

Obezite ve Metabolik Hastalık İçin Kombinasyon Tedavisi

Combination Therapy for Obesity and Metabolic Disease

Kishore M. GADDE, MD^a
David B. ALLISON, MD^b

^aDuke University Medical Centre,
Durham, North Carolina and
^bUniversity of Alabama at Birmingham,
Birmingham, Alabama, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Kishore GADDE, MD
Obesity Clinical Trials Programme,
Box 3292, Duke University
Medical Centre, Durham, NC 27710,
USA

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity 2009, 16:353–358

2009 Wolters Kluwer Health |
Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Obezite ve ilişkili metabolik hastalıkların tedavisi için gelişmekte olan kombinasyon tedavilerine giderek çoğalan bir ilgi vardır. **Son bulgular:** Yeni tamamlanmış veya devam etmekte olan klinik çalışmalardan elde edilen veriler, geliştirilmekte olan belirli kombinasyon tedavilerinin, sağlanan kilo kaybı ve risk faktörlerinin azaltılması konusunda günümüzde var olan tekli ilaç tedavilerinden daha etkili olduğunu göstermektedir. **Özet:** Obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisinde ve risk faktörlerinin önlenmesinde kombine ilaç tedavilerinin rolü olabilir. Biz, daha büyük hasta örneklerinden güvenlik ile ilgili çalışmalarını beklerken, geç dönem gelişmelerde kombine ilaç tedavilerinin gösterilmiş olan etkinlikleri sağlam ve klinik açıdan anlamlı gibi gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiobezite ilaçlar, bupropion, kombinasyon ilaç tedavisi, ilaç tedavisi, naltrekson, obezite, fentermin, topiramate, kilo kaybı, zonisamid

ABSTRACT Purpose of review: There is a growing interest in developing combination therapies for treatment and management of obesity and related metabolic diseases. **Recent findings:** Emerging data from recently completed and ongoing randomized clinical trials suggest that certain combination-drug therapies in development have greater efficacy than currently available single-drug therapies in terms of achieved weight loss and reduction in risk factors. **Summary:** Combination-drug therapy may have a role in the treatment of obesity and related diseases as well as for prevention of risk factors. As we await safety data from studies with larger samples, the demonstrated efficacy of some of the combination drug therapies in late-stage development appears to be robust and clinically meaningful.

Key Words: Antiobesity drugs, bupropion, combination-drug therapy, drug therapy, naltrexone, obesity, phentermine, topiramate, weight loss, zonisamide

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2009;4(2):60-7

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüm dünyada yaklaşık bir milyar insanın obez veya fazla kilolu olduğunu tahmin etmekte ve bunların en azından 300 milyonunun obez olduğunu varsaymaktadır.¹ Birçok araştırma çalışmasında, kanıta dayalı olarak genel olarak obezitenin tip II diyabet, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, kanser ve yaşam süresinin kısalması gibi birçok majör hastalığa yol açtığı kabul edilmektedir.^{1,2} Erişkin yaşta başlayan diyabetlilerin çoğunun fazla kilolu veya obez olmaları nedeni ile tüm dünyadaki obezite epidemisine paralel olarak diyabet epidemisi de artmaktadır.^{3**} Genelde obezite için günümüzdeki mevcut cerrahi

olmayan yaklaşımlarda, klinik çalışmalarda orta derecede etkinlik gözlenmekle birlikte klinik pratikte etkileri kısıtlıdır.⁴⁻⁶ NIH kılavuzları obezitenin her aşamadaki tedavisinde diyet ve egzersizin yer almasını önermektedir.⁷ Bununla birlikte önerilen yaşam şekli değişikliği tedavisi kilo vermeye çalışan obez biri için uzun vadede sadece ılımlı miktarda başarı sağlar gibi gözükmemektedir. Yaşam şekli değişikliği ile kaybedilen kilonun yarısı bir yıl içinde tekrar geri alınır ve 3-5 yıl sonra 5 bireyden sadece birinde klinik olarak anlamlı kilo kaybı idame ettirilir.⁴ Yeni bir sistematik derlemede ise 2-4 yıl sonra diyet ve yaşam şekli değişikliği ile ortalama 5 kilodan az kilo kaybı sağlandığı sonucuna varılmıştır.⁸ Yapısal klinik ortamlarda yoğun yaşam stili değişikliği ile daha fazla kilo kaybı sağlanması mümkünse de, bu tür girişimler kısıtlı erişilebilirlik ve maddi imkânsızlık nedeni ile tüm obez bireyler ve sağlık kuruluşları için erişilebilir değildir.⁹ Her ne kadar deneyimli cerrahlar tarafından yapılan başarılı bariatrik cerrahinin anlamlı kilo kaybı sağlandığı gösterilmişse de, mevcut masraflar ve ilişkili riskler nedeni ile obez hastaların çoğunluğu için uygulanabilir bir tedavi seçeneği değildir.^{10,11}

