

# FARMAKOTERAPIA OBEZITY

Juraj Payer<sup>1</sup>, Adriana Petrusová<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. interná klinika LF UK a FNsP, Bratislava, pracovisko Ružinov

<sup>2</sup> I. interná klinika FNsP, Bratislava, pracovisko Staré mesto

Obezita sa v súčasnosti stala najfrekvencovanejším metabolickým ochorením, so závažnými metabolickými, orgánovými, psychickými a sociálnoekonomickými dôsledkami. Vzhľadom k závažnosti komplikácií obezity je jej prevencia a liečba obzvlášť dôležitá. Významnou súčasťou integrovaného prístupu k liečbe obezity je podávanie moderných liekov, ktoré napomáhajú k rýchlej a hlavne dlhodobej redukcii a udržaniu telesnej hmotnosti.

**Kľúčové slová:** obezita, endokanabinoidný systém, sibutramín, orlistat, rimonabant.

**Kľúčové slová MeSH:** obezita – farmakoterapia; endokanabinoidy.

## PHARMACOTHERAPY OF OBESITY

Obesity has recently become the most frequent metabolic disease with major metabolic, organ, psychic and social-economic consequences. Regarding the importance of the complications of obesity, the prevention and therapy is a very serious matter. An important part of the integrated approach to the therapy of obesity is the administration of modern drugs which contribute to fast and mainly long-lasting reduction and maintenance of the body weight.

**Key words:** obesity, endocannabinoid system, sibutramin, orlistat, rimonabant.

**Key words MeSH:** obesity – drug therapy; endocannabinoids.

Via pract., 2005, roč. 2 (12): 514–516

## Terapia obezity

Obezita je závažné metabolické ochorenie, ktoré ohrozuje pacienta zvýšeným výskytom metabolických, kardiovaskulárnych, nádorových ako aj ďalších pridružených ochorení, čím sa výrazne zvyšuje morbidita i mortalita pacientov a znižuje sa kvalita života. Komplikácie obezity zdôrazňujú potrebu komplexného prístupu liečby. K farmakoterapii sa v súčasnosti pristupuje 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. Zníženie hmotnosti už o 5 – 10 % priaznivo ovplyvňuje krvný tlak, lipidové spektrum, glykémiu a významne znižuje mortalitu (1). Významným doplnkom komplexného manažmentu obezity je moderná medikamentózna liečba, ktorá zvyšuje dlhodobú úspešnosť liečby. Podávanie farmakoterapie samostatne vystavuje pacienta plnému riziku vedľajších účinkov liekov bez celkového medicínskeho benefitu komplexného manažmentu liečby.

Preparáty určené na liečbu obezity sú charakterizované rôznym mechanizmom účinku, podľa ktorého sa rozdeľujú na inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu (anorektiká), inhibítory lipáz, inhibítory endokanabinoidných receptorov, agonisty beta-3-adrenoreceptorov, leptínové agonisty a agonisty melanokortínu-3.

K liekom, ktoré sú schválené v USA na liečbu obezity patria *benzofetamín hydrochlorid*, *fendimetrazín tartrát*, *fentermín*, *dietylpropion hydrochlorid*, *mazindol*, *sibutramín hydrochlorid*, *orlistat*.

Tabuľka 1. Prehľad anorektík.

Noradrenergné anorektiká	Serotonergné anorektiká	Noradrenergné a serotonergné anorektiká
fentermín	fenfluramín	sibutramín hydrochlorid
mazindol	dexfenfluramín	
dietylpropion hydrochlorid	fluoxetin hydrochlorid	

Všetky uvedené liečivá, okrem orlistatu, účinkujú ako anorektiká prostredníctvom centrálnych mechanizmov na zníženie apetítu. Orlistat inhibuje pankreatickú lipázu, a tým aj absorpciu tukov z potravy. Anorektiká ovplyvňujú monoamínový systém v hypotalame (vplyv na množstvo a frekvenciu prijímanej potravy) a podľa toho, na ktorý neurotransmitter primárne pôsobia, ich môžeme rozdeliť na noradrenergné a serotonergné (tabuľka 1) (2).

Všetky anorekticky účinkujúce lieky, okrem mazindolu, sú odvodené od *betafenyletylamínu*, prekursora amfetamínu. Úprava chemickej štruktúry zabezpečuje zníženie stupňa abúzu liečiv. Fenfluramín a dexfenfluramín boli stiahnuté z trhu pre zvýšenú incidenciu poškodenia srdcových chlopní (3) a fenylypropranolamín pre hemoragický šok (4).

