

Farmakoterapie obezity

MUDr. Petr Hlavatý

Endokrinologický ústav, Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity, Praha

Vzhledem ke stoupající prevalenci obezity a s ní spojenými zdravotními riziky stoupá i význam farmakoterapie jako součásti komplexní terapie vedoucí k celkové změně životního stylu. V současné době dostupné léky výrazným způsobem napomáhají k úspěšnosti redukce a udržení hmotnostních úbytků. Nadále však pokračuje i výzkum dalších účinných látek, které se svými účinky mohou uplatnit v terapii obezity.

Klíčová slova: obezita, redukce hmotnosti, farmakoterapie, sibutramin, orlistat, rimonabant.

Pharmacotherapy of obesity

Given the increasing prevalence of obesity and its associated health risks, pharmacotherapy is gaining importance as a part of complex therapy resulting in an overall lifestyle change. Currently available drugs significantly aid in reducing body weight and maintaining weight loss. However, research continues into other effective substances which could be successfully applied in obesity treatment.

Key words: obesity, weight reduction, pharmacotherapy, sibutramine, orlistat, rimonabant.

Interní Med. 2009; 11(4): 171–174

Obezita je chronické multifaktoriální onemocnění, které vzniká následkem nepoměru mezi příjmem a výdejem energie a dochází při něm ke zmnožení tukové tkáně. V rozvoji obezity hrají roli genetické predispozice, faktory životního

stylu a zevního prostředí. V České republice je více než 50 % dospělé populace nad hranici normální hmotnosti; z toho 35 % trpí nadváhou a 17 % obezitou. S nárůstem incidence nadváhy a obezity současně stoupá i výskyt jejich komplikací.

Terapie obezity

Léčba obezity je vždy dlouhodobá a vyžaduje komplexní změnu životního stylu. Základním předpokladem pro úspěch redukce hmotnosti je spolupracující a motivovaný

pacient a stanovení reálných cílů hmotnostního úbytku.

Základem léčby obezity je úprava stravovacích a pohybových návyků. Redukční dieta by měla být sestavena s ohledem na individuální stravovací zvyklosti pacienta, vhodné je vycházet s tří denního nebo týdenního záznamu jídelníčku. Energetický příjem při redukční dietě by měl být nižší o 2 000–2 500 kJ oproti výchozímu energetickému příjmu pacienta. Optimální je rozdělení denního energetického příjmu do pěti až šesti porcí. V redukční dietě omezujeme především tuky, zejména s vyšším zastoupením nasycených mastných kyselin, a jednoduché sacharidy. Vhodný je i vyšší příjem bílkovin pro jejich dobrou sytíci schopnost a pozitivní vliv na postprandiální termogenezi. Dále se doporučuje zvýšit příjem vlákniny, a to jak rozpustné, tak nerozpustné, pro její schopnost zvětšovat svůj objem a tím napomáhat dřívějšímu dosažení pocitu sytosti při nižší energetické denzitě stravy. Samozřejmě je i výrazné omezení příjmu alkoholu. Ideální poměr přijímané energie z jednotlivých živin je 25–30 % z tuků, 50–60 % ze sacharidů a 15–20 % je hrazených bílkovinami.

Nedílnou součástí redukčního režimu je i pravidelná pohybová aktivita. Postupné zvyšování fyzické zátěže napomáhá prohlubování negativní energetické bilance a zároveň zabraňuje poklesu klidového energetického výdeje, který navozuje redukční dieta. Dalšími pozitivními efekty pravidelné pohybové aktivity jsou příznivé ovlivnění psychiky, potlačení deprese a úzkosti a krátkodobé snížení chuti k jídlu. Nejvhodnější je aerobní fyzická aktivita (60–70 % maximální tepové frekvence) minimálně 30 minut 4–5krát týdně. I mírná redukce hmotnosti o 5–10 % oproti výchozí váze významně snižuje metabolická a kardiovaskulární rizika spojená s obezitou.

V případě nedostatečné úspěšnosti redukce hmotnosti dosažených režimovými opatřeními je vhodné pomoci vhodnou farmakoterapií. Pokud ani ta není dostačující nebo se jedná o těžké formy obezity (BMI větší než 40 nebo nad 35 při závažných zdravotních komplikacích), je indikované chirurgické řešení obezity.

