

PRACE POGLĄDOWE

Dorota Owsianik^{1(A,B,F,G)}, Karolina Statek^{2(B,F,G)}

Farmakoterapia otyłości – więcej zagrożeń niż korzyści

Pharmacotherapy of obesity – more risks than benefits

¹ Apteka otwarta, Rzeszów

² Instytut Położnictwa i Ratownictwa Medycznego, Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Epidemia nadwagi i otyłości dotyczy już ponad połowy Europejczyków. Jest to problem nie tylko estetyczny, ale także związany z występowaniem wielu chorób, do których predysponuje nadmierna masa ciała. Warunkiem koniecznym do obniżenia masy ciała jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego realizowane za pomocą odpowiedniej diety oraz zwiększenia aktywności fizycznej. Jest to proces długotrwały i wymagający wielu wyrzeczeń. Dla pacjentów o BMI > 30 kg/m² zalecano wprowadzenie farmakoterapii jako metody uzupełniającej. Na przestrzeni wielu lat, w terapii otyłości, próbowano wykorzystywać różne leki o odmiennych mechanizmach działania, jednak ze względu na udokumentowane działania niepożądane były one sukcesywnie wycofywane z rynku. Mimo tego, są one stosunkowo łatwo dostępne w sprzedaży internetowej bądź też wchodziły w skład suplementów reklamowanych jako ziołowe środki wspomagające odchudzanie. W pracy przedstawiono przegląd tych związków, kładąc nacisk na potencjalne ryzyko związane z ich stosowaniem.

Trud utrzymania reżimu postępowania dietetycznego sprawia, że pacjenci stają się podatni na podjęcie samodzielnego leczenia farmakologicznego. Stwarza to ryzyko nieumyślnego zatrucia lekami wspomagającymi odchudzanie.

Słowa kluczowe: farmakoterapia otyłości, zatrucie, działania niepożądane

ABSTRACT

An epidemic of overweight and obesity concerns more than half of the European population. Not only is this a problem of an aesthetic nature, but it also contributes to various diseases caused primarily by excessive body weight. In order to lose weight, it is necessary to achieve negative energy balance which can be done by means of a suitable diet and increased physical activity. The process is long-drawn-out and requires numerous sacrifices. Those patients whose BMI (Body Mass Index) is higher than 30 kg/m² are advised to introduce pharmacotherapy as a complementing method of losing weight. Over the course of time, many different types of drugs have been used to fight obesity. However, they have been gradually withdrawn from the market due to their recorded side effects. Despite that, they are still relatively easily available online or they are included in supplements advertised as herbal weight loss enhancers. This article provides an overview of those supplements while emphasizing the potential risks involved in using them. The effort to maintain their dieting regime is the reason why patients become prone to self-reliant pharmacological treatment which puts them under the risk of inadvertent poisoning.

Key words: pharmacotherapy of obesity, poisoning, adverse effects

Udział współautorów / Participation of co-authors: A – przygotowanie projektu badawczego/ preparation of a research project; B – zbieranie danych / collection of data; C – analiza statystyczna / statistical analysis; D – interpretacja danych / interpretation of data; E – przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; F – opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; G – pozyskanie funduszy / obtaining funds

Wstęp

Powszechne występowanie nadwagi i otyłości przybrało już rozmiary epidemii. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2008 r. problem nadwagi dotyczył 50% Europejczyków, a otyłości aż 20%. Skala tego problemu ciągle rośnie. Statystyki pokazują, że w przedziale czasowym 1980–2008 światowe rozpowszechnienie otyłości podwoiło się [1].

W ujęciu medycznym nadwagę i otyłość definiuje się jako nieprawidłową lub nadmierną akumulację tkanki tłuszczowej, która może mieć niekorzystny wpływ na zdrowie. Za podstawę klasyfikacji przyjmuje się tutaj wskaźnik BMI (Body Mass Index) – stanowi on stosunek masy ciała wyrażonej w kilogramach do kwadratu wzrostu wyrażonego w metrach. Za otyłą uznaje się osobę o $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, natomiast nadwagę stwierdza się przy $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ [2].

Za podstawową przyczynę występowania nadwagi i otyłości uznaje się dodatni bilans energetyczny, wynikający z nadmiernej podaży wysokoenergetycznego pożywienia, w stosunku do ilości energii wydatkowanej w ciągu dnia. Wiąże się to głównie z ograniczeniem codziennej aktywności fizycznej. Jak pokazują badania Drygasa, 70% zamieszkujących duże miasta dorosłych Polaków prowadzi siedzący tryb życia [3].

Wzrost wartości BMI wpływa na częstsze występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego, głównie nadciśnienia oraz choroby niedokrwiennej serca. Wzrasta ryzyko wystąpienia udaru. Następuje także zmiana profilu lipidowego, wzrasta stężenie LDL oraz trójglicerydów, maleje stężenie HDL. Otyłość, w szczególności brzuszna, predysponuje do powstania insulinooporności i rozwoju cukrzycy typu 2. Schorzenia zwyrodnieniowe stawów także są częstsze u osób z nieprawidłową masą ciała [4]. Oszacowano, że za wystąpienie ok. 20% wszystkich nowotworów odpowiedzialna jest nadmierna masa ciała. Nowotworami częściej występującymi u osób otyłych są nowotwory jelita, nerek, prostaty, endometrium oraz postmenopauzalny piersi [5].

Wg badań Banegas i wsp. nadwaga i otyłość są przyczyną ok. 279 000 zgonów rocznie na terenie Unii Europejskiej [6].

Pacjenci często odbierają nadwagę i otyłość nie tyle jako problem zdrowotny, lecz jako problem estetyczny, co może prowadzić do rozwoju depresji oraz wykluczenia społecznego.

Obniżenie masy ciała przy zbyt wysokim BMI stanowi istotny element poprawy jakości życia pacjenta, gdyż wpływa na zmniejszenie chorobowości, niesprawności i zwiększenie przeżywalności.

Podstawową metodą walki z otyłością jest wprowadzenie ograniczeń dietetycznych (zmniejszenie kaloryczności posiłków) oraz zwiększenie aktywności fizycznej, co ma zapewnić ujemny bilans energetyczny [7].

Farmakoterapię, jako metodę wspomagającą, można rozważyć u pacjentów, u których $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$.

Introduction

The common occurrence of overweight and obesity have acquired the size of an epidemic. According to the World Health Organization (WHO) in 2008 the issue of overweight concerned more than 50% of the European population, and obesity right up to 20%. The scale of the problem is still increasing. Statistics show that worldwide prevalence of obesity has nearly doubled between 1980 and 2008 [1].

In medical meaning, overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health. The Body Mass Index (BMI) serves as the basis of classification – it is defined as a person's weight in kilograms divided by the square of their height in meters. The person with $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ is recognized as obese, while overweight is determined in $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ and $< 30 \text{ kg/m}^2$ [2].

As a fundamental cause of overweight and obesity prevalence, a positive energy balance, resulting from an excessive intake of energy-dense food in relation to the amount of energy expended during the day, is considered. It is mostly due to the reduction of everyday physical activity. As the Drygas' studies show, 70% of Polish adults, big cities inhabitants, lead a sedentary lifestyle [3].

An increase in BMI results in more frequent occurrence of cardiovascular diseases, mainly hypertension and ischemic heart disease. The risk of stroke is increasing. Changes in the lipid profile also occur, the concentration of LDL and triglycerides increases, the concentration of HDL decreases. Abdominal obesity predispose to insulin resistance and type 2 diabetes development. Also, osteoarthritis occurs more frequently in people with abnormal body weight [4]. It has been estimated that excessive body weight is responsible for occurrence 20% of all cancers. The prostate, renal, colorectal, endometrial and postmenopausal breast cancers are more common in obese people [5].

According to the study of Banegas et al, overweight and obesity are the reason for about 279,000 demises per year in the European Union [6].

Patients consider their overweight to be not only a medical problem, but also an aesthetic one, which can lead to the development of depression and social exclusion.

Body weight reduction in too high BMI is a relevant factor in improving the quality of a patient's life, because it reduces morbidity and incapacity and increases survivability.

The principle method of weight loss management includes the implementation of diet restrictions (reduction of caloric value of meals) and increase in physical activity, which should ensure negative energy balance [7].

