

PADOS GYULA DR.¹, AUDIKOVSKY MÁRIA DR.¹ ÉS PARAGH GYÖRGY DR.²¹Szt. Imre Kórház, IV. Belgyógyászat, Önálló Lipid Részleg, Budapest²DEOEC I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

AZ ELHÍZÁS GYÓGYSZERES KEZELÉSE ÉS KEZELÉSI IRÁNYELVEI

ELHÍZÁSTUDOMÁNY

AZ ELHÍZÁS GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN JELENLEG A ZSÍRFELSZÍVÓDÁST GÁTLÓ ORLISTAT ÉS A TELÍTETTSÉGÉRZÉST FOKOZÓ SIBUTRAMIN ÁLL RENDELKEZÉSÜNKRE. KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK, DIABÉTESZ FENNÁLLÁSA ESETÉN MÁR 25-ÖS BMI, 2 MÁSIK RIZIKÓFAKTOR JELENLÉTE ESETÉN MÁR 27-ES BMI ÉS 94, ILLETVE 80 CM-ES HASKÖRFOGAT (FFI, NŐ) FELETT SZÓBA JÖHET GYÓGYSZER AZ ORVOSI KEZELÉS RÉSZÉKÉNT, 30-AS BMI, MAGAS KOCKÁZATOT JELZŐ HASKÖRFOGAT (102/88 CM) ESETÉN PEDIG MÉG E BETEGSÉGEK HIÁNYÁBAN IS. KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGBEN, HIPERTÓNIABAN ORLISTAT JAVASOLT.

KULCSSZAVAK: OBESITAS, LIPID, ORLISTAT, SIBUTRAMIN

THE TREATMENT OF OBESITY WITH DRUGS – GUIDELINES IN THE TREATMENT OF OBESE PATIENTS. AT PRESENT IN THE TREATMENT OF OBESITY WITH DRUGS WE HAVE ORLISTAT, INHIBING FAT ABSORPTION, AND SIBUTRAMIN, INCREASING SATIETY, AT OUR DISPOSAL. IN CASE OF CARDIOVASCULAR DISEASE OR DIABETES, ALREADY OVER BMI OF 25, IN CASE OF OBESITY WITH 2 OTHER RISK FACTORS ALREADY OVER BMI OF 27 AND A WAIST CIRCUMFERENCE OF 94 CM (FOR MEN) OR 80 CM (FOR WOMEN), RESPECTIVELY, DRUGS MAY BE CONSIDERED AS PART OF THE MEDICAL TREATMENT. HOWEVER, IF THERE IS A BMI OF 30 TOGETHER WITH A WAIST CIRCUMFERENCE OF 102 CM OR 88 CM INDICATING HIGH RISK, WE HAVE TO CONSIDER DRUG TREATMENT EVEN IN THE LACK OF THE ABOVE-MENTIONED DISEASES. FOR PATIENTS SUFFERING FROM CARDIOVASCULAR DISEASE OR HYPERTENSION, ORLISTAT SHOULD BE RECOMMENDED, IF NECESSARY

KEYWORDS: OBESITY, LIPID, ORLISTAT, SIBUTRAMIN

Az elhízás gyógyszeres kezelésével több mint fél évszázada próbálkoznak. 1924-ben egy kínai övényből izolálták az efedrint, amelyről kiderült, hogy az általa kiváltott szimpatikotoniás állapot étvágycsökkenéssel jár.

Azonban a vonalon 1938. óta az amfetamin származékok kerültek előtérbe. Ilyen gyógyszereket állítottak elő, melyek hatása a noradrenerg és dopaminerg neurotranszmisszió befolyásolásán alapult. Ezen gyógyszerek központi idegrendszeri izgató és az étet 20%-ában hozzászokást okozó hatása erősen korlátozta eredményes alkalmazásukat.

Az szimpatomimetikus hatású szerek közül kissé kevesebb mellékhatást

okoztak a csak noradrenerg hatású szerek, mint a fentermin és dietilpropion vegyületek, ismertebb képviselőjük az Adipex[®], Desopimone[®], illetve a hazánkban még forgalomban levő mazindol (Teronac[®]).