Farmakoterapie obezity

Cílem farmakoterapie obezity je zvýšit hmotnostní pokles docílený režimovými opatřeními, snížit zdravotní rizika spojená s obezitou, podpořit motivaci pacienta k dodržování redukčního režimu a pomoci k dlouhodobému udržení dosažených hmotnostních úbytků.

Indikací k farmakoterapii je BMI nad 30, pokud režimovými opatřeními nedošlo v průběhu tří měsíců léčby alespoň k 5 % úbytku hmotnosti. Při přítomnosti závažných zdravotních komplikací obezity (porucha glukózové tolerance, diabetes 2. typu, dyslipidemie, hypertenze) je vhodné zahájit farmakoterapii již při BMI nad 25. V současné době je léčba antiobezitiky indikována pouze u dospělých pacientů. Nedoporučuje se podávat u dětí a mladistvých a u osob starších 65 let.

Farmaka používaná v současné době k léčbě obezity lze podle mechanismu účinku rozdělit na:

- Léky ovlivňující příjem potravy působením na neuropěnašeče CNS, kde vedou k útlumu pocitů hladu nebo zvyšují pocit sytosti.
- Léky snižující vstřebávání tuků.
- Léky zvyšující energetický výdej (termogenní farmaka).

Fentermin

Fentermin (obchodní název Adipex retard tbl. 15 mg) působí v CNS noradrenergním a dopaminergním mechanismem. Vede k výraznému snížení chuti k jídlu, jedná se o typické anorektikum. Vedlejší účinky jsou velmi časté a zahrnují nespavost, excitaci, agitovanost, iritabilitu, sucho v ústech a tachykardii. Kontraindikací podávání fenterminu je závažná hypertenze, hypertyreóza, těžší poruchy funkce jater, ledvin a srdce a psychiatrická onemocnění.

Vzhledem k nežádoucím účinkům a možnému vzniku závislosti byl tento preparát v řadě zemí Evropské unie již stažen z trhu. Pokud je i přes výše uvedené negativní účinky fentermin použit k léčbě obezity, neměla by doba užívání přesáhnout tři měsíce.

Sibutramin

Sibutramin (obchodní název Meridia tbl., Lindaxa tbl. 10 nebo 15 mg) působí v CNS jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tímto mechanismem účinku navozuje pocit sytosti a zároveň mírně zvyšuje energetický výdej organismu. Ovlivnění energetického výdeje se také podílí na lepším udržení dosažených hmotnostních úbytků. Při terapii se zpravidla začíná dávkou 10 mg denně, při nedostatečné terapeutické odpovědi se dávka zvyšuje na 15 mg denně. Z metaanalýzy studií vyplývá, že užívání sibutraminu spolu s úpravou životního stylu vedlo během osmi týdnů v průměru o 4,5 kg většímu hmotnostnímu úbytku ve srovnání s placebem a úpravou

životního stylu. Byl rovněž prokázán vliv na mírný vzestup krevního tlaku a tepové frekvence. Ve většině studií byl prokázán příznivý účinek na hladiny lipidů v krvi, zejména na hladiny HDL cholesterolu a triglyceridů. Zároveň docházelo k poklesu hladiny kyseliny močové. Užívání sibutraminu má efekt i na adipokiny, snižuje sérové hladiny leptinu a resistinu a zvyšuje hladinu adiponektinu. U pacientů s diabetem 2. typu vedlo užívání sibutraminu ke zlepšení inzulinové senzitivity a poklesu hladiny glykovaného hemoglobinu.

Nežádoucí účinky sibutraminu jsou mírné, obvykle přechodného charakteru. Patří mezi ně sucho v ústech, obstipace, nespavost, závratě a nauzea. Ani v dlouhodobém užívání nevede léčba k rozvoji závislosti.

Kontraindikace k terapii sibutraminem jsou psychiatrická onemocnění včetně poruch příjmu potravy, ischemická choroba srdeční, arytmie, těžší neléčená hypertenze, hypertyreóza, glaukom, současná terapie antidepresiv, neuroleptiky a inhibitory MAO. Vzhledem k nedostatku dat se nedoporučuje podávání dětem, adolescentům a pacientům starším 65 let.

