FARMAKOTERAPIA OBEZITY

[1]Slivka, M., [2]Gurský, K., [3]Mafinová, M.

[1]Interná klinika I. FNsP J.A.Reimana Prešov
[2]Nefrodialyzačné centrum, Logman a.s.
[3]Oddelnie dlhodobo chorých FNsP J.A.Reimana Prešov

Súhrn
Obezita predstavuje závažný medicínsky a socio-ekonomický problém s prevalenciou viac ako 20% dospelej populácie. Redukcia telesnej hmotnosti signifikantne znižuje nielen morbiditu, ale aj celkovú mortalitu. Liečba obezity začína nefarmakologickými opatreniami (diéta, pohybová aktivita, behaviorálna intervencia). V prípade jej zlyhania je nevyhnutná efektívna farmakoterapia. V súčasnosti používané farmaká delíme na lieky tlmiace chuť do jedla (anorektiká), lieky zvyšujúce energetický výdaj označované ako termogénne farmaká, alebo zvyšujúce oxidáciu tukov v organizme (kombinácia efedrínu a kofeínu), lieky ovplyvňujúce vstrebávanie živín z tráviaceho traktu (orlistat), blokátory CB1 receptorov (rimonabant).
Kľúčové slová: Obezita. Redukcia telesnej hmotností. Farmakoterapia.

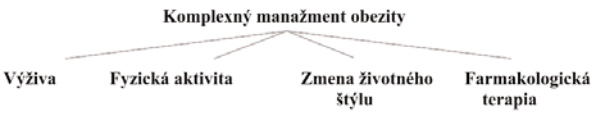
Summary
Corpulence is serious medical, social and economic problem with prevalence 20% of adult population. Weight reduction decrease morbidity and mortality of the patients. Treatment of the corpulence starts with non-farmacologic approach (diet, psysical aktivity, behavioral intervention). Farmacologic treatment is divided into pharmaceuticals that decrease appetite(anorectics), pharmaceuticals that increase energetic issue or pharmaceuticals increases oxidation of lipides in the organism (combintion of effedrine and cofein), pharmaceuticals induces absorbing nutritions from gastrointestinal tract(orlistat), blocators CB1 receptors (rimonabant).
Key words: Corpulence. Weight reduction. Pharmacoterapy.

Terapia obezity vyžaduje vždy komplexný prístup. Zahŕňa psychologické postupy kognitívno - behaviorálnej intervencie, pohybovú liečbu, dietoterapiu vrátane farmakoterapie antiobezitikami. U vyšších stupňov obezity s komplikáciami, kde zlyhávajú konzervatívne postupy vrátane farkamoterapie, majú svoje miesto chirurgické liečebné postupy. (6)

O tom, aký dôležitý je vplyv redukcie hmotností na mortalitu a morbiditu obéznych pacientov, svedčia nasledujúce skutočnosti.

Pri poklese hmotnosti o 9,1 kg klesá:
- celková úmrtnosť o 20%
- úmrtnosť na všetky nádorové ochorenia o 37%
- úmrtnosť na nádory vo vzťahu k obezite o 53%
- úmrtnosť na diabetes a jeho komplikácie o 44%
- úmrtnosť na koronárnu chorobu srdca o 9 %.

Pri poklese hmotnosti o každý kilogram sa zlepšuje životná prognóza obézneho diabetika 2.typu, ktorý už trpí určitými komplikáciami, o 3 - 4 mesiace (Leana, 1990). Keď je takýto pokles dlhodobo udržovaný, dochádza k trvalému zlepšeniu rizikových faktorov ďalších možných komplikácií. (4, 5)



Manažment a liečba obezity má širšie ciele ako len zníženie telesnej hmotností, zahrňuje tiež zníženie rizika kardiovaskulárnych a metabolických ochorení a zlepšenie zdravotného stavu. Toto možno dosiahnuť miernym znížením telesnej hmotnosti, zlepšením nutričného obsahu stravy, zvýšením telesnej aktivity. (7, 14)

