

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας Είναι τα νεότερα φάρμακα αποτελεσματικά και ασφαλή;

Η παχυσαρκία αποτελεί στις ημέρες μας παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις τόσο στις ανεπτυγμένες χώρες όσο και στις αναπτυσσόμενες. Η απώλεια βάρους και η σωματική άσκηση εξακολουθούν να αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Σήμερα, έχουν πλέον αναπτυχθεί αρκετοί νέοι παράγοντες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Σε αυτούς ανήκουν η λорκασερίνη (εκλεκτικός αγωνιστής της σεροτονίνης), ο συνδυασμός φεντερμίνης/τοπιραμάτης, ο συνδυασμός βουπροπρίονης/ναλτρεξόνης, η δράση του οποίου ασκείται στον υποθάλαμο, και η λιραγλουτίδη, ένα αντιδιαβητικό φάρμακο με δράση στο κέντρο της όρεξης στον εγκέφαλο. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βραχεία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τους νεότερους παράγοντες για τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί στις ημέρες μας παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις τόσο στις ανεπτυγμένες χώρες όσο και στις αναπτυσσόμενες, ως αποτέλεσμα της αυξημένης ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων σε συνδυασμό με τον περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας.¹ Ωστόσο, το πρόβλημα της παχυσαρκίας υπάρχει ήδη από τα πρώτα βήματα του ανθρώπινου γένους. Πράγματι, αγαλματίδια της λίθινης εποχής απεικονίζουν παχύσαρκες γυναικείες μορφές. Εξ άλλου, η πρώτη επιστημονική παρατήρηση που συνέδεσε την παχυσαρκία με την υγεία πραγματοποιήθηκε από τον Ιπποκράτη, σύμφωνα με τον οποίο τα παχύσαρκα άτομα ζουν λιγότερο σε σχέση με τα αδύνατα άτομα. Διεθνώς, η παχυσαρκία αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου· ειδικότερα, σχετίζεται με σημαντικές συννοσηρότητες, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και ο σακχαρώδης διαβήτης.² Σύμφωνα με πρόσφατους υπολογισμούς, σε

παγκόσμιο επίπεδο, 500 εκατομμύρια άτομα είναι παχύσαρκα, ενώ ο αριθμός των υπέρβαρων ατόμων ανέρχεται σε 1,5 δισεκατομμύριο.³

Ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας παραμένει ο συνδυασμός της κατάλληλης διαίτας με τη σωματική άσκηση. Ωστόσο, δεδομένης της συχνής αποτυχίας των υγιεινο-διαιτητικών μέτρων, σημαντική θέση στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας κατέχει η φαρμακευτική αγωγή, αλλά (τουλάχιστον σε συγκεκριμένες κατηγορίες παχύσαρκων ατόμων) ακόμη και η Βαριατρική Χειρουργική. Σήμερα, μόνο τέσσερα φάρμακα έχουν λάβει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας: Η ορλιστάτη, που έλαβε έγκριση το 1999, η λорκασερίνη και ο συνδυασμός φεντερμίνης/τοπιραμάτης, που εγκρίθηκαν το 2012, και, πιο πρόσφατα (Σεπτέμβριος 2014), ο συνδυασμός της βουπροπρίονης/ναλτρεξόνης. Τέλος, αναμένεται να λάβει έγκριση και η λιραγλουτίδη, που

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(3):295-301
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(3):295-301

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,¹
Ν. Παπάνας,²
Α. Μελιδώνης¹

¹Α΄ Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς
²Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο, Β΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

The efficacy and safety of novel anti-obesity therapies

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Βουπροπρίονη
Λιραγλουτίδη
Λορκασερίνη
Ναλτρεξόνη
Παχυσαρκία
Τοπιραμάτη
Φεντερμίνη

Υποβλήθηκε 16.11.2014
Εγκρίθηκε 29.11.2014

ήδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα.

2. ΛΟΡΚΑΣΕΡΙΝΗ

Η λορκασερίνη μειώνει την πρόσληψη τροφής μέσω εκλεκτικής ενεργοποίησης των 2C υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT_{2C}) στους ανορεξιογόνους νευρώνες της προ-οπιο-μελανοκορτίνης του υποθαλάμου, αλλά δεν επηρεάζει τον ενεργειακό μεταβολισμό.^{4,5} Μέσω της παραπάνω οδού, η λορκασερίνη αναστέλλει τα σήματα πείνας στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα το αίσθημα κορεσμού να επέρχεται με μικρότερες ποσότητες τροφής.

