

## ZALECENIA I STANOWISKA

# Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące zastosowania produktu leczniczego Mysimba<sup>®</sup> (chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu) we wspomaganii leczenia otyłości i nadwagi (BMI $\geq$ 27 kg/m<sup>2</sup>) z chorobami towarzyszącymi

The position of the Panel of Experts on use of medicinal product Mysimba<sup>®</sup> (bupropion hydrochloride and naltrexone hydrochloride) in supporting the treatment of obesity and overweight (BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>) with comorbidities

Zespół Ekspertów\*: Magdalena Olszanecka-Glinianowicz<sup>1a</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>2b</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>3c</sup>,  
Małgorzata Szlachowska<sup>4d</sup>, Adam Windak<sup>5e</sup>, Leszek Czupryniak<sup>6, 7f</sup>, Tomasz Pawłowski<sup>8g</sup>

<sup>1</sup>Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>5</sup>Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>7</sup>Katedra Pielęgniarstwa Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>8</sup>Zakład Psychoterapii i Zaburzeń Psychosomatycznych oraz Pracownia Psychofarmakologii Katedry Psychiatrii Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

## STRESZCZENIE

Leczenie nadwagi i otyłości jest trudnym i długotrwałym procesem, wymagającym zarówno prawidłowego rozpoznania przyczyn rozwoju tych chorób, jak i wdrażania metod adekwatnych do stanu zdrowia pacjenta. Podstawą leczenia jest zmiana stylu życia prowadząca do uzyskania ujemnego bilansu ener-

getycznego (zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej). Niemniej duża grupa pacjentów w celu ułatwienia realizacji zaleceń dotyczących zmian stylu życia wymaga wsparcia farmakologicznego i/lub psychoterapeutycznego. Ostatni szczebel leczenia otyłości II stopnia z powikłaniami i otyłości III stopnia stanowi leczenie operacyjne.

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz  
Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Katedra Patofizjologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice  
tel./faks 32 252 60 91  
e-mail: magolsza@gmail.com

\*Zespół Ekspertów spotkał się 10 października 2016 roku. Zespół ten szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu zawierającą doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego Mysimba<sup>®</sup> (zawierającego dwie substancje czynne — chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu) we wspomaganii leczenia otyłości. Stanowisko przedstawia stan wiedzy na ten temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych badań.

<sup>a</sup>Specjalista chorób wewnętrznych i zdrowia publicznego; *European Fellow of the Specialist Certification of Obesity Professional Education*,

Prezes Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością

<sup>b</sup>Specjalista chorób wewnętrznych, kardiologii, hipertensjologii i farmakologii klinicznej; *Fellow of the European Society of Cardiology*,

Prezes Elekta Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

<sup>c</sup>Specjalista chorób wewnętrznych i hipertensjologii; Ustępujący Prezes Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

<sup>d</sup>Specjalista chorób wewnętrznych, diabetologii i endokrynologii

<sup>e</sup>Specjalista medycyny rodzinnej

<sup>f</sup>Specjalista chorób wewnętrznych i diabetologii

<sup>g</sup>Specjalista psychiatrii

Możliwości stosowania farmakoterapii wspomagającej leczenie otyłości są bardzo ograniczone, przez ostatnie 6 lat na polskim rynku dostępny był wyłącznie orlistat. Obecnie po zarejestrowaniu przez EMA w marcu 2015 roku, od listopada 2016 roku, dostępny jest złożony produkt leczniczy Mysimba® zawierający dwie substancje czynne — chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu. Ze względu na addytywne działanie tych substancji czynnych w ośrodkowym układzie nerwowym zarówno na poziomie jądra łukowatego podwzgórza (stymulacja odczucia sytości), jak i zlokalizowanego w obszarze limbicznym układu nagrody (hamowanie apetytu) lek ten budzi nadzieję na zwiększenie skuteczności w leczeniu otyłości. Celem niniejszego stanowiska jest pomoc lekarzom praktykom w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu produktu leczniczego Mysimba® tak, aby uzyskać jak najwięcej korzyści z leczenia dla pacjenta przy jak najniższym ryzyku.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 333–346*

**Słowa kluczowe:** bupropion, naltrekson, leczenie nadwagi i otyłości, skuteczność, bezpieczeństwo

#### ABSTRACT

The treatment of overweight and obesity is a difficult and lengthy process, requiring both correctly identified causes of these diseases, and implementation of methods, which are adequate to the patient's health status. The mainstay of treatment is lifestyle change leading to a negative energy bal-

ance (change in eating habits and increased physical activity). However, many patients in order to facilitate the implementation of recommendations for lifestyle changes require the pharmacological or psychotherapeutic support. The last level of the treatment of class II obesity with complications and class III obesity is a surgical procedure.

The possibility of using pharmacologic agents to treat obesity is very limited. Orlistat is the only medicinal product, which has been available on the Polish market for the last 6 years. Mysimba® was authorized by the EMA in March 2015. Mysimba® has been available on the Polish market since November 2016. Mysimba® is a fixed dose combination medicinal product which contains two active substances, bupropion hydrochloride and naltrexone hydrochloride. Due to the additive effect of these active substances in the central nervous system in the arcuate nucleus of the hypothalamus (satiety stimulation) and in the limbic area where the reward system is located (appetite suppressing) the drug raises the hope for increasing efficacy in the treatment of obesity. The aim of this position statement is to help clinicians in making decisions about the use of the Mysimba® medicinal product in order to achieve the highest possible benefit/risk ratio for patients.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 333–346*

**Key words:** bupropion, naltrexone, overweight and obesity treatment, efficacy, safety

#### WPROWADZENIE

Nadwaga i otyłość to nie problem czy czynnik ryzyka, tylko choroba. Nadwaga jest stanem poprzedzającym rozwój otyłości i w zależności od dystrybucji tkanki tłuszczowej już na tym etapie choroby może dochodzić do rozwoju powikłań [1].

Otyłość nie jest chorobą metaboliczną, chociaż chorobami metabolicznymi są niektóre jej powikłania. Nie jest spowodowana nadmiarem tkanki tłuszczowej (jest to objaw choroby) i nie jest wyłączną winą chorego (wpływ psychiki) [2, 3]. Głównym celem człowieka jest utrzymanie homeostazy, czyli równowagi środowiska wewnętrznego. Tak wykształciła nas ewolucja. Stres rozumiemy jako konieczność chwilowej rezygnacji z homeostazy

na rzecz wymagań środowiska zewnętrznego. Reakcja fizjologiczna na czynnik stresogenny wiąże się z aktywacją układu współczulnego, co skutkuje wydzielaniem noradrenaliny z rdzenia nadnerczy i kortyzolu z kory nadnerczy. Istnienie zjawiska zmienności rytmu serca pod wpływem oddechu (podczas wdechu akcja serca przyspiesza, podczas wydechu zwalnia) dowodzi, że czulszym wskaźnikiem fizjologicznym reakcji stresowej jest wycofanie biologicznej aktywności układu przywspółczulnego, co następuje jeszcze przed aktywacją układu współczulnego. Następuje to przez zmniejszenie tonicznej aktywności nerwu błędnego (jądro dwuznaczne nerwu X). Według teorii poliwalnej pełni zdrowia człowieka jest wtedy, kiedy człowiek pozostaje

w relacjach z innymi ludźmi i utrzymuje homeostazę. Neurobiologicznie dzieje się to wtedy, kiedy w układzie autonomicznym przeważa aktywność przywspółczulna, a jej neurobiologicznym korelatem jest aktywność jądra rdwuznacznego nerwu błędnego [4–7].

Uważa się, że człowiek ma 5 zmysłów: wzrok, słuch, smak, węch i dotyk, ale istnieje jeszcze szósty zmysł — interocepcja, czyli odczuwanie środowiska wewnętrznego (miernik homeostazy). Są z nim związane niektóre emocje. Głównym nośnikiem informacji interocepcyjnych są włókna aferentne nerwu błędnego. Wśród włókien nerwu błędnego, które idą z narządów wewnętrznych, 80% stanowią włókna czuciowe, interocepcyjne, które przekazują nam, jak funkcjonuje homeostaza. Emocje mogą być więc nie tylko informacją o tym, co się dzieje w środowisku zewnętrznym, ale także mogą informować o środowisku wewnętrznym, czyli homeostazie. Często rezygnuje się z homeostazy, żeby podjąć pewne wyzwania świata zewnętrznego. Gdy wyzwania te są zbyt częste, wtedy — aby im sprostać — dochodzi do odcięcia się od czucia wewnętrznego i blokowania interocepcji. Jedzenie jest formą aktywacji nerwu błędnego przez pobudzenie jego włókien interocepcyjnych z jelit. Jedzenie dla niektórych jest w związku z tym formą odreagowania reakcji stresowej i próbą zwiększenia aktywności układu przywspółczulnego, aby zmniejszyć aktywność układu współczulnego [4–7].