Primeraný manažment komplikácií obezity spolu s manažmentom telesnej hmotností vyžaduje:
- správnu liečbu dyslipidémie
- optimalizáciu metabolickej kompenzácie diabetes mellitus 2. typu
- normalizáciu krvného tlaku
- manažment respiračných porúch (napr. spánkové apnoe)
- pozornosť treba venovať liečbe bolesti a potrebám mobilizácie pri osteoartritíde
- manažment psychosociálnych potrieb týkajúcich sa afektívnych porúch
- porúch stravovania, nízkej sebaúcty a pocitov zlej telesnej vizáže
- manažment obezity môže znížiť potrebu liečby komorbidít pomocou liekov. (3)

U niektorých pacientov, najmä tých s telesnou nadhmotnosťou, môže byť primeraným cieľom skôr prevencia priberania na telesnej hmotnosti, ako snaha o samotné zníženie telesnej hmotnosti.

Farmakoterapia

K farmakoterapii dnes pristupujeme až vtedy, keď nie je dostatočne účinná diétna, pohybová a behaviorálna terapia. Za hlavný cieľ liečby sa považuje zníženie zdravotných rizík, a nie samotný hmotnostný úbytok. Významným doplnkom komplexného manažmentu obezity je moderná medikamentózna liečba. Podávanie farmakoterapie samostatne vystavuje pacienta plnému riziku vedľajších účinkov liekov bez celkového benefitu komplexného manažmentu liečby.

Farmaká používané v liečbe obezity delíme na:
- lieky tlmiace chuť do jedla - anorektiká,
- lieky zvyšujúce energetický výdaj - označované ako termogénne farmaká, alebo zvyšujúce oxidáciu tukov v organizme - kombinácia efedrínu a kofeínu, lieky ovplyvňujúce vstrebávanie živín z tráviaceho traktu - orlistat,
- blokátory CB1 receptorov - rimonabant. (6, 8)

Farmakoterapia je indikovaná u obéznych pacientov s BMI väčším alebo rovným 30 a u pacientov s nadváhou s prítomnými rizikovými faktormi alebo pridruženými ochoreniami v prípade zlyhania komplexnej nefarmakologickej liečby, ďalej za účelom zvýšenia compliance

pacientov a s cieľom zabezpečiť dlhodobé udržanie dosiahnutého váhového úbytku. Terapia musí byť striktne užívaná podľa odporúčania výrobcu s ohľadom na kontraindikácie daného výrobku. Liečba sa prerušuje u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu (redukcia hmotnosti menej ako 5% za 12 týždňov). (1, 5, 15)

U pacientov, ktorí trpia zvlášť závažnou formou obezity (BMI nad 40) alebo obezitou s BMI 35 - 40 a pridruženými komorbiditami (diabetes mellitus 2. typu, arteriová hypertenzia, ischemická choroba srdca a ostatné kardiovaskulárne ochorenia, ktoré sa zlepšujú redukciou hmotnosti, ochorenia chrbtice), je indikovaný chirurgický výkon (reštrikčné operácie- gastrická bandáž). (12)

Anorektiká

V súčasnosti sa z anorektík (Tab. 1) využíva v modernej liečbe obezity len sibutramín.

Tab. 1 Prehľad anorektík

Noradrenergné anorektiká	Sérotonínergné anorektiká	Noradrenergné a sérotoninergné anorektiká
fentermín	fenfluramín	sibutramín hydrochlorid
mazindol	dexfenfluramín	
dietylpropión hydrochlorid	fluoxetín hydrochlorid	

Vo svete bol testovaný vo viac ako v 20 štúdiach. Sibutramín bol pôvodne vyvíjaný ako antidepresívum. Pokles hmotnosti spôsobuje duálnym mechanizmom - centrálne učinkuje ako inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu a periférne spôsobuje down - reguláciu alfa a beta adrenoreceptorov. Zásahom do fyziologického procesu príjmu potravy zvyšuje pocit sýtosti a stimuláciou termogenézy zvyšuje výdaj energie. Redukcia hmotností je primárne spôsobená noradrenalínovým účinkom. Sibutramín v porovnaní s placebom spôsobuje signifikantný, na dávke závislý úbytok hmotností, s optimálnou dávkou 10 - 15 mg/ deň. (7, 9)