Οι ενδείξεις χορήγησης του εν λόγω φαρμάκου περιλαμβάνουν παχύσαρκα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >30 kg/m² ή υπέρβαρα άτομα με ΔΜΣ >27 kg/m² και έναν επί πλέον παράγοντα κινδύνου, όπως διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση ή και υπνική άπνοια. Η λορκασερίνη χορηγείται σε δοσολογία των 10 mg κάθε 12 ώρες ανεξάρτητα από τα γεύματα και η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν έπειτα από 3 μήνες δεν έχει παρατηρηθεί απώλεια ≥5% του αρχικού σωματικού βάρους.⁶⁻⁹

Προκλινικές μελέτες σε επίμους έδειξαν ότι η χορήγηση λορκασερίνης σε δόσεις των 4 mg/kg, 5 mg/kg, 9 mg/kg και 18 mg/kg μείωσε την κατανάλωση τροφής και απέτρεψε την εμφάνιση παχυσαρκίας.⁶ Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα των κλινικών μελετών σε ανθρώπους. Σε μελέτη φάσης II (APD356-004) ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λορκασερίνης σε 469 παχύσαρκα άτομα ηλικίας 18-65 ετών και με ΔΜΣ 30-45 kg/m² στη δοσολογία των 10 mg/ημέρα, 15 mg/ημέρα και 10 mg/12ωρο για 12 εβδομάδες.⁷ Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνιες νόσους. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε δοσοεξαρτώμενη απώλεια βάρους, της τάξης του 5% του αρχικού σωματικού βάρους, ήταν 12,8%, 19,5% και 31,2%, αντίστοιχα (μέση απώλεια βάρους 1,8 kg, 2,6 kg και 3,6 kg, αντίστοιχα). Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 2,3%. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και ζάλη.⁷

Οι ευεργετικές επιδράσεις του συγκεκριμένου φαρμάκου στην απώλεια σωματικού βάρους επιβεβαιώθηκαν και σε μελέτες φάσης III, περιλαμβανομένων των μελετών BLOOM (behavioral modification and lorcaserin for overweight and obesity management), BLOOM-DM (behavioral modification and lorcaserin for overweight and obesity management in diabetes mellitus) και BLOSSOM (behavioral modification and lorcaserin second study for obesity management).⁸⁻¹⁰

Στη μελέτη BLOOM (φάσης III), διάρκειας 104 εβδομάδων, 3.182 άτομα ηλικίας 18-65 ετών, με ΔΜΣ 30-45 kg/m² με ή χωρίς συννοσηρότητες ή με ΔΜΣ 27-29,9 kg/m² και συννοσηρότητα (ο σακχαρώδης διαβήτης περιλαμβανόταν στα κριτήρια αποκλεισμού) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λορκασερίνη (10 mg) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση.⁸ Έπειτα από ένα έτος παρακολούθησης, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν απώλεια βάρους της τάξης του 5% ήταν 47,5% και 20,3%, αντίστοιχα (μέση απώλεια βάρους 5,8±0,2 kg και 2,2±0,1 kg, αντίστοιχα).⁸ Την 52η εβδομάδα της μελέτης, απώλεια βάρους της τάξης του 10% πέτυχε το 22,6% των ασθενών που έλαβαν λορκασερίνη έναντι 7,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σημαντικό ήταν το γεγονός ότι η απώλεια βάρους διατηρήθηκε και στο δεύτερο έτος της μελέτης.⁸ Η θεραπεία με λορκασερίνη, εκτός από την απώλεια βάρους, συνδυάστηκε με μείωση της περιμέτρου οσφύος, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και μείωση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, που αποτελεί γνωστό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.⁸

Στη μελέτη BLOOM-DM (φάσης III) συμμετείχαν 604 παχύσαρκοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι έλαβαν λορκασερίνη στη δοσολογία των 10 mg/ημέρα, 10 mg/2 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο επί ένα έτος. Την 52η εβδομάδα της μελέτης, 37,5% των ασθενών που έλαβαν λορκασερίνη 10 mg/2 φορές την ημέρα πέτυχαν απώλεια βάρους της τάξης του 5% έναντι 16,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μέση απώλεια βάρους 4,7 kg και 1,6 kg, αντίστοιχα). Ποσοστό 16,3% των ασθενών που έλαβαν λορκασερίνη 10 mg/2 φορές την ημέρα πέτυχαν απώλεια βάρους της τάξης του 10% έναντι 4,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με λορκασερίνη συνδυάστηκε με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.⁹

