

FARMAKOTERAPIE OBEZITY

MUDr. Jiří Polák

Poradna pro léčbu obezity, Poliklinika Kutná Hora

Vzhledem k vysoké prevalenci obezity v populaci se stává farmakoterapie obezity pilířem ve strategii její léčby, autor uvádí její zásadní její kritéria, která jsou v současnosti akceptována, naznačuje možnosti, které by v budoucnosti mohly vést k jejímu příznivému ovlivnění.

Klíčová slova: obezita, farmakoterapie obezity, výzkum v oblasti obezity, budoucnost léčby obezity.

MEDICAL THERAPY IN OBESITY

Since the prevalence of obesity in population is high medical therapy becomes an important part of the treatment; the author presents currently accepted essential criteria of the obesity treatment and reveals treatment options that could have a favourable influence in future.

Key words: medical therapy in obesity, research in obesity, future treatment of obesity.

Interní Med. 2006; 2: 54–57

Vzhledem k prudkému vzestupu prevalence obezity ve světové populaci se farmakoterapie obezity dostává stále více do popředí jako významný článek v její léčbě, a tudíž dle mého soudu jde o jeden ze základních pilířů ovlivnění léčby tohoto syndromu.

Dle všeobecně přijímaných kritérií farmakoterapie obezity indikujeme

- u pacientů s indexem tělesné hmotnosti rovný nebo větší 30, pokud selhala komplexní nefarmakologická léčba obezity a nebylo dosaženo 5% hmotnostního úbytku během 3 měsíců léčby
- u pacientů s BMI 25–30, u nichž jsou přítomna manifestní zdravotní rizika související s obezitou (hypertenze, porucha glukózové tolerance, diabetes mellitus II. typu či hyperlipidémie)
- za účelem zvýšení compliance pacienta
- s cílem udržet dosažený hmotnostní pokles.

Vlastnosti, které by měly mít léky použité v terapii obezity, jsou tyto: měly by vyvolávat redukci tukové tkáně, zejména viscerálního tuku, měly by příznivě ovlivňovat kardiovaskulární a metabolické patologické stavy s ní spojené, neměly by mít výrazné vedlejší účinky, měly by být dobře tolerovány pacientem, měl by být zajištěn dobrý klinický efekt a neměly by být návykové.

V současné době léky použité k léčbě obezity můžeme rozdělit do těchto základních skupin:

- léky ovlivňující příjem potravy mechanismem působení v oblasti neuropřenašečů CNS, které tlumí pocit chuti k jídlu, respektive vyvolávají pocit nasycení, nazývané také anorektika – sibutramin
- léky snižující vstup tuků do organismu na bázi blokády enzymatické (orlistat)
- léky zvyšující energetický výdej (termogenní farmaka) využívající kombinaci efedrinu s kofeinem.

Ad 1 anorektika

Fentermin

Pod obchodním názvem Adipex retard tbl. 15 mg potlačuje chuť k jídlu centrálním noradrenergickým a dopaminergním mechanismem. Vzhledem k vyšší frekvenci vedlejších účinků (nespavost, agitovanost, možná tachykardie, zvýšení krevního tlaku i možná plicní hypertenze) není doporučován v zemích Evropské unie, i když jeho anorektický efekt je přesvědčivý. Nemá se používat déle než tři měsíce 1 tableta denně před snídaní. Jasnými kontraindikacemi tohoto preparátu v léčbě obezity jsou závažná systémová hypertenze, plicní hypertenze, hyperthyreóza, těžší poruchy srdeční, jaterní a ledvinové funkce.

Sibutramin

Chemicky arylbutylcykloalkilamin 10 nebo 15 mg v tabletě. Sibutramin, léčivá látka přípravku Lindaxa, patří do skupiny přípravků k léčbě obezity, které zvyšují pocit nasycenosti a současně zvyšují energetický výdej organismu. Tím pomáhají, spolu s dietou a cvičením, snížit tělesnou hmotnost pacienta. Sibutramin působí jako selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v centrální nervové soustavě. Působí duálním mechanismem, navozuje pocit sytosti, zvyšuje energetický výdej, respektive zabraňuje jeho poklesu v průběhu podávání nízkoe energetických diet.