Otyłość jest chorobą przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania, o złożonej etiologii, w której rolę odgrywają czynniki środowiskowe, psychologiczne i zaburzenia osi hormonalnych regulujących pobór pokarmu. Niezależnie od pierwotnej przyczyny do rozwoju otyłości doprowadza dodatni bilans energetyczny [8]. Czynniki środowiskowe to między innymi powszechna dostępność pokarmów i brak sezonowości oraz rozwój cywilizacyjny powodujący zmniejszenie wydatku energetycznego. Jak już wspomniano, wpływ tempa życia i związanego z nim stresu jest przyczyną zaburzeń odżywiania na tle psychologicznym, ponieważ jedzenie stanowi łatwo dostępny kompensator napięcia i innych negatywnych emocji. Nie wiadomo do końca, które z zaburzeń hormonalnych osi regulujących pobór pokarmu są pierwotne, a które wtórne. Zaburzenia wydzielania hormonów przewodu pokarmowego (peptydu YY i glukagonopodobnego peptydu 1) mają charakter wtórny związany z długotrwałym spożywaniem diety ubogiej w błonnik pokarmowy i bogatej w tłuszcze [9]. Nie wiadomo natomiast, czy zaburzenia wydzielania neuroprzekaźników, takich jak dopamina

i noradrenalina w neuronach układu nagrody, mają charakter pierwotny czy wtórny.

Samo diagnozowanie nadwagi i otyłości nie jest trudne. Powszechnie znane są kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), opierające się na wartościach wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [8], kryteria *International Diabetes Federation* [10], opierające się na wartościach obwodu talii, oraz kryteria uwzględniające odsetek tłuszczu w ciele. Natomiast błędy diagnostyczne często dotyczą zidentyfikowania przyczyn otyłości. Lekarze nierzadko za jedyną przyczynę tej choroby uważają spożywanie zbyt dużej ilości pokarmu i brak aktywności fizycznej. Nie ma natomiast wystarczającej wiedzy na temat podłoża psychologicznego otyłości i zaburzeń wydzielania neuroprzekaźników. Jeżeli istota fizjologicznej reakcji stresowej to nie tylko aktywacja układu współczulnego, ale wcześniejsze wycofanie aktywności układu przywspółczulnego, to stany fizjologiczne, w których na włączonej aktywności układu przywspółczulnego włącza się układ współczulny, są synonimem zdrowia, a nie stresu. Taka sytuacja ma miejsce, kiedy ludzie uprawiają wysiłek fizyczny, który daje im radość. Do pełni zdrowia potrzebne jest czucie swojego środowiska wewnętrznego — swoich potrzeb. Paradoks polega na tym, że żyjemy w takich czasach, w których zaniedbuje się własne potrzeby. Panuje przekonanie, że „nie zjem, ponieważ coś robię”. Gdy zaczynają się bagatelizować te sygnały, które płyną z wnętrza organizmu, to system się rozstraja i to nie my czujemy, tylko głowa nam mówi, co mamy robić — w takim przypadku dochodzi do braku integracji. Im bardziej rozwinięty jest mózg, tym bardziej zaburza się równowaga między rozumieniem a czuciem. Czucie jest niezbędnym warunkiem prawidłowego myślenia. Bez niego myślenie jest oderwane od człowieka i jego potrzeb [4, 5].

Porada lekarska zaczynająca się od słów „proszę mniej jeść i więcej się ruszać” to pierwszy krok do zaburzenia relacji lekarz–pacjent. Chory o tym wie, ale z powodu swoich problemów emocjonalnych lub zaburzeń wydzielania neuroprzekaźników nie jest w stanie zrealizować tego zalecenia. Lekarz powinien zastanowić się, dlaczego pacjent nie jest w stanie zrealizować jego zaleceń i poszukać rozwiązań. U części osób z powodu traumatycznych przeżyć w dzieciństwie gorzej funkcjonuje ta część układu przywspółczulnego, która jest związana z pozytywnymi emocjami, takimi jak miłość i szczęście. Psychoterapia pozwala przywrócić to funkcjonowanie [5].

Leczenie nadwagi i otyłości jest trudnym i długotrwałym procesem, wymagającym indywidualnego i interdyscyplinarnego podejścia (zespół terapeutyczny składający się z lekarza, dietetyka, psychologa i fizjoterapeuty). Lekarz sprawuje rolę kierowniczą w zespole terapeutycznym, ponieważ tylko on może leczyć, pozostali członkowie zespołu terapeutycznego zaś wspomagają jego działania.

Chory nigdy nie jest wyleczony „do końca”, ponieważ jeżeli powróci do wcześniejszego stylu życia, w krótkim czasie dojdzie do ponownego przyrostu masy ciała. Niezależnie od zastosowanych metod leczenia dodatni bilans energetyczny zawsze spowoduje nawrót choroby. Zrozumienie tego faktu zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów stanowi klucz do uzyskania długotrwałych rezultatów. Nie oznacza to, że chory nie będzie mógł jeść konkretnej kategorii produktów spożywczych do końca życia, wszystko zależy od wielkości porcji i częstości ich spożycia.

#### **JAK POKONYWAĆ BARIERY W LECZENIU NADWAGI I OTYŁOŚCI?**

Należy podkreślić, że choć wiele lat temu otyłość została uznana przez WHO za chorobę [8], to w żadnym kraju świata nie stworzono sprawnie działającego systemu jej leczenia, mimo istnienia dobrze zorganizowanego systemu leczenia powikłań otyłości. W polskim systemie opieki zdrowotnej leczenie otyłości jest obowiązkiem lekarza rodzinnego. Jak już wspomniano, idealnym sposobem leczenia otyłości jest opieka interdyscyplinarnego zespołu, jednak obecnie to na lekarzach spoczywa główny ciężar opieki nad chorymi na nadwagę lub otyłość. Należy podkreślić, że nawet jeśli zostaną stworzone interdyscyplinarne zespoły terapeutyczne, to lekarz powinien pełnić nadzór nad ich funkcjonowaniem. W obecnych warunkach do obowiązków lekarza należy nawiązanie współpracy z dietetykiem i psychologiem, mimo braku refundacji tych porad, a jeżeli nie jest to możliwe, poszerzenie swojej wiedzy w celu zwiększenia skuteczności leczenia i wspierania chorego. Kierując chorego do dietetyka lub psychologa, lekarz powinien znać ich kompetencje i sposoby działania, aby te konsultacje przyniosły choremu korzyści, a nie szkody. Dotyczy to nie tylko lekarzy rodzinnych, ale również specjalistów zajmujących się leczeniem powikłań nadwagi i otyłości, ponieważ taka terapia stanowi leczenie przyczynowe tych powikłań.

Lekarze powinni mieć świadomość, że jeżeli chorzy nie będą mogli liczyć na ich pomoc, to będą jej szukać

gdzie indziej, na przykład w miejscach obiecujących im szybkie rezultaty, cudowne diety, które ich wyleczą na zawsze, substancje, które nie mają potwierdzonej naukowo skuteczności, oraz stosujących nic niewnoszące kosztowne badania, które nie znalazły potwierdzenia w literaturze naukowej, na przykład kod metaboliczny. Otyłość jest chorobą, na której wiele osób próbuje zarobić, często w nieuczciwy sposób. Szybki ubytek masy ciała w wyniku bardzo restrykcyjnych diet i późniejszy powrót do wcześniejszego stylu życia powodują przyrost masy ciała i często na tym etapie wiąże się to także z rozwojem powikłań. Lekarz powinien mieć świadomość, że dietetycy, trenerzy personalni i inne osoby, które oferują cudowne wyleczenie chorym na nadwagę i otyłość, nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za skutki swoich działań. Niektóre stosowane metody bez prawidłowej oceny stanu zdrowia mogą doprowadzić nawet do zgonu chorego.