Στη μελέτη BLOSSOM συμμετείχαν 4.008 άτομα ηλικίας 18-65 ετών, με ΔΜΣ 30-45 kg/m² με ή χωρίς συννοσηρότητες ή με ΔΜΣ 27-29,9 kg/m² με συννοσηρότητες, τα οποία έλαβαν λορκασερίνη 10 mg/ημέρα, 10 mg/2 φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο, παράλληλα με πρόγραμμα διαίτας και άσκησης.¹⁰ Τα άτομα που έλαβαν λορκασερίνη στη δοσολογία των 10 mg/ημέρα και 10 mg/2 φορές την ημέρα πέτυχαν απώλεια βάρους της τάξης του 5% σε ποσοστό 47,2% και 40,2%, αντίστοιχα, έναντι 25% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.¹⁰ Απώλεια βάρους της τάξης του 10% πέτυχαν το 22,6% και το 17,4%, αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 9,7%. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κεφαλαλγία, η ναυτία και η ζάλη.¹⁰

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου

είναι κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, ναυτία, ξηροστομία και δυσκοιλιότητα.⁸⁻¹⁰ Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη η χορήγηση λорκασερίνης συνδυάστηκε με υπογλυκαιμικά επεισόδια και για το λόγο αυτόν απαιτείται αναπροσαρμογή των δόσεων των αντιδιαβητικών δισκίων ή της ινσουλίνης.⁸⁻¹⁰ Οι παχύσαρκοι ασθενείς που λαμβάνουν λорκασερίνη πρέπει να παρακολουθούνται για συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια, βαλβιδοπάθεια, βραδυκαρδία και πνευμονική υπέρταση. Επίσης, χρειάζεται προσοχή για πιθανή εμφάνιση μεταβολών της διάθεσης και αυτοκτονικής συμπεριφοράς.⁸⁻¹⁰

3. ΦΕΝΤΕΡΜΙΝΗ/ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ

Η φεντερμίνη είναι ένα ανάλογο αμφεταμίνης, που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί στις ΗΠΑ από το 1959 για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Προκαλεί μείωση της όρεξης δρώντας απ' ευθείας στα κέντρα κορεσμού του υποθαλάμου μέσω του συστήματος των κατεχολαμινών.⁶ Η τοπιραμάτη, η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της επιληψίας και της ημικρανίας, φαίνεται να έχει επιπρόσθετες ευνοϊκές επιδράσεις στην απώλεια βάρους.¹¹⁻¹⁴ Ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί την εν λόγω δράση της τοπιραμάτης περιλαμβάνει τον ανταγωνισμό των υποδοχέων AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) και την ενίσχυση της δράσης του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στους διαύλους ασβεστίου-νατρίου των κυττάρων.¹¹ Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η τοπιραμάτη προκαλεί απώλεια βάρους όχι μόνο μέσω μειωμένης πρόσληψης τροφής, αλλά και μέσω αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας.¹²⁻¹⁴

Ο συνδυασμός φεντερμίνης/τοπιραμάτης παρατεταμένης αποδέσμευσης συνιστάται, παράλληλα βέβαια με αλλαγή του τρόπου ζωής, σε παχύσαρκα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$) και σε υπέρβαρα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} > 27 \text{ kg/m}^2$) με συνοδά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η αρτηριακή υπέρταση.¹²⁻¹⁵ Διατίθεται σε μορφή κάψουλας σε τρεις δοσολογίες: 3,75/23 mg, 7,5/46 mg και 15/92 mg. Η θεραπεία αρχίζει με μία δόση το πρωί στη μορφή των 3,75/23 mg για 14 ημέρες, ακολουθούμενη από τη δοσολογία των 7,5/46 mg.¹²⁻¹⁵ Αν σε 12 εβδομάδες η απώλεια του σωματικού βάρους είναι $< 3\%$, τότε η δοσολογία του φαρμάκου τροποποιείται σε 11,25/69 mg για 14 ημέρες, ακολουθούμενη από τη δοσολογία των 15/92 mg. Στην περίπτωση κατά την οποία σε 12 εβδομάδες η απώλεια του σωματικού βάρους είναι $< 5\%$, η αγωγή διακόπτεται σταδιακά.¹²⁻¹⁵

