

Obezita

Farmakologická liečba

• MUDr. Katarína Bánska, PhD.



Dňa 7. januára 2008 zorganizovalo Centrum pre liečbu obezity a zdravý životný štýl Arcadia Medica, s. r. o. Piešťany spolu s Inštitútom fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie UCM so sídlom v Piešťanoch a mesto Piešťany odborné sympóziu pri príležitosti Dňa boja proti obezite.

V súčasnosti žije na Slovensku 1,5 – 2 milióny ľudí s nadváhou (BMI 25 - 30 kg/m²) alebo obezitou (BMI > 30 kg/m²). Obézná populácia má vyššiu prevalenciu metabolických a kardiovaskulárnych komplikácií a tiež vyšší výskyt niektorých malígnych ochorení v porovnaní s populáciou s normálnou hmotnosťou. Vzhľadom na to predstavuje obezita nielen závažný zdravotný, ale aj ekonomický problém, ktorý si vyžaduje pozornosť celej spoločnosti. Časť prednášok bola zameraná na farmakologickú liečbu obezity. Lekári, ktorí pracujú s obéznymi pacientmi veľmi dobre vedia, že nefarmakologickými metódami liečby (hypokalorická diéta, intenzívne a pravidelné fyzické cvičenie) sa dá v niektorých prípadoch dosiahnuť veľmi výrazná redukcia telesnej hmotnosti. Vo väčšine prípadov však po istom čase dochádza opäť k nárastu telesnej hmotnosti (jojo-efekt). Dnes sa preto hovorí o obezite ako o chronickom ochorení, ktoré vyžaduje celoživotnú liečbu. Jej súčasťou je aj farmakologická liečba.

Centrálna obezita – postačuje pri nej konzervatívny prístup?



MUDr. I. Majerčák (Centrum pre liečbu obezity Košice, III. interná klinika FNLP) sa vo svojej prednáške zaoberal praktickým prístupom pri stanovení správnej diagnózy obezity a optimálneho iníciačného manažmentu. Obezita je v súčasnom vyspelom svete jedným z najčastejších rizikových faktorov predčasnej mortality. Toto riziko začína významne stúpať už pri hodnote BMI

27 kg/m², čo znamená, že preventívna intervencia by mala začať už pri zdravotnej kategórii, akou je „len“ nadváha (American Cancer Society Study, 1979). Zvýšené riziko mortality pri obezite súvisí s „nabaľovaním“ sa závažných komorbidít pri stúpajúcej telesnej hmotnosti. Kedysi stúpala prevalencia hypertenzie s vekom, dnes je ale situácia iná a zdá sa, že centrálna obezita má tesnejší vzťah k výskytu hypertenzie.

Prevalencia hypertenzie v slovenskej populácii sa odhaduje na 20 %. U osôb, ktoré majú hmotnosť viac ako 20 % ideálnej hmotnosti, je prevalencia hypertenzie už 60 %. V populácii slovenských hypertonikov navyše jasne prevažujú hypertonici s centrálnym typom obezity vo veku viac ako 50 rokov. Prospektívna 14-ročná štúdia, ktorá sledovala viac ako 115 000 zdravotných sestier v USA ukázala, že riziko ICHS (klinicky manifestnej formy ICHS alebo nefatálneho IM) súvisí s nadváhou a riziko začína výraznejšie stúpať už od hodnoty BMI 25 – 28,9 kg/m² (Willett a kol., JAMA, 1995). BMI samotný však nemusí byť tým najpresnejším prediktorom rizika úmrtia. Jedna z množstva štúdií zameraných na vplyv obezity a rizika ICHS sa uskutočnila v súbore žien – nefajčiarek a skúmala riziko ICHS v závislosti od absolútneho vzostupu hmotnosti za isté obdobie (bez ohľadu na východiskový BMI). V tejto štúdií sa skutočne dokázalo, že bez ohľadu na hodnotu BMI riziko ICHS veľmi významne stúpalo u tých žien - nefajčiarek, u ktorých došlo k vzostupu absolútnej telesnej hmotnosti ≥ 20 kg.

