

Działania niepożądane sibutraminy zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu

Adverse drug effects of sibutramine registered by the Regional Adverse Drugs Reactions Monitoring Centre in Poznan

Katarzyna Korzeniowska, Irmina Wietlicka-Kokoszaneck, Anna Jablecka

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Celem pracy była analiza działań niepożądanych sibutraminy zarejestrowanych przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu od stycznia 2007 do kwietnia 2009 roku. Polekowe reakcje niepożądane wystąpiły u 4 kobiet i 2 mężczyzn, w wieku od 33 do 54 lat (średnia wieku 42 ± 9 lat), o masie ciała od 82-120 kg (średnia masa ciała $94,2\pm 16$ kg). U wszystkich pacjentów na podstawie badań podmiotowych i przedmiotowych zdiagnozowano nadwagę lub otyłość. **Materiał i metody.** Pacjenci byli leczeni w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych. Żaden z pacjentów w czasie stosowania sibutraminy nie przyjmował równocześnie leków mogących wpłynąć na jej działanie.

Wnioski. U pacjentów leczonych sibutraminą najczęściej zarejestrowanym powikłaniem stosowanej terapii były zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Działania niepożądane sibutraminy u wszystkich pacjentów wymagały odstawienia leku. (*Farm Współ 2009; 2: 61-68*)

Słowa kluczowe: otyłość, sibutramina

Summary

Introduction. The aim was to analyse adverse effects of sibutramine registered by the Regional Adverse Drugs Reactions Monitoring Centre in Poznan from January 2007 until April 2009. Adverse drugs effects appeared in 4 women and 2 men, aged 33 to 54 (average age 42 ± 9), body weight 82-120 kg (average body weight $94,2\pm 16$ kg). **Material and methods.** All patients have been diagnosed, based on interview and examination, as overweight or obese. Patients were treated in hospital or surgery environment. Neither of the patients was at the time using any other medication that could have affected sibutramine.

Conclusions. The most frequent complication among patients taking sibutramine were disorders of the central nervous system. In all cases adverse effects of sibutramine required termination of the treatment. (*Farm Współ 2009; 2: 61-68*)

Keywords: obesity, sibutramine

Wstęp

Otyłość (łac. *obesitas*) traktowana jest obecnie jako choroba, której objawem jest patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, przekraczające

jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne, prowadzącego niekorzystnych skutków dla zdrowia. Za otyłość przyjmuje się, jeżeli tkanka tłuszczowa stanowi u mężczyzn powyżej 25%, a u kobiet powyżej 30% masy ciała.

Ocena nadwagi dokonywana jest przy użyciu wskaźnika masy ciała (BMI - *body mass index*)

$$\text{BMI} = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{\text{wzrost (m}^2\text{)}}$$

Wartości BMI:

- 25 → norma,
- > 25 → nadwaga,
- > 30 → otyłość.

Najczęstszymi przyczynami otyłości są:

- dostarczanie w postaci pokarmów nadmiernej ilości energii, przekraczającej zapotrzebowanie organizmu,
- mała aktywność fizyczna,
- rzucenie palenia (palenie papierosów u części osób obniża apetyt),
- terapia estrogenami,
- farmakoterapia chorób wykorzystujących leki zwiększających spożycie lub zmniejszające wydatki energetyczne (trójcykliczne leki antydepresyjne, marihuana, antagoniści serotoniny, pochodne sulfonilomocznika).

W 1999 roku otyłość została zapisana w rejestrze chorób jako przewlekła choroba o skomplikowanej wieloczynnikowej etiologii - choroba zdeterminowana przez czynniki środowiskowe i związane ze stylem życia oraz przez czynniki dziedziczne.

Badania epidemiologiczne wskazują, że otyłość jest stanem predysponującym do rozwoju wielu innych chorób, między innymi: cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy tętnic wieńcowych, zwyrodnieniowych chorób serca, niektórych chorób wątroby i nerek, płuc, skóry, układu kostno-stawowego, kamicy dróg żółciowych, skazy moczanowej, a także bezdechu sennego i depresji. Patologia ta stanowi także istotny czynnik utrudniający leczenie operacyjne, pogarszający rokowanie po urazach czy ostrych zakażeniach.