Od nastawienia lekarza zależy przełamanie istniejących barier systemowych. Aby tego dokonać, należy przede wszystkim przezwyciężyć osobiste bariery. Jak pokazują badania, do barier tkwiących po stronie lekarzy należą: brak specjalistycznej wiedzy i odbycia odpowiednich szkoleń oraz brak umiejętności w zakresie poradnictwa dotyczącego leczenia nadwagi i otyłości, mniejszy szacunek do pacjentów chorych na otyłość z powodu wiary w to, że choroba ta jest wyłącznie ich winą, a także brak wiary w skuteczność porad udzielanych pacjentom [11–14]. Jeżeli wziąć pod uwagę stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza w licznych chorobach przewlekłych, to również można dojść do wniosku, że ich leczenie nie ma sensu. Jeżeli porada jest nieskuteczna, należy znaleźć przyczyny i podjąć odpowiednie działania, na przykład skierować pacjenta do psychologa.

Drugim ważnym elementem w skutecznym leczeniu otyłości jest przełamanie barier tkwiących po stronie pacjenta. Jedną z najważniejszych barier jest brak świadomości pacjenta, że otyłość jest chorobą, a nie problemem lub czynnikiem ryzyka, i jak każdą chorobę należy ją leczyć. Jeżeli chory uważa, że ma problem, to próbuje go rozwiązać sam. Kolejnym czynnikiem, który psychologicznie źle wpływa na nastawienie chorych, jest używanie określenia „walka z otyłością”. Każda walka to stres, stres zaś nie wpływa korzystnie na pobór pokarmu, wręcz przeciwnie — aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza jest czynnikiem stymulującym układ nagrody, a co za tym idzie — potrzebę jedzenia, żeby zmniejszyć napięcie. Z punktu widzenia psychologicznego, niezależnie od osiągniętych rezultatów, walczący



zawsze stoi na przegranej pozycji. Jeżeli osiągnął sukces i zredukował masę ciała, to myśli o tym, ile wyrzeczeń go kosztowało, jeżeli natomiast nie osiągnął sukcesu, myśli: „jestem do niczego” i jeszcze bardziej zmniejsza się jego samoocena [15]. Wiele osób stwierdza: „całe życie walczę z otyłością i nic mi z tego nie wychodzi”. Dzieje się tak, dlatego że walczą, a nie leczą się. Kolejnym ważnym elementem w pokonaniu barier wytworzonych u pacjenta jest przełamanie mitów powszechnie przekazywanych w mediach, a czasem również przez personel medyczny, takich jak „jestem otyły/otyła, ponieważ choruję na cukrzycę albo na zespół policystycznych jajników”. Związek przyczynowo-skutkowy jest tu odwrotny, ale chory znalazł usprawiedliwienie, co może być przyczyną braku podjęcia leczenia otyłości.

Lekarz powinien również porozmawiać z pacjentem o jego oczekiwaniach i je zweryfikować. Trzeba sobie zdawać sprawę, że pacjenci często mają nierealne oczekiwania, takie jak:

- uzyskanie bardzo szybkich i znacznych efektów, nawet kosztem chwilowych dużych wyrzeczeń;
- krótkotrwałe zastosowanie diety i powrót do „normalności”;
- zastosowanie tabletki i osiągnięcie celu, a potem powrót do poprzedniego życia;
- założenie balonu do żołądka lub zoperowanie się, co rozwiąże problem ostatecznie.

Te wszystkie nierealne oczekiwania muszą zostać zweryfikowane przez lekarza.

## LECZENIE OTYŁOŚCI

Podstawę leczenia stanowią trwała zmiana nawyków żywieniowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej. U osób z podłożem psychologicznym nadmiernego spożywania pokarmów ważnym elementem jest psychoterapia. Stosowanie leków o różnych mechanizmach działania stanowi ważny czynnik ułatwiający zmiany nawyków żywieniowych, dzięki czemu uzyskuje się lepsze rezultaty, co z kolei zwiększa motywację do kontynuowania podjętych działań. Ostatnim szczeblem leczenia otyłości II i III stopnia jest leczenie operacyjne, ale ono również nie stanowi ostatecznego wyleczenia, ponieważ coraz częściej obserwuje się, że u pacjentów operowanych, którzy nie stosują się do zaleceń dietetycznych, dochodzi do ponownego przyrostu masy ciała. Ingerencja chirurgiczna dotyczy przewodu pokarmowego i tylko przejściowo jest skuteczna u chorych, u których przyczyną rozwoju otyłości są problemy psychologiczne [16].

Włączanie kolejnych metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania choroby. Największą skuteczność osiągnie się, inicjując możliwie wcześnie diagnozowanie przyczyn i wdrażając leczenie (tj. na etapie nadwagi).

W nadwadze bez powikłań zaleca się zmianę stylu życia, a jeżeli towarzyszą jej powikłania — również farmakoterapię. Przez ostatnie kilka lat jej możliwości były bardzo ograniczone, ponieważ dostępny był wyłącznie orlistat (po wycofaniu w 2010 r. sibutraminy). Po blisko 20 latach od ostatniej rejestracji leku wspomagającego leczenie otyłości w listopadzie 2016 roku na polskim rynku pojawił się nowy lek — Mysimba® (chlorowodorek bupropionu + chlorowodorek naltreksonu), który znacznie zwiększył możliwości farmakoterapii.

Zmianę stylu życia i farmakoterapię można zastosować u pacjentów z nadwagą oraz jedną lub więcej chorobami towarzyszącymi (np. cukrzycą typu 2, dyslipidemią, wyrównanym nadciśnieniem tętniczym) oraz u pacjentów z I, II i III stopniem otyłości. W II stopniu otyłości ze współistniejącymi powikłaniami oraz w III stopniu można również rozważyć leczenie operacyjne [16].

W kontakcie z pacjentami wiele może ułatwić zastąpienie słowa „dieta”, kojarzonego przez nich niewłaściwie z krótkotrwałymi restrykcjami, określeniem: „zmiana nawyków żywieniowych”. Dzienną energetyczność spożywanych pokarmów w dietach o umiarkowanym deficycie energetycznym powinno się wyliczać indywidualnie na podstawie wzorów pozwalających na określenie całkowitego dobowego wydatku energetycznego i od niego odjąć 500 kcal. Średnio u kobiet zaleca się spożycie 1200–1500 kcal/dobę, a u mężczyzn 1500–1800 kcal/dobę. W rekomendacjach dotyczących modyfikacji sposobu odżywiania główny nacisk należy położyć na zalecenia zmiany jakości spożywanych pokarmów, a nie na ograniczanie ich ilości. Pacjent powinien nauczyć się dokonywać wyborów pokarmów o niższej energetyczności, ale o zbliżonym smaku, co pozwoli mu na jedzenie większych ich ilości i nieodczuwanie głodu (tzw. zarządzanie kaloriami). Dzięki temu łatwiej będzie mu długoterminowo kontynuować wprowadzone zmiany. Żaden produkt nie jest bezwzględnie i na zawsze zakazany, ważne jest to, żeby pacjent potrafił wyznaczyć sobie odpowiednie ograniczenia, na przykład słodczy 2 razy w tygodniu, boczek czy golonka z okazji jakiegoś święta raz na kwartał, a słodzone cukrem napoje gazowane można zastąpić tymi, w których słodki smak uzyskano dzięki zastosowaniu niskokalorycznych substancji słodzących. Należy również zalecać regularne spożywanie minimum 3, a optymalnie

5 posiłków dziennie i niespożywanie największego posiłku wieczorem [17].

Rekomendacje dotyczące aktywności fizycznej powinny obejmować jej rodzaj, intensywność, czas trwania i częstotliwość. Zaleca się wybór takich ćwiczeń, których wykonywanie nie sprawia trudności i jest dla pacjenta przyjemne. Najlepsze efekty uzyskuje się, ćwicząc na godzinę przed posiłkiem, najlepiej przed śniadaniem. U chorych na nadwagę i otyłość powinno się rekomendować takie formy aktywności fizycznej, jak szybki marsz, jazda na rowerze, pływanie i ćwiczenia w wodzie, *nordic walking*. Natomiast przeciwwskazane są skoki, szybkie bieganie, zjazdy na nartach i wspinaczka górską [18]. Łączne stosowanie diety i zwiększonej aktywności fizycznej powoduje największe obniżenie masy ciała.