Z viacerých štúdií vyplýva, že nie všetci obézni pacienti odpovedajú na medikamentózne liečbu a dlhodobý úspech liečby je nepravdepodobný, ak sa hmotnosť nezníži aspoň o 5 % už počas prvých 4 týždňov terapie (5). Počas liečby sa pokles hmotnosti zvyčajne ustáli po 6 mesiacoch liečby a opätovne sa mierne začne zvyšovať po 1 roku terapie (6, 7). Tieto pozorovania naznačujú, že obezita je buď progresívne ochorenie, alebo sa účinnosť liečby časom znižuje, prípadne ide o kombináciu oboch možností.

Farmakoterapia je indikovaná u obéznych pacientov s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> a u pacientov s nadváhou (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>) 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. Liečba musí byť striktné užívaná podľa odporúčania výrobcu s ohľadom na kontraindikácie daného preparátu. Liečba sa prerušuje u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu (redukcia hmotnosti menej ako 5 % za 12 týždňov) (8).

U pacientov, ktorí trpia zvlášť závažnou formou obezity (BMI nad 40 kg/m<sup>2</sup>) alebo obezitou s BMI 35 – 40 kg/m<sup>2</sup> a pridruženými komorbiditami, ako sú napr. diabetes mellitus II. typu (a iné metabolické ochorenia spôsobené obezitou), arteriálna hypertenzia, ischemická choroba srdca a ostatné kardiovaskulárne ochorenia, ktoré sa zlepšujú s redukcii hmotnosti, ochorenia chrbtice a veľkých kĺbov, zhoršujúce sa nadhmotnosťou či neúspešné pokusy o redukcii nadhmotnosti pod lekárske dohľadom, je indikovaný chirurgický výkon, predovšetkým reštrikčné operácie žalúdka, tzv. *gastrocké bandáže* (1).

Na základe medicíny založenej na dôkazoch sú dnes na liečbu obezity indikované

z vyššie uvedených preparátov **sibutramín** a **orlistat**.

Nový, ešte neregistrovaný liek, **rimonabant**, je prvý selektívny blokátor CB1 receptorov. Zasahuje do centrálnej a periférnej regulácie energetickej bilancie, metabolizmu tukov a glukózy. Výsledky štúdií zameraných na redukciu hmotnosti a sledovanie metabolických účinkov rimonabantu v tzv. RIO programe ukazujú, že u pacientov s nadváhou alebo obezitou, ktorí boli liečení rimonabantom v dávke 20 mg/deň, dochádza k významnému zníženiu telesnej hmotnosti, zmenšeniu obvodu pásu, zníženiu hladiny triacylglyceridov, zvýšeniu hladiny HDL cholesterolu a k priaznivému ovplyvneniu metabolizmu glukózy. Inhibitory CB1 receptorov sa môžu stať jedným z nových prístupov na redukciu mnohopočetných kardiometabolických rizikových faktorov spôsobených abdominálnou obezitou a môžu priamo vylepšiť inzulínovú rezistenciu, lipidový a glukózový metabolizmus (9).

### Sibutramín

Sibutramín hydrochlorid je terciárny amín, pôvodne bol vyvíjaný ako antidepresívum. Pokles hmotnosti spôsobuje duálnym mechanizmom – centrálné účinkuje ako inhibitor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu (patrí do skupiny tzv. SNRI, *Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors*) a periférne spôsobuje down-reguláciu alfa a beta adrenergických receptorov (8). Zásahom do fyziologického procesu príjmu potravy zvyšuje pocit sýtosti a stimuláciou termogenézy zvyšuje výdaj energie. Dosiahnutie negatívnej energetickej bilancie predstavuje fyziologický prístup k liečbe obezity (10). Redukcia hmotnosti je primárne spôsobená noradrenalinovým účinkom (2). Efekt sibutramínu na redukciu hmotnosti bol potvrdený viacerými medzinárodnými, randomizovanými, dvojito slepými štúdiami, a to aj v podskupinách so sprievodnými ochoreniami ako napr. diabetes mellitus II. typu a arteriálna hypertenzia (1). Sibutramín v porovnaní s placebom spôsobuje významný, na dávku závislý úbytok hmotnosti, s optimálnou dávkou 10 – 15 mg/deň (11).