Okrem zníženia hmotnosti (redukcia najmä viscerálneho tuku) pri liečbe sibutramínom dochádza tiež k poklesu hladín triacylglycerolov, celkového cholesterolu a vzostupu HDL cholesterolu. V štúdiách MERIDOS a SAT bolo dokázané, že u hypertonikov a diabetikov vedie podanie uvedeného preparátu k zníženiu krvného tlaku. V liečbe diabetes mellitus 2. typu pokles hmotnosti navodený sibutramínom vedie k zníženiu glykémie, koncentrácie glykovaného hemoglobínu a k zlepšeniu inzulínovej rezistencie. Je kontraindikovaný pri ischemickej chorobe srdca, pri ťažkej hypertenzii v kombinácii s inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a v kombinácii s inhibítormi monoaminooxidázy. (11, 13)

Kombinácia efedrinu a kofeinu

Kombináciu efedrínu a kofeínu poznáme pod názvom Elsinorské tabletky (20 mg efedrinu a minimálne 50 mg kofeínu). Podávajú sa v dvoch alebo troch denných dávkach maximálne 3 mesiace. Pre početné vedľajšie účinky sa v súčasnosti nepodávajú. (2)

Orlistat

Orlistat je prvý inhibítor gastrointestinálnych lipáz vo svete. Účinnou látkou je syntetický derivát lipstatinu, ktorý je prirodzeným produktom kvasinky Streptomyces toxytricini. Orlistat pôsobí lokálne v tenkom čreve. Vytvára kovalentnú väzbu s gastrickou a pankreatickou lipázou a tým čiastočne inhibuje ich aktivitu. Inhi-bovaná lipáza nie je schopná štiepiť triacylglyceroly na mastné kyseliny a monoglyceridy. Nerozštiepené tuky sa stávajú nevstrebavateľnými a sú vylučované z tela stolicou. Absorpcia tukov z potravy je týmto spôsobom znížená o 30%. (9, 10)

Indikácia liečby:

- dlhodobá liečba pacientov s nadváhou s BMI > 28 a s pridruženými rizikovými faktormi alebo ochoreniami ako je hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus 2. typu, porucha glukózovej tolerancie, hyperinzu-linémia, syndróm spánkového apnoe, osteoartróza,
- dlhodobá liečba pacientov s BMI > 30,
- v oboch prípadoch musí byť liečba spojená s mierne nízkokalorickou diétou so zníženým obsahom tuku,

Hmotnostný úbytok je pozvoľný a rovnomerný, minimálne o 1-2 % pôvodnej telesnej hmotnosti za 1 mesiac, o 9-12% po jednom roku liečby v kombinácii s mierne nízkokalorickou diétou. Významne znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL - cholesterolu, znižuje hladiny glykémie nalačno a hladiny HbA1c. Kontraindikovaný je u pacientov s chronickým malabsorpčným syndrómom a u pacientov s cholecystolitiázou. Pri liečbe orlistatom nebola sledovaná významná deplécia vitamínov A, D, E, K a ani znížené vstrebávanie esenciálnych mastných kyselín. V 70-80% sa vyskytujú gastrointestinálne komplikácie - plynatosť, olejové škvrny po defekácii, mastná stolica, hnačka (uvedené ťažkostí sa vyskytujú počas prvých 4 týždňoch liečby a sú zväčša mierneho stupňa). (2, 11, 12)