Amerikan Besin ve İlaç Dairesi (FDA)'ne göre antiobezite ilaçlar beden kitle indeksi (BKİ) en az 30 kg/m² olanlar için endikedir ve ayrıca obezite ile ilişkili hastalıklar veya tip II diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin varlığında BKİ en az 27 kg/m² olanlarda endikedir.⁷ Birçok obez hastanın diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği ile kilo verme girişimleri başarısız olduğu için obezite tedavisinde antiobezite ilaçlarının rolü vardır ve kilo kaybı programlarına uyumu kolaylaştırabilir.¹² Ayrıca gerçekte ilaç tedavisi muhtemelen daha kolayca verilebilir, ve obezite ilaçlarını reçeteleyen hekimler genelde hastanın ilk başvurduğu pratisyen hekimlerdir.¹³

■ GÜNCEL MEVCUT ANTİOBEZİTE İLAÇLARININ KISITLILIKLARI

Günümüzdeki farmakoterapinin kısıtlılık sebebi onaylı ilaçların orta derecede etkili olmasıdır. Obesitenin uzun süreli tedavisi için onaylı iki ilaç; sibutramin ve orlistat vardır. Randomize kontrollü

çalışmalarda bu iki ilacın orta derecede etkisi mevcuttur: diyet ve yaşam şekli değişikliğine ilave olarak 1-yıllık tedavi ile orlistatla ortalama kilo kaybı 2.9 kg ve sibutraminle ortalama kilo kaybı 4.2 kg'dır.¹⁴ Ayrıca bu ilacın reçetelendiği hastaların %10'undan azı bir yıldan sonra da ilaca devam etmektedirler.⁶ Bu durumun muhtemel sebepleri ilacın tolere edilebilirliği ve temin edilebilirliği olabilir fakat gerçekte bu ilaçlardaki başarısızlık sebebi; muhtemelen obez hastaların 1 yıl içinde ortalama kilolarının %25'ini kaybetmeyi umut etmeleri ve bu ilaçların ise hastaların beklentilerinin çok altında olması olabilir.¹⁵

Obezitenin biyolojik temeli ile ilgili ve enerji homeostazı ve gıda alımı ile ilgili çeşitli nöronal ve periferik antitelerle ilgili son yıllarda hatırı sayılır bilgi birikimi olmasına rağmen bilim adamları bu bilgiyi daha iyi ilaç bulma konusundaki başarılarına aktaramamışlardır.¹⁶ Santral sinir sisteminde veya periferik organlarda yeni bölgeleri hedefleyen yeni etki mekanizmalı çeşitli ilaç adayları, ya büyük randomize klinik çalışmalarda yeterli klinik etkinlik gösterememişler (örneğin; rekombinant leptin,¹⁷ NPY5R antagonisti, MK-0557¹⁸) ya da düzenleyici otörlerce güvenlik beklentilerini karşılamamışlardır (örneğin; CB1 reseptör antagonisti, rimonabant).¹⁹⁻²¹

■ ANTİOBEZİTE İLAÇLARI İLE BAŞARISIZLIĞIN MUHTEMEL NEDENLERİ

Hayvan modellerinde tahmini etkilerin ilk demonstrasyonundan sonra insan deneylerinde yeni ilaç adaylarının başarısızlıkları çeşitli sebeplere bağlı olabilir. Birincisi, insanlar gıda alımının kolay kontrol edilebileceği çevrelerde yaşamazlar ve gıda alımı için çeşitli dış etkenlerin altındadırlar, ayrıca insanlarda belirgin terapötik etki elde etmek için hayvanlara göre daha güçlü ilaçlara ihtiyaç vardır. İkincisi, insanlarda etkinlik günümüzde daha uzun süreli çalışmalarda değerlendirilir ve yeni ilaçlardaki başarısızlık sebebi endojen kompanzatuvar mekanizmalara bağlı olabilir ve bu mekanizmalar farmasötik manipülasyonların üstesinden gelebilir. Üçüncüsü, gıda alımı ve enerji regülasyonunda çeşitli nöronal ve periferik yollar etkilidir ve insan

vücudu farmakolojik olarak bloke edilmiş veya başka şekillerde değiştirilmiş yolları görmezden gelebileceği düşünülebilir ve diğer yolları destekleyerek kişinin gıda alımı ve enerji dengesini eskiye çevirebilir.