Sibutramin svým mechanismem přispívá nejen k redukci hmotnosti, ale pomáhá k dlouhodobému udržení hmotnostního poklesu. Sibutramin nepůsobí zvýšené uvolňování serotoninu s prox. neuronů, takže nehrozí serotoninový syndrom (plicní hypertenze), nevede ke zvýšení uvolnění dopaminu v CNS, a tudíž není jeho podání spojeno se vznikem návyku, nemá ani sedativní účinky.

Indikací k podání sibutraminu by měla být obezita s vysokým skóre hladu nebo při sníženém

energetickém výdeji. Sibutramin je obvykle podáván v dávce 10 mg denně, při nedostatečném účinku zvyšujeme na 15 mg denně. Pacientům s těžkou nebo extrémní obezitou předepisujeme 15 mg denně.

Nežádoucími účinky při jeho podání může být sucho v ústech, zácpa, nespavost, bolesti hlavy, závratě, dyspepsie, parestezie v končetinách, tachykardie, palpitace a vzestup krevního tlaku. Kontraindikacemi podávání sibutraminu jsou přecitlivělost na tento preparát, poruchy příjmu potravy, psychická onemocnění, ischemická nemoc srdeční provázená selháváním nebo arytmiemi, mozková cévní příhoda, těžší poruchy jaterních a ledvinových funkcí, hypertrofie prostaty, drogová léková nebo alkoholová závislost, léčba inhibitory MAO, antidepresivy a neuroleptiky, těhotenství, laktace, nedoporučuje se podávat pacientům mladším 18 let a starším 65 let. Při léčbě sibutraminem ve zmíněných dávkách dochází k poklesu hladin triglyceridů, zvýšení hladiny HDL cholesterolu, k poklesu celkového cholesterolu. Sibutramin je vhodný k léčbě pacientů s metabolickým syndromem. Termogenní efekt sibutraminu byl sledován vyšetřením energetického výdeje, v období 5 hodin po jídle stoupl energetický výdej o 34% oproti placebo, ještě vyšší zvýšení o 183% lze zaznamenat při podání bez jídla. Dynamika energetického výdeje je tedy taková, že ke zvýšení energetického výdeje dochází v pozdním postprandiálním období nebo mimo jídlo. Sibutramin rovněž navodil signifikantní pohybové aktivity pacientů. Ve skupině sibutraminové oproti placebo došlo k zvýšení doby věnované chůzi v průběhu 16. týdne oproti placebo skupině. Současné české studie rovněž prokázaly významné pozitivní ovlivnění skóre deprese (podle Becka) a jednotlivých složek dotazníků Eating Inventory (podle Stunkarda a Mesticka). Sibutramin odpovídá nárokům kladeným na moderní farmaka při léčbě obezity.

Ad 2

Orlistat

Mezi látky ovlivňující vstřebávání tuku z trávicího traktu patří představitel této skupiny orlistat, chemicky tetrahydrolipostatin (Xenical firmy Roche). Je derivátem lipstatinu, produktu bakterie *Streptomyces toxytricini*. Orlistat se aktivně váže na střevní lipázu v zažívacím traktu, čímž brání vstřebávání tuku asi o 30 %, nevstřebaný tuk odchází stolicí. Orlistat se ve střevě téměř nevstřebává, podstatné množství této látky je vyloučeno stolicí. Orlistat by měl být přednostně použit u pacientů, kteří nejsou schopni dostatečně omezit příjem tuků v dietě. Tento preparát podporuje svým projímavým účinkem snížení konzumace tučných jídel – v tom spočívá i výchovný účinek tohoto preparátu. Byl zkoušen v řadě studií na velkých souborech pacientů s velmi dobrým účinkem. Podává se jedna tableta bezprostředně před, v průběhu nebo do jedné hodiny po každém hlavním jídle v dávce 3 x 1 tableta a 120 mg.

Možnými nežádoucími účinky při jeho užívání je dyspepsie, častější nucení spojené s vyprazdňováním mastné stolice, flatulence, při dlouhodobém podání možná lehčí karence vitamínu A a E, orlistat může také ovlivňovat účinek antikoagulancií, např. warfarinu.