Pharmacotherapy, as a complementing method, can be considered in patients with $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$.

Over the course of time, many different types of drugs have been used to fight obesity. However, because of their

Na przestrzeni lat w terapii otyłości próbowano wykorzystywać różne leki o odmiennych mechanizmach działania, jednak ze względu na ryzyko ich stosowania, które często przewyższało przyniesione korzyści, były one stopniowo wycofywane z rynku.

W Wielkiej Brytanii w latach 2004–2009, stwierdzono 66 przypadków zatrucia środkami wspomagającymi odchudzanie. Były to głównie suplementy diety, reklamowane jako całkowicie naturalne, co stwarzało złudne wrażenie nieszkodliwości ich stosowania. Od 66 pacjentów otrzymano wówczas 81 preparatów odchudzających. Analiza tych produktów wykazała obecność 12 substancji niedozwolonych (między innymi sibutraminy, mazindolu, fenfluraminy oraz ich analogów) [8]. W Japonii, wśród pacjentów tylko jednego oddziału toksykologii, w przedziale czasowym od września 2004 do grudnia 2006, zanotowano 21 przypadków zatruc, w tym także śmiertelnych, fałszowanymi suplementami diety wspomagającymi odchudzanie [9].

Dla osób poszukujących łatwiejszej opcji walki z nadwagą zagrożenie stanowią, sprzedawane głównie za pośrednictwem Internetu, suplementy, których prawdziwy skład może znacznie odbiegać od tego deklarowanego na opakowaniu przez producenta.

Samoleczenie otyłości i jego konsekwencje mogą stwarzać większe zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów niż schorzenie, z którym chcą walczyć.

Neurohormonalna kontrola przyjmowania pokarmu

Kluczową rolę w regulacji pobierania pokarmu u człowieka pełni podwzgórze. Tutaj, a konkretnie w jądrze łukowatym podwzgórza, w sposób ciągły następuje odbieranie i przetwarzanie sygnałów hormonalnych, metabolicznych oraz nerwowych z obwodu ciała, dotyczących stanu odżywienia tkanek.

Większość z nich pochodzi z układu pokarmowego. Zaangażowane są także trzustka oraz tkanka tłuszczowa.

Sygnały docierające z obwodu ciała możemy podzielić na dwie grupy. Do pierwszej należą impulsy krótkoterminowe, pochodzące głównie z układu pokarmowego, generowane w odpowiedzi na karmienie lub głodówkę. Informują o aktualnym stanie odżywienia organizmu. Zaliczamy tutaj grelinę – wydzielaną przez błonę śluzową dna żołądka w odpowiedzi na głodzenie, oraz „sygnały sytości”: peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1), peptyd YY (PYY), cholecystokinina (CCK). Druga grupa obejmuje sygnały toniczne, generowane w sposób ciągły, głównie przez tkankę tłuszczową. Dostarczają informacji o zasobach energetycznych organizmu. Należą tutaj leptyna oraz wydzielana przez trzustkę insulina [10].

Integracja bodźców z obwodu następuje w jądrze łukowatym podwzgórza, w obrębie którego znajdują się dwa działające antagonistycznie układy:

recorded side effects, which often exceeded the benefits, they have been gradually withdrawn from the market.

Between 2004 and 2009 in Great Britain, 66 cases of diet pills intoxication were recorded. They were mostly diet supplements, advertised as purely natural products, which created a false impression of harmlessness of their use. Those 66 patients provided 81 slimming products. Their toxicological analysis revealed a presence of 12 illicit substances (such as sibutramine, mazindol, fenfluramine and their analogues) [8]. In Japan, among patients from only one toxicological ward between September 2004 and December 2006, 21 cases of adulterated slimming products poisonings, including one fatal, were noted [9].

For people seeking an easier option to fight their overweight, dietary supplements, sold mostly on the Internet, whose real composition can differ from that declared by the manufacturer, can be life-threatening. Self-medication of obesity and its consequences can by itself be a bigger threat to patients' lives and health than mere condition they want to fight.

Neuro-hormonal control of food intake

The hypothalamus plays principal role in the food intake control in humans. Here, particularly in arcuate hypothalamic nuclei, hormonal, metabolic and neural signals from peripheral organs, concerned the nutritional state of cells, are received and processed constantly. Most of them come from the gastrointestinal tract. Pancreas and adipose tissue are also engaged.

Signals received from periphery can be divided into two groups. The first one are short-term impulses, coming mostly from the gastrointestinal tract, generated in response to feeding or fasting. They inform about the current nutritional state of organism. We include here ghrelin – secreted by parietal cells of the stomach in response to fasting, and “satiety signals”: glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY (PYY), cholecystokinine (CCK). The second group includes tonic signals, generated chronically mainly by the adipose tissue. They provide information about energetic resources of the body. Leptin and pancreas-secreted insulin belong to this group [10].

Integration of these impulses takes place in the arcuate hypothalamic nuclei, inside of which two antagonistically working systems occur:

- orexygenic system – stimulation by e.g. orexins, ghrelin results in expression of substances stimulating food intake and decreasing energy expenditure during fasting i.e. NPY (neuropeptide Y) and AgRP (Agouti-related peptide).
- anorexigenic system – stimulation by leptin, CCK, insulin increases secretion of substances inhibiting hunger and stimulates energy excess expenditure. These are POMC (pro-opiomelanocortin), α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) and CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript).

- układ oreksygeniczny – jego stymulacja poprzez np. oreksyny, grelinę powoduje ekspresję substancji pobudzających pobieranie pokarmu i zmniejszających wydatek energetyczny w warunkach głodu, tj. NPY (neuropeptyd Y) oraz AgRP (peptyd pochodzący od Agouti).
- układ anoreksygeniczny – pobudzenie przez leptynę, CCK, insulinę zwiększa wydzielanie substancji hamujących łaknienie i nasilających wydatkowanie energii w okresie jej nadmiaru. Są to POMC (proopiomelanokortyna), α -MSH (hormon α -melanotropowy) oraz CART (transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą).

Projekcje neuronalne z ARC (*arcuate nucleus*, jądro łukowate) docierają do innych części podwzgórza, obejmujących drugorzędowe neurony przetwarzające informacje niezbędne dla utrzymania homeostazy energetycznej organizmu. Należy tu wyróżnić jądro przykomorowe podwzgórza (PVN, *paraventricular hypothalamic nucleus*), boczne podwzgórze (LHA, *lateral hypothalamic area*), zwane „ośrodkiem głodu”, wydzielające peptydy stymulujące łaknienie – oreksyny i hormon melanocytotropowy (MCH, *melanin-concentrating hormone*), DMH (*dorsomedial hypothalamic nucleus*, jądro grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórza), wydzielające głównie pobudzający łaknienie NPY, oraz VMH (brzuszo-przyśrodkowe jądro podwzgórza, *ventromedial hypothalamus*) wydzielające BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, czynnik neurotroficzny mózgowo pochodny) zwane „ośrodkiem sytości”. Uszkodzenie tego ośrodka prowadzi do hiperfagii i otyłości [11, 12, 13].

Przegląd substancji chemicznych najczęściej wchodzących w skład fałszowanych suplementów diety

Według analiz przeprowadzonych przez Tang i wsp. oraz Yuen i wsp., w składzie fałszowanych produktów leczniczych najczęściej możemy znaleźć sibutraminę i jej pochodne, fenfluraminę, mazindol, dietylopropion. Oprócz tego w sprzedaży internetowej dostępne są produkty zawierające wycofane z lecznictwa bądź nieprzeznaczone do leczenia otyłości substancje, takie jak: 2,4-dinitrofenol, rymonabant, fluoksetyna oraz efedryna. Przegląd tych substancji ze szczególnym uwzględnieniem ich działań niepożądanych przedstawiono poniżej.

Pod względem mechanizmu działania możemy tu wyróżnić leki nasilające termogenezę, hamujące łaknienie oraz antagonistę receptora kannabinoidowego.