A fenti gyógyszerek nagy részét azonban előbb utóbb kivonták a forgalomból a mellékhatásaik miatt, köztük a kisebb primer pulmonális hipertenzió „járványt” okozó aminorexet is az 1970-es években.

A gyógyszerkutatások szerotoninerget vegyületekkel is folytattak, közülük a nonszimpatomimetikus és étvágycsökkentő hatású fenfluramin, illetve 1996-ban egy izomerje a dexfenfluramin került előtérbe, amelyet Isolipan[®] néven hazánkban is forgalmaztak. Jól

csökkentette az étvágyat, a nassolást, izgató hatás nélkül. Viszonylag váratlanul azonban – igaz, hogy már az elszórt primer pulmonális hipertenzió esetek után – 1997-ben a Mayo Klinika 24 nőbeteg esetét közölte, akiknél fenfluramin és fentermin kombinációs terápia mellett a karcinoid szindrómára emlékeztető vitiumokat észleltek. Miután ilyen észlelések izolált dexfenfluramin terápia mellett is előfordultak, a gyógyszert kivonták a forgalomból. Ennek következtében is 1997. és 1999. között nagy úr támadt az elhízás gyógyszeres kezelésében, amíg két új, egymástól teljesen eltérő hatásmechanizmusú gyógyszer meg nem jelent: a sibutramin (Reductil[®]) és az orlistat (Xenical[®]).

SIBUTRAMIN (REDUCTIL®)

Az antidepresszáns céllal kifejlesztés alatt álló sibutraminról kiderült, hogy fő hatása a telítettségérzés csökkentése és a termogenezis mérsékelt fokú növelése. Kettős támadáspontja van, a noradrenalin és a szerotonin reuptake gátló hatás, anélkül, hogy a release-t fokozná, mint a korábbi gyógyszerek. Nem kötődik dopaminerg receptorokhoz. Napi 10-15 mg-os adagban az USA-ban Meridia, Európában Reductil® néven van forgalomban. Több mint 10.000 betegen vizsgálták. Appfelbaum és mtsai. (1) 4 hetes VLCD (200-800 kalória) diéta után a reszpondereknek (>6 kg fogyás) egy évig adtak sibutramint diéta mellett. A gyógyszereszedők 5,2 kg-mot fogytak, a placebót kapók súlya 0,5 kg-mal több volt, mint induláskor. A STORM Study-ban (2) 6 hónap alatt sibutraminnal és diétával 11,3 kg testsúlycsökkenést tudtak elérni, a reszpondereket (>5% fogyás) vitték tovább egy randomizált, placebo kontroll vizsgálatba. A következő másfél évben a sibutramint végig kapók 10,4 kg-os testsúlycsökkenést tartottak fent a kezdettől fogva, míg a placebót kapók csak 4,7 kg-ot. Kedvező metabolikus paraméterváltozások is kísérték a kezelést. A vérnyomás és a pulzusszám azonban nem csökkent, hanem enyhén nőtt. A betegek közel fele kimaradt a gyógyszeres és a placebo csoportból is a 18 hó alatt, ez is jelzi a hosszú távú testsúlycsökkentés nehézségeit. A vizsgálatból az alkalmazási előírásban szereplő ellenjavallat alapján koszorúérbetegeket, nem beállított hipertóniásokat, szív- és érrendszeri betegeket kizárták, amelyek obesitasban gyakori szövődmények, így az eredmények – következtetések ilyen állapotokra nem extrapolálhatók.

Saját vizsgálatunkban, a Szt. Imre Kórházban VLCD diétával egy hét alatt elért 4,2 kg fogyás után indított ambuláns diéta + sibutramin kezelés további 8,2 kg testsúlycsökkenést hozott (3). A sibutramin kezelés során mellékhatásként több mint 10%-ban szájszárazsággal, alvászavarral, székrekedéssel, kevesebb mint 10%-ban tachycardiával, vérnyomás emelkedéssel, anxiatással számolhatunk.

2002. márciusban a Reductil® forgal-

mát Olaszországban felfüggesztették, két fiatal, extrém elhízott, súlyos betegségekkel terhelt nőbeteg halála miatt, akik inadekvátan átmenetileg sibutramint is szedtek. Ennek kapcsán főleg az USA-ból még 28 halálesetet jelentettek sibutramin szedése mellett. 2002. júniusban az európai illetékes szervek felülvizsgálták a sibutramin risk/benefit arányát és azt kedvezőnek ítélték meg, így a gyógyszer forgalomban maradt. Felhívták azonban a figyelmet az alkalmazási előírások pontos betartására.