Na Slovensku sa uskutočnila 12 mesačná, otvorená, multicentrická klinická štúdia. Sledovala efekt sibutramínu (dávka 10 mg/deň) na telesnú hmotnosť a vybrané metabolické parametre. V súbore bolo 50 žien s priemerným vekom 48,5 roka, BMI 35,3 kg/m<sup>2</sup> a priemernou hmotnosťou 97,5 kg. V rámci komplexného manažmentu liečba sibutramínom v uvedenej dávke viedla k 11,2 % (t. j. priemerne 10,9 kg) poklesu telesnej hmotnosti, k 10,7 % poklesu obvodu pásu a 8,4 % poklesu obvodu bokov. Sprievodné zmeny biochemických parametrov: 10,6 % pokles koncentrácie glykémie, 6,5 %

pokles celkového sérového cholesterolu, 21,5 % pokles triacylglycerolov, 9,6 % pokles LDL a 20,2 % vzostup HDL cholesterolu, potvrdzujú priaznivý vplyv zníženia telesnej hmotnosti na zníženie kardiovaskulárneho rizika pacientov. Pri analýze podskupín 22 % pacientov malo hypertenziu, 18 % dyslipidémiu a 10 % reumatoidnú artritídu. Výskyt týchto ochorení a ich súbežná liečba nemali vplyv na zníženie hmotnosti a navyše týmto znížením došlo v prípade hypertonikov (ale aj normotonikov) k poklesu systolického krvného tlaku. Zmeny srdcovej frekvencie boli nesignifikantné (zvýšenie o 2 %). Celkové zníženie hmotnosti o 5 % dosiahlo 94 % pacientov a 67 % dosiahlo viac ako 10 % zníženie telesnej hmotnosti. Liečba bola dobre tolerovaná a výskyt vedľajších účinkov bol minimálny (8).

Viacere štúdie ukázali, že takmer všetci pacienti, ktorí podstúpili liečbu sibutramínom, môžu dosiahnuť aspoň 5 % zníženie hmotnosti a viac ako polovica z nich v priebehu 6 mesiacov zníži svoju hmotnosť o viac ako 10 %. Zníženie hladiny triacylglycerolov a VLDL cholesterolu môže odrážať podstatné zlepšenie inzulínovej senzitivity. Analýzy metabolických a kardiovaskulárnych parametrov v rôznych štúdiách so sibutramínom ukázali v porovnaní s výsledkami *Framinghamskej štúdie* zníženie absolútneho rizika ischemickej choroby srdca.

Odpoveď na účinnosť sibutramínu na kardiovaskulárnu mortalitu by mala dať štúdia *SCOUT*, ktorá plánuje sledovať 12 000 pacientov liečených sibutramínom počas 5 rokov. Na sledovaní sa podieľa i viacero pracovísk zo Slovenskej a Českej republiky (8).

Na základe výsledkov starších štúdií, keď u niektorých pacientov liečených sibutramínom zaznamenal sa mierny dávkovo závislý vzostup krvného tlaku a frekvencie srdca, vznikol predpoklad, že sibutramín má centrálny sympatomimetický účinok, pravdepodobne ako následok inhibície noradrenalinového transportéra (NAT). Tento predpoklad však nezodpovedá novým pozorovaniam:

1. sibutramín znižuje presorickú odpoveď na stimuláciu sympatika,
2. sibutramín znižuje hladinu katecholamínov na periférii,
3. inhibícia NAT má sympatolytický účinok na sympatickú aktivitu svalstva,
4. post marketingové štúdie ukazujú, že liečba sibutramínom znižuje krvný tlak u hypertonikov.

Tieto zmeny sú pravdepodobne spôsobené stimuláciou presynaptických  $\alpha_2$ -adrenergických receptorov (klonidínu podobný účinok sibutramínu). Vzostup srdcovej frekvencie pozorovaný u sibutramínu je pravdepodobne následkom periférnej blokády NAT. Opätovné prehodnotenie údajov placebom kontrolova-

ných štúdií ukazuje, že hypertenzia nie je bežným vedľajším účinkom (< 1,5 %), a že vzostup krvného tlaku je nesignifikantný (12).