Bardzo ważnym elementem leczenia otyłości jest psychoterapia. Należy rozgraniczyć terapię behawioralną oraz psychoterapię. Terapia behawioralna skupia się na analizie i modyfikacji zachowań żywieniowych i związanych z aktywnością fizyczną, może być prowadzona przez odpowiednio wyszkolonego psychologa, lekarza, dietetyka lub rehabilitanta. Natomiast psychoterapia jest leczeniem długotrwałym, czasem może być kontynuowana nawet kilka lat. W psychoterapii określa się cel leczenia, zawiera kontrakt z pacjentem odnośnie do częstości wizyt, relacji, granic kontaktu oraz dokonuje analizy jego nieświadomych motywów działania, konfliktów, trudności w radzeniu sobie z emocjami mającymi źródło w dzieciństwie lub traumatycznych wydarzeniach życiowych. Psychoterapia może być prowadzona tylko przez lekarza lub psychologa posiadających odpowiednie kwalifikacje [19]. Psychoterapii bezwzględnie wymagają pacjenci z niską samooceną, zaburzeniami depresyjnymi, zespołem kompulsywnego jedzenia i zespołem nocnego jedzenia oraz nałogowym jedzeniem [16].

Leczenie chirurgiczne jest tylko jednym z etapów leczenia, a po operacji chory musi pozostawać pod stałą kontrolą lekarską do końca życia [16].

### FARMAKOLOGICZNE LECZENIE OTYŁOŚCI

Farmakoterapia stosowana we wspomaganie leczenia otyłości ma długą historię; w wielu przypadkach dochodziło do wycofania leków. Na polskim rynku od 1998 roku jest dostępny orlistat (inhibitor lipazu przewodu pokarmowego). Lek ten hamuje wchłanianie tłuszczu z przewodu pokarmowego, nie wywierając wpływu na pobór pokarmu [20].

W 2012 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała w Stanach Zjednoczonych leki zawierające fenterminę z topiramatem. Te preparaty nadal nie zostały zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do stosowania na terenie Unii Europejskiej. Natomiast w 2015 roku EMA zarejestrowała długodziałający analog glukagonopodobnego peptydu 1 — liraglutyd i złożony produkt leczniczy zawierający chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu (nazwa handlowa Mysimba®) we wspomagającym leczeniu otyłości i nadwagi (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) oraz jedną lub więcej chorobami towarzyszącymi (np. cukrzycą typu 2, dyslipidemią, wyrównanym nadciśnieniem tętniczym) [21]. W chwili publikacji niniejszego Stanowiska Ekspertów Saxenda® nie jest dostępna na polskim rynku, natomiast od listopada 2016 roku dostępny jest produkt leczniczy Mysimba®.

### SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO MYSIMBA® WE WSPOMAGANIU LECZENIA OTYŁOŚCI

Mysimba® jest preparatem złożonym zawierającym dwie substancje czynne — chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu. Na świecie, w tym w Polsce, substancje te od wielu lat są stosowane w monoterapii w innych wskazaniach.

#### Bupropion

Bupropion został wynaleziony przez Normana Mehty w 1969 roku i opatentowany w 1974 roku w Stanach Zjednoczonych, w 1985 roku zaś został po raz pierwszy zarejestrowany jako lek przeciwdepresyjny. W 1996 roku wprowadzono formę o opóźnionym uwalnianiu (SR, *slow release*) do stosowania 2 razy/dobę. W 1997 roku w Stanach Zjednoczonych uzyskał rejestrację w leczeniu uzależnienia od nikotyny. Od 2003 roku jest dostępna forma o przedłużonym uwalnianiu (XL, *extended liberation*) podawana raz na dobę w dawce 150 lub 300 mg. W Polsce bupropion jest dostępny od 2000 roku w leczeniu uzależnienia od nikotyny oraz od 2007 roku w leczeniu dużych epizodów depresji (postać XL). W 2014 roku w Stanach Zjednoczonych, a w 2015 w Unii Europejskiej został zarejestrowany produkt leczniczy Mysimba® jako lek złożony, zawierający chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu, który można stosować w celu obniżenia masy ciała (jako uzupełnienie diety i zwiększonej aktywności fizycznej) u dorosłych

pacjentów z otyłością ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) lub nadwagą ( $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) oraz jedną lub większą liczbą chorób towarzyszących (np. cukrzycą typu 2, dyslipidemią, wyrównanym nadciśnieniem tętniczym) [21–24].

Bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego dopaminy i noradrenaliny (NDRI, *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*). Jest także niekompetycyjnym antagonistą receptorów nikotynowych. Substancja ta należy do podstawionych amfetamin nazywanych  $\beta$ -ketoamfetaminami. Zablokowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny w korze przedczołowej, czyli w tej części mózgu, która odpowiada za nasze człowieczeństwo, skutkuje nasileniem przekaźnictwa dopaminergicznego, ponieważ za dezaktywację dopaminy w tej części mózgu odpowiada pompa wychwyty zwrotnego noradrenaliny. Może to wpływać na układ GABA i hamować niższe piętra układu nerwowego, na przykład limbicznego. Aktywne są również co najmniej 4 metabolity bupropionu — prawoskrętny i lewoskrętny hydroksybupropion, treohydrobupropion i erytrobupropion. Działają one na nieco inne receptory, co określono w stosunku do receptorów nikotynowych, ale nie ustalono jednoznacznie, jak wpływają na wychwyty zwrotne dopaminy i noradrenaliny [22–24].

Bupropion w odróżnieniu od innych leków przeciwdepresyjnych nie wpływa negatywnie na masę ciała i funkcje seksualne oraz nie powoduje senności. W leczeniu depresji jest stosowany w monoterapii i w politerapii [22–24].

Stwierdzono, że drgawki powodowane przez bupropion są dawkozależne. Uważa się, że dawki do 300 mg nie zwiększają ryzyka wystąpienia drgawek padaczkowych w stosunku do placebo. W badaniach przeprowadzonych w dużych populacjach wykazano, że postać SR bupropionu powoduje występowanie drgawek u 0,1% populacji przy dawce mniejszej niż 300 mg/dobę, u 0,4%, jeżeli były stosowane dawki 300–400 mg/dobę (tj. u 4 pacjentów na 1000), oraz u 5% pacjentów w przypadku dawki 400–600 mg/dobę (tj. u 50 pacjentów na 1000). Warto zauważyć, że częstość występowania nieprovokowanych drgawek w populacji ogólnej wynosi 0,07–0,09%. Natomiast w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, które również mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek, wynosi ono 0–0,6%. Można zatem uznać, że w przypadku wzrostu ryzyka wystąpienia drgawek profil bezpieczeństwa tego leku jest zadowalający przy zachowaniu środków bezpieczeństwa wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego [25–29].

Bupropion może również zwiększać ciśnienie tętnicze i przyspieszać akcję serca, ale częstość tych działań niepożądanych nie przekracza 1% i dotyczy głównie pacjentów, którzy mieli źle kontrolowane ciśnienie tętnicze przed rozpoczęciem leczenia [30, 31].

Bardzo często występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem bupropionu obejmują: bezsenność, ból głowy, uczucie suchości w ustach oraz nudności i wymioty. Często występowały między innymi pokrzywka, utrata apetytu, pobudzenie, lęk w pierwszych tygodniach stosowania, drżenia, zawroty głowy, wzrost ciśnienia tętniczego, bóle brzucha, zaparcia, wzrost potliwości, ból w klatce piersiowej i gorączka, niezbyt często zaś zaburzenia koncentracji, zmniejszenie masy ciała i tachykardia [32].

Przeciwwskazania do stosowania bupropionu obejmują: napady drgawkowe występujące obecnie lub w wywiadzie, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN), odstawienie alkoholu lub benzodiazepin, ciężką marskość wątroby, anoreksję i bulimię (obecnie lub w wywiadzie) oraz stosowanie inhibitorów monoamino-oksydazy (MAOI, *monoamine oxidase inhibitor*) w trakcie terapii oraz do 14 dni przed zastosowaniem leku [32].

Ponieważ bupropion jest inhibitorem CYP 2D6, podczas terapii mogą wystąpić interakcje między innymi z tamoksyfenem, risperidonem, tiorydazyną, metoprololem, propafenonem. W związku z tym, że bupropion jest metabolizowany przez CYP 2B6, w trakcie leczenia mogą wystąpić interakcje, na przykład z cyklofosfamidem, klopidogrelem, tiklopidyną [32].

### Naltrekson

Naltrekson to antagonistą receptora opioidowego  $\mu$ , w mniejszym stopniu receptorów  $\kappa$ , a w najmniejszym — receptorów  $\gamma$ . Został zsyntezowany w 1965 roku przez firmę DuPont. Stosuje się go jako substancję odwykową w przypadku uzależnienia od opioidów. Dostępny jest w formie tabletek, implantów podskórnych i zastrzyków domięśniowych. W dawce 50 mg używa się go w leczeniu uzależnień nieopiodowych, przede wszystkim od alkoholu, w celu wspomaganie abstynencji przez zmniejszenie potrzeby jego spożycia [33–35].

