

SOUČASNÉ MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE OBEZITY

Vladimír PAVLÍK

Univerzita obrany, katedra vojenské hygieny Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Souhrn

Autor popisuje farmakologickou léčbu obezity v České republice. Podává informaci o účincích moderních antiobezitik na snižování hmotnosti v rámci komplexní terapie obezity.

Klíčová slova: Obezita; Léky; Léčba obezity.

Contemporary Drug Obesity Treatment

Summary

The author describes the drug obesity treatment in the Czech Republic. He informs about the effects of weight loss with orlistat and sibutramin in the treatment of obesity.

Key words: Obesity; Drugs; Treatment of obesity.

Úvod

Více než čtvrtina obyvatel České republiky trpí obezitou, závažným chronickým onemocněním charakterizovaným vzestupem podílu tělesného tuku a hodnotou BMI přesahující hranici 30 kg/m². Obezita se stala nejčastější metabolickou chorobou v důsledku životních podmínek a životního stylu, který vyústil v pozitivní energetickou bilanci.

Početem obézních lidí se Česká republika řadí na přední místo v EU u žen i u mužů. V roce 2005 bylo v České republice evidováno 35 % lidí s nadváhou a 17 % lidí s obezitou napříč všemi věkovými skupinami. Prevalence nadváhy a obezity tak přesahuje 50 %.

Obezita dále představuje závažný rizikový faktor, který hraje důležitou roli ve vzniku řady metabolických onemocnění, diabetu mellitu, dyslipidémie, aterosklerózy, manifestující se ve formě akutního infarktu myokardu, anginy pectoris, ischemické choroby srdeční aj. K dalším komorbiditám, na jejichž vzniku se nadměrná tělesná hmotnost podílí, lze zařadit poruchy pohybového aparátu, zvýšené riziko vzniku některých nádorů, cholelithiázu, gynekologické obtíže aj. Obezita provází lidstvo od dávných dob, ale koncem 20. století dorostla rozměrů celosvětové epidemie v důsledku neustále se zvyšujícího energetického příjmu bez adekvátního navýšení výdeje energie. Za rizikovou formu obezity se považuje hlavně abdominální forma, definovaná obvodem pasu u žen větším než 88 cm,

u mužů větším než 102 cm. Přitom snížení tělesné hmotnosti samo o sobě vede k poklesu glykémie, normalizaci krevních lipidů a ke snížení krevního tlaku. Obezita, zejména abdominální, je dnes považována za základní komponentu metabolického syndromu. Metabolický syndrom má vysokou prevalenci v populaci USA a ostatních průmyslových zemích. Syndrom poukazuje na sdružování mnohačetných kardiovaskulárních a metabolických rizikových faktorů u stejného jedince. V současné době je citováno celkem pět komponent metabolického syndromu, pro jeho diagnózu je nutné splnit tři či více z pěti kritérií (9, 10, 11).

Indikace farmakoterapie

Základem každé léčby obezity je samozřejmě elementární dodržování dietních a režimových opatření, bez nichž nemá smysl začínat s farmakoterapií. Cílem moderní farmakologické léčby obezity je zajistit snížení a dlouhodobé udržení dosaženého hmotnostního úbytku, popř. pozitivně ovlivňovat metabolické poruchy, které podmiňují rozvoj obezity.

V souladu s doporučeními České obezitologické společnosti se doporučuje začít s farmakoterapií u obézního pacienta v následujících případech:

- u pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) vyšším než 30, pokud selhala komplexní nefarmakologická léčba obezity, tzn. že během tří

měsíců léčby nebylo dosaženo hmotnostního poklesu většího než 5 %.

- U pacientů s indexem tělesné hmotnosti 27 a vyšším, jsou-li přítomna kardiovaskulární a metabolická rizika (např. arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus II. typu), která jsou v přímé souvislosti s obezitou (1, 4).