Poza ilością tkanki tłuszczowej, duże znaczenie ma również rozmieszczenie jej nadmiaru w poszczególnych częściach organizmu. Zgromadzenie tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej - otyłość brzuszna (otyłość anerooidalna, wisceralna) ma większe znaczenie patologiczne niż równomierne rozłożenie lub podskórne zgromadzenie tkanki tłuszczowej.

Obecnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa zlokalizowana w obrębie jamy brzusznej jest aktywnym

narzędziem wydzielania wewnętrznego, uwalniającym, do organizmu m.in. wolne kwasy tłuszczowe, których nadmiar prowadzi do wzrostu wydzielania insuliny, a także substancje zapalne (IL-6, TNF-alfa) oraz mogące prowadzić do nadciśnienia enzymy - lipazę lipoproteinową i angiotensynogen. Dlatego otyłość tego typu uznaje się za niezależny lub wręcz dominujący czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Potwierdzają to ogłoszone w 2006 roku wyniki zakrojonego na szeroką skalę badania IDEA (*International Day of Evaluation of Abdominal Obesity*).

Otyłości, zwłaszcza brzusznej, towarzyszy zwiększona aktywność układu endokannabinoidowego (ang. *endocannabinoid system* - ECS), który jest endogennym systemem fizjologicznym, odgrywającym kluczową rolę w przemianie energetycznej ustroju, w metabolizmie lipidów i węglowodanów

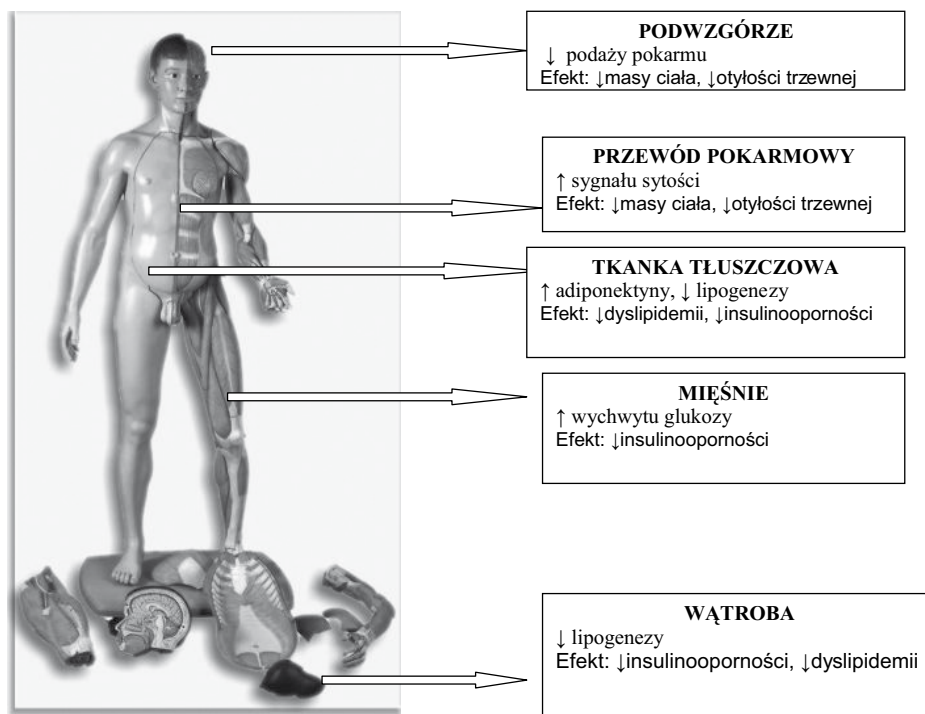
Receptory ECS (CB1 i CB2) należące do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, pełnią istotną rolę we współdziałaniu różnych szlaków przekazywania sygnałów w komórce.

