

Diószegi Ágnes dr., Harangi Mariann dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Gyógyszeres terápiás lehetőségek az elhízás kezelésében

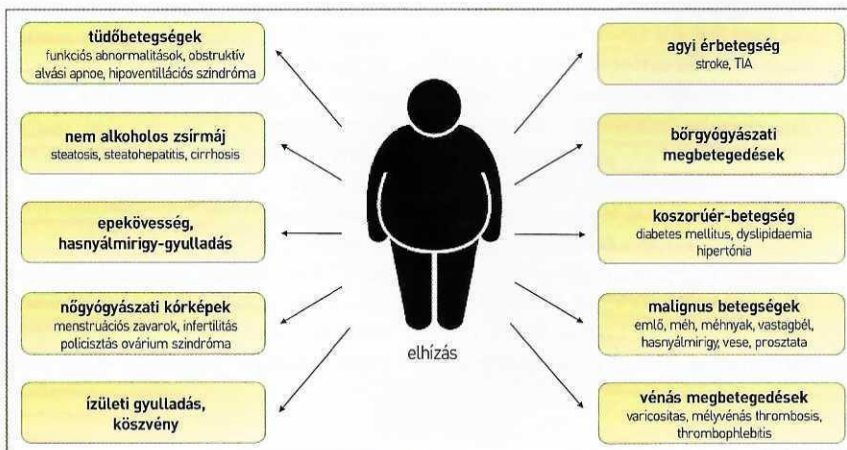
AZ ELHÍZÁS A TÁRSULÓ SZÖVŐDMÉNYEK KIALAKULÁSA MIATT EGYRE NAGYOBB TERHET RÓ AZ EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÓRENDSZERRE HAZÁNKBAN ÉS VILÁGSZERTE EGYARÁNT. ELSŐDLEGES FONTOSSÁGÚ A MEGELŐZÉS, MERT A MÁR KIALAKULT TÚLSÚLY ÉS ELHÍZÁS KEZELÉSE NAGY KIHÍVÁST JELENT A BETEG ÉS A KEZELŐORVOS SZÁMÁRA. A KEZELÉS ALAPJÁT AZ ÉLETMÓD-TERÁPIA KÉPEZI, AMELY A FIZIKAI AKTIVITÁS FOKOZÁSÁT ÉS A DIÉTÁT FOGLALJA MAGÁBAN, DE ENNEK NEM MEGFELELŐ HATÉKONYSÁGA ESETÉN GYÓGYSZERES KEZELÉS VAGY MŰTÉTI MEGOLDÁS IS SZÜKSÉGES VÁLHAT. A GYÓGYSZERES KEZELÉS LEHETŐSÉGE AZ ÉVTIZEDEK ÓTA ZAJLÓ INTENZÍV KUTATÁSOK ELLENÉRE NÉHÁNY GYÓGYSZERCSOPORTRA KORLÁTOZÓDIK. AZ UTÓBBI ÉVEKBEN AZONBAN A KORÁBBAN A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKNÉL ALKALMAZOTT GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-1- (GLP-1-) ANALÓGOK KÖZÜL A 2,4 MG SEMAGLUTID ÉS A 3,0 MG LIRAGLUTID ADÁSÁT IS ENGEDÉLYEZTÉK CUKORBETEGSÉGBEN NEM SZENVEDŐ ELHÍZOTT BETEGEKBEN SÚLYCSÖKKENTŐ KEZELÉSKÉNT, MELYEK KÖZÜL MAGYARORSZÁGON JELENLEG A 3,0 MG LIRAGLUTID ÉRHEŐ EL. EZEK A SZEREK TÖBB TÁMADÁSPONTON FEJTIK KI HATÁSUKAT, CSÖKKENTIK AZ ÉTVÁGYÉRZETET ÉS LASSÍTJÁK A GYOMORÜRÜLÉST, EMELLETT SZÁMOS KEDVEZŐ ANYAGCSEREHATÁSSAL RENDELKEZNEK. A KORÁBBI KLINIKAI VIZSGÁLATOK ÉS A MINDENNAPI TAPASZTALAT IS ALÁTÁMASZTJA HATÉKONY SÚLYCSÖKKENTŐ HATÁSUKAT ÉS KEDVEZŐ MELLÉKHATÁSPROFILJUKAT, AMELY MIATT AZ ELHÍZÁS GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK LEGFONTOSABB ESZKÖZÉVÉ VÁLTAK.