Obezita, zvlášť morbidna (BMI > 40 kg/m²), nevedie len k zvýšeniu rizika metabolických a kardiovaskulárnych komplikácií, ale spája sa aj so zvýšeným výskytom malígnit. Podľa svetových štatistík je morbidna obezita zodpovedná v 39 % za vznik karcinómu endometria, v 29 % za nádory pažeráka, v 25 % za nádory obličiek a vyskytuje sa u 24 % pacientov so zhubnými nádormi žľaz a žľazových ciest. Všetky štatistické údaje, ktoré narábajú s pojmom obezita, sa v súčasnosti opierajú o BMI. V bežnej klinickej praxi sa tiež využíva na hodnotenie obezity parameter BMI, ktorý má však reálnu odchýlku cca 10 %. Žiadny



Miesto konania – kultúrne stredisko Fontána

praktický lekár, resp. aspoň väčšina, nevyhodnocuje BMI tak, že pacienta zváži a zmeria jeho výšku priamo na ambulancii, ale odvoláva sa na jeho anamnestické údaje. Prieskum z každodennej praxe, ktorého cieľom bolo zistiť, ako je v každodennej praxi stanovovaný BMI a ktorý uskutočnil MUDr. Majerčák dokázal, že vo väčšine prípadov pacienti sami udávali lekárovi svoju hmotnosť aj výšku a spravidla pritom nadhodnocovali výšku (v priemere udávali o 2 – 3 cm vyššiu výšku, ako bola reálna skutočnosť) a podhodnocovali absolútnu telesnú hmotnosť. BMI môže byť len vtedy objektívny, ak si meranie pacientovej hmotnosti a výšky vykoná na ambulancii sám lekár, prípadne zdravotná sestra.

Napriek tomu môže byť údaj o BMI zavádzajúci (napr. u športovcov, ale aj pri iných skupinách). Najpresnejšou metodikou je v tomto prípade meranie percentuálneho podielu tuku v organizme pomocou impedancie. Táto metóda je však technicky aj finančne náročná a nedá sa preto využiť v širšej každodennej klinickej praxi. Preto sa vypracovali ešte ďalšie metódy na hodnotenie obezity. Centrálnu obezitu môže napríklad presnejšie stanovovať pomer obvodu pásu a bokov (WHR, waist-hip-ratio), ktorý je definovaný rovnicou: $WHR = \text{pás (cm)} : \text{bok (cm)}$. Tento parameter vychádza z patomorfologických pozorovaní, že tukové bunky pri androidnej a gynoidnej obezite sú morfológicky aj funkčne odlišné. Za gynoidnú obezitu (hromadenie tukového tkaniva okolo bokov a stehien) sú zodpovedné malé inzulín-senzitívne adipocyty, zatiaľ čo pri androidnom type obezity (centrálna obe-

zita) prevládajú vo viscerálnom tuku veľké inzulín-rezistentné adipocyty, ktoré sú metabolicky aktívne a vedú k akcelerácii inzulínovej rezistencie aj aterosklerózy.