Receptory CB1 zlokalizowane są przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym - w podwzgórzu i układzie limbicznym. Receptor CB1 w mózgu stanowi integralny element układu kontrolującego apetyt i spożywanie kalorii, a także termogenezę. Receptory CB1 znajdujące się w obwodzie modulują wydatek energetyczny, regulują funkcję skurczowo-rozkurczową naczyń, wzrost i proliferację śródbłonnka oraz angiogenezę. Receptory te umiejscowione są również w tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, mięśniach i wątrobie. Receptory CB2 natomiast znajdują się w komórkach układu immunologicznego. Ich rola polega na uczestniczeniu w kontroli reakcji immunologicznych i zapalnych. Wyniki badań wskazują, że mogą one działać również kardioprotekcyjnie.

Osoby otyłe charakteryzują się nadmierną aktywnością układu ECS, zarówno w mózgu, jak i na obwodzie.

Celem leczenia otyłości jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego przez zalecenia dietetyczne, aktywność fizyczną, modyfikacje zachowań oraz farmakoterapię, a także długoterminowo zabezpieczenie przed ponownym zwiększeniem masy ciała.

Środki lecznicze wspomagające kurację oddechową mogą być stosowane u osób otyłych (BMI > 30 kg/m²), lub pacjentów z nadwagą z BMI > 27 kg/m²,



Rycina 1. Umiejscowienie receptorów CB1 i efekt ich blokady

u których istnieją dodatkowe czynniki ryzyka związane z otyłością (ze strony układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, zespół bezdechu sennego).

W leczeniu otyłości stosuje się leki o następujących mechanizmach działania:

- hamujące łaknienie,
- zmniejszające wchłanianie w jelitach,
- działające termogenicznie [1-7].

Sibutramina to lek hamujący wychwyt zwrotny monoamin (głównie serotoniny i noradrenaliny), co nasila poposiłkowe uczucie sytości (pobudzenie ośrodka sytości i zahamowanie ośrodka głodu w podwzgórzu), wzrost termogenezy (zwłaszcza w tkance tłuszczowej trzewnej). Mechanizmy te prowadzą w konsekwencji do redukcji masy ciała przez zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej, co jest korzystnym zjawiskiem, gdyż to właśnie z ilością tkanki tłuszczowej trzewnej korelują powikłania sercowo-naczyniowe.

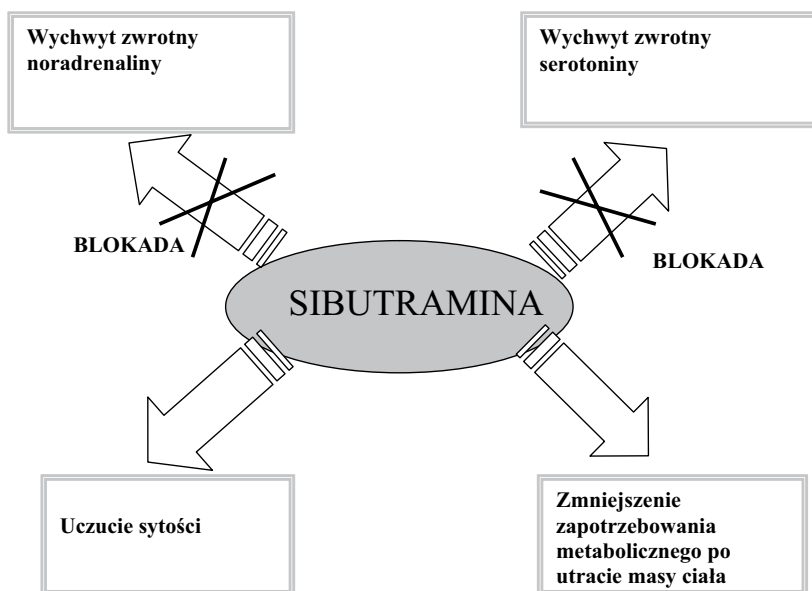
Skuteczność leku w redukcji masy ciała i utrzymaniu wagi wykazano w 2-letnim badaniu STORM (*Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*).

Innym korzystnym odnotowanym wynikiem terapii sibutraminą jest znamienne niższe stężenie trójglicerydów i wyższe stężenie HDL-cholesterolu, niż w grupie leczonej *placebo*. U chorych otyłych z cukrzycą typu 2 w czasie kuracji z zastosowaniem sibutraminy odnotowano poprawę kontroli cukrzycy wraz z obniżeniem masy ciała.