Rimonabant

Rimonabant (obchodní název Acomplia tbl. 20 mg) je selektivním blokátorem kanabinoidních receptorů v CNS. Jeho působením dochází k redukci příjmu potravy, jednak působením v CNS, ale i v gastrointestinálním traktu, kosterních svalech, tukové tkáni a játrech. Ve studiích vedlo užívání rimonabantu ve srovnání s placebem k výraznější redukci hmotnosti, snížení obvodu pasu a zlepšení hladin HDL cholesterolu a triglyceridů. Zároveň ve srovnání s placebem vedl ke snížení prevalence jednotlivých složek metabolického syndromu. Mezi nežádoucí účinky patří nejčastěji nauzea a diarrhoea, velmi časté byly psychiatrické poruchy (deprese, anxieta, agitovanost, nespavost). Výskyt těchto nežádoucích účinků byl tak četný, že převýšil terapeutickou prospěšnost preparátu a vedl v říjnu 2008 k pozastavení registrace ve všech státech Evropské unie.

Orlistat

Orlistat (obchodní název Xenical tbl. 120 mg) patří do skupiny léků ovlivňujících vstřebávání tuků z trávicího traktu. Jedná se o derivát lipostatinu, který je produkován bakterií *Streptomyces toxytricini*. Orlistat působí na střevní lipázu v zažívacím traktu a snižuje absorpci tuků asi o 30 %. Nevstřebaná část tuků odchází stolicí. Orlistat se ve střevě té-

měř nevstřebává a většina podané dávky je vyloučena stolicí. Terapie orlistatem je vhodná zejména u pacientů, kteří nejsou schopni dostatečně omezit množství tuku v dietě, popř. u pacientů s prokázanou poruchou oxidace lipidů. Vzhledem k minimu kontraindikací je možné užít orlistat i v případech, kdy jsou jiná antiobezitika kontraindikována. Studie ukazují během čtyřletého sledování průměrný úbytek hmotnosti o 2,7 kg větší při léčbě orlistatem v porovnání s léčbou placebem. Další účinky orlistatu spočívají ve snížení krevního tlaku, LDL cholesterolu a triglyceridů. U diabetiků 2. typu vedla léčba orlistatem navíc k poklesu glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu. U osob s porušenou glukózovou tolerancí vedla terapie orlistatem k zabránění manifestace diabetu. U obézních diabetiků léčených inzulinem byl orlistat schopen navodit pokles hmotnosti i přes efekt inzulinu na rozvoj obezity.

Orlistat se obvykle podává 3krát denně vždy s hlavním jídlem. Téměř všechny nežádoucí účinky se vztahují k zažívacímu traktu. Mezi nejčastější patří časté nucení na stolicí, steatorea, únik stolice při flatulenci, inkontinence stolice a bolesti břicha. Míra obtíží je úměrná obsahu tuků

v dietě. Vyšší obsah vlákniny v dietě také snižuje míru nežádoucích účinků tím, že se nevstřebaná část tuků naváže na vlákninu. Omezení vstřebávání tuků má dopad i na vstřebávání vitaminů rozpustných v tuku, ale jejich hodnota zpravidla zůstává ve fyziologickém rozmezí a nevyžaduje suplementaci. Optimální příjem tuků v dietě by při užívání orlistatu měl být kolem 30 % z celkového energetického příjmu. Při nižším příjmu tuku již není podávání orlistatu indikováno. Kontraindikací k podávání orlistatu je malabsorbní syndrom a onemocnění jater s cholestázou. Bezpečnost užívání orlistatu byla sledována i u dětí, přičemž nebyly prokázány žádné další nežádoucí účinky. V ČR zatím není orlistat schválen k užívání u adolescentů. V průběhu roku 2009 bude v zemích Evropské unie volně prodejná varianta orlistatu v dávce 60 mg v jedné tabletě.

Kombinace efedrinu a kofeinu

Kombinace efedrinu a kofeinu (Elsinorské prášky) obsahuje v jedné kapsli dávku 20 mg efedrinu a 50 mg kofeinu. Svým noradrenergním působením v CNS vedou ke snížení chuti k jídlu. Navíc svým vlivem na zvýšení energetického

výdeje působí jako nespecifická termogenní farmaka. Tento efekt zabraňuje rozvoji energetické úspornosti při dodržování přísných nízkokalorických diet. Běžně se podávají dvě tablety denně, ráno a v poledne, zhruba 30 minut před jídlem. Při zahájení terapie může dojít přechodně ke zvýšení tepové frekvence a mírnému vzestupu systolického krevního tlaku. Při delším podávání naopak dochází k poklesu krevního tlaku. Mezi typické nežádoucí účinky patří psychická agitovanost, nespavost, palpitace a sucho v ústech. Kontraindikací k podávání je těžší hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční arytmie a psychické poruchy. Délka užívání by neměla překročit 3 měsíce.