Her ne kadar obeziteye kilo ve boy ölçümlerinin hesaplanması ile tanı konuluyorsa da bireyler arasında obezitenin sebepleri değişik olabilir. Ayrıca, obezitenin sebebi her ne kadar biyolojik temellere dayansa da tüm etkilenen bireylerde obeziteye katkıda bulunan endojen faktörler aynı olmayabilir. Eğer bu spesifik bireyin obezitesi başka bir yolak, nörotransmitter, nöropeptid veya kilo regülasyonunda önemli başka bir biyolojik etkide maddeye bağlıysa ve bu madde üzerine spesifik ilacın etkisi yoksa tek bir yolağı hedefleyen bir ilaç ile obez bir bireyde güçlü bir etki elde edilmeyebilir. Yeni bir meta-analizde sibutramin veya orlistatla tedavi edilen obez hastaların %54-55'inde 1 yıl içinde %5'lik kilo kaybı gözlenmiş, aynı etki plasebo ile kıyaslandığında hastaların ancak %27-33'ünde benzer kilo kaybı gözlenmiştir.¹⁴ Eğer oran olarak en az %10'luk kilo kaybı incelenirse şekiller orlistat veya sibutramin için %26-28 iken, plasebo için %10-14'tür. Kilo kaybındaki bu heterojenite (sıklıkla yanıtın heterojenitesine eş değer kabul edilir, aslında tam olarak böyle değildir²²) antiobezite ilaçlarına mahsus değildir. Spear ve ark.,²³ 14 tedavi alanını inceleyerek bir ilacı aldıktan sonra majör değişikliği en yüksek yanıt hızı olarak artitte kullanılan COX-2 inhibitörleri için %51.5 ve düşük hız olarak onkoloji ilaçları için %25 gibi düşük oranlarda bulmuşlardır. Cinsiyet, yaş, ırk, diyet, hastalık şiddeti, eş zamanlı kullanılan ilaçlar, tütün ve alkol kullanımı, kültürel ve çevresel faktörler ve fizyolojik faktörler heterojeniteyi kısmen izah edebilir. Gerçi birçok durumda, özellikle nöronal yolağı kullanan ilaçlar için bu heterojenite yukarıda değinilen değişkenlerle izah edilemeyebilir. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde her ne kadar tanı sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinin spesifik sınır değerlerine göre yapılırsa da iyi bilinmektedir ki hipertansiyona katkıda bulunan primer faktörler- vasküler, renal, hormonal, diyet ve yaşam şekli değişik hastalarda farklı olur ve kimi hastalarda beta-blokörler ve kimi hastalarda diüretikler daha iyi çalışır. Birçok hipertansif hastanın tedavisinde, klinik olarak anlamlı ölçüde terapötik yanıt elde edebilmek için farklı yerlere etki eden ve farklı etki mekanizmalı ilaçların kombinasyonu kullanılır. Diyabet, kanser ve birçok hastalığın tedavisinde kombinasyon tedavilerinden sıklıkla yararlanır.

KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN ARTILARI VE EKSİLERİ

Kombinasyon tedavisinin varsayılan avantajları şunlardır:²⁴ aditif veya sinerjistik etkilerle etkinliğin artması; endojen sinerjileri provoke etmesi, enerji homeostazisinde yer alan doğal kompanzuar mekanizmaları aşabilecek farklı farmakodinamik etkilere sahip olması, multipl yollar üzerinde etkili olması ve kilo kaybı eforu sarf edilirken oluşan platoyu engellemesi veya geciktirmesidir; düşük dozların kombinasyonu yan etkileri azaltabilir; farklı yan etkilere sahip ilaçların kombinasyonu (örneğin; uykusuzluk yapan bir ilacın fazla uyku insidansına sahip bir ilaçla kombinasyonu) tolere edilebilirliği artırabilir.

Muhtemel riskler ise şunlardır: Bazı yan etkilerin insidansında artış olabilir; nadiren fakat ciddi bir etki klinik olarak ilaç geliştirilme aşamasında fark edilmemiş ancak klinik pratikte birkaç bin hastada kullanıldıktan sonra yüzeye çıkabilir ve bu sadece kombinasyon tedavilerinde değil tekli ilaç kullanımında da olabilir.

OBEZİTEDE KOMBİNASYON TEDAVİLERİNİN TARİHÇESİ

Obezite için kombinasyon ilaç tedavileri denenmiştir. İlk olarak 1990'lı yıllarda efedrin (20 mg), kafein (200 mg) veya tek başına plasebo yerine efedrin/kafein (20/200 mg) kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterildi, her biri obez olan hastalarda 24 hafta boyunca günde 3 kez diyet tedavisinin yanı sıra uygulandı.²⁵ 2004 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde diyet takviyelerinde FDA'nın kardiyovasküler ve serebrovasküler yan etkileri sebebiyle endişelerinden ötürü kafein yasaklanmıştır.