### Orlistat

Orlistat, špecifický reverzibilný inhibitor gastrointestinálnych a pankreatických lipáz, sa používa v liečbe obezity od r. 1999 (2). Ide o syntetický derivát lipstatínu, produktu kvasinky *Streptomyces toxytricini*. Z tenkého čreva sa absorbuje menej ako 1 % podanej dávky (13). Lokálne pôsobí v tenkom čreve a nemá účinok na systémové lipázy. V gastrointestinálnom trakte sa viaže na lipázy, čím čiastočne inhibuje ich aktivitu. Za zníženie absorpcie tukov z potravy zodpovedá inhibícia pankreatickej lipázy (2). Znížené trávenie potravou prijatých triacylglycerolov následne znižuje tvorbu micél, absorpciu mastných kyselín s dlhým reťazcom, cholesterolu a niektorých v tukoch rozpustných vitamínov. Stupeň malabsorpcie tukov závisí od podanej dávky orlistatu, maximum malabsorpcie je približne 30 % z prijatých triacylglycerolov pri dávke 360 mg orlistatu za deň. Klinické štúdie s nižšou dávkou neboli efektívne (13).

Viacere prospektívne, randomizované, placebom kontrolované štúdie v trvaní viac ako 1 rok potvrdili účinnosť orlistatu na pokles a udržanie zníženej hmotnosti, pričom telesná hmotnosť sa znížila v priemere o 9 – 12 % po jednom roku liečby v kombinácii s nízkokalorickou diétou. Počas druhého roka štúdií vzhľadom k normokalorickej diéte cieľom nebol ani tak ďalší pokles hmotnosti ako jej udržanie. Opätovný prírastok hmotnosti v druhom roku liečby v skupine pacientov liečených orlistatom bol 2 x nižší ako v skupine užívajúcej placebo (6, 14, 15, 16, 17). Úspešný pokles hmotnosti bol zistený u pacientov s diabetes mellitus II (17).

U pacientov liečených dávkou 120 mg orlistatu denne sa zaznamenalo významné zlepšenie rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení, a to hlavne zníženie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, zvýšenie pomeru HDL/LDL cholesterolu a zníženie lipoproteínu B. Pokles bol výraznejší ako možno očakávať len zo samotnej redukcie hmotnosti, spolupodieľala sa aj orlistatom indukovaná inhibícia absorpcie cholesterolu z potravy (10).

Orlistat nemá závažné nežiaduce účinky, vzhľadom k mechanizmu účinku ide o gastrointestinálne komplikácie priamo závislé na množstve prijatého tuku v potrave. Približne u 70 – 80 % pacientov sa vyskytuje aspoň jedna z gastrointestinálnych príhod – olejové škvrnky pri defekácii, plynatosť, náhle nutkanie na stolicu, častejšia defekácia, hnačka, mastná stolica (6, 14, 15, 16, 17). Tieto vedľajšie účinky, zväčša mierneho stupňa, sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 4 týždňov liečby. Or-

listat znižuje aj resorpciu v tukoch rozpustných vitamínov a niektorých lipofilných liekov (6, 14, 15), preto ho nie je vhodné užívať 2 hodiny pred alebo po požití multivitamínov a lipofilných liekov. Liečbu orlistatom treba eventuálne doplniť podávaním multivitamínových prípravkov.

### Záver

Obezita predstavuje závažný medicínsky a sociálnoekonomický problém s prevalenciou viac ako 20 % v dospeljej populácii. Významnou súčasťou komplexného manažmentu liečby obezity je farmakoterapia. Efekt medicínskej liečby musí byť dokázaný štúdiami spĺňajúcimi kritéria medicíny založenej na dôkazoch. Medicínska liečba musí zabezpečiť adekvátnu redukciu hmotnosti (aspoň 5 % za 3 mesiace), dlhodobo udržať hmotnostný úbytok, prednostne redukovať množstvo viscerálneho tuku, s jednoduchou aplikáciou a minimom vedľajších účinkov. Sibutramín a orlistat vyhovujú požiadavkám účelnej a bezpečnej farmakoterapie obezity a dnes sú indikované aj k dlhodobej liečbe obezity. V blízkej budúcnosti pravdepodobne budú k dispozícii aj ďalšie moderné lieky zasahujúce do metabolických a regulačných mechanizmov etiopatogenézy obezity.