Výživové doplňky určené k redukci hmotnosti

Výživové doplňky patří mezi velmi populární způsoby snižování tělesné hmotnosti. Bohužel však žádný z užívaných preparátů nebyl v randomizovaných, dvojitě slepých a placebem kontrolovaných studiích prováděných alespoň na dvou nezávislých pracovištích hodnocen jako účinný a bezpečný. Přesto se za tyto přípravky ročně utratí zhruba miliarda korun.

Chitosan

Je to polysacharid získávaný z chitinu obsaženého v exoskeletu korýšů. Chitosan by měl ve střevě na sebe navázat tukové částičky a zabránit jejich vstřebání. Nicméně provedené klinické studie neprokázaly zvýšení exkrece tuků stolicí. Užívání chitosanu je bezpečné, avšak bez prokazatelného efektu na redukci hmotnosti.

Chrom

Chrom je esenciální minerální látka, která se uplatňuje v metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů. Chrom je kofaktorem pro funkci inzulinu (součástí glukózového tolerančního faktoru), zvyšuje počet receptorů pro inzulin a jejich fosforylaci, což vede ke zvýšení transportu glukózy do jater, svalů a tukové tkáně. Chrom je nutný pro normální metabolismus sacharidů a lipidů, nízký příjem chromu proto může mít vliv na hladinu glukózy, inzulinu, cholesterolu a triglyceridů v krvi. Chrom je většinou podáván v trojmočné formě navázaný na kyselinu pikolinovou (chrom pikolinát). Některé studie naznačují vliv suplementace chromem na pokles tělesného tuku a vzestup bazálního metabolismu. Metaanalýza studií ukazuje velmi malý efekt na redukci hmotnosti, který je však bez klinického významu.

Garcinia cambogia, kyselina hydroxycitrónová

Kyselina hydroxycitrónová je získávána jako extrakt z tropického ovoce *Garcinia cambogia*. Svým účinkem jako kompetitivní inhibitor enzymu ATP citrát lyázy v mitochondriích vede ke snížení hladiny acetyl koenzymu A a snížení produkce syntézy mastných kyselin *de novo*. Toto působení kyseliny hydroxycitrónové by tedy mohlo být využito i při redukci hmotnosti. Výsledky studií, sledujících vliv kyseliny hydroxycitrónové na redukci hmotnosti, jsou však velmi nejednoznačné.

Glukomannan, guarová guma a psyllium

Řada studií poukazuje na příznivý vliv zvýšeného příjmu vlákniny na úspěšnost redukce hmotnosti. Mezi používané zdroje vlákniny patří glukomannan, získávaný z hlíz rostliny *Amorphophallus konjac*, guarová guma ze semen rostliny *Cyamopsis tetragonolobus* a psyllium pocházející z jitrocele vejčitého. Vláknina svojí schopností absorbovat vodu, a tím zvětšit svůj objem v žaludku, pomáhá k dřívějšímu dosažení pocitu sytosti. Vláknina zároveň zlepšuje

kompenzaci diabetu a hyperlipidemie. Studie sledující vliv vlákniny z uvedených zdrojů ukazují mírný pozitivní vliv na redukci hmotnosti, který je výraznější u psyllia a glukomannanu než u guarové gumy.

Konjugovaná kyselina linolenová

Konjugovaná kyselina linolenová patří do skupiny transmastných kyselin, obsahuje 2 dvojné vazby v konjugovaném uspořádání. Je obsažena v mléčném tuku, mléčných výrobcích a v mase přežvýkavců. Vzniká činností střevní bakteriální flóry ve střevě dobytka nebo tepelnou úpravou zejména mléčných výrobků. V pokusech na myších vedl zvýšený příjem konjugované kyseliny linolenové k redukci množství tukové tkáně, a to pravděpodobně zvýšením oxidace tuků. Zároveň došlo ke snížení vstupu triglyceridů do tukové tkáně. Ve studiích u lidí se však tyto výsledky nepotvrdily a příjem 3,4 – 6,8 g konjugované kyseliny linolenové za den po dobu 12 týdnů nevedl k žádné signifikantní změně hmotnosti.