1990'lı yılların ortalarında bir seri çalışmanın yayınlanmasının ardından 'fen-phen' kombinasyo-

nu olarak anılan (fentermin ve fenfluraminler) ilaçlar aniden patladı. Kombinasyon tedavisini inceleyen bir ön çalışmada; 24 haftalık bir tedavi sonunda bireysel komponentlerin daha düşük dozlarının kombinasyonu tedavisi (fenfluramine 30 mg/gün ve fentermin 15 mg/gün) ile (8.4 kg); ilaçların tek başlarına uygulanması fenterminin 30 mg/gün (10 kg) ve fenfluramin 60 mg/gün (7.5 kg) gibi benzer etki elde edildi.²⁶ Ardından gelen randomize kontrollü başka bir çalışmada, 6 haftalık bir yaşam tarzı değişikliği ile 121 obez hasta, ardından gelen 28 hafta boyunca fenfluramin 60 mg ve fentermin 15 mg kombinasyonu veya plasebo ile tedavi edildiler.¹² Kombinasyon ilaç tedavisini kullananlar 14.2 kg kaybederlerken plasebo alanlar 4.6 kg kaybettiler. Genel olarak antiobezite ilaçlarının kullanımı ve özellikle fen-phen kombinasyonunun kullanımında 1996 yılında deksfenfluraminin piyasaya sürülmesinden sonra dramatik artış gözlenmiştir. 1997 yılının erken evrelerinde antiobezite ilaçlarının pik yaptığı dönemde, 2.5 milyon Amerikalı bu ilaçları kullanıyordu ve önceki 2 yıla göre kullanım oranı 4 kat artmıştı.¹³ O yılın sonuna doğru kalp kapağı hastalıkları nedeni ile fenfluramin ve deksfenfluramin piyasadan çekildi. Primer pulmoner hipertansiyonla ilgili de endişeler vardı.

ANTIÖBEZİTE İLAÇ KOMBİNASYONLARINDAKİ GÜNCEL GELİŞMELER

Bu makalenin gönderildiği dönemde, iki kombinasyon ilaç tedavisi-bupropion+naltrekson ve topiramid + fentermin- obez diyabetik ve nondiyabetik hastalarda kilo kaybı azaltılması için geç safha klinik araştırma dönemindeydi. Bu iki ilaç kombinasyon tedavileri ile ilgili çeşitli faz III çalışma sonuçlarının 2009'un ikinci yarısında yayınlanması beklenmektedir. Başka bir kombinasyon tedavisi-bupropion+zonisamid-faz IIB çalışmada test edilmektedir; bu çalışmanın sonuçları 2009'un 3. çeyreğinde beklenmektedir. Pramlintid + leptin ise 'proof-of-conseptin'in tamamlandığı başka bir kombinasyon tedavisidir. Son olarak, PYY3-36 ve GLP-1'de erken faz klinik çalışmalarda kombinasyon tedavisinde test edilmektedir.

NALTREKSON + BUPROPİON

Bupropion, nikotin bağımlılığı ve depresyon tedavisi için piyasada satılmaktadır. Üçüncü randomize klinik çalışmada bu ilacın obez hastalarda kilo-kaybettirici etkisi gösterilmiştir.²⁷ Bir opioid reseptör antagonisti olan naltrekson alkol ve opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır ve hayvanlarda kalori alımını azaltırken insanlardaki randomize çalışmalarda klinik olarak anlamlı kilo kaybını teşvik etmekte yetersiz kalmıştır.²⁸⁻³¹ Bu ilaçların kombinasyonunun temeli; farelerde naltreksona bupropion ilavesinin hipotalamik pro-piomelanokortin (POMC) nöronların ateşlenmesini kolaylaştırmasının tek başına bupropiondan daha fazla olduğunun gözlenmesiyle olmuştur.^{32*} POMC nöronlarının aktivasyonunun iştahı baskılayan ve katabolik nöropeptid olan alfa-melanosit stimüle eden hormon (α -MSH)'un salınımı ile sonuçlandığı bilinmektedir.^{16*} On altı haftalık bir 'proof-of-consept' çalışmasında bupropion+naltrekson (NB,300 mg/50 mg) kombinasyon tedavisinin obez hastalarda tek başına bupropion (300 mg), naltrekson (50 mg) veya plasebo tedavisine göre daha fazla kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir.^{32*} Naltrekson veya kombinasyonlarının bulantıya neden olması sebebiyle ardından 24 hafta süren bir faz IIB çalışmasında daha düşük dozda naltrekson test edilmiştir. Bu çalışmada naltreksonun 3 farklı dozu (48, 32 mg ve 16 mg) bupropion 400 mg/gün ile kombine edilmiş ve 24 haftada belirgin kilo kaybı ile sonuçlanmıştır (sırasıyla %4.3, %5.4 ve %5.4) ve tüm dozlar plasebodan daha etkin (%0.8 kilo kaybı) ve düşük dozlarda daha iyi tolere edilmiştir.³³ Bu kurumda sponsor, 4 farklı faz III çalışması (NB-301, NB-302, NB-303 ve NB-304) ile tip II diyabeti olan ve olmayan obez hastalarda bu kombinasyonun kilo kaybı üzerine etkisini araştırmaktadır. Üç çalışmada araştırılan ilaç bupropion 360 mg ile naltreksonun 32 mg olarak fiks doz sabit kombinasyonudur, diğer bir çalışmada ise bupropion 360 mg ile 16 mg naltreksonun sabit kombinasyonu araştırılmaktadır. NB-302 çalışmasının özet sonuçları 2008'in sonunda yayınlanmıştır.³³ Bu 56 haftalık randomize kontrollü çalışmada, 793 obez hastaya yoğun davranış değişikliği tedavisi ile birlikte naltrekson + bupropion kombinasyon tedavi-