W małych dawkach 3–5 mg jest stosowany poza wskazaniami, głównie w Stanach Zjednoczonych, w leczeniu stwardnienia rozsianego, niektórych typów nowotworów, reumatoidalnego zapalenia stawów i chorób autoimmunologicznych, mimo braku dowodów potwierdzonych badaniami. Uważa się, że w małych dawkach naltrekson

stymuluje układ immunologiczny, zmniejsza nasilenie stanu zapalnego i miana przeciwciał oraz zwalcza niektóre choroby. Wydaje się, że działanie to zachodzi przez receptory opioidowe  $\mu$  zlokalizowane na komórkach układu immunologicznego. Blokowanie receptorów opioidowych powoduje prawdopodobnie wytwarzanie endogennych opioidów w znacznie większej ilości [36].

Bardzo często występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem naltreksonu obejmują: bezsenność, ból głowy, niepokój, nerwowość, bóle brzucha, nudności, wymioty, bóle stawów i mięśni oraz osłabienie. Często występowały między innymi drażliwość, przynębnienie, zawroty głowy, wzrost potliwości, łzawienie, biegunki, zaparcia, zatrzymanie moczu, utrata apetytu i osłabienie libido. Natomiast rzadkimi działaniami niepożądanymi są: niepokój, depresja, myśli samobójcze, wzrost ciśnienia tętniczego, szumy uszne i wzrost stężenia aminotransferaz [37].

Przeciwwskazania do stosowania naltreksonu obejmują między innymi: ciężkie lub ostre zaburzenie czynności wątroby, ciężkie zaburzenie czynności nerek, przyjmowanie opioidów (osoby uzależnione, osoby przyjmujące analgetyki opioidowe, dodatni wynik w moczu na opioidy), ostry zespół odstawienia opioidów (niepokój, bezsenność, zlewne poty, gęsia skórka, rozszerzenie źrenic). Jeżeli istnieją wątpliwości co do uzależnienia, należy wykonać dożylny lub podskórny test prowokacji naloksonem [37, 38].

### Połączenie bupropionu i naltreksonu

Nowatorskie połączenie chlorowodorku bupropionu i chlorowodorku naltreksonu ma uzasadnienie z powodu ich synergii hiperaddycyjnej, czyli sytuacji, gdy jednoczesne zastosowanie dwóch lub więcej leków wykazuje silniejszy efekt niż wynikający z sumy działań poszczególnych substancji czynnych (tzw. potencjalizacja/potęgowanie efektu). Obie te substancje działają na te same regiony anatomiczne OUN — jądro łukowate podwzgórza i mezolimbiczny dopaminergiczny układ nagrody [39–42].

W jądrze łukowatym podwzgórza znajdują się ośrodki sytości i głodu regulujące biologiczny aspekt poboru pokarmu. Neuroprzekaznikami w układzie sytości są proopiomelanokortyna (POMC) i CART (*cocaine amphetamine-related transcript*), a w układzie głodu — neuropeptyd Y (NPY) i białko Agouti [43].

Bupropion w jądrze łukowatym podwzgórza stymuluje aktywność neuronów wydzielających POMC oraz

jako  $\beta$ -ketoamfetamina wpływa na uwalnianie CART, które z kolei pobudza uwalnianie  $\alpha$ -melanotropiny ( $\alpha$ -MSH), ta zaś, wiążąc się z receptorami melanokortyny typu 4 (MC4-R), stymuluje odczucie sytości. Dodatkowo POMC stymuluje uwalnianie  $\beta$ -endorfiny, która w pętli sprzężenia zwrotnego przez receptory opioidowe blokuje aktywność neuronów POMC. Naltrekson znosi to blokowanie, przedłużając stymulujące sytość działanie bupropionu. Poza tym stymulacja układu POMC zwiększa wydatek energetyczny w postaci termogenezy [43].

Połączenie tych substancji wywiera również wpływ na apetyt, czyli hedonistyczny aspekt poboru pokarmu, gdzie poszukiwany jest konkretny pokarm nie po to, by zaspokoić głód, ale w celu odczucia przyjemności z jego zjedzenia. Za ten aspekt poboru pokarmu odpowiada układ nagrody, gdzie działają dopamina, noradrenalina i endogenne opioidy. Hamowanie wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny przez bupropion oraz blokowanie receptorów opioidowych przez naltrekson stymulują układ nagrody i zmniejszają chęć jedzenia w celu odczucia przyjemności [43, 44].

Mysimba® pozwoli na „przesterowanie” neuroprzekazników, co daje szansę na zmianę nawyków żywieniowych i ułatwi dokonywanie bardziej racjonalnych wyborów. Połączenie farmakoterapii z psychoterapią mogłoby długoterminowo wzmocnić ten efekt.

### SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PRODUKTU LECZNICZEGO MYSIMBA® W BADANIACH KLINICZNYCH

W badaniach klinicznych udowodniono efekt synergii hiperaddycyjnej (potencjalizacji) połączenia chlorowodorku bupropionu i chlorowodorku naltreksonu na redukcję masy ciała i obserwowano, że jest to efekt dawkozależny. Przeprowadzono cztery wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne III fazy (NB-301 [COR I], NB-302 [COR-BOMD], NB-303 [COR II] i NB-304 [COR-Diabetes]), w których łącznie wzięło udział 4536 pacjentów. W badaniach tych w czasie 56-tygodniowej obserwacji (NB-301, NB-302, NB-304) lub 28-tygodniowej obserwacji (NB-303) stwierdzono średni ubytek masy ciała w populacji pacjentów w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat analysis*) (analiza przeprowadzona w populacji pacjentów z wykorzystaniem danych z ostatniej dokonanej obserwacji [LOCF, *last observation carried forward*]) równy 3,7–8,1% w grupie stosującej lek, podczas gdy w grupie placebo wynosił on 1,3–4,9%, natomiast w populacji pacjentów, którzy



ukończyli badania, stwierdzono średni ubytek masy ciała 5,9–11,5% w grupie stosującej lek, podczas gdy w grupie placebo wynosił on 1,8–7,3%. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 5-procentową redukcję masy ciała w grupie stosującej lek, wynosił w populacji poddanej randomizacji (analiza przeprowadzona w populacji pacjentów z wykorzystaniem danych z pierwszej dokonanej obserwacji [BOCF, *baseline observation carried forward*]) 28–46%, natomiast w grupie placebo — 12–34%. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 5-procentową redukcję masy ciała w grupie stosującej lek, był równy 53–80% w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie, a w grupie placebo — 22–60%. Ponadto w grupie stosującej lek obserwowano istotne zmniejszenie obwodu talii, poprawę insulinowrażliwości, obniżenie stężenia triglicerydów i zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Ciśnienie tętnicze było stabilne, chociaż stwierdzono nieznaczne przyspieszenie akcji serca. Większość chorych dobrze tolerowała leczenie, a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych połączeniem chlorowodoru bupropionu w dawce 360 mg i chlorowodoru naltreksonu w dawce 32 mg były nudności (31,8% *v.* 6,7% w grupie przyjmującej placebo; u większości dolegliwości te ustępują w czasie stosowania leku), zaparcia (18,1% *v.* 7,2% w grupie przyjmującej placebo), bóle głowy (17,6% *v.* 10,4% w grupie przyjmującej placebo), wymioty (9,9% *v.* 2,9% w grupie przyjmującej placebo), zawroty głowy (9,9% *v.* 3,4% w grupie przyjmującej placebo), bezsenność (9,2% *v.* 5,9% w grupie przyjmującej placebo), suchość w ustach (8,1% *v.* 2,3% w grupie przyjmującej placebo) i biegunka (7,1% *v.* 5,2% w grupie przyjmującej placebo). Działania te miały generalnie charakter samoograniczający i większość z nich ustąpiła w ciągu 4 tygodni terapii [45–48].

Przeprowadzona metaanaliza 28 randomizowanych badań klinicznych (RCT, *randomised clinical trials*) objęła 27 badań porównujących substancję czynną i placebo (16 badań z zastosowaniem orlistatu, 3 lorkaseryny, 4 naltreksonu-bupropionu, 2 fenterminy-topiramatu i 2 liraglutynu) oraz jedno badanie porównujące liraglutynę z orlistatem. Czas obserwacji we wszystkich badaniach wynosił  $52 \pm 4$  tygodnie. Łącznie w badaniach uczestniczyło ponad 29 000 pacjentów, w średnim wieku 46 lat, z przewagą kobiet (74%), a średnia wartość BMI wynosiła 36,1 kg/m<sup>2</sup>. W 8 z analizowanych badań uczestniczyli chorzy na otyłość z rozpoznaną cukrzycą typu 2. W 27 badaniach pacjenci otrzymali standardowe zalecenia dotyczące stosowania diety o umiarkowanym defi-

cycie energetycznym, a w jednym badaniu zastosowano intensywną interwencję modyfikacji zachowań [49].

Różnica średniej redukcji masy ciała w porównaniu z placebo była najmniejsza w badaniach z zastosowaniem orlistatu i wynosiła 2,6 kg. Średnia redukcja masy ciała w porównaniu z placebo pozostałych analizowanych leków wynosiła, odpowiednio: dla lorkaseryny 3,2 kg, naltreksonu z bupropionem 5 kg, liraglutynu 5,2 kg, a fenterminy z topiramidem 8,8 kg [49].

Mediana odsetka pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 5-procentową redukcję masy ciała w stosunku do wyjściowej, wynosiła 23% u pacjentów stosujących placebo, 44% u leczonych orlistatem, 49% lorkaseryną, 55% naltrekson z bupropionem, 63% liraglutynem i 75% fenterminą z topiramatem. Natomiast co najmniej 10-procentową redukcję masy ciała uzyskano u 9% pacjentów stosujących placebo, 20% pacjentów leczonych orlistatem, 25% lorkaseryną, 30% naltreksonem-bupropionem, 34% liraglutynem i 54% fenterminą z topiramatem. Stosowanie wszystkich analizowanych leków wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, które częściej powodowały dyskontynuację leczenia niż w grupach, w których zastosowano placebo. Najbardziej, w porównaniu z placebo, takie działania niepożądane występowały wśród leczonych lorkaseryną, następnie w dalszej kolejności można wymienić: orlistat, fenterminę z topiramatem, naltrekson z bupropionem i liraglutynę [49]. Z kolei analiza wskaźnika liczby osób, która musi być leczona, żeby uzyskać efekt terapeutyczny u jednego pacjenta (NNT, *number needed to treat*), pokazała, że połączenie bupropionu z naltreksonem jest wprawdzie nieznacznie mniej skuteczne niż liraglutynę i orlistat, ale jest to jednak lek (spośród preparatów zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych do wspomagania leczenia otyłości) o stwierdzonym najwyższym wskaźniku pacjentów, których należy leczyć, aby u jednego z nich wystąpiło działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku (NNH, *number needed-to-harm*) [50].

### Bezpieczeństwo psychiatryczne

Część depresji atypowych, czyli takich, które mogą być związane ze zwiększeniem przyjmowania pokarmu, może być wskaźnikiem choroby afektywnej dwubiegunowej. Mysimba® rzadko powoduje indukcję manii u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. W psychiatrii bupropion jest uważany za lek bezpieczny w tym aspekcie, ponieważ potencjał indukowania manii przez inne leki przeciwdepresyjne jest w tym zakresie

znacznie większy. Rzadko występują myśli i zachowania samobójcze, a ich pojawienie się wynika z paradoksu, że podanie leków przeciwdepresyjnych pacjentom z depresją może wzmacniać napęd, zanim poprawi się nastrój. Należy jednak podkreślić, że ten problem dotyczy wyłącznie chorych z rozpoznaną depresją. Natomiast często mogą występować lęk, bezsenność i drażliwość [51–54].

W charakterystyce produktu leczniczego Mysimba® dodano obie grupy działań niepożądanych powodowanych przez chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu — ten prosty synergizm zaś spowodował pewien paradoks. Zestawienie tych objawów sugeruje, że ten lek może powodować depresję, a tak nie jest, ponieważ nawet jeżeli naltrekson może powodować depresję, to bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym. Poza tym w badaniach klinicznych częstość występowania depresji była wyższa w grupie placebo niż u osób stosujących lek. Chociaż chlorowodorek naltreksonu i chlorowodorek bupropionu stosowane w monoterapii mogą powodować depresję, to nie wykazano tego działania niepożądanego dla połączenia tych dwóch substancji czynnych (produkt leczniczy Mysimba®).

Należy podkreślić, że w badaniach klinicznych, w których stosowano połączenie chlorowodoru bupropionu z chlorowodorkiem naltreksonu w leczeniu otyłości u osób dorosłych, nie odnotowano ani jednej próby samobójczej i ani jednego samobójstwa. Nie stwierdzono również częstszego występowania myśli samobójczych niż w grupie stosującej placebo [45–48].

### Ryzyko sercowo-naczyniowe

Obecnie FDA przed nowymi preparatami stosowanymi w leczeniu niektórych chorób przewlekłych, między innymi otyłości i cukrzycy typu 2, stawia wymagania, aby udowodnić, że są one bezpieczne dla pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z tym zaprojektowano i przeprowadzono badanie kliniczne, które miało na celu ocenę wpływu leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu na częstość występowania tak zwanych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac events*; złożony punkt końcowy obejmował: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niezakończony zgonem lub zawał serca niezakończony zgonem) u pacjentów otyłych lub z nadwagą (BMI 27–50 kg/m<sup>2</sup>) i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tym badaniu miało uczestniczyć 10 000 pacjentów,

a okres obserwacji miał wynosić 5 lat. Od 13 czerwca 2012 roku do 21 stycznia 2013 roku w 266 amerykańskich ośrodkach do badania włączono 8910 pacjentów z rozpoznaniem nadwagi lub otyłości ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uczestnicy badania byli randomizowani do grupy otrzymującej placebo (n = 4454) lub chlorowodorek bupropionu w dawce 360 mg/dobę z chlorowodorkiem naltreksonu w dawce 32 mg/dobę (n = 4456). W podstawowej analizie planowano ocenę współczynnika ryzyka po wystąpieniu 378 punktów końcowych MACE, natomiast pierwsza analiza częściowa niezbędna do rejestracji leku miała objąć 87 punktów końcowych (25% z zaplanowanych). W tej analizie punkty końcowe wystąpiły u 59 pacjentów stosujących placebo (1,3%) i 35 stosujących lek (0,8%) (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,59; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,39–0,90). Natomiast w drugiej analizie częściowej (dotyczyła 50% założonych punktów końcowych) MACE wystąpiły u 102 pacjentów stosujących placebo (2,3%) i 90 stosujących lek (2,0%) (HR 0,88; skorygowany 99,7% CI 0,57–1,34). Na podstawie przedstawionych wyników w podsumowaniu stwierdzono, że przy górnym limicie 95% CI HR dla zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie stosowania połączenia chlorowodorkiem bupropionu z chlorowodorkiem naltreksonu nie przekracza 2,0 w porównaniu z placebo. Kierując się korzystnymi wynikami badania uzyskanymi z analiz częściowych, komitet naukowy w porozumieniu ze sponsorem podjął decyzję o zakończeniu badania. Z powodu przedwczesnego zakończenia badania nie była możliwa pełna ocena długoterminowego wpływu leczenia na częstość występowania MACE u pacjentów z nadwagą lub otyłością i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dlatego też zgodnie z zaleceniami FDA rozpoczęto nowe badanie, które zakończy się w 2022 roku [55]. Jednak na podstawie cytowanego badania można uznać, że złożony produkt leczniczy zawierający chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu **nie zwiększa** częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów niezakończonych zgonem lub zawałów serca niezakończonych zgonem (MACE) u pacjentów z nadwagą lub otyłością i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Brakuje badań klinicznych, w których oceniono by bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Mysimba® u pacjentów po niedawno przeżytym zawale serca, z niestabilną chorobą serca lub zastoinową nie-

wydolnością serca. Dlatego w każdym takim przypadku decyzja o zastosowaniu leku powinna być podjęta indywidualnie po rozważeniu korzyści i ewentualnego ryzyka, a leczenie powinno być prowadzone z zachowaniem najwyższej ostrożności.

## PRODUKT LECZNICZY MYSIMBA®

### U kogo stosować?

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mysimba® jest wskazana do stosowania jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i przy zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u pacjentów dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat) z wyjściową wartością BMI wynoszącą:

- co najmniej  $30 \text{ kg/m}^2$  (otyłość);
- od  $27 \text{ kg/m}^2$  do poniżej  $30 \text{ kg/m}^2$  (nadwaga), jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej chorób towarzyszących otyłości (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia, wyrównane nadciśnienie tętnicze).