ORLISTAT (XENICAL®)

1997-ben egy teljesen más hatásmechanizmusú, nem centrálisan ható másik gyógyszer az orlistat is forgalomba került (házánkban 1999-ben). Az orlistat szelektív lipázinhibitor, a bélben hat, nem szívódik fel, hatására az elfogyasztott zsírok mintegy 30%-a távozik a széklettel. Az étvágyat, telítettségérzést nem befolyásolja. Központi hatása, de mellékhatása sincsen. Csak diéta mellett alkalmazható, mert ha a táplálékban a zsírok aránya az összenergia felvétel 30%-át meghaladja, a távozó zsírok gasztrointesztinális mellékhatásokat okozhatnak. Xenical® néven 120 mg-os tablettában forgalmazzák. Közvetlen hatása miatt csak akkor érdemes bevenni, ha az aktuálisan elfogyasztott reggeli, ebéd, vacsora érdemleges mennyiségű zsírt tartalmaz. Az orlistatot is több mint 10.000 betegen vizsgálták. A két legnagyobb hosszú távú vizsgálatról a *Lancet*-ben és a *JAMA*-ban számoltak be. Sjöström és mtsai. (4) 1 év alatt 10,2%-os testsúlycsökkentést értek el diétával és Xenical®-al a placebo csoport 6,1%-val szemben. Davidson és mtsai. (5) 2 éves vizsgálatukban 892 betegen az első évben 500-800 kalória-deficit diéta mellett a Xenical®-t kapó betegek 8,7 kg-ot fogytak (-8,8%), amelyből a második év végére egy súlyfenntartó diéta mellett 5,56 kg fogyást fenntartottak. A placebo csoportban 1 év 5,8 kg-os fogyása után a 2. év végére már csak 0,17 kg maradt. A testsúlycsökkenések a haskörfogat szignifikáns csökkenésével jártak. A szelektív zsírbevitel és a viscerális zsír csökkentése kedvezően javította a zsír- és szénhidrát anyagcsere laboratóriumi paramétereit, különösen a koleszterin és az

LDL-koleszterin szintet, amely a legszorosabb összefüggésben van a zsírbevitellel. Saját hazai vizsgálatunkban 33 centrumból 257 beteget vontunk be egy 6 hónapos vizsgálatba (6). A diétázó, Xenical®-t szedő betegek fél év alatt 9,5 kg-ot fogytak, haskörfogatuk 10,8 cm-es csökkenése mellett. A vizsgálat részeként egy HDL-hez kötött enzim a paraoxonáz aktivitást is vizsgáltuk Paragh és mtsai. közreműködésével, amely antioxidáns hatású paraméterek értéke 19,4%-kal szignifikánsan kedvezően emelkedett az orlistatot kapó csoportban. Xenical®-la összefüggő mellékhatás (flatus with discharge) miatt 3 beteg vált ki a vizsgálatból. A Xenical® kezelés során a esetek 20-30%-ában észlelhető zsíros, hígabb széklet, gyakoribb székelesi inger a zsírfogyasztás függvénye a Xenical® hatásához tartozó „mellékhatás”. A diéta be nem tartásánál következménye a túl zsíros étkezés során előfordulható flatus with discharge jelenség Sjöström vizsgálatai szerint legalább egyszer az esetek 7%-ban fordult elő. A zsírban oldódó A-, D-, E-, K-vitaminok felszívódása nyolc vizsgálat metaanalízise szerint 26% kal csökkent a vitaminszintek kontrollja alapján. Hosszú távú kezelésnél így vitamin szupplementáció adása megfontolható (7). Jelentős szerepe lehet az orlistatnak a cukorbetegségben 80%-ban fennálló elhízás kezelésében. Annál is inkább, mert ismer adat, hogy a cukorbeteg nehezebben fogyaszthatók és a diabétesz beállítása meg nem csökkenti, hanem inkább növeli a testsúlyt (glükózuriá energiavesztés elmaradása). Holander és mtsai. (8) 391 cukorbeteg éves Xenical® kezelésével 6,2 kg test súlycsökkenést és az inzulinszint csökkenését tudták kimutatni.