Η έγκριση, το 2012, από τον FDA του συνδυασμού φεντερμίνης/τοπιραμάτης παρατεταμένης αποδέσμευσης

βασίστηκε στα αποτελέσματα των μελετών EQUATE, EQUIP, CONQUER και SEQUEL.¹⁵⁻¹⁸ Συνοπτικά, οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι περίπου το 75% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία παρουσίασε απώλεια βάρους της τάξης του 5%, ενώ περίπου το 50% των εν λόγω ασθενών εμφάνισε απώλεια βάρους της τάξης του 10%.¹⁵⁻¹⁸ Αξίζει να σημειωθεί ότι η απώλεια βάρους συνοδεύτηκε από βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης.¹⁵⁻¹⁸

Η EQUATE ήταν μελέτη διάρκειας 28 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 756 άτομα (79% γυναίκες) με $\Delta\text{ΜΣ}$ 30–45 kg/m^2 που έλαβαν φεντερμίνη στη δοσολογία των 7,5 mg και 15 mg, τοπιραμάτη ελεγχόμενης αποδέσμευσης (controlled release, CR) στη δοσολογία των 46 mg και 92 mg και το συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης στη δοσολογία των 7,5/46 mg και 15/92 mg.¹⁵ Η παρατηρηθείσα απώλεια σωματικού βάρους ήταν 1,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6% στην ομάδα που έλαβε φεντερμίνη ή τοπιραμάτη και 9% στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης.¹⁵ Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν απώλεια βάρους της τάξης του 5% ήταν τριπλάσιο στην ομάδα του συνδυασμού έναντι των υπολοίπων ομάδων. Επίσης, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν απώλεια βάρους της τάξης του 10% ήταν 41%, 39% και 7%, αντίστοιχα, για την ομάδα που έλαβε το συνδυασμό, την ομάδα που έλαβε φεντερμίνη ή τοπιραμάτη και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.¹⁵

Η μελέτη EQUIP άρχισε το Νοέμβριο του 2007 και ολοκληρώθηκε το Μάιο του 2009. Συμμετείχαν 1.267 άτομα, ηλικίας 18–70 ετών, με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας $< 110 \text{ mg/dL}$, επίπεδα τριγλυκεριδίων $\leq 200 \text{ mg/dL}$ και αρτηριακής πίεσης $\leq 140/90 \text{ mmHg}$.¹⁶ Τα άτομα της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης στις δοσολογίες των 3,75/23 mg και 15/92 mg και εικονικό φάρμακο. Την 56η εβδομάδα, η παρατηρηθείσα απώλεια βάρους ήταν της τάξης του 10,9%, 5,1% και 1,6%, αντίστοιχα.¹⁶ Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν απώλεια βάρους $\geq 5\%$ ήταν 66,7%, 44,9% και 17,3%, αντίστοιχα.¹⁶

Η CONQUER ήταν μελέτη διάρκειας 56 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 2.487 άτομα (ηλικίας 18–70 ετών) με $\Delta\text{ΜΣ}$ 27–45 kg/m^2 και δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω: Συστολική αρτηριακή πίεση 140–160 mmHg, διαστολική αρτηριακή πίεση 90–100 mmHg, τριγλυκερίδια 2,26–4,52 mmol/L, γλυκόζη πλάσματος νηστείας $> 5,55 \text{ mmol/L}$, αυξημένη περίμετρο οσφύος ή σακχαρώδη διαβήτη.¹⁷ Τα άτομα της μελέτης έλαβαν εικονικό φάρμακο ή συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης στις δοσολογίες των 7,5/46 mg και 15/92 mg. Η παρατηρηθείσα απώλεια βάρους ήταν 1,4 kg, 8,1 kg και 10,2 kg, αντίστοιχα.¹⁷ Το ποσοστό των

ατόμων που πέτυχαν απώλεια βάρους της τάξης του 5% ήταν 62% στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης σε δοσολογία των 7,5/46 mg και 70% στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης στη δοσολογία των 15/92 mg.¹⁷