Az elhízás (obesitas) egy komplex, krónikus, multifaktoriális, kezelhető betegség, amely egyre növekvő incidenciája és prevalenciája miatt fokozott terhet ró világszerre az egészségügyi ellátórendszerre (1-3). Az elhízás definíciója során leggyakrabban a BMI-t (body mass index; testtömegindex) használjuk. 25 kg/m² feletti BMI esetén túlsúlyosságról, 30 kg/m² feletti BMI esetén elhízásról beszélünk. Az elhízás számos krónikus betegség kialakulásának kockázati tényezője. Az inzulinrezisztencián keresztül 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásához vezethet, növeli a magas vérnyomás és a zsíryanagcsere-zavar (dyslipidaemia) kialakulásának esélyét, ezáltal növeli a szív- és érrendszeri betegségek, köztük a koszorúér-betegség és a stroke kialakulásának kockázatát. Elősegítheti a nem alkoholos zsírmáj, a májcirrózis és a steatohepatitis, valamint az epekövesség és hasnyálmirigy-gyulladás megjelenését. Mozgásszervi megbetegedések, vénás keringési elégtelenség,

tüdőgyógyászati megbetegedések, bőrgyógyászati kórképek és nőgyógyászati problémák kialakulásához vezethet. Emeli egyes daganatos megbetegedések kialakulásának kockázatát, és csökkenti a várható élettartamot (2, 4, 5). Az elhízás legfontosabb szövődményeit az 1. ábra mutatja be. Sajnos az utóbbi két évben zajló COVID-19-pandémia tapasztalatai azt igazolták, hogy az elhízás növeli

a COVID-19-fertőzés mortalitását is (6). Az obesitas pathomechanizmusa egy igen komplex folyamat, amelyben a szocioökonómiai tényezők sem hagyhatók figyelmen kívül. Az egyetlen gén mutációja következtében kialakuló, ún. monogénes obesitas vizsgálata során fedezték fel azon géneket, amelyek a testsúlyszabályozásban kiemelkedő szerepet játszanak. A leptin-, a leptin-receptor-, a melanocortin-4-

1. ÁBRA: AZ ELHÍZÁS LEGFONTOSABB SZÖVŐDMÉNYEI



(MC4R-) és a pro-opio-melanocortin-(POMC-) génekben bekövetkező mutációk elhízás kialakulásához vezetnek [7]. A leptin a fehér zsírszövetben termelődő hormon, amely a hypothalamus nucleus arcuatusban lévő éhség-jólakottság-központra hat, a POMC-termelésen keresztül fokozza a jólakottság érzését [8]. A megfelelő energiaegyensúly kialakításában a hypothalamicus központon túl szerepe van a zsírszövetnek, a hasnyálmirigynek, a májnak és a bélben szekretálódó inkretinhormonoknak, mint például a glukagon-like-peptide-1 (GLP-1) és a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) fehérjének is. Mind a GLP-1-et, mind a GIP-et a szintén a bélben termelődő dipeptidil peptidáz-4- (DPP4-) enzim gyors ütemben bontja, félleletidejük igen rövid, körülbelül 2 perc [9].

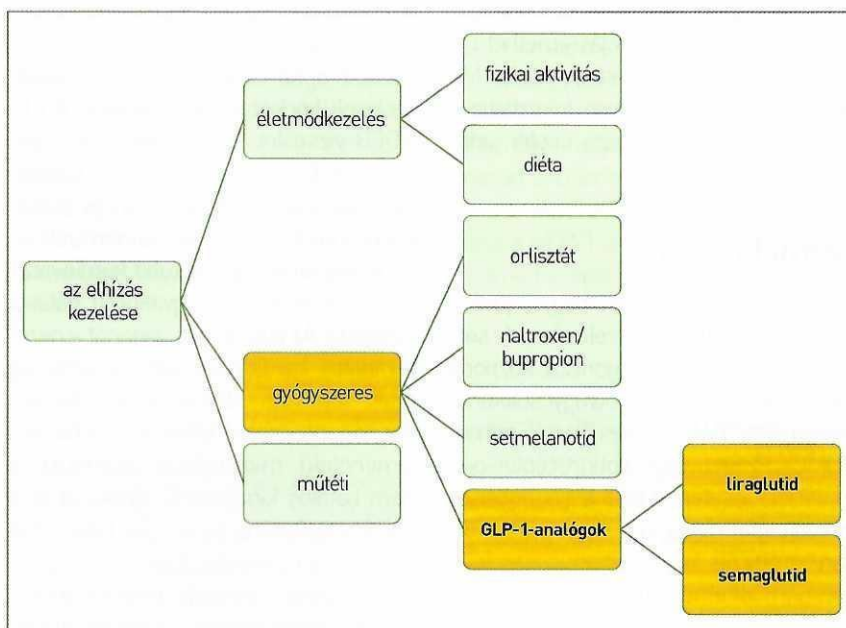
Az inkretinhormonok táplálékfelvételt követően a bélben termelődve serkentik az inzulinválasztást, míg a glükagonszokrécia ellenétesen hatnak. A GLP-1 az emelkedett vércukorszint esetén csökkenti a glükagon termelését, míg a GIP alacsony vércukorszint esetén fokozza a glükagonszokrécit [10, 11]. A GLP-1 ezen felül csökkenti a gyomorürülés sebességét, valamint ismert étvágycsökkentő hatása is.

