

Farmakoterapia otyłości

Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

mgr farm. Aleksandra Bachera-Olejniczak

Kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Michał Karbownik, prof. UM

Spis treści:

1. Definicja, epidemiologia i klasyfikacja otyłości
2. Przyczyny i powikłania otyłości
3. Leczenie otyłości
 - 3.1 Farmakoterapia otyłości, wytyczne i wskazania
 - 3.2 Leczenie farmakologiczne dostępne w Polsce
 - 3.2.1 ORLISTAT
 - 3.2.2 NALTREKSON + BUPROPION
 - 3.2.3 ANALOGI GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd)
 - 3.2.4 TIRZEPATYD
 - 3.3 Zasady wyboru farmakoterapii u pacjentów chorujących na otyłość
 - 3.4 Czas trwania farmakoterapii otyłości
 - 3.5 Terapie historyczne otyłości. Dlaczego zniknęły z rynku?
 - 3.6 Nowe leki w leczeniu otyłości w trakcie badań klinicznych
4. Wnioski
5. Piśmiennictwo

1. Definicja, epidemiologia i klasyfikacja otyłości

Otyłość według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) jest definiowana jako przewlekła choroba nieustająca samoistnie, z tendencją do nawracania, która powstaje w wyniku dodatniego bilansu energetycznego, co oznacza, że istnieje przewaga energii uzyskanej z pożywienia nad wydatkowaną. Choroba otyłościowa związana jest z nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej, a nie jedynie z ogólnie pojętą nadmierną masą ciała, która obejmuje również masę beztłuszczową (mięśnie, kości, woda). Jest to złożona, wieloprzyczynowa choroba przewlekła, na której powstanie i rozwój wpływają predyspozycje genetyczne, uwarunkowania środowiskowe, zaburzenia metaboliczne i hormonalne, a także czynniki behawioralne i psychologiczne.

Częstość występowania choroby otyłościowej stale rośnie, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych. Według danych Institute of Health Metrics and Evaluation Global Burden of Disease (IHME GBD) w 2019 r. na całym świecie odnotowano ponad 5 mln zgonów spowodowanych otyłością, co czyni tę chorobę 5. co do częstości przyczyną zgonów.

W Polsce choruje na nią 29,8% Polaków. Problem ten dotyka w coraz większym stopniu również dzieci i nastolatków.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje otyłość na podstawie wskaźnika BMI (Body Mass Index), który oblicza się, dzieląc masę ciała w kilogramach przez kwadrat wzrostu w metrach. Zgodnie z przyjętymi kryteriami otyłość rozpoznaje się, gdy BMI wynosi co najmniej 30 kg/m². Wyróżnia się trzy stopnie otyłości:

- **I stopień:** BMI 30,0–34,9 kg/m²
- **II stopień:** BMI 35,0–39,9 kg/m²
- **III stopień:** BMI powyżej 40,0 kg/m²

Chorobę otyłościową klasyfikuje się ze względu na przyczyny powstawania. Wyróżniamy otyłość pierwotną, która powstaje w wyniku dodatniego bilansu energetycznego oraz otyłość wtórną, która jest wynikiem istnienia innej choroby lub stosowania niektórych środków farmaceutycznych.

Drugim kryterium podziału otyłości jest rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie. W tej klasyfikacji wyodrębniamy postać pośladkowo-udową (gynoidalną) oraz postać centralną (androidalną), która charakteryzuje się nagromadzeniem tkanki tłuszczowej wokół narządów jamy brzusznej [4].

2. Przyczyny i powikłania otyłości

Czynnikami, które mogą mieć wpływ na skłonność do otyłości są: geny, modyfikacje epigenetyczne, interakcje między ośrodkowym układem nerwowym (OUN), a przewodem pokarmowym (GI), a także zmiany mikrobiomu jelitowego, który może wpływać na apetyt. Uznaje się, że genetyczna podatność do otyłości dotyczy jedynie ułamka populacji i jest wynikiem rzadkich mutacji w pojedynczych genach lub nieprawidłowości chromosomalnych. Otyłość powiązana z tego rodzaju zmianami w genach ma zazwyczaj wczesny początek i przebiega z ekstremalnym przyrostem masy ciała. U większości pacjentów podłoże otyłości jest wieloczynnikowe i poligenowe [5]. Dzięki odkryciu patomechanizmów otyłości, znaleziono punkty uchwytu dla działania leków wykorzystywanych w terapii otyłości. Obejmują one ośrodkowy układ nerwowy, oś mózg–jelita–mikrobiom, ruchliwość przewodu pokarmowego i wydatek energetyczny.

U osób z otyłością często obserwuje się zaburzenia w wydzielaniu i działaniu hormonów inkretynowych, co może przyczyniać się do insulinooporności, cukrzycy typu 2 i trudności w kontrolowaniu wagi. Do hormonów inkretynowych należą glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP) oraz glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1).

GIP to hormon inkretynowy wydzielany przez komórki K w błonie śluzowej jelita cienkiego, głównie w dwunastnicy i jelicie czczym. Jego głównym zadaniem jest stymulowanie wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki, szczególnie po spożyciu posiłku, która obniża poziom glukozy we krwi. GIP może hamować wydzielanie glukagonu, hormonu, który podnosi poziom glukozy we krwi. Wpływa również na hamowanie apetytu oraz hamowanie opróżnianie żołądka. Jego stężenie jest podwyższone u osób otyłych bez cukrzycy.

GLP-1 to hormon inkretynowy, który jest wydzielany obwodowo przez komórki L jelit i komórki A trzustki, ale także przez ośrodkowy układ nerwowy. GLP-1, podobnie jak GIP, zwiększa wydzielanie insuliny po posiłku, hamuje wydzielanie glukagonu oraz dociera do mózgu, gdzie reguluje apetyt, zwiększając uczucie sytości i zmniejszając łaknienie. Hamuje również motorykę przewodu pokarmowego, prowadząc do opóźnionego opróżniania żołądka. Zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka znacząco zmniejsza szybkość przenikania składników odżywczych do krwiobiegu u pacjentów z otyłością, co może być korzystne w redukcji masy ciała. Przewlekłe spożycie tłuszczu sprzyja produkcji GLP-1 [5].

Hormony inkretynowe wykazują działanie kardioprotekcyjne i neuroprotekcyjne, dzięki hamowaniu stanu zapalnego, apoptozy oraz poprawie funkcji komórek nerwowych.

Wykorzystując właściwości hormonów inkretynowych, stworzono leki - analogi GLP-1 i GIP, które są szeroko stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości.

Otyłość jest czynnikiem ryzyka dla ponad 200 poważnych powikłań zdrowotnych, które istotnie pogarszają jakość życia, prowadzą do niepełnosprawności, przedwczesnego zgonu i zwiększają obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Kliniczne powikłania otyłości obejmują:

- **Choroby sercowo-naczyniowe (ChSN):** nadciśnienie tętnicze, zawał, niewydolność serca, udary. Otyłość jest ważnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie.
- **Zaburzenia metaboliczne:** cukrzyca typu 2, stan przedcukrzycowy, dyslipidemia
- **Choroby wątroby:** stłuszczenie wątroby, stłuszczeniowe zapalenie wątroby
- **Choroby układu oddechowego:** obturacyjny bezdech senny
- **Choroby układu kostno-stawowego:** zwyrodnienia stawów kolanowych i biodrowych, choroby kręgosłupa, dna moczanowa
- **Choroby nerek i dróg moczowych:** choroby nerek, glomerulopatia związana z otyłością
- **Nowotwory:** otyłość jest bezpośrednią przyczyną 4–8% wszystkich nowotworów złośliwych, zwiększając ryzyko raka przełyku, żołądka, wątroby, jelita grubego, piersi po menopauzie, jajnika, endometrium, tarczycy, pęcherzyka żółciowego, trzustki i prostaty
- **Zaburzenia psychiczne:** niska samoocena, depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia odżywiania, poczucie bezsilności. Otyłość zwiększa częstość występowania zaburzeń depresyjnych.
- **Zaburzenia hormonalne:** zespół policystycznych jajników
- **Inne:** refluks, kamica żółciowa

Otyłość wpływa również negatywnie na jakość życia (im wyższy stopień otyłości, tym większe obniżenie jakości życia), ogranicza codzienną aktywność, ma negatywny wpływ na pracę, prowadzi do zaburzeń snu, a także do stygmatyzacji społecznej [1].

3. Leczenie otyłości

Leczenie otyłości wymaga zindywidualizowanego i kompleksowego podejścia, prowadzonego przez wielodyscyplinarny zespół terapeutyczny, w skład którego wchodzi lekarz (rodzinny i specjaliści), dietetyk, psycholog, fizjoterapeuta oraz farmaceuta [4].