Τέλος, στη μελέτη SEQUEL, που ήταν η επέκταση της CONQUER, διάρκειας 52 εβδομάδων, η παρατηρηθείσα απώλεια σωματικού βάρους ήταν 1,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 9,3% στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης 7,5/46 mg, και 10,5% στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό φεντερμίνης/τοπιραμάτης 15/92 mg.¹⁸

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν: Παιραισθήσεις (17%), ξηροστομία (16,6%) και δυσκοιλιότητα (15,1%).¹⁵⁻¹⁸ Επί πλέον, η χορήγηση του φαρμάκου σε υψηλή δόση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές ύπνου, γνωσιακή δυσλειτουργία, καταθλιπτικά συμπτώματα και αυτοκτονικό ιδεασμό.¹⁵⁻¹⁸

Ωστόσο, σοβαρή πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου αποτελεί ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, επειδή η δράση του ασκείται μέσω της ντοπαμινεργικής οδού.¹⁵⁻¹⁸ Στις προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του καρδιακού ρυθμού (1,6 σφύξεις/min).¹⁵⁻¹⁸ Τέλος, έχει παρατηρηθεί πενταπλάσια αύξηση της επίπτωσης σημαντικών δυσμορφιών, ιδιαίτερα λαγόχειλου και λυκοστόματος, σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες υπό θεραπεία τοπιραμάτης.¹⁵⁻¹⁸ Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη και να γνωρίζουν ότι η τοπιραμάτη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των λαμβανόμενων αντισυλληπτικών.¹⁵⁻¹⁸

4. ΒΟΥΠΡΟΠΡΙΟΝΗ/ΝΑΛΤΡΕΞΟΝΗ

Πρόσφατα έλαβε έγκριση και κυκλοφορεί στις ΗΠΑ ο συνδυασμός βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης, ο οποίος αρχικά (το 2011) είχε απορριφθεί. Η δράση του ασκείται στον υποθάλαμο και περιλαμβάνει μείωση της πρόσληψης τροφής.¹⁹ Η δοσολογία του συνδυασμού είναι 2 δισκία των 90/80 mg δύο φορές την ημέρα και δεν πρέπει να συνδυάζεται με λιπαρά γεύματα. Προσαρμογή της δόσης απαιτείται σε ηπατική ανεπάρκεια (έως 1 δισκίο) και σε νεφρική νόσο σταδίου 3-4 (1 δισκίο).¹⁹

Σε μελέτη 24 εβδομάδων, η χορήγηση του συνδυασμού βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης (σε αυξανόμενες δόσεις της ναλτρεξόνης) δεν παρουσίασε διαφορές όσον αφορά στην απώλεια βάρους (η απώλεια βάρους στη δόση των 16

mg ήταν 4,62%, στη δόση των 32 mg ήταν 4,65% και στη δόση των 48 mg ήταν 3,53%).²⁰ Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων, βρέθηκε ότι η χορήγηση του συνδυασμού βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης στη δοσολογία των 32/360 mg είχε ως αποτέλεσμα, εκτός από την απώλεια σωματικού βάρους, τη βελτίωση των καταθλιπτικών συναισθημάτων σε παχύσαρκες ή υπέρβαρες γυναίκες με κατάθλιψη.²¹

Η μελέτη CORDiabetes (CONTRAVE Obesity Research Diabetes), διάρκειας 56 εβδομάδων, αφορούσε σε 505 παχύσαρκα ή υπέρβαρα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (μέση HbA_{1c} 8%), τα οποία έλαβαν το συνδυασμό βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης στη δοσολογία των 32/360 mg ή εικονικό φάρμακο.²² Έπειτα από 52 εβδομάδες, τα άτομα που έλαβαν το συνδυασμό βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης παρουσίασαν μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους (5% έναντι 1,8%),²² με το 44,5% αυτών να επιτυγχάνει απώλεια βάρους $\geq 5\%$ έναντι 18,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, η ομάδα που έλαβε το συνδυασμό βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης παρουσίασε μείωση της HbA_{1c} της τάξης του 0,6% έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.²²