Jeżeli po 16 tygodniach stosowania masa ciała nie ulegnie obniżeniu o co najmniej 5% początkowej masy ciała, produkt leczniczy Mysimba® należy odstawić. Podejmując decyzję o zastosowaniu leku, należy pamiętać o przeciwwskazaniach do jego stosowania i uwzględnić interakcje lekowe.

W opinii ekspertów szczególne korzyści z terapii produktem leczniczym Mysimba® mogą odnieść:

- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością powikłanymi cukrzycą typu 2;
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością i zaburzeniami lipidowymi;
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością i nadciśnieniem tętniczym (jeżeli jest dobrze kontrolowane);
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością ze współistniejącą depresją;
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością z tendencją do radzenia sobie ze stresem za pomocą jedzenia (tzw. zjadanie stresu);
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością mający problemy z odbiorem bodźców płynących z organizmu i interpretujący inne bodźce jako głód;
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością z tendencją do dojadania między posiłkami, zwłaszcza słodkich pokarmów;
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością spowodowanymi zespołem kompulsywnego jedzenia (BED, *binge eating disorder*);

- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością spowodowanymi nałogowym jedzeniem;
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością powikłanymi zaburzeniami płodności (m.in. zespołem policystycznych jajników) oraz związanym z nimi obniżeniem nastroju;
- pacjenci z niedoczynnością tarczycy i zespołem Cushinga, u których mimo uzyskania wyrównania hormonalnego utrzymuje się otyłość;
- pacjenci z rozpoznaną nadwagą lub otyłością podejmujący decyzję o rzuceniu palenia tytoniu;
- chorzy na otyłość II lub III stopnia przygotowujący do operacyjnego leczenia otyłości [56–63].

### Dawkowanie

Jedna tabletkę o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Mysimba® zawiera 78 mg bupropionu i 7,2 mg naltreksonu (co odpowiada 90 mg chlorowodoru bupropionu i 8 mg chlorowodoru naltreksonu). Leczenie rozpoczyna się od stosowania w 1. tygodniu 1 tabletki rano, w 2. tygodniu stosuje się 1 tabletkę rano i 1 tabletkę wieczorem, w 3. tygodniu 2 tabletki rano i 1 tabletkę wieczorem, a w 4. tygodniu 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem (dawka docelowa wynosi 312 mg bupropionu i 28,8 mg naltreksonu na dobę, co odpowiada 360 mg chlorowodoru bupropionu i 32 mg chlorowodoru naltreksonu) [64]. Zaleca się przyjmowanie tabletek w czasie posiłku. Tabletek nie należy rozcinać, żuć ani rozgryzać [64].

U chorych z łagodnym upośledzeniem czynności nerek dawkowanie preparatu Mysimba® nie wymaga modyfikacji, w przypadku stwierdzenia umiarkowanej niewydolności nerek stosowanie produktu leczniczego Mysimba® nie jest zalecane. Jeżeli u pacjenta występuje ciężka niewydolność nerek lub schyłkowa niewydolność nerek, stosowanie produktu leczniczego Mysimba® jest przeciwwskazane. W przypadku chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Mysimba® nie jest zalecane, a w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności wątroby — jest przeciwwskazane [64].

Decyzje o zastosowaniu produktu leczniczego Mysimba® u chorych w wieku 65–75 lat należy podejmować indywidualnie, po rozważeniu korzyści i ryzyka, a podczas leczenia należy szczególnie uważnie monitorować tę grupę pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u osób powyżej 75. roku życia i poniżej 18. roku życia [64].

## Interakcje

W celu zapewnienia jak największego bezpieczeństwa należy również pamiętać o możliwości występowania interakcji z innymi lekami. Nie należy łączyć produktu leczniczego Mysimba® z MAOI i opioidowymi lekami przeciwbólowymi (np. tramadol, kodeina). Interakcje obejmują również substancje czynne metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 (izoenzym CYP2B6) i leki metabolizowane przez izoenzym CYP2D6 (np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne,  $\beta$ -adrenolityki i leki przeciwaritmiczne). W czasie terapii należy ograniczyć spożycie alkoholu do minimum lub całkowicie z niego zrezygnować [64].

## Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Mysimba® obejmują: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, padaczkę występującą obecnie lub napady padaczkowe w wywiadzie, guz nowotworowy OUN, okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osoby uzależnionej, chorobę afektywną dwubiegunową w wywiadzie, przyjmowanie bupropionu lub naltreksonu w innym wskazaniu niż redukcja masy ciała, żarłoczność psychiczną lub jadłowstręt psychiczny obecnie lub w przeszłości, uzależnienie od długotrwałego przyjmowania opioidów lub agonistów opiatów, na przykład metadonu, oraz okres bezpośrednio po ich odstawieniu u osoby uzależnionej, przyjmowanie MAOI, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, schyłkowa niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego nie powinno się również stosować w ciąży i w okresie laktacji (są to również przeciwwskazania do leczenia nadwagi i otyłości) [64].

## Czas terapii produktem leczniczym Mysimba®

Nie ma określonych ram czasowych stosowania Mysimba®. Wydaje się, że powinno się go podawać tak długo, jak lek działa i jest dobrze tolerowany, a pacjent ma wskazania do jego stosowania. Dostępne wyniki z randomizowanych badań klinicznych dotyczą 121-tygodniowego okresu stosowania (mediana czasu obserwacji w badaniu LIGHT) [55]. Czas farmakoterapii powinien być czasem na wprowadzenie zmian. Pacjent musi mieć świadomość, że lek mu pomoże w zmianach stylu życia, ale nie wyleczy go z choroby. Jeżeli lek będzie stosowany

zbyt krótko, zawsze można się spodziewać ponownego przyrostu masy ciała.

Zdaniem grupy ekspertów minimalny czas stosowania leku powinien wynosić 6 miesięcy. Lek można stosować tak długo, jak jest to potrzebne, oraz dopóki przynosi korzyści pacjentowi, a także gdy jest dobrze tolerowany, a pacjent spełnia warunki określone we wskazaniach do stosowania. Brak zmiany nawyków żywieniowych w czasie stosowania leku i powrót do poprzedniego stylu życia nie świadczą o nieskuteczności leku, wręcz przeciwnie — jeżeli w czasie terapii doszło do ubytku masy ciała, świadczy to o jego skuteczności.

Pierwszy efekt leczenia może być widoczny już po 4 tygodniach. Jeżeli nie obserwuje się zmniejszenia masy ciała po 4 tygodniach leczenia, jest prawdopodobne, że lekarz ma do czynienia z tak zwanym trudnym pacjentem i należy się głębiej zaangażować w proces leczenia. Jeżeli masa ciała pacjenta nie zmniejszyła się o co najmniej 5% w odniesieniu do wyjściowej masy ciała po 16 tygodniach terapii — produkt leczniczy Mysimba® należy odstawić.

Redukcja masy ciała nie jest celem samym w sobie, cel stanowi ogólna poprawa stanu zdrowia, dlatego trzeba uświadamić pacjentowi szkody wynikające z ponownego przyrostu masy ciała. Równie ważne jak motywacja samego pacjenta jest motywowanie przez lekarza. Lekarz musi pacjentowi uświadomić, jaka jest nagroda za stosowanie się do zaleceń, czyli jakie są korzyści dla jego zdrowia i jak to wpływa na długość i jakość życia.

W opinii Zespołu Ekspertów złożony produkt leczniczy Mysimba® jest nową, bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną we wspomaganiu leczenia otyłości, po uwzględnieniu przeciwwskazań. Ponadto należy podkreślić, że wielokierunkowy mechanizm działania leku — zarówno zwiększanie uczucia sytości, jak i hamowanie odczuwania apetytu oraz zwiększenie wydatkowania energii w postaci nasilania termogenezy — stanowi nadzieję na przerwanie błędnego koła choroby w tej grupie chorych, u których przyczyną rozwoju otyłości są zaburzenia odżywiania.