si veya plasebo verilmiştir. Naltrekson + bupropion kombinasyon tedavisi alanlarda %9.3'lük kilo kaybı sağlanmış ve karşılaştırıldığında da plasebo grubunda %5.1'lik kilo kaybı sağlanmıştır. Plasebo ile kıyaslandığında bupropion+ naltrekson tedavisi alanlarda iki kat fazla (%41.5'e karşı %20.2) kilo kaybı sağlanmıştır (vücudun ağırlığının %10'nu kaybetmişlerdir). En sık gözlenen yan etki olan bulantı, bupropion + naltrekson alan hastaların %4.6'sında ilacı bırakmaya neden olmuştur.

Devam eden üç faz III çalışmasının sonuçlarının 2009 yılının ikinci yarısında rapor edilmesi beklenmektedir.³³ NB-301 çalışmasında çalışmaya katılan 1740 obez hasta randomize olarak bupropion 360 mg'nın yanı sıra ya 32 mg naltrekson ya 16 mg naltrekson ya da plasebo almışlardır. NB-303 çalışması da 56 hafta süren randomize kontrollü bir çalışmadır ve bupropion 360 mg + 32 mg naltreksonla kombine edilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır; 28 hafta sonunda en azından %5'ten az kilo kaybeden hastalar ya daha yüksek doz bupropion + naltrekson (bupropion 360 mg + 48 mg naltrekson) ya da aynı dozu almak üzere randomize edilmişlerdir. NB-304 çalışmasında ise tip II diyabetli obez hastalar çalışmaya alınmıştır ve primer sonlanım noktası kilo kaybıdır.³³

ZONISAMİD + BUPROPİON

Zonisamid, bir antiepileptiktir ve randomize kontrollü çalışmalarda obez hastalarda kilo kaybını teşvik ettiği gösterilmiştir.^{34*} Ufak bir çalışmada, zonisamid ile birlikte bupropionun tek başına zonisamide göre daha fazla kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir.³⁵ Ardından gelen 24 haftalık bir randomize kontrollü çalışmada zonisamid + bupropionun (ZB 400 mg/300 mg) tek başına zonisamide (400 mg) veya bupropion (300 mg) veya plaseboya göre daha fazla kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir (sırasıyla -9,2, -6.6, -3.6 veya -0.4).³⁶ Daha geç faz IIb çalışmasında (ZB 201) kombinasyonda farklı dozlarda zonisamid ve bupropion karşılaştırılmış ve tüm farklı altı kombinasyonlarda plaseboya kıyasla daha fazla kilo kaybı sağlanmıştır ve en büyük etkinliği zonisamid 360 mg+ bupropion 360 mg ile sağlanmıştır (%8.6 zonisamid + bupropiona karşılık %1.1 plasebo için).³³ En sık gözlenen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, uyku-

suzluk, anksiyete ve ağız kuruluğudur. Başka bir faz IIb randomize kontrollü çalışmada (ZB 202), iki doz zonisamid + bupropion (Z360+B360 veya Z120+B360) bireysel bileşenlerle ve plasebo ile kıyaslanmaktadır ve sonuçlarının 2009'un geç safhalarında sunulması beklenmektedir.³³

TOPİRAMAT + FENTERMİN

Fentermin, ABD'de en sık reçetelenen antiobezite ilacıdır, fakat Avrupa'da birkaç yıl önce piyasadan çekilmiştir.^{13,37} ABD'de aslında obezitenin kısa süreli tedavisi için endikedir fakat hekimler tarafından sıklıkla daha uzun süreli olarak reçete edilir.¹³ Topiramata, multipl farmakolojik etki mekanizmasına sahip ve epilepsi tedavisi ve migren profilaksisi için piyasaya sunulan bir ilaçtır ve birçok çalışmada obez hastalarda kilo kaybını teşvik ettiği gösterilmiştir fakat kabul edilemez oranda yüksek nöropsikiyatrik yan etkileri obezitenin tedavisinde daha fazla gelişmesine engel olmuştur.³⁸⁻⁴² İki yüz obez hastanın dâhil olduğu 24 haftalık bir randomize kontrollü çalışmada Gadde ve ark.⁴³ topiramata + fentermin (100 mg/15 mg) in topiramata (100 mg), fentermin (15 mg) ve plasebo ile kilo kaybettirici etkisi açısından karşılaştırmasını yapmışlardır. Kombinasyon tedavisi 11.4 kg'lık kilo kaybına neden olmuştur ve bu topiramata (6.6 kg), fentermin (5.3 kg) ve plasebo (2.2 kg) ile sağlanan kilo kaybından daha büyüktür. Ardından gelen yedi tedavi kollu çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada (OB-301 çalışması), 28 hafta boyunca 756 obez hasta randomize olarak plasebo, yüksek veya düşük doz fentermin (15 mg, 7.5 mg), topiramata (92 mg, 46 mg) veya kombinasyon tedavisi (15 mg/92 mg, 7.5 mg/46 mg) almışlardır.⁴⁴ Yüksek doz kombinasyon tedavisindeki %9.2 kilo kaybı yüksek doz topiramata (%6.4) göre daha fazla kilo kaybına yol açmış; yüksek doz fentermin %6.1 ve plasebo %1.7'lik kilo kaybına yol açmıştır. Düşük doz kombinasyon tedavisi ile sağlanan %8.5'lik kilo kaybı düşük doz topiramata (%5.1), fentermin (%5.5) ve plaseboya (%1.7) oranla daha fazla kilo kaybına yol açmıştır. İki adet 1- yıllık faz III çalışması (OB-302 ve OB-303) yoldadırlar ve özet sonuçları 2009 yılının geç yarısında beklenmektedir. Ayrıca tip II diyabetli 130 obez hastada