Menej známou metódou hodnotenia obezity je pomer obvodu pásu a výšky (waist-height-ratio), ktorý je definovaný rovnicou: $WHTR = \text{pás (cm)} : \text{výška (cm)}$. Tento parameter veľmi dobre koreluje s kardiovaskulárnym rizikom a oveľa presnejšie vyjadruje aj centrálnu obezitu bez ohľadu na výšku. Optimálna hodnota je $< 0,5$ čo zjednodušene znamená, že obvod pásu by za ideálnej hmotnosti nemal prekročiť polovicu telesnej výšky (Ashwell a kol., BMJ, 1996). Aj kľúčová definícia metabolického syndrómu vychádza z obvodu pásu a súčasne nálezu aspoň 2 z nasledujúcich rizikových 4 faktorov (IDF Consensus Statement, 2005): ● TG viac ako 1,7 mmol/l; ● HDL $< 0,9$ mmol/l (muži) alebo $< 1,1$ mmol/l (ženy); ● sTK ≥ 130 mmHg, dTK ≥ 85 mmHg; ● glykémia nalačno viac ako 5,6 mmol/l. Obvod pásu, ako kľúčový informačný zdravotný znak a rizikový faktor KV a metabolických komplikácií, sa napriek tomu bežne nevyšetruje ani v ambulanciách praktických lekárov, ani na špecializovaných ambulanciách (internisti, kardiológovia) a dokonca sa podľa MUDr. Majerčáka nenachádza bežne ani v prepúšťacích správach z interných kliník. Ak si uvedomíme, že v súčasnosti sa v Európe nachádza asi toľko ľudí s ťažkou obezitou (BMI > 40 kg/m²), koľko má Slovensko celkový počet obyvateľov a z nich iba 70 % vyhľadá lekára, a to v 90 % prípadov praktického (všeobecného) lekára, je zrejmé, že v boji proti obezite musia skvalitniť prácu najmä praktickí lekári. To najhoršie, čo môže lekár z pohľadu expertov na komunikáciu povedať obeznému pacientovi, je: „schudnite!“ Zmena životného štýlu je u týchto pacientov reálne možná len vtedy, ak je pacient na zmenu pripravený a dodržia sa isté pravidlá. Tomu sa hovorí aj v rétorike manažmentu ako „manažment zmeny“. Žiadna zmena sa neudeje náhle, ale má svoje štádiá a každé z týchto štádií vyžaduje diferencovaný prístup zo strany lekára.

Väčšina pacientov s obezitou prichádza k lekárovi v tzv. pre-kontempláčnom štádiu („štádium sladkej nevedomosti“), kedy si pacient sám nepripúšťa, že má problém s nadváhou/obezitou a neuvažuje o žiadnej zmene životného štýlu. Intervencia v tomto štádiu, zameraná na zmenu životného štýlu, je vyslovene kontraproduktívna. V tomto štádiu nesmieme pacientovi odporučiť zmenu životného štýlu, ale paradoxne ho musíme informovať o možných vážnych zdravotných dôsledkoch obezity („pri tejto vašej hmotnosti bude ešte horšie, ako je teraz“). Takýto prístup vedie k tomu, že pacient začína uvažovať o zmene svojho stavu, životného štýlu (štádium úvah). V tomto štádiu je optimálna tzv. intervencia „pre a proti“, v ktorej by mal lekár pacientovi odporučiť, aby si urobil bilanciáciu toho, čo získa a čo stratí, ak zmení svoj životný štýl a zbaví sa nadbytočných kilogramov. Až po tomto štádiu nastupuje tzv. prípravná fáza, v ktorej pacient najviac potrebuje odbornú radu lekára. Lekár by mu mal stanoviť reálne ciele, ktoré sa týkajú metódy a rýchlosti chudnutia (koľko kg/mesiac, akou stravou, akým cvičením a pod.). Len tak existuje reálna šanca, že pacient dosiahne želanú zmenu.

Farmakoterapia nadváhy/obezity v 21. storočí



O tom, ako v tejto fáze zmien životného štýlu pomôcť pacientom s ťažšími formami obezity aj farmakologicky, hovorila MUDr. D. Prokešová (Endokrinologická ambulancia, Centrum pre liečbu obezity, Bratislava). Mnohé štúdie dokázali, že už pokles telesnej hmotnosti o 5 - 10 % má jednoznačné zdravotné benefity. Príčina, prečo ľudia hľadajú pomoc v nejakej zázračnej

kúre alebo zázračnej pilulke, ktorá by ich zbavila nadbytočných kíľ, spočíva v spoločenskom nepochopení podstaty obezity ako celoživotného ochorenia, ktoré je charakterizované zvýšenou tendenciou ukladať nadbytočné kalórie do tukových zásob. Jednorazová intervencia v liečbe obezity je kontraproduktívna. Ak sa



Meranie KV rizikových faktorov vo vestibule počas sympózia

hovorí o účinnej liečbe obezity, vrátane farmakologickej liečby, vždy ide o dlhodobú až celoživotnú intervenciu. Patofyziologický dej nárastu telesnej hmotnosti v prospech tuku pritom nie je podmienený len pomerom medzi príjmom a výdajom kalórií, vekom a pohlavím, ale aj geneticky. Napriek významu obezity pre vývoj mnohých závažných ochorení existujú v súčasnosti na trhu len tri liečivá pre jej terapiu.