Cele leczenia otyłości są dwutorowe. Celem *klinicznym* leczenia otyłości jest procentowy spadek wyjściowej masy ciała (optymalna redukcja masy ciała w pierwszym etapie leczenia wynosi 5–10% początkowej masy ciała w ciągu 3–6 miesięcy [4], a u pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2 zaleca się ubytek 7–15% wyjściowej masy ciała) [1]. Drugim celem - *terapeutycznym* - jest oczekiwana poprawa stanu zdrowia w zakresie zapobiegania lub zmniejszenia występowania powikłań otyłości, a nawet ich remisji. Realizacja celu klinicznego jest niezbędna do osiągnięcia celu terapeutycznego [1].

Leczenie otyłości opiera się na czterech równoważnych filarach:

1. Medyczna terapia żywieniowa.

Stanowi podstawę leczenia otyłości. Wymaga spersonalizowanej, zbilansowanej diety o obniżonej kaloryczności, która nie wywołuje uczucia głodu.

2. Zwiększona, indywidualnie dostosowana aktywność fizyczna.

Regularny wysiłek fizyczny sprzyja poprawie bilansu energetycznego i zmniejszeniu tkanki tłuszczowej. Zaleca się 150–300 minut umiarkowanej aktywności aerobowej tygodniowo lub 75–150 minut intensywnego wysiłku wytrzymałościowego, uzupełnionego ćwiczeniami siłowymi minimum 2 razy w tygodniu. Indywidualizacja zaleceń jest kluczowa, szczególnie dla osób dotychczas nieaktywnych.

3. Terapia behawioralna (zmiana stylu życia).

Czynniki psychologiczne istotnie wpływają na rozwój i leczenie otyłości. Wsparcie psychologiczne i behawioralne jest niezbędne do utrzymania motywacji i przełamywania nawyków.

4. Farmakoterapia i/lub chirurgia bariatryczna [4]

Kluczowe jest połączenie zdrowej diety, regularnego wysiłku fizycznego i leczenia farmakologicznego, co daje najlepsze i najtrwalsze efekty [1,7]. Postępowanie niefarmakologiczne, obejmujące zmianę nawyków żywieniowych, aktywność fizyczną oraz opiekę psychologiczną, powinno być prowadzone długoterminowo u wszystkich pacjentów, niezależnie od zastosowania bardziej zaawansowanych metod leczenia. Indywidualizacja terapii

jest niezbędna, uwzględniając przyczyny rozwoju choroby, stopień zaawansowania, choroby współistniejące oraz zaangażowanie pacjenta [1,4,7].

3.1 Farmakoterapia otyłości, wytyczne i wskazania

Wskazania do farmakoterapii otyłości, zgodnie z wytycznymi PTLO (Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości) dotyczą pacjentów, u których w wyniku zmiany stylu życia i postępowania dietetycznego nie uzyskano redukcji masy ciała i celów terapeutycznych.

Do kryteriów włączenia leczenia farmakologicznego należą:

- BMI ≥ 30 kg/m² u dorosłych
- BMI 27–29,9 kg/m² u dorosłych i współistnienie ≥ 1 choroby towarzyszącej otyłości (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba sercowo-naczyniowa)
- dzieci i młodzież powyżej 12 roku życia, z masą ciała powyżej 60 kilogramów i otyłością rozpoznaną na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Zwalczenia Otyłości (IOTP). Według tych kryteriów w celu rozpoznania otyłości stosuje się także wartość wskaźnika BMI z uwzględnieniem wieku i płci.

U pacjentów z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m²) farmakoterapię należy rozważać od początku, w połączeniu z ewentualną kwalifikacją do operacji bariatrycznej [1].

Przed rozpoczęciem farmakoterapii należy ocenić stan kliniczny pacjenta i wykonać diagnostykę w kierunku chorób towarzyszących. Konieczne jest wykluczenie przeciwwskazań i interakcji lekowych oraz przeanalizowanie, czy leki przyjmowane przez pacjenta nie mają wpływu na przyrost jego masy ciała. Pacjent musi zostać poinformowany o możliwych skutkach ubocznych planowanego leczenia.

3.2 Leczenie farmakologiczne w Polsce

W Unii Europejskiej obecnie zarejestrowanych w leczeniu otyłości jest 5 leków:

- 1) Orlistat
- 2) Preparat złożony z chlorowodorku naltreksonu i chlorowodorku bupropionu
- 3) Analogi GLP-1: liraglutyd i semaglutyd
- 4) Tirzepatyd

3.2.1 ORLISTAT (*Orlistat*)

Został zatwierdzony do leczenia otyłości przez FDA (ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków w USA) w 1999 r., oraz przez EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków) w 1998 r. Jest inhibitorem lipazy żołądkowej i trzustkowej. Zablokowany enzym nie hydrolizuje trójglicerydów przyjętych z pożywieniem do wchłaniających się wolnych kwasów tłuszczowych oraz monoglicerydów. Badania wykazały, że efektem działania tego leku oprócz obniżenia masy ciała, jest również obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL. Orlistat nie wpływa na mechanizmy regulacji głodu i uczucia sytości. Stosuje się go jednocześnie z umiarkowaną niskokaloryczną dietą w leczeniu chorych z BMI ≥ 30 kg/m² oraz u pacjentów z BMI ≥ 28 kg/m² i występującymi równocześnie czynnikami ryzyka SN lub chorobami związanymi z otyłością [7].

Dawkowanie : Dawka 120 mg trzy razy dziennie przed posiłkiem zawierającym tłuszcz, w trakcie posiłku lub do godziny po posiłku. Jeśli pacjent nie spożywa posiłku lub gdy posiłek nie zawiera tłuszczu, dawkę należy pominąć. Ocenę skuteczności przeprowadza się po 3 miesiącach.

Działania niepożądane występują głównie od strony przewodu pokarmowego: bóle brzucha, gazy z wydzieliną, stolce tłuszczowe, płynne stolce, płamienie tłuszczowe.

Trudne do zaakceptowania skutki uboczne skłaniają pacjentów do rezygnacji z leczenia. Aktualnie orlistat uznaje się za lek trzeciego wyboru w leczeniu otyłości.

Przeciwwskazania do stosowania to przewlekły zespół złego wchłaniania, kamica żółciowa, cholestaza, okres karmienia piersią, ciąża.

Interakcje orlistatu obejmują stosowanie cyklosporyny, warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych, akarbozy, amiodaronu. Przewlekłe stosowanie leku może się wiązać z gorszym wchłanianiem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [8].

W badaniu XENDOS zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% po 12 tygodniach i o co najmniej 10% po roku u większej liczby pacjentów leczonych orlistatem lub przyjmujących placebo niż w pięciu dwuletnich badaniach. W grupie pacjentów leczonych orlistatem średnia różnica zmniejszenia masy ciała w porównaniu do placebo wynosiła 1,83 kg do 3,06 kg.

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym (USA, Kanada), przeprowadzonym w równoległych grupach, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 539 otyłych nastolatków przyporządkowano losowo do grup otrzymujących 120 mg orlistatu lub placebo trzy razy na dobę w połączeniu z niskokaloryczną dietą i ćwiczeniami przez 52

tygodnie. Wyniki były znacznie lepsze w grupie stosującej orlistat. Po jednym roku u 9,5% pacjentów leczonych orlistatem w porównaniu do 3,3% stosujących placebo masa ciała zmniejszyła się o co najmniej 10%, ze średnią różnicą, między dwiema grupami wynoszącą 2,6 kg [9].

W badaniach połączenia orlistatu z akarbozą (EMP16) i ich wpływu na ubytek masy ciała opublikowanych w 2022 przez Holmbäck i wsp. stwierdzono, że skutecznie obniża masę ciała, bez zwiększenia działań niepożądanych. Przeprowadzono badanie randomizowane, podwójnie zaślepione na grupie 156 dorosłych w wieku 18-75 lat z czynnikami ryzyka, z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub $\geq 28 \text{ kg/m}^2$). Badania trwały 26 tygodni. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących 120mg orlistatu/40 mg akarbozy, 150/50 lub placebo. Średnia utrata masy w porównaniu z placebo po 26 tygodniach wyniosła 4,70% w przypadku EMP16-120/40 i 5,42% w przypadku EMP16-150/50 [10].

3.2.2 NALTREKSON / BUPROPION (*Mysimba*)

Innym zarejestrowanym w Polsce produktem stosowanym w leczeniu otyłości jest lek dwuskładnikowy Mysimba. Został zatwierdzony przez EMA w 2015 roku. Jest połączeniem antagonisty receptora opioidowego – naltreksonu oraz inhibitora zwrotnego wychwytu noradrenaliny i dopaminy – bupropionu. Naltrekson stosowany jest w leczeniu uzależnień od alkoholu i opiatów, natomiast bupropion zaleca się w leczeniu ciężkich epizodów depresji oraz wspomagająco podczas leczenia uzależnienia od nikotyny.

