and its analogues content in herbal dietary supplements. *J Pharm Biomed Anal*. 2011; 56(5): 969-975.
  62. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-2434. doi:10.1001/jama.2016.7602.
  63. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug therapy in obesity: A review of current and emerging treatments. *Diabetes Ther*. 2020; 11(6): 1199-1216.