Současné moderní lékové formy musí splňovat poměrně přísná kritéria, aby byla v souladu s doporučeními odborné obezitologické společnosti. Předně měla by vyvolávat redukci tukové tkáně, příznivě ovlivňovat rizikové faktory kardiovaskulárních a metabolických chorob, měla by vést po tříměsíčním podávání a při dodržování základních dietních a režimových opatření k poklesu tělesné hmotnosti alespoň o 5 % výchozí hmotnosti. Konečně, jejich aplikace by neměla být spojena se vznikem návyku a jejich účinnost a bezpečnost by měly působit i při dlouhodobém užívání. Na trhu totiž vedle účinných a ověřených léků existuje celá řada tzv. spalovačů tuků, které jsou volně dostupné i bez lékařského předpisu, zároveň ale nesplňují některá z výše uvedených kritérií.

Současné možnosti farmakologické léčby

Fentermin (preparát Adipex retard, tbl à 15 mg)

Tento lék, v minulých letech hojně užívaný zejména díky příznivé ceně ve srovnání s ostatními předepisovanými antiobezitiky, je někdy mezi laickou veřejností znám pod přezdívkou zlatá vejce. Jedná se o anorektikum s psychostimulačním účinkem. Adipex potlačuje chuť k jídlu centrálním noradrenergním mechanismem, inhibuje degradaci serotoninu a stimuluje uvolňování dopaminu. Po podání je popisován častější výskyt nežádoucích účinků – typická je tachykardie, psychostimulační účinky, agitovanost, nespavost. Při delším nebo opakovaném podávání hrozí riziko vzniku závislosti.

Vzhledem k uvedeným nežádoucím účinkům a možnosti vzniku návyku byl fentermin stažen z trhu ve většině zemí Evropské unie. V České republice lze tento preparát nadále předepisovat, nepatří ale mezi doporučené léky v terapii obezity.

Sibutramin (preparáty Meridia, Lindaxa tbl à 10 mg nebo à 15 mg). V zemích EU a na Slovensku distribuován pod názvem Reductil.

Lék se objevil na americkém trhu v roce 1998, o rok později byl registrován v Evropě. Působí centrálním mechanismem, způsobuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu na synapsích CNS, prodlužuje tím dobu působnosti těchto neurotransmiterů, což v konečném důsledku vede k vyššímu pocitu sytosti a snížení příjmu energie potravou. Současně s tím sibutramin stimuluje termogenezi a zvyšuje výdej energie. Podání sibutraminu je tedy vhodné u takových indikovaných pacientů, kteří trpí pocitem hladu nebo mají sklon ke zvýšené konzumaci potravy v odpoledních a večerních hodinách. Naopak kontraindikován je u projevů ischemické choroby srdeční, zejména srdečního selhávání a arytmií, dekompenzované arteriální hypertenze, glaukomu s uzavřeným úhlem, některých psychických onemocnění, poruch příjmu potravy. Lék je dále kontraindikován u hyperthyreózy a feochromocytomu. Z důvodu nedostatku dat není vhodný pro těhotné a kojící ženy, nepodáváme ani u osob mladších 18 let (2, 5).

Počáteční dávka sibutraminu je 10 mg v jedné denní dávce. U pacientů, jejichž odpověď na terapii není dostatečná (úbytek tělesné hmotnosti menší než 2 kg za 4 týdny), může být dávka zvýšena na 15 mg jednou denně. Léčba se ukončuje po třech měsících u pacientů, jejichž úbytek tělesné hmotnosti byl nižší než 5 % jejich původní hmotnosti. Délka terapie by neměla přesáhnout jeden rok, i když existují klinické studie, které popisují dvouleté bezproblémové užívání sibutraminu. Minimální účinná doba terapie u indikovaných pacientů, jež lék dobře snášejí, se udává 3 měsíce. Po skončení terapie sibutraminem by pacient měl dodržovat změněná režimová a dietní opatření, protože jinak hrozí opětovné zvýšení tělesné hmotnosti.