## KONFLIKT INTERESÓW

Zespół Ekspertów dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań Zespołu Ekspertów, które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania, nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności



sposób produktu handlowego, którego opis znalazł się w artykule. Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Zhang M., Hu T., Zhang S., Zhou L. Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci. Rep.* 2015; 5: 18495.
- Herpertz S. [Obesity is more than an eating disorder — the multidimensional perspective of a pandemic]. *Z. Psychosom. Med. Psychother.* 2008; 54: 4–31.
- Hauner H. [Obesity—a somatic or psychological condition or both?]. *Herz* 2006; 31: 207–212.
- Di Francesco M., Motterlini M., Colombo M. In search of the neurobiological basis of decision making: explanation, reduction and emergence. *Funct. Neurol.* 2007; 22: 197–204.
- Porges S.W. The Polyvagal Theory: phylogenetic contributions to social behavior. *Physiol. Behav.* 2003; 79: 503–513.
- Nicholls W., Devonport T.J., Blake M. The association between emotions and eating behaviour in an obese population with binge eating disorder. *Obes. Rev.* 2016; 17: 30–42.
- Frey L., Riva M., Grosshans M., Mutschler J. [“Food addiction” as a possible risk factor for obesity]. *Praxis (Bern 1994)* 2016; 105: 397–404.
- Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO, Geneva 1998.
- Feinle-Bisset C. Upper gastrointestinal sensitivity to meal-related signals in adult humans — relevance to appetite regulation and gut symptoms in health, obesity and functional dyspepsia. *Physiol. Behav.* 2016; 162: 69–82.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome — a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23: 469–480.
- Kushner R.F. Barriers to providing nutrition counseling by physicians: a survey of primary care practitioners. *Prev. Med.* 1995; 24: 546–552.
- Vetter M.L., Herring S.J., Sood M. i wsp. What do resident physicians know about nutrition? An evaluation of attitudes, self-perceived proficiency and knowledge. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008; 27: 287–298.
- Huizinga M.M., Cooper L.A., Bleich S.N. i wsp. Physician respect for patients with obesity. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24: 1236–1239.
- Ruelaz A.R., Diefenbach P., Simon B. i wsp. Perceived barriers to weight management in primary care — perspectives of patients and providers. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22: 518–522.
- European Association for the Study of Obesity (EASO). Obesity: an underestimated threat: public perceptions of obesity in Europe. May 2015.
- Yumuk V., Tsigos C., Fried M. i wsp. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes. Facts.* 2015; 8: 402–424.
- Olszanecka-Glinianowicz M. Otyłość jako narastający problem medyczny i społeczny — co może zrobić lekarz rodzinny? *Terapia* 2014; 22: 11–14.
- Plewa M., Markiewicz A. Aktywność fizyczna w profilaktyce i leczeniu otyłości. *Endokryn. Otyl. Zab. Przem. Mat.* 2006; 2: 30–37.
- Welbourn R., Dixon J., Barth J.H. i wsp. NICE-Accredited Commissioning Guidance for Weight Assessment and Management Clinics: a Model for a Specialist Multidisciplinary Team Approach for People with Severe Obesity. *Obes. Surg.* 2016; 26: 649–659.
- McNeely W., Benfield P. *Orlistat.* *Drugs* 1998; 56: 241–250.
- Jones B.J., Bloom S.R. The new era of drug therapy for obesity: the evidence and the expectations. *Drugs* 2015; 75: 935–945.
- Dhillon S., Yang L.P., Curran M.P. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008; 68: 653–689.
- Dwoskin L.P., Rauhut A.S., King-Pospisil K.A., Bardo M.T. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev.* 2006; 12: 178–207.
- Foley K.F., DeSanty K.P., Kast R.E. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert. Rev. Neurother.* 2006; 6: 1249–1265.
- Settle E.C. Jr. Bupropion sustained release: side effect profile. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 4): 32–36.
- Ruffmann C., Bogliun G., Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert. Rev. Neurother.* 2006; 6: 575–589.
- Montgomery S.A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1435–1440.
- Johnston J.A., Lineberry C.G., Ascher J.A., i wsp. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J. Clin. Psychiatry* 1991; 52: 450–456.
- Tripp A.C. Bupropion, a brief history of seizure risk. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2010; 32: 216–217.
- Wenger T.L., Stern W.C. The cardiovascular profile of bupropion. *J. Clin. Psychiatry* 1983; 44 (5 Pt 2): 176–182.
- Thase M.E., Haight B.R., Johnson M.C. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28: 302–307.
- Dostępne na: [https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=2655](https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=2655). Data dostępu: 12.12.2016 r.
- Froehlich J., O'Malley S., Hyytiä P. i wsp. Preclinical and clinical studies on naltrexone: what have they taught each other? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003; 27: 533–539.
- Bodnar R.J. Endogenous opioids and feeding behavior: a 30-year historical perspective. *Peptides* 2004; 25: 697–725.
- Levine A.S., Billington C.J. Opioids as agents of reward-related feeding: a consideration of the evidence. *Physiol. Behav.* 2004; 82: 57–61.
- McLaughlin P.J., Zagon I.S. Duration of opioid receptor blockade determines biotherapeutic response. *Biochem. Pharmacol.* 2015; 97: 236–246.
- Dostępne na: <http://www.baza-lekow.com.pl/naltex/>. Data dostępu: 12.12.2016 r.
- Hassanian-Moghaddam H., Afzali S., Pooya A. Withdrawal syndrome caused by naltrexone in opioid abusers. *Hum. Exp. Toxicol.* 2014; 33: 561–567.
- Greenway F.L., Whitehouse M.J., Guttaduria M. i wsp. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 30–39.
- Atkinson R.L., Berke L.K., Drake C.R. i wsp. Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985; 38: 419–422.
- Anderson J.W., Greenway F.L., Fujioka K. i wsp. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes. Res.* 2002; 10: 633–641.
- Greenway F.L., Dunayevich E., Tollefson G. i wsp. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 4898–4906.
- Billes S.K., Sinnayah P., Cowley M.A. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol. Res.* 2014; 84: 1–11.
- Picciozzo M.R., Mineur Y.S. Nicotine, food intake, and activation of POMC neurons. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 245.
- Greenway F.L., Fujioka K., Plodkowski R.A., i wsp. 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: 595–605.
- Apovian C.M., Aronne L., Rubino D. i wsp. 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.
- Wadden T.A., Foreyt J.P., Foster G.D. i wsp. 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.

48. Hollander P., Gupta A.K., Plodkowski R. i wsp. 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. *Diab. Care* 2013; 36: 4022–4029.
49. Khera R., Murad M.H., Chandar A.K. i wsp. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315: 2424–2434.
50. MacDaniels J.S., Schwartz T.L. Effectiveness, tolerability and practical application of the newer generation anti-obesity medications. *Drugs Context* 2016; 5: 212291.
51. Patel R., Reiss P., Shetty H. i wsp. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e008341.
52. Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A. i wsp. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 232–239.
53. Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S. i wsp. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv. Psychiatry* 2016; 10: 193–202.
54. Kumar S., Kodala S., Detweiler J.G. i wsp. Bupropion-induced psychosis: folklore or a fact? A systematic review of the literature. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2011; 33: 612–617.
55. Nissen S.E., Wolski K.E., Prcela L. i wsp. Effect of Naltrexone-Bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 990–1004.
56. Jain A.K., Kaplan R.A., Gadde K.M. i wsp. Bupropion SR vs placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes. Res.* 2002; 10: 1049–1056.
57. Croft H., Houser T.L., Jamerson B.D. i wsp. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin. Ther.* 2002; 24: 662–672.
58. Zundel N., Ikramuddin S., Rosenthal R. Optimizing outcomes in bariatric surgery: a primer in patient selection. *J. Obes.* 2012; 2012: 837216.
59. Wilcox C.S., Oskooilar N., Erickson J.S., i wsp. An open-label study of naltrexone and bupropion combination therapy for smoking cessation in overweight and obese subjects. *Addict. Behav.* 2010; 35: 229–234.
60. de Zwaan M. Binge eating disorder and obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25 (supl. 1): S51–S55.
61. Palavras M.A., Hay P., Touyz S. i wsp. Comparing cognitive behavioural therapy for eating disorders integrated with behavioural weight loss therapy to cognitive behavioural therapy-enhanced alone in overweight or obese people with bulimia nervosa or binge eating disorder: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 578.
62. Auger R.R. Sleep-related eating disorders. *Psychiatry (Edgmont)* 2006; 3: 64–70.
63. White M.A., Grilo C.M. Bupropion for overweight women with binge-eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2013; 74: 400–406.
64. Dostępne na: <http://www.valeantinfo.pl/pl/a/Mysimba>. Data dostępu: 12.12.2016 r.