Bupropion hamuje wychwyt zwrotny dopaminy i noradrenaliny, co wpływa na zmniejszenie apetytu i zwiększenie uczucia sytości, a naltrekson blokuje receptory opioidowe, co również przyczynia się do zmniejszenia apetytu i zwiększenia uczucia sytości, a także wpływa na układ nagrody w mózgu, zmniejszając chęć jedzenia. Połączenie obu substancji wzmacnia ich działanie, prowadząc do synergicznego efektu w redukcji masy ciała.

Lek ten jest przeznaczony dla osób dorosłych z nadwagą lub otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub $27-29,9 \text{ kg/m}^2$), jeśli dodatkowo występuje ≥ 1 choroba związana z otyłością, które jednocześnie stosują dietę niskokaloryczną i zwiększają aktywność fizyczną.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Mysimba należy wykonać pomiary ciśnienia tętniczego i tętna i powtarzać je podczas leczenia. Lek należy odstawić po 16 tygodniach stosowania, jeśli masa ciała pacjenta nie uległa obniżeniu o co najmniej 5% początkowej masy ciała [1].

Dawkowanie: 1 tabletka preparatu skojarzonego o przedłużonym uwalnianiu zawiera

8 mg naltreksonu i 90 mg bupropionu, a zalecana pełna dawka dobową to odpowiednio: 32mg i 360mg, co odpowiada stosowaniu 4 tabletek na dobę w 2 dawkach podzielonych. Leczenie należy rozpocząć od 1 tabletki dziennie, a przez kolejne 3 tygodnie dawkę należy stopniowo zwiększać (co tydzień o 1 tabletkę).

Działania niepożądane występujące często to nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia koncentracji uwagi, ospałość, szumy uszne, uderzenia gorąca, kołatanie serca, wzmożona potliwość, zaburzenia odczuwania smaku, suchota w jamie ustnej, świąd, ból w nadbrzuszu, łysienie, lęk, bezsenność, ból głowy, niepokój ruchowy, ból brzucha, ból stawów, ból mięśni, drażliwość, depresja i wzrost ciśnienia tętniczego.

Do **przeciwwskazań** do stosowania naltreksonu z bupropionem zalicza się niewyrównane nadciśnienie tętnicze, padaczkę lub napady drgawek, guz nowotworowy w ośrodkowym układzie nerwowym, chorobę afektywną dwubiegunową, występujące kiedykolwiek w przeszłości zaburzenia odżywiania, a także okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osoby uzależnionej, uzależnienie od opioidów lub agonistów receptora opioidowego, przyjmowanie inhibitorów monoaminoooksydazy w ciągu ≥ 14 dni, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, schyłkową niewydolność nerek oraz ciążę. W Charakterystyce Produktu Leczniczego znajduje się informacja na temat licznych interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450 [11].

W publikacji z 2019 zamieszczono analizy raportów z badań klinicznych leku Mysimba, z których wynika, że skojarzenie naltreksonu z bupropionem znacząco zmniejsza masę ciała przy jednoczesnym zwiększeniu działań niepożądanych [12].

Badania kliniczne III fazy, oceniające skuteczność naltreksonu z bupropionem były randomizowane, kontrolowane za pomocą placebo, podwójnie zaślepienie oraz wieloośrodkowe. Obejmowały cztery badania.

W badaniu COR-I uczestniczyli pacjenci z niepowikłaną otyłością lub nadwagą ze współistniejącą dyslipidemią lub nadciśnieniem tętniczym. Podawano im naltrekson (w dawkach 16 mg oraz 32 mg) z bupropionem (320 mg) oraz dietę niskokaloryczną, podejmowali regularny wysiłek fizyczny. Po 56 tygodniach, pacjenci przyjmujący niższą dawkę naltreksonu odnotowali spadek masy ciała o 5 %, a osoby z grupy leczonej wyższą dawką - spadek o 6,1 %. W grupie placebo obniżenie masy ciała było o 1,3% [13].

W badaniu COR-II porównywano działanie naltreksonu (32 mg) z bupropionem (320 mg) do placebo. Po 28 tygodniach podzielono badanych na grupy, w przypadku braku ubytku masy ciała o 5 %, podawano naltreskon w dawce 48 mg. Po 56 tygodniach odnotowano u badanych spadek masy ciała o 6,4 % w stosunku do placebo 1,2% [14].

W badaniu COR-BMOD grupa badana przyjmowała naltrekson/bupropion (32 mg/360 mg) kontra placebo. Pacjenci musieli przestrzegać niskokalorycznej diety, uprawiać regularny wysiłek fizyczny oraz uczestniczyli w spotkaniach z psychologami. Po 56 tygodniach badań stwierdzono zmniejszenie masy ciała o 9,3 %, w porównaniu do placebo, gdzie redukcja wynosiła 5,1% [15].

W trakcie badania COR-DM wybrano pacjentów z otyłością lub nadwagą i cukrzycą typu II. Grupa badana otrzymywała naltrekson (32mg), bupropion(360 mg). Po 56 tygodniach odnotowano spadek masy ciała o 5% w stosunku do placebo (redukcja o 1,8%). Terapia spowodowała poprawę kontroli glikemii i wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz była dobrze tolerowana przez pacjentów [16].

3.2.3 ANALOGI GLP-1

LIRAGLUTYD (*Saxenda*)

Liraglutyd jest analogiem peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1). Ma zbliżoną budowę do GLP-1, różni się położeniem jedynie dwóch aminokwasów. Zamiast argininy wbudowana została lizyna w pozycji 34, a do lizyny w pozycji 26 dołączone są kwas glutaminowy i kwas palmitynowy. Wprowadzone zmiany w strukturze spowodowały wydłużenie czasu działania i zmniejszyły podatność liraglutylu na działanie DPP-4 i NEP, czyli enzymów, które rozkładają GLP-1. Półokres eliminacji z krwi wynosi 13 h. Liraglutyd pobudza receptory inkretyny GLP-1. Zwiększa w komórkach trzustki stężenie cyklicznego AMP, zwiększa wydzielanie insuliny pobudzanej glukozą, hamuje wydzielanie glukagonu, zmniejsza apetyt i opóźnia opróżnianie żołądka. Liraglutyd jest wychwytywany w obszarach mózgowia odpowiedzialnych za łaknienie, w których w wyniku pobudzenia receptora GLP-1, zwiększa uczucie sytości, prowadząc do zmniejszenia masy ciała [1,7, 19].

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 odpowiadają za zwiększenie apetytu, co skutkuje zwiększeniem uczucie sytości. Lek ten ogranicza także liczbę sygnałów z układu nagrody, skutkując obniżeniem apetytu [18].

W 2014 r. liraglutyd został zatwierdzony do leczenia otyłości przez FDA, a w 2015 r. przez EMA.

Dawkowanie raz dziennie. Dawka początkowa wynosi 0,6 mg s.c. raz dziennie, należy ją zwiększać co ≥ 1 tydzień o 0,6mg/d, aż do osiągnięcia dawki docelowej 3mg raz dziennie lub największej tolerowanej. Powolne zwiększanie dawki zmniejsza ryzyko działań niepożądanych od strony przewodu pokarmowego oraz poprawia tolerancję leku.

ChPL wskazuje nadwrażliwość na liraglutyd lub substancje pomocnicze jako jedyne **przeciwwskazanie** do stosowania leku.

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 75 roku życia, z otyłością wtórną, spowodowaną problemami endokrynologicznymi lub zaburzeniami odżywiania. Należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutynu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. W badaniach klinicznych dotyczących kontroli masy ciała, obserwowano częstsze występowanie kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów stosujących liraglutyd w porównaniu do pacjentów stosujących placebo.

Analogi GLP-1 są z reguły dobrze tolerowane przez pacjentów. Podczas stosowania liraglutynu pacjenci mogą odczuwać dolegliwości od strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunkę. Te **działania niepożądane** nie stanowią poważnego zagrożenia dla zdrowia, lecz mogą przyczynić się do decyzji pacjenta o przerwaniu terapii. Może dochodzić również do hipoglikemii u osób, które stosują jednocześnie inne leki hipoglikemizujące. Do innych działań niepożądanych należą: bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, kamica żółciowa, reakcje zapalne w miejscu wstrzyknięcia. Może występować niewielki, ale utrzymujący się wzrost częstości akcji serca (2–4 uderzenia/min). Ten chronotropowy efekt liraglutynu może być powodowany przez receptor GLP-1 w węzle zatokowo-przedsionkowym [1,17,18].