56 haftalık bir randomize kontrollü çalışmada topiramamat + fenterminin etkinliği araştırılmıştır.⁴⁵ Topiramamat + fenterminle tedavi edilenlerde %9.4'lük kilo kaybı sağlanırken, plasebo ile %2.7'lik kilo kaybı sağlanmıştır. İlaç grubunda hemoglobin A1C'de %1.6'lık düşüş ve plasebo grubunda %1.1'lik düşüş elde edilmiştir. Topiramamat + fentermin grubunun en önemli yan etkileri parestezi, bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş dönmesi ve uykusuzluktur. Topiramamatın prospektüsünde nöropsikiyatrik yan etkiler riski ve sekonder açılı kapama glokomu ile birlikte miyopi ve metabolik asidoz (azalmış serum bikarbonat seviyeleri) yer almaktadır. Epileptik annelerden tek başına topiramamat veya diğer anti-epileptik ilaçlarla kombine olarak topiramamat kullananlarda konjenital malformasyonların artmış insidansını bildiren yeni çalışmalar vardır.⁴⁶

PRAMLİNTİD + LEPTİN

Pramlintid, bir amilin analogudur ve diyabet tedavisi için pazarlanmaktadır; hafif-orta derecede kilo kaybına yol açar.⁴⁷ Leptin, adiposit derive hormondur ve insanlarda orta derecede kilo kaybına yol açar.¹⁷ Bir 'proof-of-concept' çalışmasında,^{48*} 177 kilolu veya obez hasta önce pramlintid uygulanarak 4 hafta boyunca %40 enerji kısıtlı diyetle tedavi edilmişlerdir. Hastaların %21'i çalışmadan çıkarıldıktan sonra (%9 yetersiz kilo kaybına bağlıdır) geride kalan hastalar 360 mg pramlintid, 5 mg leptin veya kombinasyonunu 20 hafta boyunca kullanmak üzere randomize edilmişlerdir. Yirmi haftalık randomizasyon süresinden sonra kilo değişimi kombinasyon alan hastalarda -9.9 kg, pramlintid için -7.2 kg ve leptin için -7.2 olmuştur. Plasebo kontrolü yoktu. Her bir ilaç günde 2 kez ayrı olarak yapılmış ve günde toplam 4 subkutan enjeksiyon uygulanmıştır. Yan etki olarak bulantı ve enjeksiyon yeri irritasyonu görülmüştür.

GLUKAGON-LİKE PEPTİD-1 +PYY₃₋₃₆

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gıdaya yanıt olarak hızlıca bağırsak hormonu olarak salgılanır. GLP-1 glukagon sekresyonunu ve mide boşalmasını inhibe ederek glukoz-bağımlı insülin sekresyonunu stimüle eder ve böylece kan şekerini

düşürür.⁴⁹ GLP-1'in periferal uygulanmasının obez diyabetik hastalarda gıda alımını azalttığı gösterilmiştir.⁵⁰ Eksendin-4 (Eksenatid), doğal olarak oluşan bir GLP-1 agonistidir, subkutan olarak günde iki kez yapılır ve tip II diyabetli hastalarda hafif-orta derecede kilo kaybına yol açar.⁵¹ Peptide YY (PYY₃₋₃₆)'de gıda alımını takiben salgılanan bir bağırsak hormonudur.⁵² Küçük bir grupta obez ve zayıflardan oluşan grupta PYY₃₋₃₆'nın intravenöz infüzyonu bir gün içindeki gıda alımını %30 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁵³ Yeni bir çalışmada, oral 2 mg GLP-1 ve PYY 3-36'nın her birinin bir tablet olarak kombinasyonunun (aslında sinerjistik etki yoktur) verilmesinin ardından gıda alımında azalma olmuştur.⁵⁴