Výhodou sibutraminu je možnost jeho dlouhodobého užívání, nebyl prokázán výskyt chlopenních vad ani plicní hypertenze, lék není návykový ani neurotoxický, jeho nežádoucí účinky týkající se hlavně zažívacího ústrojí a kardiovaskulárního aparátu jsou málo četné a klinicky nevýznamné. Navíc podávání sibutraminu zlepšuje i další složky metabolického syndromu. Vyvolává pokles glykémie nalačno, inzulinémie, urikémie, triacylglycerolémie a VLDL za současného vzestupu HDL. Od podzimu 2005 došlo k významnému snížení ceny sibutraminu na českém trhu, což znamená přístupnost tohoto léku pro širší skupinu pacientů, kteří byli donedávna limitováni vysokou cenou přípravku.

Orlistat (preparát Xenical tbl à 120 mg)**Diskuse a závěr**

Tento lék se mechanismem účinku výrazně liší od většiny ostatních antiobezitik. Nepůsobí totiž centrálně, ale přímo v zažívacím traktu. Orlistat snižuje aktivitu střevních enzymů, konkrétně střevní lipázy, která normálně rozkládá tuky přijaté potravou. Výsledkem blokování střevní lipázy je skutečnost, že až třetina tuků přijatých v potravě odchází nezužitkována stolicí a tím klesá celkový energetický příjem. Orlistat je proto přednostně indikován u těch pacientů, kteří mají problém omezit nadměrný příjem tuků potravou, nebo u pacientů, u kterých byla prokázána porucha utilizace tuků. Dále je jeho podávání indikováno v případech, kdy podíl tuků na celkovém energetickém obsahu je vyšší než 30 %. Mezi nejčastější nežádoucí účinky orlistatu patří pochopitelně průjem související s přítomností většího množství tuku ve stolici, dále flatulence a obecně příznaky dyspepsie dolního typu. Podání orlistatu vede ke zvýšení obsahu tuku ve stolici již za 24 hodin. Tyto nežádoucí účinky souvisí také s množstvím konzumovaného tuku v potravě. Při dlouhodobém podávání se výskyt těchto nežádoucích účinků snižuje. Dá se tedy konstatovat, že orlistat má i jakýsi edukační význam v otázce množství konzumovaného tuku. Orlistat se navíc ve střevě prakticky nevstřebává, drtivá většina odchází stolicí, a proto jeho expozice je v lidském organismu skutečně minimální. Svými účinky tak lék snižuje hladinu triacylglycerolémie nalačno, snižuje postprandiální lipémii. Redukce kardiovaskulárních a metabolických rizik po podávání orlistatu souvisí s redukcí viscerálního tuku, která se projevuje poklesem obvodu pasu. Další výhodou jeho podávání je zlepšení inzulínové rezistence a tím výrazný antidiabetický efekt (3).

Podávání orlistatu se nedoporučuje při poruše vstřebávání živin a při měštnání ve žlučových cestách. Dále jeho podávání není vhodné u dětí, těhotných a kojících žen. Podává se obvykle ve třech denních dávkách, vždy těsně před jídlem nebo při hlavním jídle. Skutečností je fakt, že pacienti ve snaze ušetřit konzumují tento preparát nahodile, většinou méně často než je doporučováno, hlavně před největším jídlem toho dne nebo před jídlem s největším obsahem tuků. Je pravdou, že před hlavním zeleninovým jídlem je podávání orlistatu prakticky bezpředmětné. Proto se při terapii orlistatem doporučuje pravidelná strava a rozdělení denního příjmu tuků, cukrů a bílkovin do tří hlavních jídel.

Neustále se zvyšující počet obézních pacientů znamená nutnost komplexní terapie v rámci preventivních programů i v každodenní lékařské praxi. Pouze komplexní přístup k obéznímu pacientovi s využitím všech dostupných metod terapie dává šanci úspěšné terapii. Redukce hmotnosti má pozitivní vliv na kvalitu života i výrazné snížení zdravotního rizika všech obézních nemocných (6).