Badania in vitro wykazały bardzo niski potencjał **interakcji** farmakokinetycznych między lekami związanymi z cytochromem P450 (CYP). Wydłużenie opróżniania żołądka w przypadku liraglutynu może wpływać na stopień wchłaniania jednocześnie podawanych leków, nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji między liraglutynem, a pojedynczymi dawkami insuliny detemir, atorwastatyny, gryzeofulwiny, paracetamolu, digoksyny, lizynoprylu ani doustnych środków antykoncepcyjnych [18].

W badaniu SCALE pacjenci z otyłością lub nadwagą, którzy stracili $\geq 5\%$ swojej początkowej masy ciała dzięki zastosowaniu diety niskokalorycznej, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 3,0 mg liraglutynu podskórnie lub placebo przez 56 tygodni. Wyniki badania wykazały, że liraglutyd w porównaniu z placebo poprawił utrzymanie utraconej masy

ciała i spowodował dodatkową redukcję czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak obniżenie skurczowego ciśnienia krwi, obniżenia stężenia glukozy we krwi na czczo oraz białka CRP. W 56. tygodniu badania uczestnicy z grupy liraglutytu odnotowali dodatkową redukcję masy ciała o 6%, w porównaniu z 0,05% redukcją masy ciała w grupie placebo. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali utratę masy ciała z okresu wstępnego, był również wyższy w grupie liraglutytu (81%) w porównaniu z placebo (49%) [18].

W 2012 roku przeprowadzono badanie, w którym oceniano skuteczność analogu GLP-1 w porównaniu z placebo i orlistatem u 564 osób z BMI mieszczącym się w przedziale 20–30 kg/m². Uczestnikom podawano liraglutyd w dawkach od 1,2 mg do 3,0 mg. Początkowa faza badania trwała 20 tygodni. W tym czasie odnotowano redukcję masy ciała w przedziale od 4,8 kg do 7,2 kg w zależności od stosowanej dawki liraglutytu. Efekty te były znacznie lepsze niż w grupie placebo, gdzie średnia utrata masy ciała wyniosła 2,8 kg. Dodatkowo dawki 2,4 mg i 3,0 mg wykazały większą skuteczność w redukcji masy ciała niż orlistat, który spowodował spadek wynoszący 4,1 kg.

W ramach badań III fazy przeprowadzono cztery randomizowane i podwójnie zaślepiene próby kliniczne: trzy z nich trwały 56 tygodni, a jedna 32 tygodnie. Celem tych badań było porównanie skuteczności liraglutytu z placebo. Wyniki jednoznacznie potwierdziły, że liraglutyd skutecznie obniża masę ciała u osób z nadwagą lub otyłością. Dodatkowo zaobserwowano korzystny wpływ leku na obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu, frakcji LDL oraz wartości ciśnienia tętniczego – zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego [26].

SEMAGLUTYD (*Wegovy*)

W styczniu 2022 r. EMA dopuściła kolejny lek do farmakologicznego leczenia otyłości – semaglutyd. Podobnie jak liraglutyd, należy do analogu hormonu inkretynowego glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) i jest homologiczny z ludzkim GLP-1. Porównując budowę obu związków, w przypadku semaglutytu dokonano trzech strukturalnych modyfikacji, które spowodowały wydłużenie okresu półtrwania z 2 min. dla ludzkiego GLP-1 do około tygodnia dla semaglutytu. Umożliwiło to dawkowanie leku raz na tydzień.

Semaglutyd, w Polsce, zarejestrowany jest w leczeniu otyłości w postaci roztworu do wstrzykiwań (*Wegovy*).

Wg Chpl *Wegovy* **wskazany** jest do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała, w zmniejszeniu i

utrzymaniu masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała BMI wynosi:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) z co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa).

Wskazany również w leczeniu dzieci powyżej 12 roku życia z otyłością oraz masą ciała powyżej 60 kg [20].

Dawkowanie: zgodnie z Chpl rekomenduje się powolne zwiększanie dawki w ciągu 16 tygodni, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych od strony przewodu pokarmowego. Rozpoczyna się od dawki $0,25 \text{ mg } 1 \times/\text{tydz.}$ do dawki docelowej $2,4 \text{ mg } 1 \times/\text{tydz.}$ (dawki pośrednie: $0,5 \text{ mg}$, 1 mg i $1,7 \text{ mg } 1 \times/\text{tydz.}$). Podaje się we wstrzyknięciach w okolicę brzucha, uda lub górnej części ramienia raz w tygodniu w możliwie ten sam dzień tygodnia, o dowolnej porze, niezależnie od posiłku. Dzień podania leku można zmienić pod warunkiem, że od ostatniego podania minęło co najmniej 3 dni. W przypadku wystąpienia poważnych objawów ze strony układu pokarmowego należy rozważyć opóźnienie zwiększenia dawki lub powrót do poprzedniej dawki do czasu, aż objawy ulegną złagodzeniu.

Przeciwwskazania. Semaglutyd nie powinien być stosowany u osób uczulonych na którykolwiek z jego składników, a także w czasie ciąży i laktacji. Tak jak w przypadku liraglutytu, istnieją pewne ostrzeżenia i środki ostrożności – dotyczą one m.in. możliwego zwiększenia ryzyka ostrego zapalenia trzustki, wystąpienia kamieni żółciowych, zapalenia pęcherzyka żółciowego, a także odwodnienia, o czym pacjenci powinni być odpowiednio poinformowani. Dotychczas nie oceniono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania semaglutydu u osób z ciężką niewydolnością wątroby, schyłkową niewydolnością nerek oraz u pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Do najczęściej występujących **działań niepożądanych** należą: nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, bóle głowy i uczucie zmęczenia – szczególnie w okresie zwiększania dawki leku. Często obserwuje się hipoglikemię, zwłaszcza u osób z cukrzycą, które równocześnie przyjmują inne leki przeciwcukrzycowe (np. pochodne sulfonilomocznika lub insulinę – może zaistnieć potrzeba redukcji ich dawek). Inne możliwe objawy to: bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość w ustach, ból w nadbrzuszu, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia, kamica żółciowa, reakcje zapalne w miejscu podania leku oraz uczucie zmęczenia. Choć rzadko, podczas terapii agonistami receptora GLP-1, do których należy semaglutyd, może dojść do ostrego zapalenia trzustki. Pacjenci powinni być poinformowani o

typowych objawach tego schorzenia i poinstruowani, że w przypadku ich wystąpienia należy natychmiast odstawić lek [20].

Skuteczność semaglutynu w leczeniu nadwagi i otyłości została oceniona w ramach programu STEP, który obejmował pięć badań klinicznych fazy III. Głównym celem programu było porównanie efektów stosowania semaglutynu w dawce 2,4 mg podawanej podskórnie z działaniem placebo.

W badaniu STEP I uczestnikami były osoby z BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI powyżej 27 kg/m² z chorobami współistniejącymi. Do badania zakwalifikowano 1 961 pacjentów, losowo przydzielonych w proporcji 2:1 do dwóch grup – jedna otrzymywała semaglutyn, druga placebo. Dodatkowo wszyscy uczestnicy zobowiązani byli do zmiany diety i zwiększenia aktywności fizycznej. Po 68 tygodniach obserwacji zanotowano, że osoby stosujące semaglutyn zredukowały masę ciała średnio o 14,9%, podczas gdy w grupie placebo spadek ten wyniósł 2,4% [22].

W badaniu STEP II zastosowano inne kryteria włączenia – obejmowało ono osoby z nadwagą lub otyłością współwystępującą z cukrzycą typu 2, zdiagnozowaną co najmniej 180 dni przed rozpoczęciem badania. Uczestników podzielono na trzy grupy (w proporcji 1:1:1): dwie z nich otrzymywały semaglutyn (w dawkach 2,4 mg i 1,0 mg), trzecia grupa przyjmowała placebo. Również w tym przypadku badanie trwało 68 tygodni. Średnia utrata masy ciała wynosiła 9,6% w grupie z wyższą dawką semaglutynu, 7,0% w grupie z niższą dawką oraz 3,4% w grupie placebo [23].

W badaniu STEP III, w którym wdrożono intensywną terapię behawioralną, semaglutyn (2,4 mg) doprowadził do redukcji masy ciała o 16,0%, podczas gdy w grupie placebo odnotowano spadek na poziomie 5,7%. Osoby chorujące na cukrzycę typu 2 nie były kwalifikowane do tego badania [24].

W okresie od września 2019 roku do maja 2021 roku przeprowadzono badanie porównujące skuteczność dwóch leków – semaglutynu i liraglutynu. Semaglutyn był podawany w dawce 2,4 mg, natomiast liraglutyn w dawce 3,0 mg. Oba preparaty, będące analogami GLP-1, stosowano w formie podskórnych zastrzyków. Do badania włączono osoby z nadwagą lub otyłością, niechorujące na cukrzycę typu 2. Łącznie 338 uczestników zostało losowo przypisanych do jednej z trzech grup: otrzymującej semaglutyn, liraglutyn lub placebo.