Rimonabant

Rimonabant je prvý selektívny blokátor CB1 receptorov. Zasahuje do centrálnej a periférnej regulácie energetickej bilancie, metabolizmu tukov a glukózy. V štúdiách je úspešne využívaný k poklesu hmotnosti a odvykaniu od fajčenia. Testované dávky 5 a 20 mg významne znižujú hmotnosť, pozitívne upravujú spektrum plazma-

tických lipidov (zvýšenie HDL cholesterolu, pokles triacylglycerolov), znižujú C - reaktívny proteín a bolo tiež zistené signifikantné zvýšenie hladiny adiponektínu v plazme o 46%. Krvný tlak klesá mierne. Preparát bude veľmi vhodný u hypertonikov s kumuláciou rizikových faktorov (dyslipidémia, obezita, fajčenie). Štíhli fajčiari pritom po zanechaní fajčenia pri dávke 20 mg denne nezmenili hmotnosť. (8, 12)

Perspektívy vo farmakoterapii

V súčasnosti je vo vývoji veľa liekov pôsobiacich centrálne alebo periférne. Účinnosť viacerých z nich je overovaná zatiaľ na úrovni experimentu.

Podľa Bayesa (2004) možno antiobezitiká rozdeliť nasledovne:

- lieky ovplyvňujúce centrálny nervový systém, pôsobiace na neurotransmitery - látky príbuzné dnešným anorektikám a antidepresívam,
- lieky zasahujúce do okruhu centrálneho pôsobenia leptínu a inzulínu - leptínové,
- analógy, ciliárny neurotrofický faktor (axokine - v priebehu 3 mesiacov injekčnej aplikácie vyvoláva signifikantnejší pokles hmotností oproti placebu), antagonisti neuropeptidu Y,
- lieky ovplyvňujúce gastrointestinálny trakt - cholecystokinínové analógy, lieky ovplyvňujúce GLP - 1 a - 2 (GLP 1, GLP 2) - ako neuroprenášače v CNS znižujú príjem potravy a antagonizujú účinok neuropeptidu Y, ghrelinové analógy,
- lieky ovplyvňujúce energetický výdaj - beta3 - mimetiká, agonisti tyreoidálnych receptorov, lieky ovplyvňujúce uncoupling proteíny.

Literatúra

1. FRANKEL, E., LAZÚROVÁ, I.: Nealkoholová steatohepatitída a inzulínová rezistencia. In : *Interná medicína* 2006, roč. 11, č.6, s. 606 - 610
2. HAINER, V. a kol.: *Základy klinické obezitologie*, 1. vyd. Praha : Grada, 2004, 254 s.
3. HAINER, V., KUNEŠOVÁ, M.: *Obezita*. 1. vyd. Praha: Galén, 1997, 158 s.
4. KRAHULEC, B.: Obezita ako rizikový faktor cievnych chorôb. In : *Interná medicína.* 2005, roč. 5, č. 4, s. 263 - 267
5. KRAHULEC, B.: Odporúčania pre liečbu obezity u dospelých. In : *Medicínsky monitor,* 2004, roč.3, č.1, s. 40-42
6. MASTNÁ, B.: *Nadváha a obezita*. 1. vyd. Praha : TRITON, 1999, 156 s.
7. MARZO, V.: The endocannabinoid system: Key modulator of energy balance at both central and peripheral levels. In : *ECO* 2004, Praha
8. PAYER, J., HAINER, V., ONDREJKA, P., KAJTOR, S.: Sibutramín v liečbe obezity. In : *Vnitřní lékařství,* 2004, roč. 50, č.11, s.825 - 829
9. PAYER, J., PETRUSOVÁ, A.: Farmakoterapia obezity. In : *Interná medicína,* 2004, roč.41, č. 4, s. 417-421
10. PETER, W.F., SCOTT, M,G.: The Metabolic Syndrom. Practical Guide to Originis and Treatment. In : *Opart I. Circulation,* 2003; vol. 108, no.12, p.1422 - 1425
11. SVAČINA, Š. a ko.: *Metabolický syndróm*. 1. vyd. Praha : TRITON, 2006,221 s.
12. TKÁČ, I.: Diagnóza a možnosti liečebného ovplyvnenia metabolického syndrómu. In : *Interná medicína* 2005, roč.5, č.4, s. 239 - 242
13. ZEMAN, D.: Obezita a metabolický syndróm. In : *Vnitřní lékařství,* 2005, roč. 51, č.1, s. 72 - 75