Leki nasilające termogenezę

2,4-dinitrofenol

Zdolność 2,4-dinitrofenolu do przyspieszania metabolizmu była znana już w roku 1885 [14]. Początkowo, właściwość tę próbowano wykorzystać w leczeniu osób z hipotyreozą. Zwrócono też uwagę na możliwość stoso-

Neuronal projections from ARC (*arcuate nucleus*) reach the other regions of the hypothalamus including secondary neurons which process information essential for energetic homeostasis of the body. We should single out here the paraventricular hypothalamic nucleus (PVN), lateral hypothalamic area (LHA) called “feeding center”, secreting feeding stimulating peptides – orexins and melanin-concentrating hormone (MCH), dorsomedial hypothalamic nucleus (DMH), mainly secreting orexigenic NPY, and ventromedial hypothalamus (VMH), secreting brain-derived neurotrophic factor (BDNF), called “satiety center”. Lesion of this area leads to hyperphagy and obesity [11,12,13].

A review of chemical substances most commonly included in adulterated dietary supplements

According to the analysis of Tang et al and Yuen et al, adulterated pharmaceuticals most often contain sibutramine and its analogues, fenfluramine, mazindol, diethylpropion. Furthermore, supplements easily available online contain ingredients withdrawn from the market or unintended for obesity treatment like 2,4-dinitrophenol, rimonabant, fluoxetine and ephedrine [7, 8]. A review of these substances with particular focus on their adverse effects is presented below.

In terms of their mechanism we can distinguish: thermogenic drugs, anorectic drugs and cannabinoid receptor antagonist.

Thermogenic drugs

2,4-dinitrophenol

The capability of 2,4-dinitrophenol to increase metabolism was known in 1885 [14]. Initially, this property was attempted to use in the treatment of hypothyroidism. The possibility of its use in obesity treatment was also noticed. Studies conducted in 1933 on the group of 113 obese persons showed that administration of 300 mg of dinitrophenol per day resulted in weight loss of 2-3 pounds a week, without introducing diet restriction. Rash, loss of taste, stomach discomfort were reported as adverse effects. Patients also pointed out an increase in body temperature and sweating [15]. Besides that, the drug was considered to be safe as long as it was used in therapeutic doses, and in the 1930s it was in common use. However, in a relatively short period of time, first reports about fatal poisonings and rapid cataract development in patients treated with DNP have occurred [16,17]. In 1938 DNP was labeled as ‘extremely dangerous and not fit for human consumption’ by Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

2,4-dinitrophenol decreases the formation of high-energy phosphate bonds in mitochondria (uncoupling of oxidative phosphorylation). During the oxidative phosphorylation, ATP synthetase converts ADP

wania tego związku w leczeniu otyłości. W przeprowadzonych w 1933 r. badaniach z udziałem 113 otyłych osób stwierdzono, że podawanie dobowo 300 mg dinitrofenolu powoduje utratę wagi o 2-3 funtów tygodniowo (1 funt – 0,45 kg) bez wprowadzania ograniczeń dietetycznych. Jako działania niepożądane zgłaszano występowanie wysypki, utratę smaku, dolegliwości żołądkowe. Pacjenci stwierdzali także zwiększenie ciepłoty ciała oraz większą potliwość [15]. Oprócz tego lek został uznany za bezpieczny, o ile stosowany w dawkach terapeutycznych, i w latach 30. XX w, był powszechnie wykorzystywany w walce z otyłością. Stosunkowo szybko pojawiły się jednak doniesienia o śmiertelnych zatruciach, a także nagłym rozwoju zaćmy u osób leczonych DNP [16,17]. W roku 1938 substancja ta została oznaczona jako „niebezpieczna i nienadająca się do spożycia przez ludzi” przez Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

Mechanizm działania 2,4-dinitrofenolu polega na ograniczeniu powstawania wiązań wysokoenergetycznych w mitochondriach (rozprężenie fosforylacji oksydacyjnej). Podczas fosforylacji oksydacyjnej, syntetaza ATP przekształca ADP (adenozynodifosforan) do ATP (adenozynotrifosforan) poprzez przyłączenie cząsteczki nieorganicznego fosforanu. DNP zakłóca ostatni etap produkcji energii na skutek zapobiegania poboru cząsteczki nieorganicznego fosforanu do mitochondriów. Oprócz tego, DNP zwiększa podstawowy wpływ protonów (H^+), potrzebnych do syntezy ATP, przez błonę mitochondrialną, czego skutkiem jest zanik elektrochemicznego gradientu protonów. Skutkuje to rozpraszaniem energii w formie ciepła, zamiast bycia przekształcaną do ATP.

DNP powoduje „odłączenie” procesów utleniania w łańcuchu oddechowym od fosforylacji, wskutek czego oddychanie przebiega w sposób niekontrolowany, ponieważ dostępność ADP i P_i nie ogranicza już jego szybkości. W obecności DNP następuje nasilenie glikolizy i lipolizy czemu towarzyszy utrata wagi [18].

DNP posiada wąski zakres terapeutyczny i jest bardzo niebezpieczny przy przedawkowaniu. Ostre zatrucie dinitrofenolem objawia się głównie hipertermią, tachykardią, wzmożoną potliwością, przyśpieszonym oddechem. Zgon najczęściej następuje na skutek ciężkiej hipertermii.

Mimo tego, że DNP nie może być legalnie stosowany od 1938 r., wciąż pojawiają się udokumentowane przypadki (także w Polsce) jego użycia i śmiertelnych zatruc z nim związanych [19, 20, 21, 22].

Efedryna

Zdolność do pobudzania termogenezy wynika z bezpośredniej stymulacji receptorów β -adrenergicznych oraz pośredniej aktywacji współczulnego układu nerwowego wskutek wzrostu wydzielania i hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Z mechanizmem tym związane są działania niepożądane leku, tj.: wzrost ciśnienia tętni-

(adenosinediphosphate) to ATP (adenosinetriphosphate) by the addition of an inorganic phosphate molecule. DNP interferes with the final stage of energy production by preventing the uptake of inorganic phosphate into the mitochondria. Moreover, DNP increases the basis efflux of proton ions (H^+), needed for ATP production, across the mitochondrial membrane, which results in loss of proton electrochemical gradient. That causes energy dissipation as heat, instead of it being converted to ATP.

DNP causes “uncoupling” of oxidation processes in electron transport chain (ETC) from phosphorylation and, as a result, oxidation proceeds in an uncontrolled way, because availability of ADP and P_i does not limit its rate. In the presence of DNP an intensification of glycolysis and lipolysis takes place which in turn results in weight loss [18].

DNP has a narrow therapeutic ratio and it is extremely dangerous when overdosed. Acute toxicity shows itself in hyperthermia, tachycardia, diaphoresis, tachypnea. Demise occurs as a result of severe hyperthermia.

Despite the fact that DNP cannot be used legally since 1938, there have been continuous reports (also in Poland) of its use and fatal poisonings caused by it [19,20,21,22].

Ephedrine

The capacity to stimulate thermogenesis results from direct stimulation of β -adrenergic receptors and indirect activation of sympathetic nervous system, as a consequence of rise in excretion and inhibition of noradrenaline reuptake. This mechanism causes side effects which include: an increase in blood pressure, arrhythmia, anxiety and muscle tremor. Ephedrine can also predispose to ischaemic stroke. To potentiate ephedrine effect, it was combined with methylxanthine (mainly caffeine) or Aspirin [23, 24]. Fatal cases of ephedrine containing drugs/supplement usage were reported. The most frequent cause of death was constriction of coronary arteries leading to myocardial infarction or severe arrhythmia [25]. Due to the documented side effects in the cardiovascular system in 2004 FDA (Food and Drug Administration) banned manufacturing and distributing of ephedra-containing products [26].

Anorectic drugs

Serotonergic drugs

The rise in serotonin concentration results in satiety center stimulation, which is combined with suppressed hunger and a decreased amount of food intake.

Sibutramine

Sibutramine is serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor [27,28]. Because of this mechanism, its possible use in depression treatment was investigated [29]. Its efficacy in treatment of this condition was not confirmed, but a significant weight loss in patients treated with

czego, arytmia, niepokój oraz drżenia mięśniowe. Stosowanie efedryny predysponuje także do wystąpienia udaru niedokrwinnego. Nasilone działanie leku uzyskiwano poprzez łączenie z metyloksantyną (głównie kofeiną) lub aspiryną [23, 24]. Zgłaszano przypadki śmiertelne związane ze stosowaniem leków/suplementów zawierających efedrynę. Przyczyną zgonu był najczęściej skurcz tętnic serca prowadzący do zawału mięśnia sercowego bądź też ciężka arytmia [25]. Ze względu na udokumentowane działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego w 2004 r. FDA zakazała wytwarzania oraz dystrybucji produktów zawierających efedrynę [26].