Po upływie 68 tygodni stwierdzono, że średnia redukcja masy ciała wynosiła 15,8% w grupie przyjmującej semaglutyn oraz 6,4% w grupie stosującej liraglutyn. Ponadto osoby otrzymujące semaglutyn miały wyraźnie większe szanse na utratę ponad 10%, 15% lub 20% masy ciała

w porównaniu do pacjentów przyjmujących liraglutyd. Objawy niepożądane związane z układem pokarmowym zgłaszało 84% osób z grupy semaglutytu i 83% z grupy liraglutytu [25].

Po opublikowaniu wyników badania SELECT w listopadzie 2023 roku, semaglutyd stał się pierwszym – i jak dotąd jedynym – lekiem zatwierdzonym do leczenia otyłości, dla którego wykazano 20-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE. Punkt ten obejmuje zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał serca oraz niezakończony zgonem udar mózgu. Do badania zakwalifikowano osoby w wieku 45 lat lub starsze, z BMI wynoszącym co najmniej 27 kg/m², u których rozpoznano chorobę sercowo-naczyniową. Kryterium kwalifikacji stanowiła obecność przynajmniej jednego z następujących schorzeń: przebyty zawał serca, wcześniejszy udar (zarówno niedokrwienny, jak i krwotoczny) lub objawowa choroba tętnic obwodowych [21].

Semaglutyd zarejestrowany jest w Polsce również pod nazwą handlową Ozempic. Według ChPL Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [52]. Jednak w ostatnich latach Ozempic zdobył popularność również w kontekście leczenia otyłości, gdzie jest stosowany w trybie off-label (czyli poza zatwierdzonym wskazaniem). W zastosowaniu off-label dawki stosowane w leczeniu otyłości są często wyższe niż w leczeniu cukrzycy. Terapia wymaga ścisłego nadzoru lekarza.

Stosowanie Ozempicu poza wskazaniami rejestracyjnymi w terapii otyłości osiągnęło niepokojącą skalę nie tylko na świecie, ale w szczególności w Polsce. Według najnowszych danych Ministerstwa Zdrowia, sprzedaż Ozempicu wzrosła o około 1350% w ciągu trzech lat (2020-2023), przy czym przeważająca liczba recept wypisywana jest w celu leczenia nadwagi i otyłości, czyli we wskazaniu pozarejestracyjnym [48].

Statystyki przedstawione przez Centrum e-Zdrowie są alarmujące:

- W okresie od stycznia 2020 do maja 2024 roku receptę na analogi GLP-1 otrzymało 717 tysięcy pacjentów
- Wydano 8,7 miliona opakowań analogów GLP-1
- Jedynie 27% podlegało refundacji, podczas gdy 73% zostało wydanych pełnopłatnie
- 55% pacjentów deklaruje stosowanie analogów GLP-1 z powodu otyłości, tylko 30% z powodu cukrzycy typu 2 [49]

W Polsce istnieje paradoksalna sytuacja dostępności Ozempicu. Ozempic refundowany jest praktycznie niedostępny dla pacjentów diabetycznych, a lek nierefundowany, sprowadzany przez import interwencyjny jest dostępny za pełną cenę.

W 2024 roku EMA zaktualizowała ostrzeżenia dla Ozempicu i Wegovy o rzadkim, ale poważnym problemie okulistycznym - niearteriosklerotycznej przedniej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION), który może prowadzić do utraty wzroku [50].

3.2.4 TIRZEPATYD (*Mounjaro*)

Tirzepatyd należy do nowej klasy leków inkretynowych i jest długo działającym podwójnym agonistą receptorów GIP (glukozozależnego peptydu insulintropowego) oraz GLP-1. Receptory te występują m.in. w obszarach mózgu odpowiedzialnych za kontrolę apetytu, a także na komórkach α i β trzustki, w mięśniu sercowym, komórkach śródbłonna, układzie odpornościowym (leukocytach), jelitach i nerkach. Dodatkowo receptory GIP zlokalizowane są na komórkach tłuszczowych (adipocytach).

Cząsteczka tirzepatytu składa się z 39 aminokwasów, których sekwencja przypomina naturalny GIP, oraz zawiera 20-węglowy łańcuch lipidowy. Dzięki okresowi półtrwania wynoszącemu około pięciu dni, lek może być podawany raz w tygodniu.

Tirzepatyd wykazuje aktywność wobec receptorów GIP porównywalną z endogennym hormonem, natomiast jego działanie na receptory GLP-1 jest słabsze niż naturalnego GLP-1. Dane z badań klinicznych wskazują, że lek ten obniża apetyt i ilość spożywanej energii, nasilając uczucie sytości i zmniejszając uczucie głodu.

W listopadzie 2023 roku tirzepatyd został dopuszczony do stosowania w terapii kontroli masy ciała, zarówno jej redukcji, jak i utrzymania efektów odchudzania, u dorosłych z BMI ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub 27–29,9 kg/m² (nadwaga) z co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nadmierną masą ciała (taką jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, bezdech senny, choroba sercowo-naczyniowa, stan przedcukrzycowy czy cukrzyca typu 2). Leczenie powinno być prowadzone równolegle z dietą niskokaloryczną i zwiększoną aktywnością fizyczną.

W analizie badania SURMOUNT-1 wykazano, że tirzepatyd powoduje znaczną i długotrwałą redukcję masy ciała u osób z otyłością w okresie 72 tygodni. W innym badaniu

przedstawiono trzyletnie wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania tirzepatytu oraz jego skuteczność w redukcji masy ciała i opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2 u osób z otyłością i stanem przedcukrzycowym.

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, w którym wzięło udział 2539 uczestników z otyłością, w tym 1032 osoby ze stanem przedcukrzycowym. Uczestników przydzielono losowo (w proporcji 1:1:1:1) do jednej z czterech grup: otrzymujących tirzepatyd w dawkach 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu, lub placebo. Uczestnicy badania otrzymywali przypisaną terapię przez 176 tygodni, po czym nastąpił 17-tygodniowy okres bez leczenia. Po 176 tygodniach średnia procentowa redukcja masy ciała wynosiła: -12,3% w grupie otrzymującej 5 mg tirzepatytu, -18,7% w grupie 10 mg i -19,7% w grupie 15 mg, w porównaniu z -1,3% w grupie placebo. Diagnozę cukrzycy typu 2 postawiono rzadziej w grupach przyjmujących tirzepatyd niż w grupie placebo (1,3% vs. 13,3%). Po 17 tygodniach od odstawienia leczenia, cukrzycę typu 2 rozpoznano u 2,4% uczestników wcześniej leczonych tirzepatydem i u 13,7% osób z grupy placebo. Poza przypadkami COVID-19, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony układu pokarmowego – w większości łagodne lub umiarkowane, występujące głównie w pierwszych 20 tygodniach leczenia podczas zwiększania dawki.

Trzyletnie leczenie tirzepatydem u osób z otyłością i stanem przedcukrzycowym doprowadziło do istotnej i trwałej utraty masy ciała oraz znacznego zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w porównaniu z placebo [28,29].

Tirzepatyd pozwolił także osiągnąć największy jak dotąd procentowy spadek masy ciała w historii leczenia farmakologicznego otyłości [28].

Dawkowanie: Tirzepatyd jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań s.c. w 6 różnych dawkach: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg. Początkowa dawka tirzepatytu wynosi 2,5 mg raz w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć o 2,5mg. Maksymalna dawka wynosi 15 mg s.c. raz w tygodniu.

Działania niepożądane występujące podczas leczenia tirzepatydem są podobne jak dla grupy agonistów receptora GLP-1. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe w tym (nudności, biegunka, zaparcia, wymioty). Zazwyczaj działania te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i zmniejszały się w miarę upływu czasu.

Tirzepatyd jest **przeciwwskazany** u osób z nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek składnik pomocniczy preparatu. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli zapalenie trzustki, ponieważ w trakcie terapii tirzepatydem notowano przypadki ostrego zapalenia tego narządu.

Ponadto, z uwagi na brak danych dotyczących stosowania tirzepatytu u osób z ciężkimi schorzeniami przewodu pokarmowego, lek ten powinien być stosowany ostrożnie w tej grupie chorych. Nie prowadzono również badań u pacjentów z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową wymagającą pilnego leczenia, retinopatią proliferacyjną ani cukrzycowym obrzękiem plamki. W takich przypadkach zaleca się szczególną ostrożność i odpowiednie monitorowanie pacjentów podczas terapii. Dodatkowo, doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania tirzepatytu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym schyłkową niewydolnością nerek) oraz wątroby jest ograniczone. Z tego względu również w tych grupach pacjentów zaleca się ostrożność przy włączaniu leczenia tirzepatydem [27].