Farmakoterápiás lehetőségek az obesitas kezelésében

Az obesitas kezelésének sarokköve az életmódváltoztatás, amelynek része a diéta és a rendszeres testmozgás [1, 2]. Klinikai irányelvek az életmódváltás kiemeléséért gyógyszeres kezelést javasolnak 30 kg/m² vagy afeletti BMI, illetve társbetegségek esetén már 27 kg/m² feletti BMI esetén is [12].

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA – European Medical Agency) öt készítményt engedélyezett az obesitas kezelésére, amelyek az orlisztát, a naltrexon/bupropion, a setmelanotid, a GLP-1-analóg 3,0 mg liraglutid és a 2,4 mg semaglutid, amelyet 2021. novemberben törzskönyvezték obesitas kezelésére, de Magyarországon még nem elérhető. [2]. Az életmódkezelés és a gyógyszeres kezelés nem megfelelő hatékonysága esetén társbetegségekkel szövődött ese-

2. ÁBRA: AZ ELHÍZÁS KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI



tekben 35 kg/m² BMI felett, azok hiányában 40 kg/m² BMI felett műtéti kezelés is indokoltá válhat [2].

Az elhízás kezelési lehetőségeit a 2. ábra foglalja össze.

Orlisztát

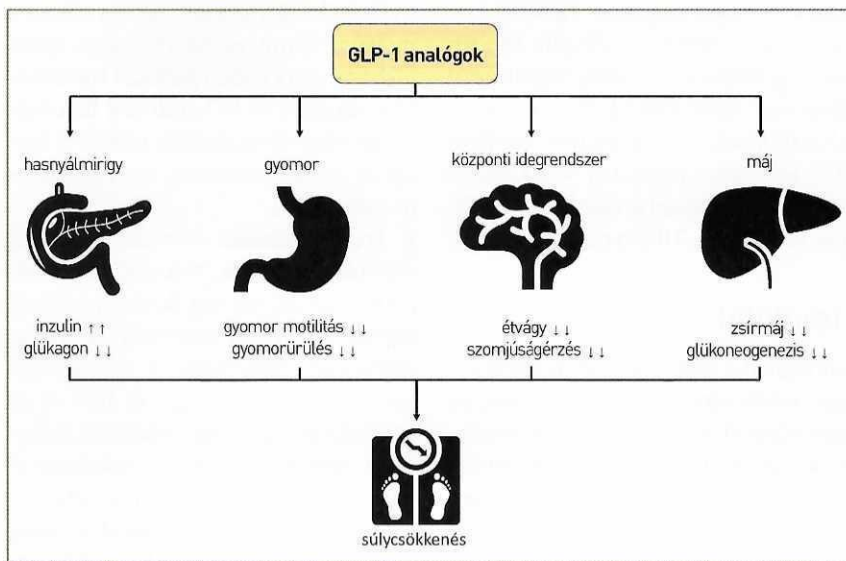
Az orlisztát egy szelektív lipázinhibitor, mely 30%-kal csökkenti a zsírfelszívódást a vékonybél kezdeti szakaszán. Alkalmazása mellett 1 év alatt átlagosan 3,1 kg fogyást lehet elérni. Fő mellékhatásai a zsírszékelés (steatorrhea),

mely a beteg számára hasi feszülést, puffadást, hasmenést, rossz közérzetet okozhat. A mellékhatások kialakulásának esélye csökkenthető a szigorú zsírban szegény diéta alkalmazása mellett. Fokozottan kell ügyelni a zsírban oldódó vitaminok pótlására [13, 14].