Leki hamujące łaknienie

Leki serotoninerгіczne

Wzrost stężenia serotoniny powoduje pobudzenie ośrodka sytości, co wiąże się ze zmniejszeniem uczucia głodu i zmniejszeniem ilości przyjmowanego pokarmu.

Sibutramina

Sibutramina jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny [27, 28]. W związku z tym działaniem, pierwotnie badano możliwość jej zastosowania w leczeniu depresji [29]. Skuteczność sibutraminy w leczeniu tego schorzenia nie została potwierdzona, jednak zauważono istotną utratę wagi u leczonych nią pacjentów [30]. Przeprowadzone badania wykazały skuteczność sibutraminy w połączeniu z niskokaloryczną dietą oraz aktywnością fizyczną w obniżeniu i utrzymaniu wagi [31, 32], co skutkowało wprowadzeniem jej na rynek farmaceutyczny USA w 1997 r., a na obszarze Unii Europejskiej w 1999 r.

Badania sugerują, że nie może być traktowana jak tradycyjny anorektyk, gdyż nie hamuje potrzeby jedzenia, ale wzmacnia i wydłuża uczucie sytości, które występuje normalnie po jedzeniu [28]. Oprócz tego, sibutramina wykazuje działanie termogeniczne poprzez stymulację adrenergiczną w brunatnej tkance tłuszczowej (β_3 -adrenoreceptory), co powoduje zwiększenie wydatku energetycznego na obwodzie [33]. Ogranicza to spadek tempa metabolizmu, który towarzyszy utracie wagi.

Z przeglądu 29 randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo wynika, że stosowanie sibutraminy w dawce 10–15 mg/d, łącznie z modyfikacją stylu życia, dietą i ćwiczeniami fizycznymi przynosi średni spadek wagi o 4,45 kg w skali roku.

W badaniu STORM (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance) określono efekt sibutraminy na utrzymanie masy ciała po wstępnym okresie (6 miesięcy) jej utraty – leczenie sibutraminą (10 mg/d) w połączeniu z niskokaloryczną dietą i aktywnością fizyczną. Przez kolejne 18 miesięcy pacjenci utrzymywali zdrowy styl życia, a spośród 467 badanych, 115 osób otrzymywało placebo. Badanie wykazało, że pacjenci leczeni sibutraminą po 18 miesiącach utrzymali 85% utraconej wagi, natomiast grupa placebo odzyskała 80% utraconej wagi [34].

sibutramine was noted [30]. Conducted studies have showed the effectiveness of sibutramine in body mass reduction and weight maintenance when it was combined with low calories diet and physical activity [31,32]. This in turn resulted in its approval and launch to the market in the USA in 1997 and in the European Union in 1999.

Research suggests that sibutramine cannot be treated as a typical anorectic drug, because it does not stop the food craving, but it enhances and prolongs the feeling of satiety that occurs normally after eating [28]. Moreover, sibutramine demonstrates thermogenic effect through adrenergic stimulation in brown adipose tissue (β_3 -adrenoreceptors) which leads to an increase of energy expenditure on periphery [33]. It limits the decrease in metabolism which accompanies weight loss.

A review of 29 randomized placebo-controlled trials revealed that use of sibutramine in doses of 10-15 mg/d, together with a changed lifestyle, diet and physical exercise brought the average weight loss 4,45 kg per year.

In the STORM research (Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance) an evaluated effect of sibutramine on weight maintenance after an initial period (6 months) of weight loss (treatment with sibutramine -10 mg/d, in combination with low calorie diet and physical activity) was as follows. For the consecutive 18 months patients continued healthy lifestyle program, and 115 out of 467 participants were receiving placebo. Study has showed that patients treated with sibutramine maintained 85% of the lost weight, while placebo group regained 80% of lost weight [34].

The use of sibutramine was not devoid of side effects. In march 2002 it was temporarily withdrawn from the Italian market, because of 47 reported adverse effects (mostly tachycardia, hypertension, arrhythmia) and two demises from cardiovascular causes [35]. A 6-year-long SCOUT trial (Sibutramine Cardiovascular OUTcome study) which involved 10,744 obese people, aged 55 years or more, with coexisting cardiovascular diseases and/or type 2 diabetes mellitus, allowed to state that long-term sibutramine treatment with above-mentioned conditions essentially increases the risk (16% comparing to the placebo group) of non-fatal cardiovascular incidents i.e. heart attack, stroke [36]. Therefore, it was withdrawn from the European market in 2010. Yet, sibutramine containing drugs can be easily purchased over the Internet. Its presence was also revealed in sliming products advertised as purely natural e.g. Chinese Meizitanc [37].

Müller, Weinmann et al, have described 17 cases of poisonings by this kind of product. The severity of the poisonings was mostly assessed as mild. Patients reported such side effects as: anxiety, tachycardia, arrhythmia, hypertension and nausea – so characteristic for sibutramine. Two cases, assessed as severe, required hospitalization. In these cases sibutramine was combined with patients' current therapy. In case of a 14-year-old

Stosowanie sibutraminy nie było pozbawione efektów niepożądanych. W marcu 2002 r. została ona czasowo wycofana z rynku włoskiego ze względu na 47 zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych (głównie tachykardia, nadciśnienie, arytmia) oraz dwóch zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem leku [35]. Trwające 6 lat badanie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcome study), które objęło 10 744 otyłe osoby, w wieku 55 lat lub więcej, z istniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i/lub cukrzycą typu II, pozwoliło stwierdzić, że długoterminowa terapia sibutraminą u osób obciążonych ww. schorzeniami istotnie zwiększa ryzyko (wzrost o 16 % w porównaniu z grupą placebo) wystąpienia nieśmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj.: zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu [36]. W związku z tym została ona wycofana z obrotu na rynkach Unii Europejskiej w 2010 r.

Mimo tego, preparaty zawierające sibutraminę są łatwo dostępne w sprzedaży internetowej. Jej zawartość stwierdzano również w preparatach odchudzających reklamowanych jako ziołowe środki wspomagające odchudzanie, np. chiński Meizitanc [37].

Müller, Weinmann i wsp. opisali 17 przypadków zatruc tego typu preparatami. Najczęściej były one określane jako łagodne. Pacjenci zgłaszali takie objawy niepożądane, jak: niepokój, tachykardia, arytmia, wysokie ciśnienie, nudności – a więc charakterystyczne dla sibutraminy. Dwa przypadki, określone jako ciężkie, wymagały hospitalizacji z powodu zaburzeń psychotycznych. Tutaj sibutramina została połączona z lekami stale przyjmowanymi przez pacjentów. W przypadku 14-letniej dziewczyny z metylofenidatem i atomoksetyną, u mężczyzny z chlorprotixenem, olanzapiną i cipramilem. W badanych kapsułkach tych „naturalnych” preparatów wykazano wówczas zawartość ok. 30 mg sibutraminy na dawkę! [38].

Uważa się, że sibutramina, nawet stosowana w dawkach leczniczych (5–15 mg/d), może spowodować wystąpienie stanów psychotycznych u osób leczonych z powodu zaburzeń psychicznych, a nawet u osób zdrowych, bez istniejących zaburzeń nastroju w wywiadzie [39, 40]. Ryzyko wystąpienia ciężkiej psychozy związane jest także z przyjmowaniem analogu sibutraminy, N-desmetylosibutraminy [9].

Fluoksetyna

Należy do SSRI – selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. SSRI są lekami pierwszego rzutu w leczeniu depresji oraz zaburzeń lękowych. Postuluje się, że fluoksetyna redukuje masę ciała na skutek hamowania aktywności neuropeptydu Y (NPY) w podwzgórzu [41]. Badania pokazują, że stosowaniu 40 mg/d towarzyszy zmniejszenie masy ciała o 3,24 kg i 6,67 kg odpowiednio w 4 i 8 tygodniu leczenia. Wśród działań niepożądanych wymieniano niepokój, biegunkę, bóle głowy, a także

girl with metylphenidate and atomoxetine as well as a man with chlorprothixene, olanzapine and cipramil. In examined samples of these “natural” preparations 30 mg of sibutramine per capsule was detected [38]!

Sibutramine, even if taken in therapeutic doses (5–15 mg/d), is thought to be able to cause psychosis manifestation in patients treated for psychiatric disorders or even in healthy persons without any mood disorders [39, 40]. The risk of acute psychosis is also combined with use of sibutramine analogue, N-desmetylosibutramine [9].

Fluoksetine

Belongs to SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors. SSRI are first line treatment in depression and anxiety disorders. Fluoxetine is postulated to reduce the body mass as a result of inhibition of neuropeptide Y (NPY) activity in hypothalamus [41]. Studies show that a 40 mg/d dose of fluoxetine reduces body weight by 3,24 kg and 6,67 kg in the 4th and 8th week of treatment accordingly. Amongst side effects are anxiety, diarrhea, headache and possible seizures and serotonin syndrome [42]. Fluoxetine cannot be used for long term obesity treatment, because after 6 months of treatment body weight is gradually regained despite maintained medication [43].

Fenfluramine

Was synthesized in 1970s. It produces an anorectic effect, because of the rise in the efflux and inhibition of serotonin reuptake in nerve synapses. Moreover, its active metabolite, norfenfluramine, is a 5-HT_{2c}R receptor agonist [44]. It was often prescribed in combination with phentermine (Phen-Pen formulation). Among patients who were treated with fenfluramine for a long period of time, a primary pulmonary hypertension (PPH) and a valvular disorders (VHD) have been reported. Abnormalities in echocardiogram were observed in approximately 30% of patients. It turned out that disturbance in serotonin plasma concentration can lead to VHD and PPH development. As a consequence, fenfluramine and its d-enantiomer, dexfenfluramine, were withdrawn from the American market in 1997 [45]. Currently, cases of fenfluramine analogue – N-nitrozofenfluramine, poisonings are noted. The usage of N-nitrozofenfluramine can result in fulminant liver failure [9].

Sympathomimetics

Phentermine

Phentermine, α,α -dimetylfenylamine, is a methyl analogue of amphetamine. It has been approved for short-term treatment of obesity in the USA in 1959 [46]. It increases the release of noradrenaline from the peripheral nerve terminals. The rised noradrenaline concentration stimulates β -adrenoreceptors of hypothalamus which

możliwość wystąpienia drgawek i zespołu serotoninowego [42]. Fluoksetyna nie może być wykorzystywana do długotrwałego leczenia otyłości, gdyż po okresie 6 miesięcy leczenia następuje powolne odzyskiwanie wagi mimo ciągłego podawania leku [43].

Fenfluramina

Została zsyntetyzowana w latach 70. Wykazuje działanie anorektyczne poprzez zwiększenie uwalniania i hamowanie wychwytu zwrotnego serotonininy w synapsach nerwowych. Ponadto, jej aktywny metabolit - norfenfluramina, jest agonistą receptorów serotoninowych 5-HT_{2C}R [44]. Najczęściej była stosowana w połączeniu z fenterminą (preparat Phen-fen). Wśród pacjentów długotrwanie stosujących ten lek często obserwowano występowanie schorzeń zastawkowych serca (VHD), nieprawidłowości w echokardiogramie stwierdzano aż u 30% leczonych nim pacjentów, oraz pierwotnego nadciśnienia płucnego (PPH). Okazało się, że zaburzenie regulacji osoczowego stężenia 5-HT leży u podstaw patogenezy VHD oraz PPH. W związku z tym fenfluramina, a także jej d-izomer, **deksfenfluramina** zastały wycofane z rynku amerykańskiego w 1997 r. [45]. Obecnie notuje się przypadki zatruc analogiem fenfluraminy, **N-nitrozofenfluraminą**, której przyjmowanie skutkuje piorunującą niewydolnością wątroby [9].

Sympatykomimetyki

Fentermina

Fentermina, α,α -dimetylfenylamina, jest metylołą pochodną amfetaminy. Stosowanie tego środka w krótkotrwałej monoterapii otyłości zostało zatwierdzone w Stanach Zjednoczonych w 1959 r. [46] Fentermina obwodowo pobudza wydzielanie noradrenaliny. Wzrost stężenia noradrenaliny powoduje stymulację receptorów β -adrenergicznych podwzgórza, co skutkuje silnym działaniem anorektycznym leku. Oprócz tego, pobudza także układ współczulny do zwiększenia spoczynkowego wydatku energii. Wykazano, że 14-tygodniowy cykl leczenia fenterminą, w połączeniu z modyfikacją stylu życia (dieta 1500 kcal/d oraz ćwiczenia fizyczne) u ponad 50% osób uczestniczących w badaniu przyniósł spadek masy ciała o 10% masy wyjściowej.

Wg badań Hyun Ok Kim podczas 12-tygodniowego stosowania fenterminy najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bezsenność, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, zaparcia, bóle głowy [47].

Natomiast przy dłuższym stosowaniu fenterminy (36-tygodniowe badanie – Munro i wsp.) pojawiają się działania niepożądane ze strony centralnego układu nerwowego, tj. niepokój, pobudzenie, drażliwość [48]. Opisane były przypadki psychozy u pacjentów stosujących lek. Długotrwałe zażywanie fenterminy przyczynia się do występowania uszkodzeń śródbłonna naczyniowego oraz rozwoju nefropatii [49].

results in a strong anorectic action of the drug. Furthermore, it rises resting metabolic rate due to stimulation of sympathetic nervous system. It has been demonstrated that 14-week treatment with phentermine in combination with a changed lifestyle (1500 kcal/d diet and physical exercises) in more than 50% participants of the study induced a 10% weight reduction of initial weight.

According to the studies of Hyun Ok Kim, during 12 week lasting phentermine treatment, the most common side effects were: insomnia, dry mouth effect (xerostomia), dizziness, constipation, headache [47]. A prolonged phentermine treatment (36 week study – Munro et al) can have its consequences in adverse effects from central nervous system i.e.: anxiety, agitation, irritability [48]. Incidences of psychosis were reported among phentermine-treated patients. Long-term therapy contributes to vascular endothelium dysfunction and nephropathy development [49].

Diethylopropion also belongs to amphetamine-derived compounds. It has an anorectic effect and is approved for short-time treatment, < 12 weeks, in the United States. It demonstrates mild side effects, mainly dry mouth syndrome and insomnia, but despite that, it is rarely used because of relatively fast tolerance development and loss of its anorectic effect (after 6 months) [50].

Mazindol

Mazindol is an imidazoisoindole derivative. It inhibits the reuptake of dopamine and noradrenaline which results in suppressing of feeding center and stimulation of satiety center [51,52]. Moreover, it decreases gastric acid secretion, prolongs after-meal gastric emptying, inhibits glucose absorption in small intestine and suppresses excessive insulin secretion [53]. It greatly increases locomotor activity, blood pressure and can cause arrhythmia. Severe headache, hallucination, confusion and insomnia are also common side effects [54].

Cannabinoid receptor antagonist

Rimonabant

It was revealed that endocannabinoid system plays a crucial role in the regulation of food intake and energy metabolism. CB₁ receptors are present in hypothalamus nuclei which are involved in central regulation of food intake. The activation of these receptors shows the orexigenic effect – increase of food intake as a consequence of the rise in NPY expression. The use of rimonabant, selective CB₁ receptor antagonist, reduces the feeling of hunger and consequently decreases the amount of ingested calories and body mass. The RIO study (Rimonabant in Obesity), conducted with 6,600 obese or overweight (BMI > 27) participants with coexisting dyslipidemia or hypertension, demonstrated that administration of rimonabant in daily dose of 20 mg in combination with

Do pochodnych amfetaminy należy również **dietylopropion (amfepramon)**. Wykazuje on działanie anorektyczne i jest zatwierdzony do krótkotrwałego stosowania, < 12 tyg. w Stanach Zjednoczonych. Z działań niepożądanych leku wymienia się głównie suchość w jamie ustnej i bezsenność, lecz mimo tego jest rzadko stosowany ze względu na stosunkowo szybki rozwój tolerancji na jego działanie i zniesienie efektu anorektycznego (po około 6 miesiącach) [50].