Moderná farmakoterapia obezity by mala spĺňať niekoľko kritérií: ● liek musí mať známy mechanizmus účinku a interakcie s inými liečivami; ● vyvolávať redukciu len tukového tkaniva a jeho distribúciu (redukcia viscerálneho tuku); ● neutrálne, v lepšom prípade pozitívne účinky na komplikácie/komorbidity obezity (diabetes, inzulínová rezistencia, hyperurikémia, hyperlipoproteínémia, ICHS, arteriálna hypertenzia); ● mierne, prípadne prechodné nežiaduce účinky a dokázaná dlhodobá bezpečnosť. Úprava životného štýlu síce je na začiatku všetkých intervencií, ale skúsenosti v reálnej praxi dokazujú, že iba samotnou nefarmakologickou intervenciou sa často nedosiahne želaný hmotnostný úbytok 5 - 10 %, prípadne je efekt krátkodobý a dochádza opäť k recidíve. V týchto prípadoch má význam okrem diéty a pravidelného cvičenia aj farmakoterapia.

Farmakoterapia obezity je indikovaná v týchto prípadoch: ● BMI > 30 kg/m² a pri kompletnej zlyhaní nefarmakologickej liečby (hmotnostný pokles < 5 %/3 mesiace); ● BMI 25 - 30 a pri súčasnom zlyhaní komplexnej nefarmakologickej liečby, alebo ak sú prítomné kardiometabolické riziká súvisiace s obezitou alebo je súčasne prítomné zvýšené riziko komplikácií, ktoré vyplývajú zo zmoženia viscerálneho tuku; ● zvýšenie compliance pacienta; ● zabezpečenie udržania dosiahnutého hmotnostného úbytku. Kedy sa dá povedať o farmakologickej liečbe, že je účinná: ● ak je hmotnostný úbytok v porovnaní s placebom minimálne 5 % (FDA) alebo 10 % (EMA) z východiskovej hodnoty po 3 mesiacoch kontinuálneho podávania liečiva; ● ak dôjde k zmene distribúcie tuku (redukcia obvodu pásu); ● ak liečba ovplyvní výskyt KV a metabolických rizík.

Začiatok redukčného režimu najčastejšie komplikujú psychologické problémy pacienta – obava z hladu. Niektorí pacienti majú obavu zo zmeny životného štýlu, zo straty doterajšieho pohodlia („veď tá strava bola jediným potešením“) alebo sa odmietajú zrieknuť výdobytkov techniky (človek sa radšej rozhodne ísť výťahom ako po schodoch, zaparkuje čo najbližšie k vchodu do hypermarketu). U pacientov s obezitou sa pozoruje vyšší výskyt depresie ako je v bežnej populácii. Preexistujúcu depresiu môžu radikálne intervencie do životosprávy ešte zhoršiť (obavy zo zlyhania, chýbanie „satisfakcie“, ktorou je jedlo, výčitky z nenapredovania chudnutia dostatočnou rýchlosťou). Depresia alebo depresívny syndróm je tiež najčastejšou príčinou zlyhania nefarmakologickej liečby obezity. Veľmi často sa navyše v iniciálnej fáze chudnutia zníži výkonnosť, objavia sa poruchy koncentrácie alebo sa výrazne naruší celkový pocit komfortu. Navyše z psychologického hľadiska musí byť režimová zmena pri liečbe obezity čo najmenej komplikovaná, aby zabezpečila dlhodobú compliance.

Výber farmaka pri liečbe obezity musí preto zohľadňovať aj túto psychiatrickú stránku problému (t. j. depresiu nezhoršovať, ani ju neindukovať).