Kontraindikací podání orlistatu je precitlivělost na něj, malabsorční syndrom, onemocnění jater, žlučových cest, věk pod 15 let, těhotenství a laktace.

Již zmíněné dávkování 3x denně 1 tableta s hlavními jídly je převážně dobře snášeno.

Preparát se může podávat i při dlouhodobé léčbě obezity. Xenical se osvědčil též v léčbě metabolického syndromu, pozitivně ovlivňuje spektrum lipidů, snížení poměru LDL ku HDL, působí ke stavu kompenzace diabetu, vede k poklesu inzulinémie, umožňuje použití nižších dávek antidiabetik u diabetu druhého typu. Je nazýván též antidiabetikem třetího tisíciletí. Pro jeho vynikající vlastnosti je užíván v léčbě diabetiků druhého typu. Jak potvrdily studie, u léčených orlistatem poklesla hmotnost po jednom roce o 6,2 %, zatímco v placebové skupině o 4,3 %. Léčba orlistatem rovněž zabránila manifestaci diabetu u osob s porušenou glukózovou tolerancí. Byl rovněž prokázán protektivní význam podání orlistatu s ohledem na vznik diabetu mellitu II. typu. Orlistat rovněž napomáhá redukci hmotnosti u obézních diabetiků léčených inzulinem. Po jednorázové léčbě orlistatem byl pozorován u obézních pacientů i pokles krevního tlaku, snížení kardiovaskulárních a metabolických rizik. Po podání orlistatu byl zjištěn signifikantně větší pokles obvodu pasu než po placebo.

Ad 3

V léčbě obezity byla zkoušena i tzv. termogenní farmaka. Jedná se o kombinaci efedrinu s kofeinem (elsinorské prášky) s dávkou 20 mg efedrinu a až 50 mg kofeinu v jednom prášku. Elsinorské prášky tlumí chuť k jídlu noradrenergním mechanismem a současně zvyšují energetický výdej, proto se užívá název termogenní farmaka. Po jednorázové aplikaci může po elsinorských práscích dojít k přechodnému urychlení tepové frekvence a nevelkému vzestupu systolického krevního tlaku. K nežádoucím účinkům patří i psychická agitovanost, nespavost, závratě a suchost v ústech, palpitace. Podobně jako fen-termin nepodáváme ani elsinorské prášky déle než 3 měsíce. Nedoporučují se podávat pacientům s těžší hypertenzí, s ischemickou chorobou srdeční, s arytmiemi, s neurocirkulační astenií, s epilepsií, s psychickými poruchami, glaukomem, při těžších poruchách jaterních a ledvinových funkcí. Nepodáváme rovněž dětem, starým lidem a těhotným a kojícím ženám.

Na trhu je bez předpisu distribuována řada přípravků, které působí proti obezitě a jsou charakteru rostlinných výtažků, u nichž je deklarováno lipolytické a termogenní působení, obsahujících efedrin a kofein (v USA rozšířený přípravek Metabolite – 356 R). V některých zemích jsou populární čaje k léčbě obezity (čaj oolong). Žádná ze studií však neprokázala účinnost těchto čajových extraktů, jakož i na trhu se vyskytující preparáty s obsahem biochromu při redukci hmotnosti. Totéž bylo konstatováno i při použití hydroxycitrátu obsaženého v rostlině *Garcinia cambogia*.

V současné době je ve vývoji řada léků, které by v budoucnosti mohly být využity v léčbě obezity. Je jím např. selektivní inhibitor CB₁ kannabinoidních receptorů rimonabant, který je v pokročilé fázi klinického zkoušení a má být uveden na trh v letošním roce.

Další byly použity u experimentálních zvířat, ale nejsou použity dosud v klinické medicíně. Jedná se o specifické stimulatory beta 3 adrenergních receptorů, antagonisty neuropeptidu Y, agonisty cholecystokininu, deriváty glukagon-like peptidu, antagonisty melanokortinu 4, antagonisty gastrického inhibičního polypeptidu, inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu bupropion, antiepileptikum topiramát, deriváty capscainu, specifické dopaminergní stimulatory, analoga leptinu, analoga růstového hormonu, derivát ciliárního neurotrofického faktoru, inhibitor syntézy mastných kyselin, inhibitor karboxypeptidázy, G proteiny aktivující uvolňování tubby proteinu, látky bílkovinné povahy ovlivňující metabolismus tuků

G / Acrp 30, famoxin – inzulinový senzitizer, inhibitor cytoplazmatické bílkoviny aP2.