Heysmfield és mtsai. (9) 3 vizsgálat metaanalízisében összegezték, hogy szignifikánsan kevesebb diabétesz fejlődött ki IGT-ből (3,0/7,6%), vagy IGT normoglykaemiás állapotból (6,6/10,8%) Xenical® kezelés mellett placebohoz viszonyítva. A 2002-ben publikált XENDOS vizsgálatban (10) pedig 3304, nagyrészt normoglikémiás, 21%-ban pedig IGT-s egyénben a 4 éves vizsgálat során 32%-kal kevesebb cukorbetegség alakult ki a Xenical®-t szedőknél a placebo csoporthoz képest. A diabétesz kumulatív incidenciáját csökkentő Xenical® keze-

lés, illetve vizsgálatok evidence based bizonyítékként szolgálhatnak a Xenical® kezelés indikáltságára.

EGYÉB KUTATÁSI EREDMÉNYEK

A két jelenleg előtérben álló gyógyszerhez képest nincs jelentős, a közeli jövőben várható alternatíva az elhízás gyógyszeres kezelésében. Egyéb szerotonin reuptake gátló, a depresszió kezelésében jól bevált szerek (fluoxetin, sertralin) ellentmondó eredményeket adnak a testsúlycsökkentésben. Egy epilepszia kezelésében használt szert, a topiramatot szedő betegek jelentős része lefogott, az elhízásban való lehetséges és biztonságos felhasználását, hatásmechanizmusát csak most vizsgálják. A cimetidin egyes vizsgálatok szerint csökkentheti a testsúlyt, talán a savtermelés, az étvágy csökkentésével. A termogenezist stimuláló efedrin és koffein kombinációval még mindig próbálkoznak, a risk/benefit viszony kérdéses. A kutatások többirányúak. Az energia leadását növelését célozzák meg a béta-3-adrenerg agonisták adásával, szintetizálásával, amely reményekkel kecsegtet, ha a mellékhatásokat le lehet róla választani. A colecystokinin csökkenti a táplálékfelvételt, nem a hypothalamushoz, hanem a vagushoz kötött hatásmechanizmussal. Egyértelmű klinikai adatok még nem állnak rendelkezésre. A neuropeptid Y a táplálékfelvétel stimulátora, az Y5 (és Y1) receptor útján hat, ezek gátlását okozó antagonistákkal végeznek kísérleteket. A zsírsavak által produkált, szecernált leptin állatkísérletekben kimutatott táplálékfelvétel csökkentő hatása nagy reményeket keltett. Kiderült viszont, hogy a kövér ember vérében nem kevés, hanem sok leptin van, de feltehetően a leptin receptor hibája miatt nem jut el hatása, üzenete a hypothalamus megfelelő központjába. A kutatás ezen a területen folyik tovább.

A TÚLSÚLYOS ELHÍZOTTAK ÉS AZ ORVOSI KEZELÉS KÉRDÉSE

A következőkben arra szeretnénk kiérteni, hogy a túlsúlyos elhízottak közül ki igényel orvosi kezelést, aminek része lehet a gyógyszeres kezelés is. A

1. TÁBLÁZAT: AZ ELHÍZÁS ORVOSI KEZELÉSÉT INDOKLÓ ANTROPOMETRIAI ADATOK ÉS A TÁRSULÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK SÚLYOSSÁGÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE (ISZB: ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG)

KOCKÁZATI TÉNYEZŐK	TESTTÖMEGINDEX	HASKÖRFOGAT	
		FÉRFI	NŐ
➤ ISZB, ISZB-EKVIVALENSEK, DIABETES MELLITUS, METABOLIKUS SZINDRÓMA	>25 KG/M ²	94 CM	80 CM
➤ TÁRSULÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK SZÁMA ≥2	>27 KG/M ²	94 CM	80 CM
➤ SZÖVŐDMÉNYMENTES ELHÍZÁS (KOCKÁZATI TÉNYEZŐK SZÁMA 0–1)	>30 KG/M ²	102 CM	88 CM