FENTERMİN + L-5-HİDROKSİTRİPTAMİN+ KARBİDOPA

Yeni bir yayında,⁵⁵ bir hekimin muayenehanesinde yüksek-doz fentermin ve L-5-hidroksitriptafan-(5-HTP) ile kombinasyonunun kısa süreli kilo kaybı sağladığı rapor edilmiştir. 5-HTP serotoninin prekürsörüdür ve karbidopa ile birlikte verilirse; karbidopa aromatik L-amino asit dekarboksilazı inhibe eder ve 5-HTP'nin metabolizmasını engeller ve kanda 5-hidroksitriptaminin (5-HT veya serotonin) seviyelerinin yükselmesine yol açar. Hastaların çoğu için başlangıç günlük dozları fentermin 40 mg, 5-HTP 15 mg ve karbidopa 15 mg'dır. Fentermin ikiye bölünmüş doz halinde, diğer ikisi de üç doz halinde verilir. Birinci haftada fentermin için günlük ortalama dozlar 55 mg ve 5-HTP için 22 mg iken karbidopa dozu hep 15 mg olarak kalmıştır. Yazar, en uyumlu hastaların 1 hafta sonunda ortalama kilo kaybının 2.4 kg olduğunu ve 4 hafta sonunda ise bu rakamın 4.6 kg (%4.7) olduğunu rapor etmiştir. Bu kontrollü bir çalışma olmadığı için bu üç ilaç kombinasyonunun normalde önerilenden epeyce yüksek bir dozla fentermin 55 mg/gün ile sağlanıp sağlanacağı belli değildir. Ekokardiyografik ölçümler de raporlanmamıştır. Karsinoid kalp hastalığının hiperserotoninemiye bağlı olduğu⁵⁶ düşünüldüğü için ve fenfluramin ve deksfenfluraminin piyasadan çekilmesine yol açan bu iki seroternerjik obezite ilacının uzun süreli maruziyetle birlikte karsinoid-tip kalp kapağı hastalığına yol açabileceği ilişkisi yüzünden bilimsel çalışmalarla

yeterli miktarda güvenilirlik verileri olmadan periferik sirkülasyonda 5-HT seviyelerinin yükselmesine yol açan bu ilaçları verirken dikkatli olunması gerekir. Bu kombinasyon tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğini inceleyen hiçbir randomize kontrollü çalışma yürütülmemiştir.

SONUÇ

Obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisi için araştırılan çeşitli kombinasyon-ilaç tedavilerinin içinde iki kombinasyon- bupropion+naltrekson ve topiramit + fentermin- klinik geliştirmenin son safhalarındadırlar. Her ne kadar 2009 yılının geç kısmında

çeşitli devam eden faz III çalışmalarının sonuçları beklense de elimizdeki tamamlanmış çalışmalardan çıkan verilerle bireysel bileşenlerden ziyade kombinasyon tedavileri ile daha belirgin kilo kaybı sağlanması mümkündür. Bu iki kombinasyon tedavisi genel olarak iyi tolere edilir gibi gözükmemektedir fakat güvenlik konusunda daha büyük veriler elimize ulaşmadan yorum yapmak mümkün değildir. Bu derlemenin majör kısıtlılığı, burada sunulan kombinasyon ilaç tedavilerinin verilerinin basılmış materyal ve finansal raporlardan ve önceden gözden geçirilmiş bilimsel yayınlardan ziyade daha çok toplantı özetlerinden gelmeleridir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
 • özel ilgi uyandıran
 • önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

- World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/print.html>. Accessed on 18 June 2009.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *J Am Med Assoc* 2003; 289:187–193.
- International Obesity Taskforce. Global prevalence of adult obesity. 2008. Available at: <http://iof.org/database/documents/Global-PrevalenceofAdultObesity28thOctober08.pdf>. Accessed on 18 June 2009.
- Global obezite prevalansı hakkındaki en son tahminleri sunmaktadır.
- Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev* 2000; 1:113–119.
- Curioni CC, Lourenco PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes* 2005; 29:1168–1174.
- Padwal R, Kezouh A, Levine M, et al. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes* 2007; 31:1567–1570.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda, MD. NIH Publication No. 98-4083, National Institutes of Health, September 1998.
- Douketis JD, Macie C, Thabane L, et al. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005; 29:1153–1167.
- The Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30:1374–1383.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al., for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357:741–752.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357:753–761.
- Weintraub M, Sundaesan PR, Madan M, et al. Long-term weight control study. I (weeks 0 to 34). The enhancement of behavior modification, caloric restriction, and exercise by fenfluramine plus phentermine versus placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 5:581–585.
- Stafford RS, Radley DC. National Trends in antiobesity medication use. *Arch Intern Med* 2003; 163:1046–1050.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *Br Med J* 2007; 335:1194–1199.
- Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, et al. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65:79–85.
- Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity* 2006; 14 (Suppl 1):1S–8S.
- Tat duyusunun düzenlenmesi ile ilişkili çeşitli santral sinir sistemi yollarının anlatıldığı bir derlemedir.
- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *J Am Med Assoc* 1999; 282:1568–1575.
- Erondu N, Gantz I, Musser B, et al. Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metab* 2006; 4:275–280.
- Gadde KM, Allison DB. Cannabinoid-1 receptor antagonist, rimonabant, rimonabant for management of obesity and related risks. *Circulation* 2006; 114:974–984.
- Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007; 370:1706–1713.
- European Medicines Agency. Postauthorisation evaluation of medicines for human use. Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant). London, 23 October 2008. Doc. Ref. EMEA/537153/2008. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53715308en.pdf>. Last accessed on 18 June 2009.
- Gadbury GL, Iyer HK, Allison DB. Evaluating subject-treatment interaction when comparing two treatments. *J Biopharm Stat* 2001; 11:313–333.
- Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7:201–204.
- Gadde KM, Allison DB. Combination pharmaceutical therapies for obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:921–925.