Sibutramina w przeważającym stopniu wywiera efekt poprzez swoje metabolity. Lek oraz jego metabolity nie wykazują działania cholinolitycznego ani przeciwhistaminowego.

Sibutramina wykazuje słabe powinowactwo do receptorów serotoninowych, adrenergicznych, dopaminowych, benzodiazepinowych i do kwasu glutaminowego.

Lek po podaniu doustnym wchłania się szybko, ale równoczesne spożywanie posiłku zwalnia ten proces. Sibutramina podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, a jej metabolizm odbywa się w obecności izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 do czynnych farmakologicznie metabolitów. Z białkami surowicy lek wiąże się w 97%, a jego metabolity w 94%, wydalany jest głównie z moczem w postaci nieczynnych metabolitów.



Rycina 2. Mechanizm działania sibutraminy

Równoczesne stosowanie z innymi środkami leczniczymi może znacząco zwiększyć stężenia sibutraminy i jej metabolitów w surowicy oraz nasilać występowanie działań niepożądanych.

Jest to wynikiem hamowania metabolizmu sibutraminy z udziałem cytochromu P450 przez inhibitory enzymatyczne (ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, troleandomycyna, cyklosporyna, cymetydyna). Przyspieszenie biotransformacji sibutraminy obserwuje się przy podaniu w tym samym czasie induktorów enzymatycznych (ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon).

Ze względu na miejsce głównego działania farmakologicznego sibutramina wchodzi w interakcje z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Stosowana jednocześnie z lekami o działaniu serotonergicznym może spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego.

Objawy zespołu serotoninowego mogą pojawiać się również w przypadku jednoczesnego stosowania leku przeciwmigrenowego - sumatryptanu, pochodnych opioidów, soli litu i tryptofanu.

W przypadku stosowania z preparatami zawierającymi efedrynę, pseudoefedrynę lub fenylopropanolaminę może dojść do zwiększenia ciśnienia tętniczego lub częstotliwości rytmu serca [1,8-12].

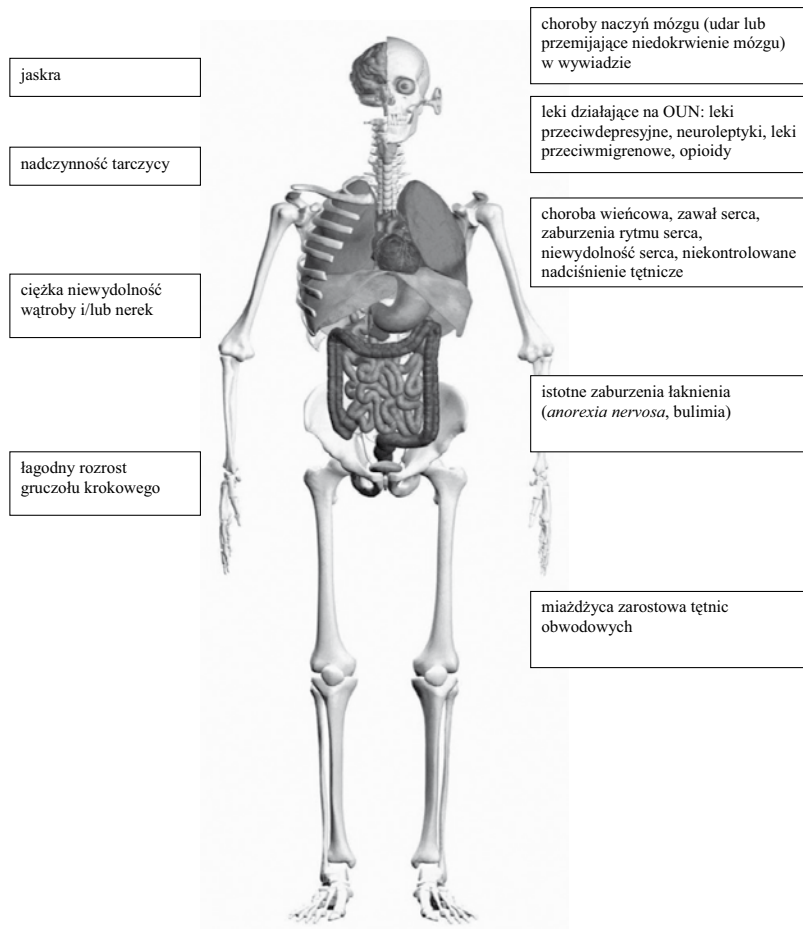
Cel pracy

Celem pracy była analiza działań niepożądanych sibutraminy zarejestrowanych przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu od stycznia 2007 do kwietnia 2009 roku.