3.3 Zasady wyboru farmakoterapii u pacjentów chorujących na otyłość

Zgodnie z zaleceniami *Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości* (PTLO) przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego otyłości należy:

- a) rozważyć odstawienie lub zamianę leków, które mogą przyczyniać się do przyrostu masy ciała,
- b) ocenić skuteczność dotychczasowego leczenia niefarmakologicznego – terapia lekami powinna być stosowana jako uzupełnienie diety niskokalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej,
- c) określić potencjalne przyczyny otyłości,
- d) uwzględnić przeciwwskazania do planowanego leczenia farmakologicznego oraz ryzyko możliwych interakcji lekowych.

Przy wyborze konkretnego leku należy kierować się stanem klinicznym pacjenta i wybrać spośród dostępnych terapię, która nie tylko wspiera redukcję masy ciała, ale również wpływa korzystnie na istniejące zaburzenia metaboliczne i ogranicza czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – z zachowaniem odpowiednich środków ostrożności:

- U pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, bezdech senny, PCOS, czy stłuszczenie wątroby (MASLD) – rekomenduje się w pierwszej kolejności zastosowanie agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd 3 mg codziennie lub semaglutyd 2,4 mg raz w tygodniu), lub agonisty receptorów GIP i GLP-1 – tirzepatytu, który wykazuje najsilniejsze działanie. Wybór zależy od oczekiwanej skuteczności, preferencji pacjenta i kosztów leczenia.

- U pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (np. po zawale, udarze, z chorobą tętnic obwodowych) – preferowanym wyborem jest semaglutyd (2,4 mg raz w tygodniu), który w badaniu SELECT wykazał zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u osób z otyłością bez cukrzycy.
- W przypadku dominującego wpływu głodu emocjonalnego jako mechanizmu prowadzącego do otyłości – zaleca się w pierwszej kolejności rozważenie terapii skojarzonej naltreksonem z bupropionem.
- U osób z otyłością i jednoczesnym uzależnieniem od tytoniu lub planujących rzucenie palenia – także rekomenduje się leczenie naltreksonem z bupropionem.
- W przypadku pacjentów bez poważnych chorób współistniejących i niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego – można rozważyć dowolny zarejestrowany w Polsce lek, kierując się preferencjami pacjenta.
- U osób z otyłością II i III stopnia – należy preferować terapie pozwalające osiągnąć największą redukcję masy ciała, takie jak semaglutyd lub tirzepatyd.
- U młodzieży w wieku 12–18 lat – zarejestrowane do leczenia otyłości są jedynie liraglutyd i semaglutyd; inne leki nie są dopuszczone do stosowania w tej grupie wiekowej [1].

Poniżej znajduje się tabela porównująca dostępne leki w leczeniu otyłości. Umieszczono w niej wskazania rejestracyjne dotyczące farmakoterapii otyłości u osób z chorobami towarzyszącymi, mechanizmy działania, dawkowanie, siłę działania, określenie czasu po którym należy ocenić skuteczność terapii oraz dane rejestracyjne określające wiek stosowania.

(Tabela 1).

Tabela 1 Wskazania rejestracyjne dotyczące stosowania farmakoterapii w leczeniu nadwagi u osób z chorobami współistniejącymi z BMI 27–29,9 kg/m ² , mechanizm działania, dawkowanie i oczekiwana siła działania leków					
	ORLISTAT	NALTREKSON/ BUPROPION	LIRAGLUTYD	SEMAGLUTYD	TIRZEPATYD
Mechanizm działania	Inhibitor lipazy trzustkowej	Modulacja układu dopaminowo-opioidowego	Agonista receptora GLP-1	Agonista receptora GLP-1	Podwójny agonista GLP-1 i GIP
Wskazane w:					

Stan przedcukrzycowy	Nie określono	Nie określono	Tak	tak	tak
Cukrzyca typu 2	Nie określono	tak	tak	tak	tak
Nadciśnienie tętnicze	Nie określono	Tylko jeśli jest unormowane	tak	tak	tak
Dyslipidemia	Nie określono	tak	tak	tak	tak
Obturacyjny bezdech senny	Nie określono	Nie określono	tak	tak	tak
Choroby sercowo-naczyniowe	Nie określono	Nie określono	Nie określono	tak	tak
Dawkowanie	Doustnie 120 mg 3 × dz. (przed głównym posiłkiem lub do 1h po nim)	Początkowo: doustnie 1 tabl. 1 × dz.(8mg naltreksonu+ 90mg bupropionu) Dawka terapeutyczna: 2 tabl. 2×dz.– od 4.tyg. leczenia (32mg/360mg)	Początkowo: podskórnie 0,6mg 1 × dz. Dawka terapeutyczna:3,0 mg 1 × dz. (lub maksymalna tolerowana)	Początkowo: podskórnie 0,25 mg 1 ×/tydz. przez 4tyg. Dawka terapeutyczna: 2,4 mg 1 ×/tydz.	Początkowo: podskórnie 2,5mg 1 ×/tydz. przez 4tyg. Dawka terapeutyczna: 15mg 1 ×/tydz.
Ocena skuteczności	Po 3 mies. stosowania	Po 3 mies. stosowania w pełnej dawce	Po 3 mies. stosowania leku w dawce pełnej (3,0 mg 1 × dz.) lub maksymalnej tolerowanej	Po 3 mies. stosowania w dawce terapeutycznej	Po 3 mies. leczenia
Sila działania	słaba	umiarkowana	umiarkowana	duża	Bardzo duża
Średnia utrata masy ciała	ok. 5-10 % (po roku stosowania)	ok. 5-9 % (po 56 tygodniach)	ok. 8% (po 1 roku)	14,9-16% (po 68 tygodniach)	12,3-19,7% (po 72-176 tygodniach)
Od jakiego wieku zarejestrowany	dorośli	Pow. 18 roku życia	Pow. 12 roku życia	Pow. 12 roku życia	Pow. 18 roku życia

3.4 Czas trwania farmakoterapii otyłości.

Krótkoterminowe leczenie farmakologiczne otyłości (poniżej 6 miesięcy) nie zapewnia trwałych efektów zdrowotnych i nie jest zalecane. Optymalnie, terapia powinna trwać co najmniej rok i być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta, w tym celów terapeutycznych i tempa utraty masy ciała. W wielu przypadkach konieczne jest długotrwałe

leczenie. Leki należy stosować tak długo, jak są skuteczne, dobrze tolerowane i potrzebne. Istotnym kryterium oceny terapii, obok utraty masy ciała, jest poprawa parametrów kardiometabolicznych.

U pacjentów z otyłością i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową – zwłaszcza po przebytych incydentach sercowych – długoterminowe stosowanie leków, takich jak semaglutyd, może również zapobiegać kolejnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Otyłość to choroba przewlekła, która nie ustępuje samoistnie i wykazuje tendencję do nawrotów. Zbyt wczesne zakończenie leczenia może skutkować utratą osiągniętych efektów, szczególnie u osób z długoletnim przebiegiem choroby. Niezbędne jest wspólne z pacjentem ustalenie planu leczenia, czasu jego trwania, sposobów oceny skuteczności oraz celów zdrowotnych i terapeutycznych, takich jak określony procent utraty masy ciała czy poprawa stanu zdrowia. W trakcie terapii konieczne jest też regularne monitorowanie nie tylko postępów w redukcji wagi, ale i zmian w stanie zdrowia ogólnego [1].

3.5 Terapie historyczne otyłości. Dlaczego zniknęły z rynku?

Historia farmakoterapii otyłości obfituje w przykłady cząsteczek, które początkowo dawały obiecujące wyniki redukcji masy ciała, lecz po latach stosowania okazały się zbyt ryzykowne. Poniżej zestawiono najważniejsze leki przeciwotyłościowe, które zostały wycofane z rynku wraz z przesłankami klinicznymi prowadzącymi do wycofania.

➤ Fenteramina + topiramat (*Qsiva*)

Fentermina wykazuje działanie sympatykomimetyczne, pobudza wydzielanie norepinefryny w podwzgórzu, w efekcie zmniejsza łaknienie, ma przy tym mniejszy potencjał uzależniający od amfetaminy, której jest pochodną. Z kolei topiramat stanowi pochodną fruktopiranozy o szerokim działaniu przeciwdrgawkowym. Badania kliniczne prowadzone w tych wskazaniach wykazały, że jednym z działań niepożądanych topiramatu jest redukcja masy ciała, co dało podstawę badaniom nad użyciem topiramatu we wspomaganiu leczenia otyłości [35,36,37].