Naltrexon/bupropion

A naltrexon/bupropion kombinációja fokozza a jólakottságérzést, ezáltal étvágycsökkentő hatású. Alkalmazása egy korábban elvégzett metaanalízis alapján

3. ÁBRA. A GLP-1-ANALÓGOK HATÁSMECHANIZMUSA



1 év alatt átlagosan 4,4 kg-os fogyást eredményez [16]. A hányás, a hányinger, a székrekedés és a fejfájás emelhető ki a lehetséges mellékhatásai közül. Mivel a naltrexon/bupropion fokozhatja a görcskészséget, epilepszia esetén adása kontraindikált [15].

Setmelanotid

Az EMA 2021 júliusában hagyta jóvá a monogénese elhízás kezelésére. A setmelanotid egy MC4R-agonista, központi idegrendszerre ható, étvágycsökkentő készítmény [16]. 6 éves kortól adható POMC-, PCSK1- vagy leptinreceptor-gén mutációja esetén. Mivel a monogénese formák igen ritkák, a klinikai gyakorlatban az elhízás kezelésében széles körben nem alkalmazott gyógyszer.

GLP-1-analógok

A GLP-1-analógokat először 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében törzskönyvezték. A GLP-1-analógok vércukorfüggő módon csökkentik a glükagonszokrécit, illetve serkentik az inzulinválasztást, ezáltal mind az éhomi, mind a postprandiális vércukorszint csökken. Lassítják a gyomorürülést, mérsékelik az étvágyat, ezzel csökken a táplálékfelvétel is. Ezen hatások együttesen vezetnek testsúlycsökkenéshez [3. ábra]. Mindezekon felül klinikai tanulmányok kimutatták, hogy csökkentik a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulását az anyagcsere-folyamatok, köztük a lipidegyensúly kedvező befolyásolásán keresztül [17–20]. Minden jelenleg forgalomban lévő készítmény injekciós, subcutan (sc.) formában alkalmazható. A hazánkban elérhető GLP-1-receptor agonisták közül jelenleg csak a liraglutid engedélyezett obezitás kezelésére 3,0 mg dózisban.

Liraglutid

A liraglutid a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére 1,8 mg hatóanyaggal hazánkban már 2010. óta rendelkezésre áll, de 2021. óta 3,0 mg hatóanyag-tartalommal súlycsökkentő terápiaként is engedélyezett. Az elhízáshoz társuló emelkedett szív- és érrendszeri kocká-

zat miatt érdemes hangsúlyozni, hogy a liraglutid a szénhidrát-anyagcserére és testsúlyra kifejtett kedvező hatása mellett a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát is csökkenti. A LEADER-vizsgálat (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results) egy placebo-kontrollált kettős vak, randomizált tanulmány, amely a liraglutid kardiovaszkuláris eseményekre gyakorolt hatását vizsgálta. Az elsődleges végpont a nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményig eltelt idő volt. Nemkívánatos kardiovaszkuláris eseménynek a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktust, a nem halálos kimenetelű stroke-ot és a kardiovaszkuláris halálozást határozták meg. A tanulmányba 9340, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget vontak be. Randomizáláskor a betegek átlagéletkora 64 év, átlagos BMI-értékük 32,5 kg/m², míg a HbA_{1c}-értékük átlagosan 8,7% volt. Az 1,8 mg liraglutid a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a nemkívánatos kardiovaszkuláris események gyakoriságát [21].

A 3,0 mg liraglutid testsúlycsökkentő hatékonyságát a SCALE-tanulmányban (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes) vizsgálták. 3731 elhízott vagy túlsúlyos, de nem diabeteses beteget randomizáltak. Az 56 hetes vizsgálati periódusban az átlagos súlyvesztés 8,4±7,3 kg/év volt, mely a placebohoz képest -5,6 kg/év különbség volt napi 3 mg sc. liraglutid alkalmazása mellett. A leggyakoribb mellékhatások a puffadás, hányinger, hasi fájdalom voltak [22]. Egy nemrégiben publikált metaanalízis alapján a GLP-1-analógok biztonságosan használhatók, nem növelik a malignus megbetegedések kialakulásának az esélyét [23].

A liraglutidkezelés fokozatosan növelt dózissal történik, a kezdő adag naponta egyszer 0,6 mg. Az adag naponta egyszer 3,0 mg-ig emelhető 0,6 mg-os lépésekben úgy, hogy a dózisémelések között legalább egy hét telik el az emésztőrendszeri mellékhatások (hányinger, hányás, puffadás) kialakulásának elkerülése érdekében. Amennyiben a soron következő dózisémelést a beteg két egymást követő héten keresztül nem

tolerálja, akkor meg kell fontolni a kezelés leállítását. 3,0 mg-nál nagyobb napi dózis nem javasolt.