Materiał i metody

Analizę przeprowadzono na podstawie 6 raportów o podejrzeniu wystąpienia niepożądanego działania produktu leczniczego, zgłoszonych do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, w okresie od stycznia 2007 do kwietnia 2009 roku.

Polekowe reakcje niepożądane wystąpiły u 4 kobiet i 2 mężczyzn, w wieku od 33 do 54 lat (średnia wieku 42 ± 8 lat), o masie ciała od 82-120 kg (średnia masa ciała $94,1 \pm 7$ kg). U wszystkich pacjentów na podstawie badań podmiotowych i przedmiotowych zdiagnozowano nadwagę lub otyłość. Pacjenci byli leczeni w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych. Żaden z pacjentów w czasie stosowania sibutraminy nie przyjmował równocześnie leków mogących wpłynąć na jej działanie.



Rycina 3. Przeciwwskazania do stosowania sibutraminy

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów leczonych sibutraminą

Lp.	Inicjały pacjenta	Płeć	Wiek	Masa ciała	BMI
1.	W.M.	M	36	120	37,0
2.	D. L.	K	54	95	28,1
3.	M.L.	K	42	82	26,9
4.	J.R.	M	52	105	30,7
5.	Ż.K.	K	35	85	31,2
6.	K.M.	K	33	78	29,1
		x	42	94,2	30,50
		SD	9	16,0	3,56

Wyniki

W okresie, od stycznia 2007 do kwietnia 2009 roku ROMDNL w Poznaniu zarejestrował 6 podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu

sibutraminy.

Tabela 2. Charakterystyka objawów niepożądanych zarejestrowanych u pacjentów leczonych sibutraminą

Lp.	Inicjały pacjenta	Opis działania niepożądanego	Odstawienie leku
1.	W.M.	niepokój, bóle i zawroty głowy	po 3 miesiącach
2.	D.L.	bezsenność	po 6 miesiącach
3.	M.L.	suchość w jamie ustnej, niepokój	po 6 miesiącach
4.	J.R.	bóle w klatce piersiowej, napad migotania przedsionków	po 2. dawce leku
5.	Ż.K.	bezsenność, obniżenie nastroju	po 2 miesiącach
6.	K.M.	bóle brzucha, zaparcia	po 1 miesiącu

Odnotowane działania niepożądane sibutraminy dotyczyły:

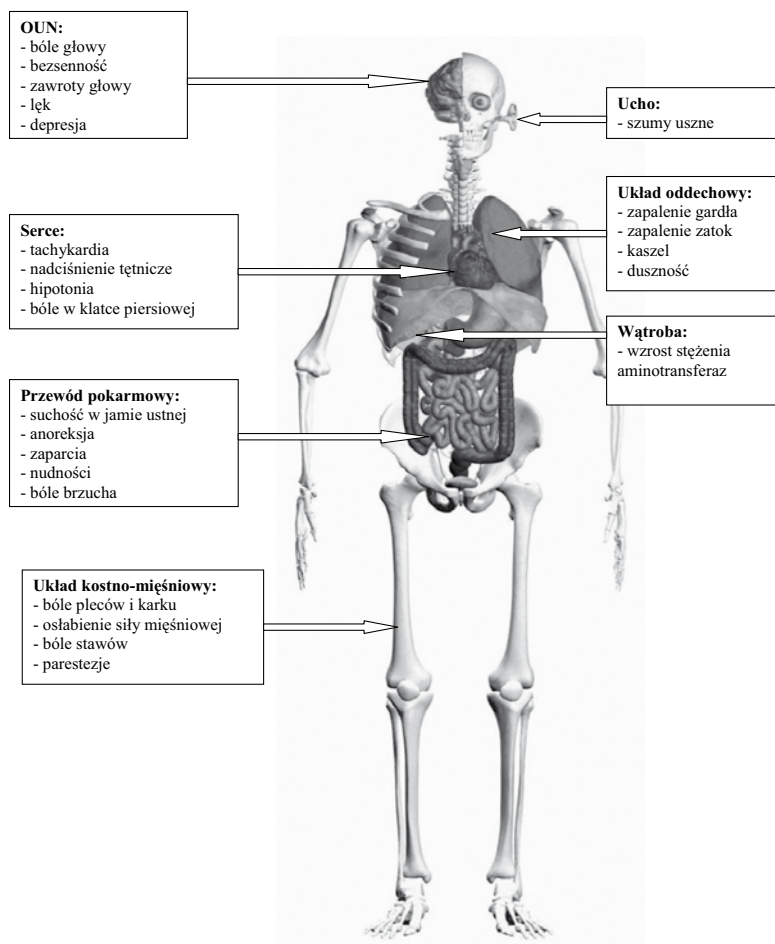
- układu sercowo-naczyniowego - 1 (17%),
- ośrodkowego układu nerwowego - 4 (66%),
- przewodu pokarmowego - 1 (17%).