EMA w 2012 roku nie zgodziła się na dopuszczenie do obrotu połączenia fenterminy z topiramatem na terenie Unii Europejskiej. Decyzję uzasadniła tym, że nie jest znany długotrwały wpływ fenterminy na układ krążenia ani topiramatu na funkcje poznawcze i zaburzenia psychiczne, a potencjalne korzyści z takiego leczenia nie przewyższają ryzyka z nim związanego. Fentermina ma działanie pobudzające i potencjał do nadużywania oraz uzależnienia, co było dodatkowym czynnikiem budzącym obawy dotyczące stosowania

preparatu. Natomiast topiramatem jest substancją teratogenną powodującą wady rozwojowe. W trakcie programu badań klinicznych zgłoszono dość dużą liczbę przypadków ciąży, co budzi obawy związane z ryzykiem wystąpienia działania teratogennego produktu [38, 39].

➤ **Sibutramina (*Meridia*)**

Sibutramina jest inhibitorem zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (SNRI), działająca ośrodkowo anoreksygenne. Przyczyną wycofania było zwiększenie ryzyka niektórych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka w badaniu SCOUT. Wykazano, że u pacjentów stosujących sibutraminę częściej niż w grupie placebo występowały zawały serca, udar mózgu, zaburzenia rytmu serca, zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Choć sibutramina początkowo pomagała w redukcji masy ciała, to ryzyko poważnych działań niepożądanych okazało się zbyt duże. W 2010 roku Europejska Agencja Leków (EMA) oraz FDA w USA zdecydowały o wycofaniu sibutraminy z rynku [40,41].

➤ **Rimonabant (*Acomplia*)**

Antagonista receptora CB1, rimonabant, trafił na rynek europejski po serii badań klinicznych, które wykazały korzyści w redukcji masy ciała, a także poprawę wielu innych elementów zespołu metabolicznego. Jednak lek szybko został wycofany z powodu pojawienia się istotnych działań niepożądanych – w szczególności ciężkich zaburzeń nastroju. Badacze z zespołu CRESCENDO opublikowali wyniki badania, które wskazują, że rimonabant był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia lęku, depresji oraz samobójstw. W listopadzie 2008 roku Europejska Agencja Leków zażądała natychmiastowego zakończenia wszystkich badań klinicznych [42,43].

➤ **Lorcaseryna (*Belviq*)**

Jest selektywnym agonistą receptora 5-HT_{2C}. Powoduje hamowanie łaknienia. Skuteczność i bezpieczeństwo lorkaseryny w redukcji masy ciała oceniano w dużych badaniach klinicznych: BLOOM, BLOSSOM oraz BLOOM-DM. Wyniki tych badań pozwoliły FDA wydać pozytywną opinię dotyczącą rejestracji leku. W trakcie badań szczególną uwagę zwrócono na potencjalne ryzyko wad zastawkowych, wcześniej obserwowanych po innych lekach serotoninergicznym. Choć lorkaseryna otrzymała pozytywną rekomendację FDA, Europejska Agencja Leków (EMA) nie wydała zgody na wprowadzenie jej do obrotu w krajach Unii Europejskiej. Głównym powodem było stwierdzenie, że stosunek korzyści do ryzyka jest niekorzystny, zwłaszcza w kontekście możliwości wywoływania wad zastawkowych serca. Ponadto pojawiły się obawy, że lek może zwiększać ryzyko występowania niektórych nowotworów, m.in.

gruczolakowłóknika i raka piersi (u obu płci), a także nerwiaka osłonkowego, gwiazdziaka oraz raka koleczystokomórkowego u mężczyzn [39,45].

Tabela 2. Lista leków stosowanych w leczeniu otyłości, które obecnie nie są dopuszczone do obrotu w Polsce- mechanizmy działania, przyczyny wycofania.

Lek	Nazwa handlowa	Mechanizm działania	Przyczyna wycofania	Rok wycofania
Fenteramina / Topiramet	Qsiva	Sympatykomimetyk/ lek przeciwdrgawkowy o złożonym mechanizmie działania	Działanie pobudzające, uzależnienie, działanie teratogenne	2012 (EMA nie zgodziła się na dopuszczenie leku w Polsce)
Sibutramina	Meridia, Reductil	Inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	Zwiększone ryzyko zawału serca i udaru	2010
Rimonabant	Acomplia	Antagonista receptora CB1 endokannabinoidowego	Depresja, myśli samobójcze	2008
Lorcaserin	Belviq	Agonista receptora 5-HT2C serotoniny – zmniejsza apetyt	Zwiększone ryzyko nowotworów, ryzyko wad zastawkowych	2020

3.6 Nowe leki w leczeniu otyłości w trakcie badań klinicznych

Przez długi czas farmakoterapia otyłości postrzegana była jako wyzwanie niemal nieosiągalne, głównie ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnych leków oraz ich niską tolerancję. W ostatnich latach obserwuje się jednak istotny postęp. Przełom stanowią leki modulujące funkcjonowanie osi jelitowo-trzustkowej – złożonego układu komunikacji między jelitami, trzustką, a ośrodkowym układem nerwowym, który odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu.

Podczas trawienia posiłków bogatych w węglowodany i tłuszcze uwalniane są hormony jelitowe, takie jak GLP-1, GIP, PYY czy oksyntomodulina.

Nowoczesne strategie leczenia otyłości oraz cukrzycy typu 2 koncentrują się obecnie na preparatach naśladujących działanie hormonów tej osi, co pozwala na bardziej skuteczną i precyzyjną interwencję w mechanizmy metaboliczne organizmu. Oto kilka nowych leków w trakcie badań klinicznych: [33]

- **Retatrutyd** (Eli Lilly) jest potrójnym agonistą receptorów GLP-1, GIP i glukagonu.

W badaniu klinicznym fazy II: uzyskano średnią redukcję masy ciała do 24,2% po 48 tygodniach stosowania. Obecnie prowadzone są badania III fazy [32, 33].

- **Cagrilintid** jest analogiem amyliny. Lek ten w badaniu 2 fazy u osób z nadwagą/otyłością bez cukrzycy powodował postępującą i zależną od dawki redukcję masy ciała, która nie osiągnęła plateau w 26-tygodniowym okresie badania [32,33].
- **CagriSema** (Novo Nordisk) to połączenie semaglutydu (agonisty GLP-1) i kagrilintydu (analogu amyliny). Badanie II fazy prowadzono u osób z cukrzycą i otyłością. Powodowało redukcję masy ciała o 15,6 proc.. Cagrisema jest obecnie oceniana w serii badań fazy III [32,33].
- **Survodutide** (BI 456906) (Boehringer Ingelheim) jest podwójnym agonistą glukagonu oraz GLP-1. Znajduje się obecnie w badaniach III fazy [32,33].
- **Amykretyna** (Novo Nordisk) jest to nowy, obiecujący preparat podskórny i doustny, który jest agonistą receptora GLP-1 i amyliny. Wstępne wyniki badań klinicznych są wysoce obiecujące – uczestnicy uzyskali redukcję masy ciała sięgającą 22% w okresie 36 tygodni (podanie podskórne), co stanowi większy i szybszy efekt niż obserwowany w przypadku semaglutydu (Wegovy). Forma doustna amycretinu zakończyła badanie fazy I, w którym uczestnicy uzyskali redukcję masy ciała sięgającą ~13% w ciągu 12 tygodni [34].
- **Orforglipron** (Eli Lilly). Pierwszy doustny, małocząsteczkowy agonista GLP-1. Obecnie toczą się badania III fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność doustnego orforglipronu u osób z cukrzycą typu 2, u osób z chorobą otyłościową, a także u osób z otyłością/nadwagą i cukrzycą typu 2 [32,33].

4. Wnioski

Farmakologiczne leczenie otyłości wciąż budzi intensywne zainteresowanie naukowe i kliniczne. W ostatnich latach obserwuje się przełom dzięki powstaniu leków modulujących oś jelitowo-trzustkową, takich jak agoniści GLP-1 oraz agoniści GLP-1/GIP czy GLP-1/amyлина. Nowoczesne preparaty, w tym semaglutyd, tirzepatyd, amycetín czy orforglipron, wykazują znaczną skuteczność w redukcji masy ciała, osiągając w badaniach klinicznych średnią utratę masy ciała rzędu 15–22%, przewyższając tradycyjne terapie. Dodatkowo, leki te wykazują korzystny wpływ na parametry metaboliczne, w tym kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz ciśnienie krwi, co czyni je atrakcyjnymi u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca typu 2 czy choroby sercowo-naczyniowe.

Intensywnie rozwijane są także nowe leki doustne, takie jak orforglipron czy doustna forma amycetinu, które mogą zwiększyć akceptację terapii wśród pacjentów preferujących formę tabletkową. Perspektywa wprowadzenia doustnych leków o wysokiej skuteczności może zwiększyć dostępność terapii.