25. Astrup A, Breum L, Toubro S, et al. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:269–277.
26. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, et al. A double-blind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984; 6:265–270.
27. Gadde KM, Xiong GL. Bupropion for weight reduction. *Exp Rev Neurother* 2007; 7:17–24.
28. Cooper S. Palatability induced drinking after administration of morphine, naltrexone and diazepam in the nondeprived rat. *Subst Alcohol Actions Misuse* 1982; 3:259–265.
29. Atkinson RL, Berke LK, Drake CR, et al. Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38:419–422.
30. Malcolm R, O'Neil PM, Sexauer JD, et al. A controlled trial of naltrexone in obese humans. *Int J Obes* 1985; 9:347–353.
31. Mitchell JE, Morley JE, Levine AS, et al. High-dose naltrexone therapy and dietary counseling for obesity. *Biol Psychiatry* 1987; 22:35–42.
32. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity* 2009; 17:30–39.
- Bupropion ile naltreksonun kombine edilmesinin mantığını anlatmaktadır.
33. Orexigen Therapeutics, Inc. 2008 Annual Report. Available at: <http://ir.orexigen.com/sec.cfm?DocType=Annual&Year=->. Last accessed 18 June 2009.
34. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR II, et al. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289:1820–1825.
- Zonisamidin obezlerde kilo vermeye etkisi ile ilgili randomize kontrollü bir çalışmadır.
35. Gadde KM, Yonish GM, Foust MS, et al. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary open-label study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1226–1229.
36. Greenway F, Anderson J, Atkinson R, et al. Bupropion and zonisamide for the treatment of obesity. *Obes Res* 2006; 14:A17. [abstract 52-OR].
37. Melnikova I, Wages D. Antiobesity therapies. *Nature Rev Drug Discov* 2006;5:369–370.
38. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebocontrolled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003; 11:722–733.
39. Wilding J, van Gaal L, Rissanen A, et al. A randomized double-blind placebocontrolled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes* 2004; 28:1399–1410.
40. Rosenstock J, Hollander P, Gadde KM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of topiramate controlled release in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:1480–1486.
41. Toplak H, Hamann A, Moore R, et al. Efficacy and safety of topiramate in combination with metformin in the treatment of obese subjects with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obes* 2007; 31:138–146.
42. Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, et al. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96:243–251.
43. Gadde KM, Yonish GM, Foust MS, et al. A 24-week randomized controlled trial of VO-0521, a combination weight loss therapy, in obese adults. *Obes Res* 2006; 14:A17. (abstract 55-OR).
44. Aronne LJ, Peterson C, Troupin B, et al. Weight loss with VI-0521 (phentermine/controlled release topiramate) stops progression toward type 2 diabetes in obese nondiabetic subjects. Abstract 119-OR. Meeting abstracts of the 69th Annual Meeting of the American Diabetes Association, June 5–9, 2009, New Orleans.
45. Garvey WT, Troupin B, Tam P, et al. One-year treatment with VI-0521 in type 2 diabetes demonstrates continued glycaemic improvement and weight loss. Abstract 361-OR. Meeting abstracts of the 69th Annual Meeting of the American Diabetes Association, June 5–9, 2009, New Orleans.
46. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy register. *Neurology* 2008; 71:272–276.
47. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabetes Med* 2004; 21:1204–1212.
48. Roth JD, Roland BL, Cole RL, et al. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *PNAS* 2008; 105:7257–7262.
- Leptin ve pramlintidin kombine edilmesinin mantığını anlatmaktadır.
49. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379:69–72.
50. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagonlike peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel group study. *Lancet* 2002; 359:824–830.
51. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1092–1100.
52. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985;89:1070–1077.
53. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med* 2003; 349:941–948.
54. Emisphere Technologies. Emisphere technologies reports encouraging data from independent clinical study assessing the effects of oral GLP-1 and PYY3-36, combined with Eligen (technology on appetite suppression). Press release, 26 May 2009. Available at: <http://ir.emisphere.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=385806>. Last accessed 26 June 2009.
55. Rothman RB. Treatment of obesity with 'combination' pharmacotherapy. *Am J Ther* 2009; [Epub ahead of print].
56. Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 2005; 111:1517–1522.