Wnioski

1. U pacjentów leczonych sibutraminą najczęściej zarejestrowanym powikłaniem stosowanej terapii były zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego.
2. Działania niepożądane sibutraminy u wszystkich pacjentów wymagały odstawienia leku

Dyskusja

Sibutramina jest lekiem wywołującym wiele działań niepożądanych. Opublikowane w 2001 roku badanie "Long-term weight loss with sibutramine. A randomized controlled trial", w którym uczestniczyło przeszło 1000 chorych wskazywało, że objawy niepożądane po sibutraminie wystąpiły u 25% osób podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego leczenia (najczęstsze z nich to: suchość w ustach, zaparcie, wzmożona potliwość i ból głowy), a podczas kolejnych 44 tygodni terapii sibutraminą już u 74% osób. Poważne objawy niepożądane wystąpiły znamienne częściej w grupie otrzymującej sibutraminę nieprzerwanie w porównaniu z grupą otrzymującą sibutraminę na przemian z placebo (7,4% vs 2,5%).



Rycina 5. Najczęstsze działania niepożądane sibutraminy

Do najczęstszych działań niepożądanych u pacjentów leczonych sibutraminą należą zaburzenia ze strony OUN, między innymi: bóle głowy i bezsenność (zarejestrowano 4 przypadki), obniżenie nastroju mogące prowadzić do depresji. Podczas leczenia sibutraminą odnotowano kilka przypadków psychozy, manii oraz myśli samobójczych jednak nie potwierdzono ostatecznie, że powyższe objawy spowodowało leczenie tym preparatem. Wystąpienie którykolwiek z tych objawów w trakcie leczenia powoduje natychmiastowe przerwanie stosowania sibutraminy.

Innymi powikłaniami zgłaszanymi przez pacjentów są dokuczliwe zaparcia, bóle brzucha (zarejestrowano 1 przypadek) oraz uczucie suchości w ustach. Do innych częstych objawów niepożądanych należą: bóle kostno-stawowe, nudności, zespół objawów grypopodobnych, kaszel, zaburzenia menstruacji.

Do działań niepożądanych należy również wzrost stężeń aminotransferaz. Zaobserwowano je w 1 przypadku na 60 osób, którzy otrzymują sibutraminę.

Równie często pacjenci zgłaszają zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego. Sibutramina podnosi nieznacznie ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe o 2-3 mmHg oraz rozkurczowe o 1-2 mmHg) oraz częstość pracy serca (o ok. 3-7 uderzeń/minutę). Powyższe efekty uboczne związane są bezpośrednio z blokadą receptora β -adrenergicznego. Zablokowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny powoduje wzrost stężenia tej katecholaminy w krążeniu obwodowym i jej wpływ na mięsień serca. Dzieje się to poprzez postsynaptyczne receptory $\alpha 1$ i $\beta 1$.