Otyłość jest często traktowana jako defekt kosmetyczny lub wina chorego, a nie przewlekła choroba wymagająca diagnostyki i leczenia. Obecny model leczenia otyłości w Polsce jest nieefektywny zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym. Brakuje zorganizowanego systemu leczenia, w ramach którego lekarz rodzinny we współpracy z wielodyscyplinarnym zespołem aktywnie prowadziłby pacjenta z otyłością. W konsekwencji w Polsce leczone są powikłania otyłości, a nie sama choroba pierwotna.

Głównymi problemami są brak refundacji farmakoterapii i innych świadczeń. Leki przeciwootyłościowe nie są finansowane ze środków NFZ, co sprawia, że pacjenci, często rezygnują z ich zakupu. Dodatkowo, porady dietetyczne, konsultacje psychologiczne czy fizjoterapia nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych dla pacjentów chorych na otyłość. Jedynym zorganizowanym i w pełni finansowanym elementem opieki jest operacyjne leczenie otyłości w najbardziej zaawansowanych stadiach.

Podsumowując, farmakoterapia otyłości wchodzi w nową erę, w której leki modulujące oś jelitowo-trzustkową oferują wysoką skuteczność i korzystny profil metaboliczny. Jednocześnie wyzwaniem pozostają koszty leczenia i ograniczony dostęp w Polsce.

Wspieranie pacjentów w długoterminowej zmianie nawyków, eliminacja stygmatyzacji oraz zwiększanie świadomości na temat otyłości jako przewlekłej choroby, a nie jedynie defektu kosmetycznego, są fundamentalne dla poprawy zdrowia publicznego i jakości życia osób dotkniętych tym schorzeniem.

5. Piśmiennictwo:

1. Bąk-Sosnowska M., Białkowska M., Bogdański P., i wsp.: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Med. Prakt. wyd. specj.; wrzesień 2024: 1–116
2. Rueda-Clausen C.F., Poddar M., Lear S.A. i wsp.: Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Assessment of People Living with Obesity. [online], dostęp 18.08.2025, dostępny w Internecie: <https://obesitycanada.ca/guide-lines/assessment>
3. World Health Organization (WHO): Obesity and overweight. [online], dostęp 18.08.2025, dostępny w Internecie: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>;
4. Stożek-Tutro A., Monica M., Ryś P., Wieczysta A., Janiszewska K.: Choroba otyłościowa-wyzwania społeczne, kliniczne i ekonomiczne. Raport 2024
5. Nicze, M.; Dec, A.; Borówka, M.; Krzyzak, D.; Molecular Mechanisms behind Obesity and Their Potential Exploitation in Current and Future Therapy. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 8202
6. Grandl G., Novikoff A, Liu X., and D. Müllera T. Recent achievements and future directions of anti-obesity medications: The Lancet Regional Health- Europe 2024;47: 101100
7. Anglart G., Dominiak K., Dettlaff K.; Farmakologiczne leczenie otyłości; Farm Pol, 2022, 78 (11): 654–666
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Orlistat
9. Chakhtoura M., Haber R., Ghezzawi M., Rhayem C., Tcheroyan R.,b and S. Mantzorosc C.; Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation; eClinicalMedicine 2023;58: 101882
10. Holmbäck U.; Grudén S.; Litorp H.; Willhems D.; Kuusk S.; Alderborn G.; Söderhäll, A.; Forslund A.; Effects of a novel weight-loss combination product containing orlistat and acarbose on obesity: A randomized, placebo-controlled trial. Obesity 2022, 30, 2222–2232
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mysimba
12. Onakpoya I., Lee J., Mahtani K., Aronson J., Heneghan C.; Naltrexone–bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports Br J Clin Pharmacol. 2020 Feb 4;86(4):646–667
13. 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
14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Saxenda
 18. Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical impact of liraglutide as a treatment of obesity. *Clin Pharmacol.* 2021; 13: 53–60.
 19. Janiec W.; *Kompendium Farmakologii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2010
 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Wegovy
 21. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M. i wsp.: Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 2221–2232
 22. Wilding JPH, Batterham RI, Calanna S et al. STEP 1 Study Group One-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity *N Engl J med.* 2012; 384(11): 989–1002
 23. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK et al. STEP 2 Study Group Semaglutide 2,4 mg once a week in adults with overweight or obesity and type II diabetes: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet* 2021; 397(10278): 971–984
 24. Wadden TA, Bailey TS, Billing LK, et al. STEP 3: Effects of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. *JAMA* 2021; 325(14): 1403–1413
 25. 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.
 26. 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.

27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mounjaro
28. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. i wsp.: SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N. Engl. J. Med.*, 2022; 387: 205–216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
29. Jastreboff A., W le Roux C., Stefanski, A. i wsp.; SURMOUNT-1 Investigators; Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention *N Engl J Med.* 2025 Mar 6;392(10):958-971
30. Kahan S, Manson JE. Obesity treatment, beyond the guidelines: practical suggestions for clinical practice. *JAMA*. 2019;321(14):1349-1350.
31. Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(6):547-582.
32. Q.Y.D. Qi, A. Cox, S. McNeil, P. Sumithran, Obesity medications: A narrative review of current and emerging agents; *Osteoarthr Cartil Open*. 2024 Apr 25;6(2):100472
33. Walicka M.; Nowe leki nieinsulinowe – jak będą leczone cukrzyca i choroba otyłościowa za 10 lat? ; *Świat Lekarza*, 2025 Jan 13
34. Novo Nordisk’s subcutaneous and oral amycletin data published in *The Lancet* and presented at ADA 2025, June 20, 2025 19:34 ET
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Qsiva
36. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330-42
37. European Medicines Agency; Odmowa przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Qsiva (fentermina/topiramatu). [online], dostęp: 18.08.2025), dostępny w Internecie: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf
38. European Medicines Agency.; Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję Leków [online]; dostęp 02.09.2025, dostępny w Internecie: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130514125716/anx_125716_pl.pdf
39. Biedroń M., Haberka M., Wróblewska-Bałys J., Olszanecka-Glinianowicz M. Farmakoterapia we wspomaganiu leczenia otyłości – aktualnie stosowane leki i nowe badania kliniczne; *Kardiologia po dyplomie*, 2017
40. European Medicines Agency; Sibutramine – referral [online]; dostęp 02.09.2025, dostępny w Internecie:

[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sibutramine?
utm_source=chatgpt.com](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sibutramine?utm_source=chatgpt.com)

41. W. Philip T. James, M.D., D.Sc., Ian D. Caterson, M.D., Ph.D., Walimir Coutinho, M.D. i wsp., for the SCOUT Investigators; Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects; September 2, 2010 N Engl J Med 2010;363:905-917
42. Mitchell PB, Morris ML. Depression and anxiety with rimonabant. Lancet 2007;370:1671-2.
43. King A.; Neuropsychiatric adverse effects signal the end of the line for rimonabant; Nature Reviews Cardiology 7, 602 (2010)
44. FDA, Drug Safety Communication; FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market. Potential risk of cancer outweighs the benefits [online], dostęp 02.09.2025, dostępny w Internecie: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market> _
45. Weissmann NJ, Sanchez M, Koch GG, et al. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:560-7.
46. European Medicines Agency; EMA recommends withdrawal of marketing authorisation for amfepramone medicines 10/06/2022 [online]; dostęp 28.08.2025, dostępny w Internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-withdrawal-marketing-authorisation-amfepramone-medicines>
47. Aptekarz Polski, Zalecenie wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leków zawierających amfepramon; 13/06/2022 [online], dostęp 2.09.2025, dostępny w Internecie: <https://www.aptekarzpolski.pl/aktualnosci/zalecenie-wycofania-pozwolen-na-dopuszczenie-do-obrotu-dla-lekow-zawierajacych-amfepramon/>
48. Termedia,, Menadżer Zdrowia, Ozempic poszukiwany 12.09.2024, [online], dostęp 02.09.2025, dostępny w Internecie: <https://www.termedia.pl/mz/Ozempic-poszukiwany-,57952.html>
49. Rumińska W., Analogi GLP-1 są najczęściej przepisywane poza wskazaniami. Ozempic na czele; Aptekarski 2/09/2024 [online], dostęp 8.09.2025, dostępny w Internecie: <https://aptekarzski.com/artykul/analogi-glp-1-sa-najczesciej-przepisywane-pozawskazaniami-ozempic-na-czele>
50. Medexpress, Dlaczego MZ i NFZ prezentują różne dane dotyczące refundacji leku Ozempic? [online], dostęp 08.09.2025, dostępny w Internecie:

<https://www.medexpress.pl/blogosfera/dlaczego-mz-i-nfz-prezentuja-rozne-dane-dotyczace-refundacji-leku-ozempic/>

51. Wegovy vs Ozempic: Key Differences, Doses & EU Access in 2025, [online], dostęp 08.09.2025, dostępny w Internecie : <https://www.mobidoctor.eu/blog/wegovy-vs-ozempic-key-differences-doses-eu-access-in-2025>
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozempic