

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Paweł Bogdański

Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nowe możliwości leczenia farmakologicznego nadwagi* i otyłości

New opportunities for overweight* and obesity pharmacotherapy

Streszczenie

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na stały wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości. Ponad wszelką wątpliwość wykazano, że nadmierna masa ciała prowadzi do rozwoju szeregu chorób i zaburzeń. Kluczowe znaczenie w procesie terapeutycznym osób chorych na otyłość zajmuje ustalenie realnych celów, określenie czasu trwania terapii i odpowiednie zmotywowanie pacjenta. Kompleksowe leczenie powinno być oparte na leczeniu dietetycznym, zwiększeniu aktywności fizycznej oraz modyfikacji zachowań żywieniowych. U części chorych istnieją wskazania do leczenia farmakologicznego. Nowy produkt leczniczy, dostępny w Polsce od listopada 2016 r. pod nazwą handlową Mysimba, poszerza możliwości leczenia farmakologicznego oraz zwiększa szanse na skuteczne leczenie nadwagi* i otyłości.

Słowa kluczowe

otyłość, nadwaga, farmakoterapia, Mysimba, naltrekson, bupropion

Abstract

Results of epidemiological studies show a permanent increase in overweight and obesity prevalence. It was demonstrated beyond reasonable doubt that overweight leads to many adverse health consequences. Realistic goals and timeframe estimation are crucial for obesity treatment. Patients should also be motivated in a proper way. A comprehensive program for weight reduction should be based on diet modification, increase in physical activity and behavioral therapy. In some patients pharmacotherapy can be considered. A new medicinal product available on the market since November 2016 under the trade name Mysimba provides wider possibilities of pharmacological treatment and increases chances for efficacious management of overweight* and obesity.

Key words

obesity, overweight, pharmacotherapy, Mysimba, naltrexone, bupropion

*W pracy nadwagę zdefiniowano jako wskaźnik masy ciała $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej chorób towarzyszących, np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia, wyrównane nadciśnienie tętnicze.

Otyłość jako choroba o charakterze interdyscyplinarnym – wyzwanie dla lekarzy praktyków

Wyniki badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują na stały wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości na wszystkich kontynentach. Ten niekorzystny trend dotyczy obu płci i wszystkich grup wiekowych. U ponad miliarda ludzi na świecie można rozpoznać nadwagę lub otyłość [1]. Niestety, wyniki kolejnych obserwacji wskazują na wyraźne tendencje wzrostowe w tym zakresie. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) szacuje, że w 2020 r. 2/3 wszystkich problemów zdrowotnych będzie dotyczyło otyłości i jej powikłań [2].

Ze względu na zwiększone ryzyko występowania poważnych powikłań medycznych związanych z nadwagą i otyłością 20 lat temu WHO uznała otyłość za chorobę, a w raporcie *Preventing Risks, Promoting Healthy Life wśród 10 najważniejszych zagrożeń dla zdrowia* znaczenie nadmiernej masy ciała zostało wyraźnie i jednoznacznie wyeksponowane [3]. Zrozumienie istotnego znaczenia otyłości w patogenezie wielu przewlekłych chorób znalazło odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych postępowania, m.in. u chorych na cukrzycę, z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami lipidowymi, w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego czy profilaktyce chorób nowotworowych. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego wskazują, że „najskuteczniejszą metodą uniknięcia lub opóźnienia rozwoju nadciśnienia tętniczego jest modyfikacja stylu życia, a zwłaszcza zapobieganie otyłości” [4]. Według aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego „w cukrzycy typu 2 podstawowym celem terapii jest utrzymanie optymalnej kontroli metabolicznej choroby, redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała chorego” [5]. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe w wytycznych z 2016 r. dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych podkreślają, że „nawet niewielka redukcja masy ciała zmniejsza zaburzenia lipidowe i korzystnie wpływa na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego” [6]. Problem otyłości dostrzegają również towarzystwa onkologiczne, wskazując jej silny związek z ryzykiem chorobowości, m.in. na raka: jelita grubego, przełyku, pęcherzyka żółciowego, piersi, trzonu macicy, nerki [7]. Dzisiaj już nikt nie ma wątpliwości, że otyłość to choroba o globalnym zasięgu, zagrażająca zdrowiu

i życiu coraz większej liczby osób. Choroba, której trzeba aktywnie przeciwdziałać i którą należy leczyć. Lekceważenie skutków nadmiernej masy ciała (pomimo niepodważalnych dowodów na jej wpływ na chorobowość i śmiertelność), bierne przyglądanie się kolejnym klasycznym powikłaniom otyłości (pomimo jasnych zasad postępowania zawartych w aktualnych wytycznych wielu towarzystw medycznych) może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych.

Uzasadnienie dla nowoczesnej farmakoterapii nadwagi i otyłości

Podstawą leczenia nadwagi i otyłości jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego. Terapia w każdym przypadku powinna być kompleksowa i oparta na zaleceniach dietetycznych, zwiększeniu aktywności fizycznej i modyfikacji stylu życia. Niestety, u znacznej części pacjentów leczenie nefarmakologiczne nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Podobnie jak w innych przewlekłych chorobach cywilizacyjnych, tj. nadciśnieniu tętniczym, zaburzeniach gospodarki lipidowej czy węglowodanowej, w przypadku nieskuteczności postępowania nefarmakologicznego przez określony czas należy rozważyć dołączenie farmakoterapii. U podstaw takiego postępowania leży bowiem konieczność zmniejszenia rozwoju poważnych powikłań. Przed podjęciem decyzji dotyczącej wprowadzenia określonego preparatu do leczenia oraz w trakcie terapii obowiązują następujące zasady: sprecyzowanie racjonalnego celu, równoczesne konsekwentne kontynuowanie stosowania metod nefarmakologicznych oraz monitorowanie postępów i bezpieczeństwa terapii zgodnie z zaakceptowanymi regułami.

Do najistotniejszych właściwości optymalnego leku stosowanego w terapii otyłości w opinii ekspertów należą: w pełni poznany mechanizm działania, co najmniej 5-procentowy spadek wyjściowej masy ciała w porównaniu z placebo, utrzymanie zredukowanej masy ciała w długotrwałych obserwacjach, korzystny wpływ na współwystępujące z otyłością choroby i zaburzenia metaboliczne, dobra tolerancja, brak objawów niepożądanych lub rzadko występujące i ustępujące w trakcie leczenia, brak odległych powikłań związanych z zastosowaniem leku [8, 9].

Od listopada 2016 r., po akceptacji Europejskiej Agencji Leków w 2015 r., na polskim rynku dostępny jest nowy produkt leczniczy zarejestrowany w leczeniu farmakologicznym nadwagi i otyłości – Mysimba (jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej).

Mysimba – skład farmakologiczny i mechanizm działania

Mysimba jest złożonym produktem leczniczym zawierającym dwie substancje czynne – chlorowoderek bupropionu i chlorowoderek naltreksonu. Warto podkreślić, że obie substancje są stosowane w monoterapii od wielu lat w innych wskazaniach, m.in. leczeniu depresji, terapii uzależnienia od nikotyny oraz leczeniu uzależnień od opioidów i alkoholu. Wpływ Mysimby na zmniejszenie masy ciała w terapii nadwagi i otyłości wynika z nowatorskiej koncepcji wykorzystania potencjalizacji efektu (tzw. synergii hiperaddycyjnej) mechanizmów działania bupropionu i naltreksonu w skojarzeniu, w przypadku którego końcowy efekt jest silniejszy, niż wynikałoby to z sumy działania obu związków. Mechanizm działania Mysimby nie został w pełni poznany, szczególnie jeśli chodzi o układ nagrody. Obie substancje działają na jądro łukowate podwzgórza i mezolimbiczny dopaminergiczny układ nagrody [10]. W jądrze łukowatym podwzgórza bupropion zwiększa uczucie sytości poprzez aktywację neuronów wydzielających proopiomelanokortynę (POMC) oraz CART (*cocaine amphetamine related transcript*). Naltrekson nasila i przedłuża ten efekt poprzez blokowanie hamującej pętli sprzężenia zwrotnego na neuronach POMC polegającej na przyłączeniu β -endorfin do receptorów opioidowych μ . Ponadto, zarówno naltrekson, jak i bupropion, działając na mezolimbiczny układ nagrody, zmniejszają apetyt (odczucie przyjemności związane ze spożywaniem pokarmów). Bupropion działa w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, natomiast naltrekson blokuje receptory opioidowe μ . Poza nasileniem uczucia sytości oraz zmniejszeniem apetytu całkowity korzystny efekt Mysimby sprzyjający redukcji masy ciała może być dodatkowo spotęgowany zwiększonym wydatkiem energetycznym (stymulacja neuronów POMC; efekt wykazany w badaniach eksperymentalnych) [11, 12].

Skuteczność terapeutyczna i ryzyko działań niepożądanych

Skuteczność Mysimby w zakresie redukcji masy ciała wykazano w czterech wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z randomizacją, w których łącznie uczestniczyło 4536 pacjentów. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami oczekiwanym efektem terapii jest co najmniej 5-procentowa redukcja wyjściowej masy ciała. W populacji chorych otrzymujących

lek, którzy ukończyli badanie, efekt taki wahał się w zakresie 53–80% [13–15], a wśród osób z grupy placebo w zakresie 22–60%. Wyniki metaanalizy opublikowanej w 2016 r. wskazują na większą skuteczność Mysimby w porównaniu z drugim dostępnym w Polsce lekiem zarejestrowanym do leczenia otyłości – orlistatem. Średnia redukcja masy ciała w porównaniu z placebo wynosiła dla orlistatu 2,6 kg, dla Mysimby była niemal dwukrotnie wyższa i wynosiła 5 kg [16].

Wykazano, że obniżenie masy ciała uzyskane dzięki zastosowaniu leczenia produktem leczniczym Mysimba miało korzystny wpływ na współwystępujące z otyłością choroby i zaburzenia metaboliczne. W badaniach klinicznych z zastosowaniem nowatorskiego połączenia bupropionu i naltreksonu, których wyniki stały się podstawą do rejestracji leku przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA), obniżenie masy ciała uzyskane w wyniku stosowania farmakoterapii prowadziło do istotnego zmniejszenia obwodu talii, zwiększenia insulino-wrażliwości, poprawy parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

Kluczowe znaczenie przed uzyskaniem zgody na zastosowanie leku w praktyce klinicznej miała szczegółowa ocena bezpieczeństwa terapii. Większość chorych dobrze tolerowała leczenie. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych przy stosowaniu docelowej dawki dobowej (32 mg chlorowodorku naltreksonu + 360 mg chlorowodorku bupropionu) należały: nudności (27,8% vs 7,6% w grupie placebo), zaparcia (26,0% vs 9,2%), bóle głowy (16,0% vs 11,4%), wymioty (10,4% vs 3,3%), suchość w ustach (9,5% vs 2,6%), bezsenność (9,3% vs 5,9%), zawroty głowy (8,4% vs 3,5%) i biegunka (7,9% vs 7,3%). Najczęściej obserwowane działanie niepożądane w obrębie układu pokarmowego, tj. nudności, miało charakter samoograniczający i większość z nich ustąpiła w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii [13–16].

W szczególny sposób analizowano bezpieczeństwo psychiatryczne oraz sercowo-naczyniowe. W badaniach klinicznych, w których stosowano połączenie opisywanych substancji, nie odnotowano ani jednej próby samobójczej i ani jednego samobójstwa, jak również nie opisano częstszego występowania myśli samobójczych w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo [13–15].

Dowody na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, zgodnie z aktualnymi wytycznymi FDA, dostarczyły wyniki badania, w którym w grupie blisko 9 tys. pacjentów z nadmierną masą ciała i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oceniano

częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów i zawałów niezakończonych zgonem. Badanie zakończono przed czasem z powodu przedwczesnego ujawnienia częściowych wyników. Niemniej na podstawie uzyskanych danych i długotrwałej obserwacji (mediana czasu obserwacji 121 tygodni) **nie wykazano**, aby w grupie leczonej preparatem Mysimba występowało istotnie statystycznie większe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także udarów oraz zawałów serca niezakończonych zgonem w porównaniu z grupą placebo [18]. Ponieważ badanie zakończono przed zaplanowanym czasem, zostanie powtórzone, a wyniki zostaną przedstawione za 5 lat.

Wskazania terapeutyczne – przydatne informacje dla lekarzy praktyków

Lek, zgodnie z zaaprobowaną charakterystyką produktu, powinien być stosowany jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i przy zwiększeniu aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u dorosłych pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) wynoszącą:

- co najmniej 30 kg/m²,
- od 27 kg/m² do 30 kg/m², jeśli u chorego współistnieje co najmniej jedna choroba towarzysząca otyłości, np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia czy wyrównane nadciśnienie tętnicze.