Semaglutid

A szintén GLP-1-analóg semaglutid nagy előnye, hogy hetente csak egyszer kell alkalmazni. Obesitasban a kívánt céldózis a heti 2,4 mg, amely Magyarországon még nem elérhető. A kezdő, 0,5 mg-os dózis 4 hetenkénti emelésével átlagban 16 hét alatt lehet elérni. A STEP-vizsgálat (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) 5 alvizsgálatból áll, a STEP 1 eredményeit 2021 márciusában publikálták. A kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatba 1961 beteget vontak be, akik BMI-je 30 kg/m² vagy afeletti, vagy 27 kg/m² és afeletti és valamilyen kardiovaszkuláris betegségben szenvednek. A betegek egyharmada placebo, még kétharmada 2,4 mg semaglutidot kapott. A vizsgálati idő 68 hét volt. Diabetes fennállása kizáró tényező volt. A vizsgálatban már a 4. héttől testsúlycsökkenést figyeltek meg az aktív csoportban. Szignifikánsan (p<0,001) nagyobb súlycsökkenés volt megfigyelhető az aktív csoportban a placebohoz képest. Összességében a semaglutidot kapók között a 68. hét végére az átlagos testsúlycsökkenés 14,9% (15,3 kg) volt, ezzel szemben a placebo-csoportban csak 2,4% (2,6 kg). A leggyakoribb mellékhatások a hányinger és hasmenés voltak, melyek általában átmenetiek, súlyosságuk szerint pedig enyhék, vagy közepesen súlyosak voltak [24].

Következtetések

Az obesitas incidenciája az elmúlt három évtized alatt megtriplázódott. Az obesitas nem csak az iparilag fejlett országokat érinti, a legtöbb túlsúlyos vagy elhízott gyermek a fejlődő országokban él. Ezen adatok tükrében nem túlzás azt állítani, hogy az obesitas a XXI. század legsúlyosabb pandémiája [25]. Az obesitas és az ismert következményei jelentős terhet rónak az egészségügyi rendszerekre, emiatt is kiemelt jelentőségű az életmódváltás mellett a korszerű farmakológiai kezelés obesitas esetén. A GLP-1-analógok ígéretes, hosszútávon alkalmazható eredményes

gyógyszerek az obesitas kezelésében. Fontos hangsúlyozni, hogy a legkorábbi gyógyszeres kezelés mellett is nagy hangsúlyt kell fektetni az életmódváltásra. A komplex életmódváltást az angol szakirodalom IBT-nek nevezi (Intensive Behavioral Therapy), amelynek része a csökkent kalóriabevétel, fokozott fizikai aktivitás, az önellenőrzés és rendszeres tanácsadói konzultációkon

való részvétel. A SCALE IBT multicentrikus, placebókontrollált, kettős vak tanulmány az IBT 3 mg liraglutiddal való kiegészítését vizsgálta. Szignifikánsan a nagyobb és tartós testsúlycsökkenést a liraglutiddal kezelt alcsoport érte el, ahol a gyógyszeresedés magas adherenciája együtt járt a maximális életmódváltással [26]. Ez a tanulmány is rámutat, hogy hosszú távon megtart-

ható testsúlycsökkenést a GLP-1-analógok széles körű alkalmazása mellett az életmódváltó programok fejlesztésével lehet elérni.

Az elhízás minden bizonnyal továbbra is az egyik legnagyobb terápiás kihívás marad a mindennapi orvosi gyakorlatban, amelynek egyik lehetséges megoldása a GLP-1-analógok alkalmazása az életmódterápia kiegészítéseként.

Irodalom

1. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITYEXECUTIVE SUMMARY Complete Guidelines available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>. *Endocr Pract.* 2016;22(7):842–84.
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402–24.
3. Bessesen DH, Van Gaal LF Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):237–48.
4. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88.
5. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083–96.
6. Yang J, Tian C, Chen Y, Zhu C, Chi H, Li J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(5):2662–74.
7. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell.* 2015;161(1):119–32.
8. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science.* 2005;307(5717):1909–14.
9. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995;136(8):3585–96.
10. Campos CA, Bowen AJ, Schwartz MW, Palmiter RD. Parabrachial CGRP Neurons Control Meal Termination. *Cell Metab.* 2016;23(5):811–20.

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a szerkesztőségben, illetve a gyogyszeresztovabbkepzes.hu weboldalon.

GYÓGYSZERÉSZ
Továbbképzés Online
Webkonferencia sorozat

AZ EDDIGI KÖZVETÍTÉSEK MEGTEKINTÉSE