Mazindol

Pochodna imidazoizindolu. Hamuje wychwyt zwrotny dopaminy oraz noradrenaliny, co skutkuje hamowaniem ośrodka głodu i stymulacją ośrodka sytości [51, 52]. Oprócz tego hamuje wydzielanie kwasu solnego oraz spowalnia poposiłkowe opróżnianie żołądka, ogranicza wchłanianie glukozy w jelicie cienkim oraz zmniejsza nadmierną sekrecję insuliny [53]. Mazindol działa silnie pobudzająco. Wywołuje wysoki wzrost wartości ciśnienia krwi oraz nieregularną akcję serca. Często występują także silne bóle głowy, halucynacje, splątanie oraz bezsenność [54].

Antagonista receptora kannabinoidowego

Rymonabant

Wykazano, że endogenny układ kannabinoidowy odgrywa istotną rolę w regulacji pobierania pokarmu oraz metabolizmu energetycznego ustroju. Receptory CB₁ występują w jądrach podwzgórza zaangażowanych w ośrodkową regulację pobierania pokarmu. Pobudzenie tych receptorów wykazuje efekt oreksygeniczny – zwiększający łaknienie na skutek wzrostu ekspresji NPY. Przyjmowanie rymonabantu, będącego selektywnym antagonistą receptora CB₁, skutkuje zmniejszeniem uczucia głodu, a co za tym idzie, ograniczeniem poboru kalorii i utratą masy ciała. Badanie RIO (Rimonabant in Obesity), w którym wzięło udział 6600 osób otyłych lub z nadwagą (z BMI >27) ze współistniejącą dyslipidemią lub nadciśnieniem tętniczym wykazało, że przyjmowanie rymonabantu w dawce dobowej 20 mg w połączeniu z dietą i aktywnością fizyczną przynosi spadek masy ciała o 6,7 ± 0,5 kg w skali roku. Prowadzi także do poprawy profilu lipidowego ze wzrostem HDL oraz spadkiem poziomu trójglicerydów [55, 56]. Mimo tego, lek został wycofany z obrotu w styczniu 2009 przez European Medicines Agency ze względu na zaburzenia psychiczne pojawiające się u osób leczonych rymonabantem, z lękiem, depresją i próbami samobójczymi łącznie [57, 58].

Obecnie jedynym lekiem wspomagającym odchudzanie dopuszczonym do obrotu w Polsce jest **orlistat** (preparat Alli, zawierający 60 mg orlistatu).

Hamuje aktywność lipazy trzustkowej, żołądkowej, a także hydrolizę trójglicerydów do wolnych kwasów

diet and physical activity has brought a decrease in body mass by 6,7 ± 0,5 kg yearly. It also improves the lipid profile, with the HDL rise and decrease in triglycerides concentration [55, 56]. However, the drug was withdrawn from the market in 2009 by European Medicines Agency because of serious psychiatric disorders occurring during the treatment, including anxiety, depression and suicidal attempts [57, 58].

Orlistat is the only weight loss drug currently approved in Poland (Alli, containing 60 mg of orlistat).

It inhibits pancreatic and gastric lipase activity and the hydrolysis of triglycerides which provides to decrease in fat absorption by about 30% [59]. Furthermore, it increases the secretion of anorexigenic gut hormones, GLP-1 (glucagon like peptide-1) and PYY (peptide YY), resulting in delay in gastric emptying and a prolonged post-meal satiety [60].

The most commonly experienced adverse effects are gastrointestinal. Flatulence, oily stools, diarrhea, abdominal pain and nausea were reported. The severity of these symptoms depends on the amount of fat in diet. Orlistat interferes with the absorption of fat-soluble vitamins and drugs such as warfarin, thyroxine, cyclosporine and amiodarone, thus affecting their bioavailability and effectiveness. The drug was also suspected of increasing the risk of colorectal cancer development, but the studies conducted by Hong et al, revealed that there is no significant rise in morbidity rate among orlistat initiators, in comparison to non-initiators [61].

On the grounds of 4-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study (XENDOS – XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subject), with 3,305 participants, it was stated that orlistat administration of 120 mg three times daily, in combination with reduced-calories diet and physical activity, resulted in a weight loss of 5,8 kg in comparison to 3 kg in the placebo group. The risk of type 2 diabetes mellitus development decreased by about 37,3% in people who had demonstrated impaired glucose tolerance at the beginning of the study. The decrease in systolic and diastolic blood pressure was also noted. Orlistat improves the lipid profile and the reduction of total cholesterol and LDL levels among treated patients [62].

Due to the reports of serious liver injuries in patients using orlistat (13 certified cases) FDA added appropriate information about this threat to the labels of Xenical (120 mg) and Alli (60 mg) [63].

Even though orlistat is well tolerated by patients and its use can cause only mild gastrointestinal side effects, it results in the poorest weight reduction effect when compared to other weight loss drugs. Its use can be favourable to people with the risk of metabolic syndrome development.

tłuszczowych, przez co zmniejsza wchłanianie tłuszczów w około 30% [59]. Dodatkowo, orlistat zwiększa sekrecję anoreksygeniczných hormonów jelitowych GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1) oraz PYY (peptyd YY), co skutkuje zwolnieniem opróżniania żołądka oraz wydłużeniem poposiłkowego uczucia sytości [60].

Działania niepożądane leku dotyczą głównie przewodu pokarmowego. Zgłaszano dolegliwości takie, jak: wzdęcia, stolce tłuszczowe, biegunkę, bóle brzucha, nudności. Nasilenie tych dolegliwości jest zależne od zawartości tłuszczów w przyjmowanych pokarmach. Orlistat zaburza wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a także leków, takich jak: warfaryna, tyroksyna, cyklosporyna i amiodaron, przez co wpływa na ich biodostępność i skuteczność. Lek był także podejrzewany o możliwość zwiększania ryzyka rozwoju raka okrężnicy, jednak badania przeprowadzone przez Hong i wsp. wykazały, że nie ma istotnego wzrostu zachorowalności wśród osób, które rozpoczęły przyjmowanie orlistatu w porównaniu z populacją niestosującą tego środka [61].

Na podstawie 4-letniego, randomizowanego badania, z podwójną ślepą próbą (XENDOS – Xenical in the prevention of Diabetes In Obese Subject), w którym wzięło udział 3305 pacjentów stwierdzono, że przyjmowanie orlistatu w dawce 120 mg 3 x dz., w połączeniu z odpowiednią dietą oraz ćwiczeniami fizycznymi, spowodowało utratę wagi średnio o 5,8 kg w porównaniu do 3 kg w grupie placebo. O 37,3% zmniejszyło się także ryzyko rozwoju cukrzycy typu drugiego u pacjentów, którzy wykazywali upośledzoną tolerancję glukozy na początku badania. Wśród pacjentów stosujących orlistat stwierdzono obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Wpływa także na poprawę profilu lipidowego, opisywano też obniżenie wartości cholesterolu całkowitego oraz LDL u osób leczonych orlistatem [62]. Ze względu na pojawiające się doniesienia o występowaniu ciężkiego uszkodzenia wątroby w następstwie stosowania orlistatu (13 potwierdzonych przypadków) FDA umieściła informację o tym zagrożeniu na ulotkach preparatów Alli (60 mg) i Xenical (120 mg orlistatu) [63].

Mimo tego, że orlistat jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego zażywanie obarczone jest głównie ryzykiem wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych, to w porównaniu z innymi lekami wspomagającymi odchudzanie, daje najslabszy efekt obniżenia wagi. Jego stosowanie może być jednak korzystne u osób obciążonych ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego.

Nowe leki w terapii otyłości

Obecnie trzy nowe preparaty przeznaczone do leczenia otyłości znajdują się w fazie przedrejestracyjnej.

The new antiobesity drugs

At present, three new antiobesity drugs are at the pre-registration phase.