Farmakologická liečba obezity je liečba dlhodobá. Preto by mala byť liečba, od ktorej sa dá očakávať vysoká compliance pohodlná, bezpečná, mala by pozitívne ovplyvniť skóre hladu, redukovať zdravotné riziká, ktoré sa spájajú s obezitou a tiež by mala dlhodobo udržať dosiahnutý hmotnostný úbytok. V súčasnosti sa na našom trhu nachádzajú len tri liečivá, ktorých indikáciou je obezita. Sú to orlistat (Xenical®), sibutramín (Reductil®) 10 mg a 15 mg a rimonabant (Acomplia®). Všetky redukujú telesnú hmotnosť aj obvod pásu štatisticky významne viac oproti placebo. Orlistat je u nás registrovaný už od konca 90. rokov. Pôsobí mechanizmom inhibície gastrointestinálnej (najmä pankreatickej) lipázy, čím redukuje spätnú resorpciu tukov v priemere o 30 %. Tento mechanizmus účinku vedie okrem redukcii hmotnosti aj k zlepšeniu lipidového profilu (zníženie LDL-ch, pomeru LDL/HDL, pokles triglycidov). Pri orlistate sa dokázal aj preventívny účinok na vznik diabetu, nakoľko viedol k zníženiu incidencie novovzniknutého DM 2. typu alebo k zlepšeniu metabolickej kontroly už pri existujúcom diabete (štúdia XENDOS). Zaujímavým zistením v štúdiu XENDOS bol štatisticky signifikantne väčší priemerný pokles krvného tlaku v skupine liečenej orlistatom než v skupine liečenej placebo, a to pri porovnateľnom hmotnostnom úbytku (v priemere bol úbytok po orlistate 2,9 kg). K najčastejším nežiaducim účinkom patria gastrointestinálne ťažkosti, ktoré najmä pri nedodržiavaní redukčnej diéty môžu pacienta obťažovať do takej miery, že pacient sám ukončí liečbu. Na druhej strane, ak je pacient na takéto nežiaduce účinky vopred pripravený ošetrovujúcim lekárom, môžu mať GIT ťažkosti aj edukačný význam. Napriek tomu ide o relatívne bezpečný liek, ktorý spravidla nemá žiadne závažné kontraindikácie. Orlistat je zvlášť vhodný pre obézných pacientov s pre-diabetom alebo už rozvinutým diabetom 2. typu, s arteriálnou hypertenziou alebo inými KV komorbiditami, ktorí majú poruchu lipidového metabolizmu (najmä zvýšený LDL-ch). Vzhľadom na vedľajšie účinky, ktoré sú dané mechanizmom účinku liečiva, je potrebné zvážiť terapiu orlistatom u pacientov s chronickými gastrointestinálnymi ochoreniami a počas liečby u všetkých pacientov suplementovať vitamíny rozpustné v tukoch (riziko vývoja deficitu vitamínov rozpustných v tukoch).

V roku 1999 bol registrovaný na liečbu obezity sibutramín (Reductil®). Účinkuje duálnym mechanizmom – centrálne vedie k inhibícii spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu, čím predlžuje pocit sýtosti (pokles skóre hladu, pokles príjmu sladkých snackov) a pôsobí preventívne proti adaptačnému zníženiu energetického výdaja. Priemerný pokles telesnej hmotnosti bol 4,2 kg. V štúdiu STORM, ktorá porovnávala sibutramín oproti placebo (v oboch ramenách sa dodržiavala súčasne hypokalorická diéta a pravidelné fyzické cvičenie) sa dokázalo, že v prvých týždňoch klesala telesná hmotnosť v oboch ramenách približne rovnako rýchlo a hmotnostný úbytok bol tiež porovnateľný, ale po 6 mesiacoch došlo v placebovej skupine k zlomu a k opätovnému nárastu telesnej hmotnosti, kým v sibutraminovej skupine sa dosiahnutá redukcia telesnej hmotnosti o 5 – 10 % oproti východiskovým hodnotám udržiavala naďalej aj po 24 mesiacoch (James a kol., Lancet, 2000). V štúdiu STORM sa tiež dokázala štatisticky signifikantne väčšia redukcia obvodu pásu po sibutramíne v porovnaní s placebo, čo korelovalo aj s CT nálezom množstva viscerálneho tuku. Metaanalýzy klinických štúdií so sibutramínom dokázala, že vedie aj k úprave lipidového profilu – oproti kontrole štatisticky signifikantne zvyšuje hodnotu HDL-ch ($p < 0,01$) a redukuje hodnoty triglyceridov a LDL-ch ($p < 0,05$).