Η μελέτη COR-II (CONTRAVE Obesity Research-II), διάρκειας 56 εβδομάδων, εξέτασε την επίδραση της θεραπείας με βουπροπριόνη/ναλτρεξόνη στο σωματικό βάρος και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε 1.496 παχύσαρκα ή υπέρβαρα άτομα (ΔΜΣ 30-45 kg/m² ή 27-45 kg/m² με δυσλιπιδαιμία ή και υπέρταση).²³ Η χορήγηση του συνδυασμού βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης συνοδεύτηκε από μεγαλύτερη απώλεια βάρους έναντι του εικονικού φαρμάκου (6,4% έναντι 1,2%), βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και τροποποίηση της διατροφικής τους συμπεριφοράς.²³

Στη μελέτη COR-BMOD (CONTRAVE Obesity Research-behavior modification) έλαβαν μέρος 793 άτομα με ΔΜΣ 36,5 \pm 4,2 kg/m², στα οποία χορηγήθηκε ο συνδυασμός βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης έναντι εικονικού φαρμάκου.²⁴ Έπειτα από 56 εβδομάδες θεραπείας, η απώλεια βάρους ήταν 9,3 \pm 0,4% στην ομάδα που έλαβε βουπροπριόνη/ναλτρεξόνη και 5,1 \pm 0,6% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.²⁴ Το ποσοστό των ατόμων που πέτυχαν απώλεια βάρους $\geq 5\%$ και $\geq 10\%$ ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της βουπροπριόνης/ναλτρεξόνης.²⁴ Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η απώλεια βάρους συνοδεύτηκε από βελτίωση των καρδιομεταβολικών παραμέτρων.²⁴

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη ναυτία, τη δυσκοιλιότητα, τη ζάλη και τον κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού.^{18,24} Στις αντενδείξεις του φαρμάκου περιλαμβάνονται το ιστορικό σπασμών, η αρρυθμιστή αρτηριακή πίεση και η λήψη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βουπροπριόνη.¹⁸

5. ΛΙΡΑΓΛΟΥΤΙΔΗ

Τέλος, αναμένεται να λάβει έγκριση και για τη θεραπεία της παχυσαρκίας η λιραγλουτίδη στη δοσολογία των 3 mg. Η λιραγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-1 (glucagon-like peptide-1) που προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης κατά τρόπο γλυκοζοεξααρτώμενο. Η λιραγλουτίδη, εκτός από την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, έχει βρεθεί ότι βοηθά στη μείωση του βάρους των διαβητικών. Η παρατηρούμενη απώλεια σωματικού βάρους επιτυγχάνεται αφ' ενός με τη δράση του φαρμάκου στο στομάχο, όπου επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, και αφ' ετέρου με τη δράση του στο κέντρο της πείνας στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα το αίσθημα του κορεσμού.²⁵

Την επιβεβαίωση της χρήσης της λιραγλουτίδης για τη θεραπεία της παχυσαρκίας έδωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης SCALE.²⁶ Στη μελέτη συμμετείχαν 2.590 άτομα με ΔΜΣ >30 kg/m² τα οποία έλαβαν λιραγλουτίδη 3 mg για 56 εβδομάδες.²⁶ Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους κατά 8%, ποσοστό που αντιστοιχούσε κατά μέσο όρο σε 8–10 kg. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του φαρμάκου εμφανίστηκαν σε ποσοστό 2,7% και αφορούσαν σε γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες όμως υποχώρησαν με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, αναφέρθηκαν προβλήματα από τη χοληδόχο κύστη και το πάγκρεας, σε πολύ χαμηλότερα ποσοστά.²⁶

Στη μελέτη Diabetes Scale Study, τα αποτελέσματα της απώλειας βάρους με τη λιραγλουτίδη στη δόση των 3 mg δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.²⁷ Συγκεκριμένα, στις 56 εβδομάδες παρακολούθησης, η ομάδα της λιραγλουτίδης των 3 mg εμφάνισε μέση απώλεια βάρους 6,7 kg έναντι 5 kg στην ομάδα της λιραγλουτίδης 1,8 mg (όχι στατιστικά σημαντική διαφορά) και 2,8 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (στατιστικά σημαντική διαφορά). Επίσης, η μείωση της HbA_{1c} ήταν σχετικά παρόμοια και στις δύο ομάδες της λιραγλουτίδης (μείωση κατά 1,4% στην ομάδα των 3 mg λιραγλουτίδης και κατά 1,2% στην ομάδα της λιραγλουτίδης 1,8 mg). Η επίπτωση της ναυτίας στις 12 εβδομάδες ήταν 9% στην ομάδα των 3 mg λιραγλουτίδης και 5% στην ομάδα της λιραγλουτίδης 1,8 mg. Από τα ανωτέρω δεν φαίνεται να προκύπτει συγκριτικό πλεονέκτημα από τη χορήγηση των 3 mg λιραγλουτίδης έναντι λιραγλουτίδης 1,8 mg για την απώλεια βάρους των παχύσαρκων ατόμων με διαβήτη.²⁷

Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 20 εβδομάδων, η χορήγηση λιραγλουτίδης (σε δόσεις 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg και 3 mg) έναντι της χορήγησης ορλιστάτης (120 mg) σε 564 μη διαβητικά, παχύσαρκα άτομα συνδυάστηκε με απώλεια σωματικού βάρους της τάξης των 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg και 7,2 kg, αντίστοιχα, έναντι 2,8 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 4,1 kg στην ομάδα της ορλιστάτης.²⁸ Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ναυτία και έμετος.

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα της λιραγλουτίδης στην απώλεια σωματικού βάρους επιβεβαιώθηκαν και σε άλλη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου.²⁹ Συγκεκριμένα, η χορήγηση λιραγλουτίδης συνοδεύτηκε από διπλάσια απώλεια σωματικού βάρους έναντι του εικονικού φαρμάκου, καθώς και από βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων πλάσματος.²⁹ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα μελέτης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στους οποίους η χορήγηση λιραγλουτίδης (εκτός από τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου) προκάλεσε σημαντική απώλεια βάρους που συνοδεύτηκε από τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς.³⁰

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των μελετών με τη λιραγλουτίδη ήταν ναυτία (39%), διάρροια (21%), υπογλυκαιμία, οξεία χολοκυστίτιδα και οξεία παγκρεατίτιδα.^{26–30}

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι γεγονός ότι η παχυσαρκία αποτελεί πλέον παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Δεδομένου ότι τα μέτρα για την αντιμετώπισή της που αφορούν στην αλλαγή του τρόπου ζωής έχουν δυστυχώς κατ'επανάληψη αποδειχθεί ανεπαρκή, ο συμπληρωματικός ρόλος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης αποκτά ολοένα μεγαλύτερο ενδιαφέρον, ειδικά με την πρόσφατη έγκριση νεότερων φαρμάκων από τον FDA. Αναμένεται περαιτέρω κλινική εμπειρία για την επιβεβαίωση της αξίας τους στην καθημερινή πράξη. Επίσης, αναμένεται η τυχόν έγκριση και η περαιτέρω εμπειρία με τη λιραγλουτίδη.

ABSTRACT

The efficacy and safety of novel anti-obesity therapies

A.K. PAPAΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ,¹ N. PAPANAS,² A. MELIDONIS¹¹First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital of Pireus, Pireus,²Diabetes Clinic, Second Department of Internal Medicine, University General Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(3):295–301*

Obesity is a chronic disease with a high prevalence in both developed and developing countries. Lifestyle interventions, such as restricting calorie consumption and increasing physical activity, continue to be the cornerstone of weight-reduction programs. Novel anti-obesity drug therapies are currently gaining in importance. These include lorcaserin (a selective serotonin agonist), phentermine/topiramate combination, naltrexone/bupropion combination (acting on the hypothalamus), and liraglutide, an established anti-diabetic agent which suppresses the appetite. This is a brief review of the evidence on the role of these anti-obesity drugs in the management of obesity.

Key words: Bupropion, Liraglutide, Lorcaserin, Naltrexone, Obesity, Phentermine, Topiramate