These are:

- Qunexa – a fixed-dose combination containing topiramate (applied in convulsion treatment) and phentermine. Clinical studies with this drug are very promising. One year of treatment with the highest dose (92 mg of topiramate/ 15 mg of phentermine) brought a 10% reduction of the initial body weight, improvement in plasma lipid profile, better glycaemic and blood pressure control. It has not been approved for treatment yet, due to the possibility of causing birth defects in children of topiramate-treated mothers.
- Contrave – combination of bupropion, which is the dopamine reuptake inhibitor and opioid receptor antagonist, naltrexone. Its efficacy and safety were confirmed in four 56-week-long double-blind studies. During this period of time, average weight loss in people treated with the highest dose of the drug (32 mg of naltrexone + 360 mg of bupropion) was 4,7 kg. The drug requires further studies because of the risk of incidence of hypertension and palpitations.
- Lorques – contains lorcaserin, which is highly selective 5-HT_{2C} serotonin receptor agonist. A two-year-long BLOOM study (Behavioural modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) has showed that, despite the average weight reduction of 3,6 kg in the first year of treatment, longer therapy has not brought expected benefits, because of tolerance development in the drug-responder group [64].

Discussion

The therapy of obesity requires time, accuracy and numerous sacrifices. People who wish to shed excess weight are often not able to stick to a strict regimen of diet and exercise. In order to accelerate the effects, they reach for the slimming products.

Diet supplements easily available on the Internet and promising a spectacular weight loss, represent a big threat for potential buyers. Such products usually contain substances with recorded side effects, whose intake can be harmful to one's health. As the review of randomized clinical studies shows, pharmacological treatment of obesity with sibutramine, rimonabant, phentermine or orlistat result in the average weight loss of about 5-10% in two years period [65,66]. These effects are comparable with results achieved in studies where obesity was treated only by diet regimen and increased physical activity [67]. It should be also stated that pharmacotherapy was used in presented studies as an addition to a healthy life-style. Moreover, reduction of body mass was observed only during pharmacotherapy, whereas body weight was

Są to :

- Qunexa – stanowiąca połączenie topiramatu (wykorzystywanego w leczeniu padaczki) i fenterminy. Badania kliniczne z wykorzystaniem tego leku przynoszą bardzo obiecujące efekty. Przy rocznym stosowaniu najwyższej dawki leku (92 mg topiramatu/15mg fentermina) średni spadek wagi wynosił $\geq 10\%$ wagi wyjściowej, przy jednoczesnej poprawie profilu lipidowego, lepszej kontroli glikemii oraz ciśnienia tętniczego. Preparat nie uzyskał dotąd pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze względu na możliwość wywoływania wad rozwojowych u dzieci matek stosujących topiramat.
- Contrave – połączenie bupropionu, będącego inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy oraz antagonisty receptorów opioidowych, naltreksonu. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w czterech, 56-tygoniowych badaniach z podwójną ślepą próbą. W tym czasie średnia utrata wagi u osób przyjmujących większą dawkę preparatu (32 mg naltreksonu + 360 mg bupropionu) wynosiła 4,7 kg. Wymaga dalszych badań ze względu na ryzyko wywoływania gwałtownych wzrostów ciśnienia i palpacji.
- Lorqess – zawierający lorkaserynę będącą wysoce selektywnym agonistą receptora serotoninowego 5-HT_{2C}. Dwuletnie badanie BLOOM (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) wykazało, że pomimo średniego spadku wagi o 3,6 kg w pierwszym roku leczenia dłuższe stosowanie tego preparatu nie przynosi zadowalających efektów ze względu na rozwój tolerancji u osób wcześniej reagujących na działanie leku i stopniowe odzyskiwanie wagi [64].

Dyskusja

Terapia otyłości wymaga wiele czasu, skrupulatności oraz wyrzeczeń. Często osoby pragnące pozbyć się zbędnych kilogramów nie są w stanie utrzymać reżimu diety oraz zaleconej aktywności fizycznej. Dla przyśpieszenia efektów terapii sięgają po środki wspomagające odchudzanie.

Zagrożenie stanowią tutaj produkty lecznicze/suplementy szeroko dostępne w sprzedaży internetowej kuszące obietnicą szybkich i spektakularnych efektów utraty wagi. W skład tychże środków wchodzi zazwyczaj substancje o udokumentowanych działaniach niepożądanych stanowiące zagrożenie dla zdrowia pacjentów. Jak wynika z przeglądu randomizowanych badań klinicznych, farmakologiczne leczenie otyłości przy pomocy sibutraminy, rimonabantu, fenterminy czy też orlistatu przynosiło średni spadek masy ciała o 5–10% w czasie dwóch lat [65, 66]. Efekty te są porównywalne do tych osiągniętych w badaniach, gdzie otyłość leczono za pomocą diety oraz zwiększenia aktywności fizycznej [67]. Należy także podkreślić, że w przedstawionych badaniach farmakoterapia

gradually regained after treatment. People who take up self-reliant pharmacological treatment are often not aware of such measurable effects. Dissatisfaction with the outcome of a therapy can be a reason of administration of doses bigger than recommended, which may enhance their side effects and, eventually, poisoning.

Products advertised as containing purely natural ingredients, but actually differing in their composition from the one provided by the manufacturer, can be life-threatening. Patients are not aware of what substance they really use and their desire to reach a goal faster can lead to self-reliant dosage modification and administration of a toxic dose of an unknown substance. Interactions with current medications can also be dangerous. In view of increasing number of slimming products poisonings, the knowledge not only about medications, but also about diet supplements taken by patients, became essential. Patients should be instructed that only in pharmacies they can buy safe, approved pharmaceuticals and the staff working there is able to give exhaustive information about correct administration, interactions and proper actions in case of overdose. Education about threats connected with usage of medications from uncertain sources is also necessary.

była stosowana zazwyczaj jako dodatek, w połączeniu z modyfikacją stylu życia. Ponadto, obniżenie masy ciała obserwowano tylko w czasie trwania farmakoterapii ze stopniowym jej odzyskiwaniem po zakończeniu leczenia. Osoby podejmujące samodzielną farmakoterapię mogą nie być świadome tak wymiernych jej efektów. Niezadowolone z wyników terapii stwarza ryzyko stosowania dawek leków większych niż zalecane, co może potęgować ich działania niepożądane i prowadzić do zatrucia.

Niebezpieczne są także produkty reklamowane jako całkowicie naturalne, a których skład w rzeczywistości odbiega od tego deklarowanego przez producenta na opakowaniu. Pacjent nie jest świadomy, jaki preparat tak naprawdę przyjmuje i chęć zwiększenia efektów kuracji może prowadzić do samodzielnej modyfikacji dawkowania i przyjęcia toksycznej dawki nieznannej substancji. Niebezpieczne dla zdrowia mogą być także interakcje, w jakie takie preparaty mogą wchodzić ze stosowanymi na co dzień lekami.

Wobec wzrastającej ilości zatruc środków wspomagającymi odchudzanie, istotna wydaje się wiedza dotycząca nie tylko leków przyjmowanych przez pacjentów, ale także, często pomijanych w wywiadzie, suplementów.

Pacjentów należy uczulać, że tylko w aptekach mogą nabyć bezpieczne, dopuszczone do obrotu na terenie naszego kraju środki lecznicze, a pracujący tam personel jest w stanie udzielić wyczerpujących informacji dotyczących prawidłowego dawkowania, ewentualnych interakcji i sposobów postępowania w przypadku przedawkowania.

Konieczna wydaje się także edukacja dotycząca zagrożeń związanych z przyjmowaniem preparatów pochodzących z mało wiarygodnych źródeł.

Piśmiennictwo / References

1. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity> (10.02.2014)
2. Chan R, Woo J. Prevention of Overweight and Obesity: How Effective is the Current Public Health Approach. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7: 765-783.
3. Pardell H, Rouke E, Drygas W. East—West differences in reported preventive practices. A comparative study of six European areas of the WHO-CINDI programme. *Eur J Public Health* 2001;11: 393-396.
4. Pupek-Musialik D, Kujawska-Łuczak M, Bogdański P. Otyłość i nadwaga – epidemia XXI wieku. *Przew Lek* 2008;1: 117-123.
5. Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes* 2013 <http://www.hindawi.com/journals/job/2013/291546/> (10.02.2014)
6. Banegas JR, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL, Gual-lar-Castillón P, F Rodríguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003;57: 201-208.
7. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A i wsp. Postępowanie w otyłości dorosłych: europejskie wytyczne dla praktyki klinicznej. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wiekii Rozw* 2009;5: 87-98.
8. Tang M, Chen S, Ng SW, Chan A, Mak T. Case series on a diversity of illicit weight – reducing agents: from well known to the unexpected. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71: 250-253.
9. Yuen YP, Lai CK, Poon WT, Ng SW, Chan A, Mak T. Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogues – an emerging threat. *Hong Kong Med J* 2007;13: 216-220.
10. Korek E, Krauss H, Piątek J, Chęcińska Z. Regulacja hormonalna łaknienia. *Med. Og Nauk Zdr.* 2013; 19(2): 211-217.
11. Dmistrz Węglarz M. Genetyka jadłowstrętu psychicznego – istniejący stan wiedzy i perspektywy przyszłych badań. *Psychiatria* 2010; 7(6): 203-226.
12. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005; 184(2): 291-318.
13. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – a review. *Neuropeptides* 2006; 40(6): 375-401.