Doświadczenie kliniczne oraz mechanizm działania leku pozwalają na próbę określenia szczególnych subpopulacji pacjentów z nadwagą lub otyłością, u których wykorzystanie tej nowej opcji terapeutycznej może być szczególnie korzystne [19]. Należą do nich osoby z:

- cukrzycą typu 2,
- zaburzeniami lipidowymi,
- dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym,
- depresją,
- tendencją do „zajadania” stresu,
- mające problemy z odbiorem bodźców płynących z organizmu i interpretujące inne bodźce jako głód,
- tendencją do podjadania między posiłkami, zwłaszcza słodkich pokarmów,
- nadwagą lub otyłością spowodowanymi zespołem kompulsywnego jedzenia lub nałogowym jedzeniem,
- zaburzeniami płodności związanymi z nadwagą/otyłością (m.in. z zespołem policystycznych jajników),

- niedoczynnością tarczycy lub zespołem Cushinga, u których mimo uzyskania wyrównania hormonalnego utrzymuje się otyłość,
- podejmujących decyzję o zaprzestaniu palenia papierosów,
- otyłością drugiego lub trzeciego stopnia przygotowywanych do operacyjnego leczenia otyłości.

Przed decyzją o wdrożeniu do leczenia otyłości preparatu Mysimba należy przeanalizować przeciwwskazania do jego stosowania zawarte w charakterystyce produktu leczniczego. Do najważniejszych należą: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, padaczka obecnie lub w wywiadzie, guz nowotworowy ośrodkowego układu nerwowego, okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osoby uzależnionej, choroba afektywna dwubiegunowa w wywiadzie, przyjmowanie bupropionu lub naltreksonu w innym wskazaniu niż redukcja masy ciała, żarłoczność psychiczna lub jadłowstręt psychiczny obecnie lub w przeszłości, uzależnienie od długotrwałego przyjmowania opioidów lub agonistów opiatów, przyjmowanie inhibitorów monoaminooksydazy (*monoamine oxidase* – MAO), ciężkie zaburzenia czynności wątroby, schyłkowa niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności nerek [20].

Sposób dawkowania Mysimby

Dawkę leku należy zwiększać stopniowo, zaczynając od 1 tabletki rano w pierwszym tygodniu leczenia. W drugim tygodniu dawkę należy zwiększyć do 1 tabletki rano i 1 wieczorem, w trzecim – do 2 rano i 1 wieczorem. Od czwartego tygodnia zalecana jest dawka docelowa, tj. 2 tabletki rano oraz 2 wieczorem [20].

Weryfikacja efektywności terapii powinna nastąpić po 16 tygodniach, kiedy to spadek masy ciała powinien wynosić minimum 5% początkowej masy ciała. Mniejsza redukcja masy ciała po weryfikacji stosowanego leczenia nefarmakologicznego stanowi podstawę do decyzji o odstawieniu leku [20].

Potencjalne interakcje lekowe

Część z potencjalnych interakcji lekowych opisanych w charakterystyce produktu leczniczego uwzględniono jako przeciwwskazania do stosowania leku, tj. przyjmowanie inhibitorów MAO oraz długotrwałe przyjmowanie opioidów i agonistów opiatów [20]. Jeżeli chodzi o inne interakcje, to zwraca się uwagę na możliwą konieczność modyfikacji dawki leku stosowanego jednocześnie

z Mysimbą, w przypadku gdy jest on metabolizowany przez izoenzym CYP2D6. Ostrzeżenie to dotyczy m.in. leków przeciwwarymalnych klasy IC, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych czy powszechnie stosowanych β -adrenolityków, tj. metoprololu, propranololu, nebivololu i karwedilolu. Jest tak, ponieważ zarówno bupropion, jak i jego główny metabolit – hydroksybupropion, hamują izoenzym CYP2D6, który uczestniczy w procesie metabolizmu wątrobowego wymienionych leków, co może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w surowicy. Potencjalna konieczność modyfikacji dawki dla wymienionych β -adrenolityków nie dotyczy całej grupy. Interakcji nie stwierdza się dla m.in. bisoprololu, acebutololu i atenololu.

Ze względu na antagonistyczne działanie naltreksonu na receptory opioidowe pacjenci przyjmujący skojarzenie naltrekson + bupropion mogą nie odnosić pełnych korzyści z przyjmowania produktów leczniczych zawierających opioidy, takich jak leki na kaszel i przeziębienie, leki przeciwbiegunkowe czy opioidowe leki przeciwbólowe. U pacjentów wymagających doraźnego leczenia opiatami skojarzenie naltrekson + bupropion należy na ten czas odstawić, a dawki podawanego opiatu nie należy zwiększać powyżej poziomu dawki standardowej. W przypadku przewlekłego leczenia opiatami skojarzenie naltrekson + bupropion można zacząć stosować po upływie 7–10 dni od odstawienia długotrwale stosowanych opioidów, aby nie dopuścić do wywołania objawów odstawiennych.