Mechanizmus účinku sibutramínu je veľmi podobný serotonínergnému účinku niektorých antidepresív, čo aj pri tomto liečive viedlo k niektorým „vedľajším“ pozitívnym psychologickým a psychiatrickým zmenám v klinických nálezoch (pokles skóre desinhibície, priaznivejšie hodnoty v dotazníku depresie, zlepšenie kognitívnych

funkcií). Po sibutramíne sa pozorovalo aj zníženie neuropatickej bolesti pri diabetickej polyneuropatii. Kontraindikáciou je súčasné užívanie liekov s centrálnym účinkom (napr. antidepresív). Pri nedostatočnej redukcii telesnej hmotnosti (< 5 % východiskovej hodnoty) môže prevládať sympatikotonický efekt liečiva, ktorý spôsobí vzostup krvného tlaku. Ak pacient zredukuje telesnú hmotnosť o viac ako 5 %, preváži vplyv redukcii hmotnosti na tlak nad sibutraminovým efektom a dochádza postupne k poklesu krvného tlaku. Sibutramín je vhodný pre obézných pacientov, u ktorých je hlad alebo nedostatočný pocit nasýtenia hlavnou príčinou predchádzajúceho zlyhania nefarmakologickej alebo inej farmakologickej liečby a ktorí majú dyslipidémiu (znížený HDL-ch, zvýšené triglyceridy). Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s nekontrolovanou arteriálnou hypertenziou alebo fibriláciou predsiení a pacientov užívajúcich psychofarmaká, pre ktorých je tento liek menej vhodný. Počas liečby sú nutné pravidelné kontroly tlaku aj EKG (FP).



Záujem o edukačné materiály firiem bol veľký

K novším liekom v terapii obezity patrí antagonist endokanabinoidných receptorov CB₁, rimonabant (Acomplia®). Ide o veľmi perspektívny liek, ktorý bol do našej klinickej praxe zavedený v roku 2007. Okrem účinku na redukcii telesnej hmotnosti vplýva priaznivo na celé spektrum symptómov, ktoré sú súčasťou metabolického syndrómu: zlepšuje dlhodobú kompenzáciu glycidového metabolizmu, výrazne zlepšuje dyslipidémiu (zvýšenie HDL-ch o 12,6 – 15,4 %, zníženie triglyceridov), znižuje zápalovú aktivitu (zníženie CRP), redukuje viscerálny tuk a telesnú hmotnosť v priemere o 4,7 kg. Keďže rimonabant je na trhu relatívne krátko, je ešte potrebná dlhodobější bezpečnostná surveillance na to, aby sa vyhodnotil jednoznačný bezpečnostný profil tohto výnimočného lieku v terapii obezity aj metabolického syndrómu. Istú opatrnosť v odbornej verejnosti vyvolali najmä hlásenia o závažných centrálnych nežiaducich účinkoch (poruchy nálady, depresie), ktoré pravdepodobne súviseli s liečbou rimonabantom. Rimonabant je vhodný pri metabolickom syndróme, t. j. u obézných pacientov s hyperlipoproteinémiou a inzulínovou rezistenciou, resp. s DM 2. typu. Zvýšenú opatrnosť pri indikácii rimonabantu si vyžadujú pacienti s anamnézou psychiatrického ochorenia alebo pacienti s klinickými prejavmi depresie. U týchto pacientov je po nasadení rimonabantu nevyhnutné monitorovanie zmien nálady. V závere svojej prednášky MUDr. Prokešová zdôraznila, že na taký závažný problém, akým je obezita, ktorá stojí na začiatku rôznych metabolických a KV komplikácií, máme v súčasnosti len 3 účinné liečivá. Všetky ostatné doteraz skúšané metódy chudnutia (fenmetrazín, diuretiká, „bandáž“ žalúdka) sa ukázali ako zdraviu škodlivé alebo len krátkodobé riešenia problému. Výskumy, ktoré v súčasnosti prebiehajú, smerujú k vývoju liečiva, ktoré by zasahovalo do viacerých mechanizmov, ktoré sa môžu podieľať na vzniku obezity a ktoré by bolo možné bezpečne dlhodobo užívať. ●

Foto autorka