Badanie NATPOL PLUS wykazało, że problem nadwagi lub otyłości dotyczy około 16 mln dorosłych

Polaków. Nadwagę stwierdza się u co 3. dorosłego Polaka; otyłość dotyczy natomiast blisko 20% populacji polskiej. W Polsce podobnie jak w innych krajach, częstość występowania otyłości i nadwagi stale wzrasta. Narastająca epidemia otyłości, jej konsekwencje zdrowotne oraz nieskuteczność nefarmakologicznych sposobów leczenia otyłości stwarzają potrzebę poszukiwania bardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia.

Narastająca epidemia otyłości i jej konsekwencje zdrowotne stwarzają potrzebę poszukiwania bardziej skutecznych metod leczenia.

Poznanie mechanizmów ośrodkowych i obwodowych czynników regulujących bilans energetyczny jest obecnym kierunkiem poszukiwania nowych leków do leczenia otyłości. Prowadzone są intensywne badania uwzględniające różne punkty regulacji bilansu energetycznego - zarówno sygnały pochodzące z tkanki tłuszczowej, przewodu pokarmowego (naturalne hormony i peptydy zmodyfikowane), jak i ośrodki mózgowo (receptory amin biogennych, neuropeptydów, neuroprzekazniki) [13-22].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

Tel.: (+48 22) 627 39 86

E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Chrostowska M, Szyndler A, Narkiewicz K. Farmakologiczne leczenie otyłości. *Kardiologia na co Dzień* 2007; 3(2): 89-93.
2. Białkowska M. Leczenie farmakologiczne otyłości - przeszłość, teraźniejszość, przyszłość. *Postępy Nauk Medycznych* 2000; 3: 10-4.
3. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG i wsp. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-20.
4. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-9.
5. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 324.
6. Kozakowski J, Zgliczyński W. Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 3: 198-202.
7. Kinalska I, Siewko K. Rymonabant - czy już nowa grupa leków metabolicznych? *Przegląd Kardiometaboliczny* 2007; 2(3): 197-202.
8. Szczepańska E. Postępy w leczeniu otyłości. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 3: 203-10.

9. Podlewscy J K. i A. Leki współczesnej terapii - Encyklopedia dla lekarzy i farmaceutów, wydanie XIX. Warszawa: Medical Tribune Polska Sp z o.o.; 2009.
10. Wirth A i wsp. Long-term weight loss with sibutramine. A randomized controlled trial JAMA; 2001; 286: 1331-9.
11. James WP, Astrup A, Finer N i wsp. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 2119-25.
12. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ i wsp. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. Int J Relat Metab Disord 1999; 23: 1016-24.
13. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. Obes Res 2003; 11: 1116-23.
14. Seebeck J, Wulf F, Sachs B. Label-inconsistent use of sibutramine in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany. Int J Clin Pharmacol Ther 2008; 46(7): 375-81.
15. Yim KM, Ng HW, Chan CK, Yip G, Lau FL. Sibutramine-induced acute myocardial infarction in a young lady. Clin Toxicol (Phila) 2008; 46(9): 877-9.
16. Dogangun B, Bolat N, Rustamov I, Kayaalp L. Sibutramine-induced psychotic episode in an adolescent. J Psychosom Res 2008; 65(5): 505-6.
17. Lee J, Teoh T, Lee TS. Catatonia and psychosis associated with sibutramine: a case report and pathophysiologic correlation. J Psychosom Res 2008; 64(1): 107-9.
18. Poston WS, Foreyt JP. Sibutramine and the management of obesity. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(3): 633-42.
19. Esposito P, Rampino T, Gregorini M. Severe symptomatic hyponatremia during sibutramine therapy: a case report. Am J Kidney Dis 2008; 52(1): 137-9. Epub 2008 May 19.
20. Ernest D, Gershenson A, Corallo CE, Nagappan R. Sibutramine-associated QT interval prolongation and cardiac arrest. Ann Pharmacother 2008; 42(10): 1514-7.
21. Ernest D, Gershenson A, Corallo CE, Nagappan R. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. Obes Rev 2008; 9(4): 378-87.
22. Zdrojewski T i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom 2. Więcek A i Kokot F (red.). Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2002: 10-5.