Czas terapii – jak długo leczyć, aby osiągnąć sukces terapeutyczny?

Nie określono ram czasowych stosowania preparatu Mysimba. Obecnie dostępne wyniki badań klinicznych dotyczą 121-tygodniowego okresu stosowania (mediana okresu obserwacji) [18]. Zdaniem ekspertów lek powinno się stosować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści i ma wskazania do kontynuacji terapii. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mysimba zaleca odstawienie leku, jeżeli masa ciała pacjenta nie uległa obniżeniu o co najmniej 5% początkowej masy ciała po 16 tygodniach terapii. Kluczowym warunkiem jest również dobra tolerancja leku i stałe monitorowanie potencjalnych działań niepożądanych oraz interakcji lekowych. Celem kompleksowej terapii otyłości, poza redukcją masy ciała i wynikającą z niej poprawą profilu kardiometabolicznego pacjenta, jest przede wszystkim trwała modyfikacja stylu życia prowadząca do wyeliminowania czynników odpowiedzialnych za

rozwój nadwagi i otyłości. To bezwzględny warunek ochrony pacjenta przed ponownym przyrostem masy ciała i efektem jo-jo [21]. Kompleksowa opieka nad pacjentem sprawowana przez zespół terapeutyczny kierowany przez świadomego lekarza, w której poza włączeniem terapii farmakologicznej, zweryfikowano i zmodyfikowano sposób odżywiania, poziom aktywności fizycznej oraz zapewniono w określonych sytuacjach wsparcie doświadczonego psychologa, stanowi najlepszą gwarancję satysfakcjonujących, a co jeszcze ważniejsze – trwałych efektów leczenia.

Zastosowanie Mysimby, nowego leku o potwierdzonej skuteczności działania (udokumentowanej w sposób niepodważalny i zgodny z wymogami współczesnej medycyny) oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa stanowi niezwykle cenne uzupełnienie kompleksowej terapii otyłości.

Piśmiennictwo

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ i wsp.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557-567.
2. World Health Statistics. 2012. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/WHS2012_IndicatorCompendium.pdf. Dostęp 13.02.2017 r.
3. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, Geneva 2009.
4. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1-70.
5. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2017; 3 (suppl. A).
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G i wsp. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Kardiologia Pol* 2016; 74: 1234-1318.
7. Dobbins M, Decorby K, Choi B. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med* 2013; 2013: 680536.
8. World Health Organization. Report of a WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of noncommunicable Diseases. World Health Organization, Geneva 1997.
9. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *JAMA* 1996; 276: 1907-1915.
10. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M i wsp. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 30-39.
11. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014; 84: 1-11.

12. Picciotto MR, Mineur YS. Nicotine, food intake, and activation of POMC neurons. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 245.
13. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA i wsp.; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595-605.
14. Apovian CM, Aronne L, Rubino D i wsp.; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 935-943.
15. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD 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.
16. Fujioka K, Plodkowski R, O'Neil PM i wsp. The relationship between early weight loss and weight loss at 1 year with naltrexone ER/bupropion ER combination therapy. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 1369-1375.
17. Khera R, Murad MH, Chandar AK 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.
18. Nissen SE, Wolski KE, 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.
19. Olszanecka-Glinianowicz M, Filipiak KJ, Narkiewicz K i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące zastosowania produktu leczniczego Mysimba (chlorowoderek bupropionu i chlorowoderek naltreksonu) we wspomaganiu leczenia otyłości i nadwagi (BMI \geq 27 kg/m²) z chorobami towarzyszącymi. *Choroby Serca i Naczyń* 2016; 13: 333-346.
20. <http://www.valeantinfo.pl/pl/a/Mysimba>. Dostęp: 12.12. 2016 r.
21. Białkowska M. Efekt jo-jo. Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie. <http://www.lightbox.pl/efekt-jo-jo>. Dostęp: 12.02.2017 r.

Adres do korespondencji:

prof. UM dr hab. med. Paweł Bogdański
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości
oraz Zaburzeń Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 82/84
60-569 Poznań
e-mail: pawelbogdanski@ump.edu.pl;
pawelbogdanski@wp.pl

Artykuł sponsorowany przez firmę VP Valeant sp z o.o. sp. j.