L-karnitin

Karnitin je nepostradatelný pro produkci energie v tkáních, které jsou závislé na beta-oxidaci mastných kyselin. Zprostředkovává transport mastných kyselin s delším řetězcem přes mitochondriální membránu a podporuje metabolismus glukózy stimulací enzymových komplexů pyruvátdehydrogenázy a fruktokinázy.

U L-karnitinu se často uvádí jeho vliv na redukci tukové tkáně a nárůst svalové hmoty. Jako tzv. spalovač tuků je proto doporučován pro redukci tělesné hmotnosti. Studie, které sledovaly vliv příjmu L-karnitinu v dávce až 6 g za den, neměly vliv na změnu koncentrace karnitinu ve svalectech a nevedly k redukci hmotnosti. Některé studie z poslední doby ukazují i vliv karnitinu na aktivitu karnitin palmitoyl transferázy 1 v hypothalamu. Inhibice tohoto enzymu je spojována se snížením příjmu potravy. Vyšší příjem karnitinu v potravě však naopak vede ke stimulaci aktivity karnitin palmitoyl transferázy 1, a tedy naopak ke stimulaci příjmu potravy.

Yohimbin

Yohimbin je hlavním alkaloidem kůry afrického stromu *Pausinystalia yohimbe*. Jedná se o presynaptického i postsynaptického antagonistu α -2 receptorů, navíc svým působením zvyšuje obrát noradrenalinu v CNS. Vliv na redukci hmotnosti se v provedených studiích nepotvrdil.

Zelený čaj

Katechiny obsažené v zeleném čaji spolu s kofeinem a theaninem mají vliv na kontrolu tělesné hmotnosti a akumulaci tuků v pokusech na zvířatech. Ve studiích *in vitro* byl prokázán vliv na trávení tuků, snížení resorpce tuků a pokles syntézy mastných kyselin. Zelený čaj může mít i pozitivní vliv na zvýšení termogeneze a zvýšení oxidace tuků. Účinek pravidelné konzumace zeleného čaje na redukci tělesné hmotnosti u lidí však ve studiích prokázán nebyl.

Perspektivy farmakoterapie

V současné době je sledována řada látek s perspektivním účinkem na ovlivnění redukce hmotnosti. Velmi slibně vypadající ovlivnění kabinoidních receptorů CB₁ je zatím u používaných nebo zkoušených preparátů poznamenáno velkým výskytem nežádoucích psychiatrických komplikací. Z dalších možností se ukazují slibné výsledky u látek ovlivňujících melanokortinovou dráhu v CNS, která se podílí na kontrole příjmu potravy a energetickém výdeji. Jde například o agonisty melanokortinového receptoru 4, ghrelin, antagonisty neuropeptidu Y a peptid YY₃₋₃₆. Slibně se jeví i možné použití analog, resp. antagonistů hormonů GIT, antidepresiva bupropionu a antiepileptik topiramátu a zonisamidu. Samostatnou kapitolu tvoří možnosti kombinované terapie antiobezitiky. Při kombinaci podávání několika látek je nutné nejen zvažovat možnou potenciaci pozitivních efektů, ale zejména i možné zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Závěr

Farmakoterapie představuje důležitou součást léčby obezity, ale je nutné ji brát pouze jako doplněk terapie. Samotná farmakoterapie není schopna navodit dlouhodobou redukci hmotnosti, protože neučí pacienta změnit současný životní styl. Pro dosažení hmotnostních úbytků a jejich dlouhodobé udržení je nezbytné vést pacienta ke komplexní změně jak stravovacích, tak i pohybových návyků. V tomto úsilí mohou používaná léčiva výrazně pomoci, ať již odbouráním pocitů hladu při zahájení redukční diety, zlepšením motivace pacienta, který vidí výsledky svého úsilí na nižší hmotnosti, tak i v lepším udržení dosažených výsledků redukce.

MUDr. Petr Hlavatý

Endokrinologický ústav
Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity
Národní 8, 116 94 Praha 1
phlavaty@endo.cz