14. Dunlop DM. The use of 2:4-dinitrophenol as a metabolic stimulant. *Br Med J* 1934;1: 524-527.
15. Rabinowitch IM, Fowler AF. Dinitrophenol. *Can Med Assoc J* 1934; 30:128-133.
16. Rabinowitch IM. The Danger from Dinitrophenol. *Can Med Assoc J* 1934;30: 564-565.
17. RodinFH. Cataracts Following the Use of Dinitrophenol: A Summary of Thirty-two Cases. *Cal West Med* 1936;44: 276-279.
18. Grundlingh J, Dargan I, El-Zanfaly M, Wood D. 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death. *J Med Toxicol* 2011;7: 205-212.
19. Tewari A, Ali T, O'Donnell J, Butt MS. Weight loss and 2,4-dinitrophenol poisoning. *Br J Anaesth.* 2009;102: 566-567.
20. Van Veenendaal A, Baten A, Pickkers P. Surviving the life-threatening 2,4-DNP intoxication: Almost dying to be thin. *Neth J Med* 2011;69: 154.
21. Miranda EJ, McIntyre IM, Parker DR, Gary RD, Logan BK. Two Deaths Attributed to the Use of 2,4-Dinitrophenol. *J Anal Toxicol* 2006;30: 219-222.
22. http://www.gif.gov.pl/rep/gif/pdf-y/KO/KO-GIF_2013-06-10-03.pdf (2014.02.08)
23. Astrup A, Toubro S, Christensen N, Quaade F. Pharmacology of thermogenic drugs. *Am J Clin Nutr* 1992;55: 246-248.
24. Dulloo AG, Miller DS. Aspirin as a promotor of ephedrine-induced thermogenesis: potential use in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1987;45: 564-569.
25. Haller CHA, Benowitz N. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with diet ary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000;343: 1833-1838.
26. Hallas J, Bjerrum L, Støvring H, Andersen M. Use of Prescribed Ephedrine/Caffeine Combination and the Risk of Serious Cardiovascular Events: A Registry-based Case-Crossover Study. *Am J Epidemiol* 2008;168: 966-973.
27. Heal DJ, Cheetham SC, Prow MR, Martin KE, Buckett WR. A comparison of the effects on central 5-HT function of sibutramine and the other weight-modifying agents. *Br J Pharmacol* 1998;125: 301-308.
28. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int J Obes* 2002;26: 29-33.
29. King DJ, Devaney N. Clinical pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS54524), a New antidepressant, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26: 607-611.
30. Kelly F, Jones SP, Lee JK. Sibutramine: weight loss in depressed patients. *Int J Obes* 1995;19: 397.
31. Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Hedingsfelder S, Cerise F, Wilson K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996;4: 263-270.
32. Lean ME. Sibutramine – a review of clinical efficacy. *Int Obes Relat Metab Disord* 1997;21: 30-36.
33. Connoley IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999;126: 1487-1495.
34. James WP, Astup A, Finer N i wsp. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000;356: 2119-2125.
35. Bosello O, Carruba MO, Ferrannini E, Rotella CM. Sibutramine lost and found. *Eat Weight Disord* 2002;7: 161-167.
36. James WPT, Caterson ID, Coutinho W i wsp. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med* 2010;363: 905-917.
37. Sein Anand J, Chodorowski Z. Działania niepożądane spowodowane stosowaniem chińskiego środka odchudzającego Meizitanc. *Przegl Lek* 2007;64: 346-347.
38. Müller D, Weinmann W, Hermanns-Clausen M. Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106: 218-222.
39. Chong CSY. Psychosis Related to the Use of Sibutramine Disguised as Over-the-counter Herbal Weight Loss Remedies: a Report of Two Patients. *East Asian Arch Psychiatry* 2010;20:186-189.
40. Gazdag G, Szabó Z. Sibutramine-associated psychosis (case report). *Neuropsychopharmacol Hung* 2008;10: 107-110.
41. Guimarães C, Pereira LRL, Lucif N i wsp. Tolerability and Effectiveness of Fluoxetine, Metformin and Sibutramine in Reducing Anthropometric and Metabolic Parameters in Obese Patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50: 1020-1025.
42. Afkhami-Ardekani M, Sedghl H. Effect of fluoxetine on weight reduction in obese patients. *Indian J Clin Biochem* 2005;20: 135-138.
43. Mancini M, Halpern A. Pharmacological Treatment of Obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50: 377-389.
44. Alastair S, Heisler G, Heisler L. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *J Physiol* 2009;587: 49-60.
45. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm179871.htm> (2014.02.10)
46. Hiatt WR, Thomas A, Goldfine A. What Cost Weight Loss? *Circulation* 2012;125: 1171-1177.
47. Kyoung Kon K, Hi-Jung Ch, Hee-Cheol K, Bang-Bu Y, Kyu-Rae L. Effects on Weight Reduction and Safety of Short-Term Phentermine Administration in Korean Obese People. *Yonsei Med J* 2006;47: 614-625.
48. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968;1: 352-354.
49. Skopp G, Jantos R. Phentermine – a “weighty” or dangerous substance? *Arch Kriminol* 2013; 231: 116-129.
50. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. *Arch Intern Med* 2001;161: 1814-1824.
51. Inoue S. Clinical studies with mazindol. *Obes Res* 1995;3: 549-552.
52. Kruk ZL, Zarrindast MR. Mazindol anorexia is mediated by activation of dopaminergic mechanisms. *Br J Pharmacol* 1976;58: 367-372.

53. Inoue S, Egawa M, Satoh S. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. *J Clin Nutr* 1992;55: 199-202.
54. <http://www.drugs.com/sfx/mazindol-side-effects.html> (2014.02.10)
55. Scheen AJ. CB1 receptor blockade and its impact on cardiometabolic risk factors: overview of the RIO programme with rimonabant. *J Neuroendocrinol* 2008;20: 139-146.
56. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després JP, McCarthy C, Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008;31: 221-240.
57. Colman E. Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document. A Short History. *Circulation* 2012;125: 2156- 2164.
58. Sam AH, Salem V, Ghatei MA. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes* 2011: 432607.
59. Bryl W, Hoffman K, Pupek-Musialik D. Otyłość w populacji wieku rozwojowego – choroba łatwa do rozpoznania trudna do interwencji. *Prz Kardiodiabetol* 2009;4: 170-174.
60. Olszanecka-Glinianowicz M, Dąbrowski P, Kocełek P i wsp. Long-term inhibition of intestinal lipase by orlistat improves release of gut hormones increasing satiety in obese women. *Pharmacol Rep* 2013;65: 666-671.
61. Hong JL, Meier Ch, Sandler R, Jick SS, Stürmer T. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ* 2013;347: 5039.
62. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin NM, Sjöström L. XENDOS study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27: 155-161.
63. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm> (2014.02.14)
64. Heal DJ, Gosden J, Smith SL. A review of late-stage CNS drug candidates for the treatment of obesity. *Int J Obes* 2013; 37(1): 107-117.
65. Yanovski S, Yanovski J. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311(1):74-86.
66. Castaneda-Gonzalez L, Camberos-Solis R, Bacardi-Gascon M, Jimenes-Cruz A. Long-term randomized clinical trials of pharmacological treatment of obesity: systematic review. *Colombia Medica* 2010; 40(1): 17-25.
67. Márquez-Ibáñez B, Armendáriz-Anguiano AL, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Review of controlled clinical trials of behavioral treatment for obesity. *Nutr Hosp* 2008; 23(1): 1-5.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Dorota Owsianik
ul. Antoniego Gromskiego 1/23
35-233 Rzeszów
tel: 721-302-288
dorotaowsianik@gmail.com