### Literatúra

- Hainer V, a kol. Základy klinickej obezitológie. Grada Publishing, Praha 2004; s. 260–283.
- Glazer G. Long-term Pharmacotherapy of Obesity 2000. Arch Intern Med 161, 2001; s. 1814–1824.
- Khan MA, Herzog CA, St. Peter JV, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. N Engl J Med 339, 1998; s. 713–718.
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropranolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 343, 2000; s. 1826–1832.
- Lean ME. Sibutramine: a review of clinical efficacy. Int J Obes Relat Metab Disord 21, 1997; s. 30–36.
- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 352, 1998; s. 167–172.
- Weintraub M, Sundareshan PR, Schuster B, et al. Long-term weight control study. Follow-up of participants after cessation of medication. Clin Pharmacol Ther 51, 1992; s. 515–518.
- Payer J, Hainer V, Ondrejka P, et al. Sibutramín v liečbe obezity (multicentrická, otvorená, prospektívna, 12-mesačná štúdia). Vnitř lék 11, 2004; s. 825–832.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 365, 2005; s. 1389–97.
- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, et al. Thermogenic effects of sibutramine in humans. Am J Clin Nutr 68, 1998; s. 1180–1186.
- Hanotin C, Thomas F, Jones SP, et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. Int J Obes 22, 1998; s. 32–38.
- Sharma AM. Perception and reality: Sibutramine and blood pressure. Getting to the heart of obesity: Understanding the role of sibutramine - abstract book, ECO 2004, Praha; s. 4–5.
- Zhi J, Melia AT, Funk C, et al. Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. J Clin Pharmacol 36, 1996; s. 1006–1011.
- Davidson MH, Hauptmann J, DiGirolamo, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA 281, 1999; s. 235–242.
- Rossner S, Sjostrom L, Noack R, et al. Weight lost, weight maintenance and improved cardiovascular risk factor after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res 8, 2000; s. 49–60.
- Finer N, James WP, Kopelman PG, et al. One year treatment of obesity: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. Int J Obes Relat Med Discord 2000; 24; s. 306–313.
- Hollander A, Elbein SC, Hirsch IB. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 21, 1998; s. 1288–1294.

## Přehled lékařské fyziologie William F. Ganong

Překlad nejnovějšího vydání jedné z nejrozšířenějších světových učebnic lékařské fyziologie připravil překladatelský kolektiv vedený profesorem MUDr. Janem Hergetem. Základní dílo lékařské fyziologie obsahuje třicet devět kapitol rozdělených do osmi sekcí: Úvod – Fyziologie nervových a svalových buněk – Funkce nervového systému – Endokrinologie, metabolismus a reprodukční funkce – Trávicí funkce – Krevní oběh – Dýchání – Tvorba a vylučování moči. Kniha má výraznou orientaci na klinickou fyziologii a obsahuje mnoho užitečných aplikací základních poznatků, klinická praxe je v jednotlivých kapitolách propojována se současnými vědeckými poznatky. Text je doplněn bohatou obrazovou dokumentací, více než 730 grafy a schémata ilustrujícími fyziologické mechanismy.

Galén, 2005, 20. vydanie, ISBN 80-7262-311-7, s. 890.



## Základní a aplikovaná farmakologie Dagmar Lincová, Hassan Farghali et al.

Publikace je celostátní základní učebnicí farmakologie, na jejímž vydání spolupracovalo jedenadvacet odborníků farmakologických ústavů všech lékařských fakult tří univerzit. V první části jsou uvedeny základní principy farmakologie, obecné principy interakce mezi lékem a organismem, v části druhé jsou představeny skupiny farmak (orientovány podle systémů a jejich onemocnění). Většina kapitol speciální farmakologie začíná souhrnem a navíc je vždy na začátku uveden přehled skupin léčiv (a látek zařazených do těchto skupin). Rejstřík obsahuje několik tisíc pojmů, v textu je řada tabulek a schémat. Klasický členěný text je doplněn o speciální kapitoly věnovanou např. imunofarmakologii, genové terapii a jiným často diskutovaným otázkám. V závěru jsou zařazeny některé klinické případy, modelové studie u konkrétních hematologických pacientů.

Galén–Karolinum, 2005, dotlač 1. vydania, ISBN 80-7262-168-8 (Galén), s. 601.



**Distribúcia v SR:** KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk; Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, internetovy predaj: www.littera.sk