Βιβλιογραφία

- MALIK VS, WILLETT WC, HU FB. Global obesity: Trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 9:13–27
- KOPELMAN PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000, 404:635–643
- WANG YC, McPHERSON K, MARSH T, GORTMAKER SL, BROWN M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011, 378:815–825
- SONG BM, AVERY L. Serotonin activates overall feeding by activating two separate neural pathways in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci* 2012, 32:1920–1931
- FINK KB, GÖTHERT M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev* 2007, 59:360–417
- FLEMING JW, McCLENDON KS, RICHE DM. New obesity agents: Lorcaserin and phentermine/topiramate. *Ann Pharmacother* 2013, 47:1007–1016
- SMITH SR, PROSSER WA, DONAHUE DJ, MORGAN ME, ANDERSON CM, SHANAHAN WR ET AL. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17:494–503
- SMITH SR, WEISSMAN NJ, ANDERSON CM, SANCHEZ M, CHUANG E, STUBBE S ET AL. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010, 363:245–256
- O'NEIL PM, SMITH SR, WEISSMAN NJ, FIDLER MC, SANCHEZ M, ZHANG J ET AL. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012, 20:1426–1436
- FIDLER MC, SANCHEZ M, RAETHER B, WEISSMAN NJ, SMITH SR, SHANAHAN WR ET AL. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: The BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:3067–3077
- Product information for Topamax (topiramate). Jansen Pharmaceuticals, Inc, Titusville, New Jersey, 2012
- RICHARD D, FERLAND J, LALONDE J, SAMSON P, DESHAIES Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000, 16:961–966
- RICHARD D, PICARD F, LEMIEUX C, LALONDE J, SAMSON P, DESHAIES Y. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002, 26:344–353
- PICARD F, DESHAIES Y, LALONDE J, SAMSON P, RICHARD D. Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2000, 8:656–663
- VIVUS Inc. Vivus announces FDA approval of once daily Qsymia™ (phentermine and topiramate extended-release) capsules CIV. Available at: www.vivus.com
- ALLISON DB, GADDE KM, GARVEY WT, PETERSON CA, SCHWIERS ML, NAJARIANT ET AL. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: A randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012, 20:330–342
- GADDE KM, ALLISON DB, RYAN DH, PETERSON CA, TROUPIN B, SCHWIERS ML ET AL. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011, 377:1341–1352
- GARVEY WT, RYAN DH, LOOK M, GADDE KM, ALLISON DB, PETERSON CA ET AL. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): A randomized, placebo controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012, 95:297–308
- ANONYMOUS. Two drugs for weight loss. *JAMA* 2014, 312:955–957
- GREENWAY FL, DUNAYEVICH E, TOLLEFSON G, ERICKSON J, GUTTADAURIA M, FUJIOKA K ET AL. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monother-

- apy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:4898–4906
21. McELROY SL, GUERDJIKOVA AI, ROSEN A, KIM DD, LANDBLOOM R, DUNAYEVICH E. An open-label study evaluating the naltrexone SR/bupropion SR combination therapy in overweight or obese subjects with major depression. American Diabetes Association, 70th Scientific Meeting, 2010:1851-P (abstract)
 22. HOLLANDER P, PLODKOWSKI R, GUPTA AK. CORDiabetes: Naltrexone SR/bupropion SR combination therapy led to significant and sustained weight loss and improved HbA_{1c} in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. American Diabetes Association, 70th Scientific Meeting, 2010:56-OR (abstract)
 23. APOVIAN CM, ARONNE L, RUBINO D, STILL C, WYATT H, BURNS C ET AL. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013, 21:935–943
 24. WADDEN TA, FOREYT JP, FOSTER GD, HILL JO, KLEIN S, O'NEIL PM 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, 19:110–120
 25. TOMKIN GH. Treatment of type 2 diabetes, lifestyle, GLP1 agonists and DPP4 inhibitors. *World J Diabetes* 2014, 5:636–650
 26. WADDEN TA, HOLLANDER P, KLEIN S, NISWENDER K, WOO V, HALE PM ET AL. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2014; doi: 10.1038/ijo.2014.88
 27. DeFRONZO RA, BERGENSTAL RM, BODE B, KUSHNER R, LEWIN AJ, SKJØTH TV ET AL. Effects of liraglutide 3.0 mg and 1.8 mg on body weight and cardiometabolic risk factors in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM): The Scale diabetes randomized, double-blind, placebo-controlled, 56-week trial. ICE/ENDO, Abstract OP, 2014
 28. ASTRUP A, CARRARO R, FINER N, HARPER A, KUNESOVA M, LEAN ME ET AL. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012, 36:843–854
 29. KIM SH, ABBASI F, LAMENDOLA C, LIU A, ARIEL D, SCHAAF P ET AL. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care* 2013, 36:3276–3282
 30. FUJISHIMA Y, MAEDA N, INOUE K, KASHINE S, NISHIZAWA H, HIRATA A ET AL. Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2012, 11:107
- Corresponding author:*
A. Papazafiropoulou, 1 Zanni and Afentouli street, GR-185 36 Pireus, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr
-