Tyto výše jmenované látky se jeví pouze jako perspektivní v léčbě obezity, některé více, jiné méně, nezaznamenaly však výrazného použití v klinické medicíně, v oblasti léčby obezity. Z hlediska udržení dosaženého hmotnostního úbytku je nutno mnohdy dlouhodobé podání moderních léků, zde je nutno vzít v potaz nejen účinnost, ale i bezpečnost dlouhodobé farmakoterapie. Není vhodná aplikace velmi přísných nízkoenenergetických diet. Je nutno vzít v úvahu různorodost faktorů, účastnících se na vzniku a rozvoji obezity, která je rozdílná u širokého spektra obézních pacientů, tudíž i účinnost jednotlivých farmak bude rozdílná, a proto je na místě zmínit nutnost kombinační léčby tohoto syndromu. Úloha moderní farmakoterapie obezity je tedy hodnocena jak s ohledem na korekci metabolické či regulační poruchy vedoucí k obezitě, tak s ohledem na následnou redukci zdravotních rizik spojených s obezitou. Včasná cílená farmakoterapie obezity bude sehrávat významnou úlohu v prevenci diabetu, ischemické choroby srdeční, mozkových cévních příhod a některých nádorů. Zastávám ten názor, že vhodnou cestou k dosažení této prevence je nejen aspekt léčit obezitu samou, ale zaměřit se i na léčbu nadváhy,

kteřá v obezitě ústí, a tudíž již na tomto stupni využít prostředky k její likvidaci též i farmakoterapií. Snížilo by se tak nebezpečí vzniku rizikových komplikujících faktorů obezity před jejich manifestací. Vzhledem k tomu, že obezita je definována jako zmnožení tukové tkáně, měla by se týkat redukce pouze tukové tkáně, nikoliv dalších (lymfatické, svalové, kostní atd.) a měly by se hledat takové farmakoterapeutické postupy, které by tomuto kritériu vyhověly. Není tudíž logické aplikovat zvláště dlouhodobě přísné dietní postupy spojené s restrikcí živin a vedoucí mimo jiné cestou adaptačních mechanismů buněčných k jeho efektu, tj. zpět k náběru tukových látek buňkami. V budoucnosti farmakoterapie obezity by se měly najít takové léky, které by vedly vedle bezpečnosti a nenávykovosti k redukci tukové tkáně s trvalým efektem s ohledem ke klinickému stavu pacienta a mělo by se rozšířit jejich použití pod hranici 18 a nad hranici 65 let. K redukci rizikových faktorů spojených s obezitou považují kombinovanou terapii farmak v léčbě obezity za jednu z cest, kterou by bylo možno považovat za perspektivní a možnou.

Závěr

Vzhledem k obrovskému významu obezity v současnosti je nutno nalézt takovou strategii léč-

by, která by byla vysoce efektivní u širokého spektra obézních a vedla k trvalým výsledkům.

Moderní farmaka v léčbě obezity by měla splňovat následující kritéria: známý mechanismus působení, vyvolávající hmotnostní pokles díky redukci tukové tkáně, měla by příznivě ovlivňovat rizikové faktory doprovázející obezitu, mít mírné nebo jen přechodné nežádoucí účinky i při dlouhodobém podání. Tato farmaka by měla např. korigovat specifickou, mnohdy geneticky podmíněnou metabolickou nebo regulační poruchu, jako např. vyšší nastavení bodystatu, energetickou úspornost, neschopnost spalovat tuky, inadequate preference. Dá se předpokládat, že v budoucnu farmakoterapie obezity bude zaujímat stále významnější úlohu v její léčbě s trvalými a pro organismus žádoucími výsledky.

Literatura u autora

MUDr. Jiří Polák

Poradna pro léčbu obezity, Poliklinika Kutná Hora
Kouřimská 237, Kutná Hora
e-mail: info@obezitologie.cz