V současné době je ve stadiu experimentů nebo ve stadiu klinických studií řada léků, které by se v budoucnosti mohly uplatnit v léčbě obezity. Tyto studie probíhají také na území České republiky. Za všechny jmenujme například rimonabant, selektivní inhibitor kanabinoidového receptoru CB1, který má velký potenciál v léčbě obezity, metabolického syndromu a odvykání kouření (7). Nárůst incidence obezity nutí výrobce léčiv k dalším výzkumným programům a experimentálním a klinickým studiím s cílem produkovat farmaka, která budou svým dlouhodobým a bezpečným účinkem vhodná k terapii obezity. Vzhledem k multifaktoriální etiopatogenezi obezity lze předpokládat, že každý lék proti obezitě může mít u pacienta různou výši účinnosti (8).

V současnosti tedy existuje na trhu jen velmi omezené množství léků, které jsou vhodné, účinné a bezpečné v terapii obezity. Z tohoto hlediska jsou výše citovaná antiobezitika Sibutramin a Orlistat prakticky jedinou současnou možností ve farmakoterapii obezity. Jejich velkou výhodou oproti ostatním preparátům je možnost dlouhodobé a přitom bezpečné terapie. Léčba obezity pomocí těchto farmak se tak blíží léčbě dalších složek metabolického syndromu, jako je arteriální hypertenze, hyperlipoproteinémie a diabetes mellitus, u kterých je také nutnost víceméně trvalé terapie. Náklady na léčbu sibutraminem a orlistatem nejsou zátěží pro zdravotní systém, protože nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Výjimku tvoří zvláštní indikace u diabetických pacientů. Od konce roku 2005 došlo k dramatickému poklesu ceny sibutraminu, který byl způsoben vypršením patentové ochrany originálního přípravku a následného zaregistrování generika originální účinné látky od 1. ledna 2006. Tato cenová válka může jenom prospět pacientům, kteří díky předchozí vysoké ceně byli limitováni v dostupnosti tohoto preparátu na našem trhu.

Ze své osobní zkušenosti musím poznamenat, že do roku 2005 jsem předepisoval sibutramin a orlistat rovnoměrně a spíše sporadicky, protože hlav-

ním limitujícím faktorem byla vysoká cena obou preparátů. Obézní pacient indikovaný pro farmakoterapii orlistatem se svými dietními zvyklostmi a režimovými opatřeními liší od pacienta, pro kterého je vhodnější předepsat sibutramin. Jiné jsou i kontraindikace obou léků. Pokud však zůstane současný vysoký cenový rozdíl mezi oběma hlavními antiobezitiky na našem trhu, je nasnadě, pro který preparát se drtivá většina obézních pacientů rozhodne.

Literatura

1. DESPRES, JP. Drug treatment for obesity. *Br. Med. J.*, 2001, vol. 322, p. 1379–1380.
2. FINER, N. Sibutramine in clinical practice. *Int. J. Obes.*, 2001, vol. 25, p. 12–15.
3. HAINER, V. Obezita, orlistat a perspektivy farmakoterapie obezity, *JAMA*, 1999, no. 7, p. 371–373.
4. HAINER, V. *Základy klinické obezitologie*. 2004.
5. HAINER, V. Czech trial of sibutramine in the treatment of obesity. *Int. J. Obes.*, 2001, vol. 25, p. 107.
6. KABRNOVÁ K. – HAINER, V. Vliv nutričních faktorů na úspěšnost redukčních režimů. *Čas. Lék. čes.*, 2005, roč. 144, s. 529–533.
7. KVASNIČKA, T. Endokanabinoidy. *Čas. Lék. čes.*, 2005, roč. 144, s. 81–85.
8. MINARČÍKOVÁ, I. Farmakoeconomické aspekty ve farmakoterapii obezity. *Česká a Slov. Farmacie*, 2003, roč. 52, s. 258–261.
9. REAVEN, P. Metabolic syndrome. *J. Insur. Med.*, 2004, vol. 36, p. 132–142.
10. ZADÁK, Z. *Výživa v intenzivní péči*. 2002.
11. ZADÁK, Z. *Vybrané kapitoly z metabolismu a klinické výživy*. 1997.

Korespondence: Pplk. MUDr. Vladimír Pavlík, Ph.D.

Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Katedra vojenské hygieny
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: pavlik@pmfhk.cz

Do redakce došlo 18. 9. 2006