kezelési irányelvekben a megközelítés a többi rizikófaktor, a hyperlipoproteinaemia és a hipertónia kezelésében alkalmazott prioritási elv lehet, miszerint a szekunder prevencióé az elsőbbség, tehát nem a testsúly kg önmagában, hanem a klinikai és a rizikóstatusz szabja meg – különböző testsúly határok mellett – a teendőket. Miután bizonyított, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás már 25-ös BMI felett jelentősen emelkedik, így a koszorúér-betegek, perifériás és agyi érbetegek testsúlyát 25-ös BMI alatt tartva számíthatunk a legjobb életkilátásokra. Utóbbi években hasonló kockázati állapotnak, egyesek szerint szintén „kardiovaszkuláris” betegségnek tekintik a 2-es típusú diabéteszt is, valamint értelemszerűen a metabolikus szindrómát, tehát ezek fennállása esetén is már 25-ös BMI felett orvosi kezelés, szükség esetén gyógyszer javasolt. Amennyiben a fenti betegségek nem állnak fenn, de legalább két rizikófaktor csatlakozik az elhízáshoz, akkor már 27-es BMI felett indokolt az orvosi kezelés.

30-as BMI felett, az orvosi értelemben vett elhízás esetén társrizikófaktorok hiánya vagy egy társrizikófaktor jelenléte is elég indikációja egy az orvos által vezetett gyógykezelésnek (1. táblázat). Miután az elhízásban az abdominális típus az aterogén, így a táblázatban a haskörfogat rizikót meghatározó értékeket is feltüntettük. Túlsúly (BMI 25-30) esetén a férfiakban 94, a nőkben 80 cm felett nő a kockázat, így ezek lehetnek a BMI értékek mellett az antropometriás határok. Szövődménymentes elhízásban (BMI >30) 0, vagy 1 rizikófaktor mellett csak 102 cm-es, illetve 88 cm-es haskörfogat esetén magas a rizikó, ez esetben indokolt az orvosi kezelés. Ezeket a kezelési irányelveket a Ma-

gyar Diabetes Társaság más társaságok képviselőivel kibővített Metabolikus Munkacsoportja is elfogadta (11). A túlsúlyos elhízott beteg jelentkezésekor talált klinikai és rizikóstatusz megállapítása után (3 különböző rizikókatégória) az irányelvekben megadott két paraméter, a BMI és haskörfogat határértékek egyidejű jelenléte esetén áll össze a kezelési indikáció.

Az orvosoknak a kezelési irányelvek kritériumai szerint javasolt bekapcsolódni a túlsúly-elhízás kezelésébe és a konkrét esetekben az irányelvekhez igazítva eldönteni, hogy dietetikus (ideális esetben esetleg pszichológus vagy mozgásterapeuta) bevonása mellett gyógyszeres kezelést is alkalmaz e.

Ezzel kapcsolatban irányadó, hogy a kardiovaszkuláris betegségekben, valamint nem beállított hipertóniában (>145/90 Hgmm), tachycardiában (>80/min) a sibutramin ellenjavallt, így ezekben az esetekben már a 25-ös BMI fölött szóba jövő gyógyszer a jelenlegi választékból csak az orlistat lehet. A felsorolt betegségek nélkül diabéteszben, valamint a két másik kockázati kategóriában (normális vérnyomás mellett) a Xenical® és a Reductil® egyaránt alkalmazható.

A két gyógyszer teljesen eltérő hatásmechanizmusa alapján kombinálható is. Ennek elsődlegesen finanszírozási korlátai vannak, miután a társadalombiztosítás jelenleg egyetlen elhízás elleni gyógyszert sem támogat. A szakmai szempontokat a finanszírozási nehézségekkel összevetve legalább egy szelektív támogatás BMI 35 felett indokolt lenne, hiszen az elhízás a 10 legsúlyosabb krónikus betegség közé tartozik, az iszkémiás szívbetegek elsőrendű rizikófaktorok és sokak szerint ez áll a metabolikus szindróma hátterében.

IRODALOM

1. Apfelbaum M, Vague P, Zeigler O, et al. Long-term maintenance of Weight Loss after a Very-Low-Calorie Diet: A Randomized Blinded Trial of the Efficacy and Tolerability of Sibutramine. *Amer J Med* 1999; 106: 179-184.
2. STORM Study Group: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-2125.
3. Audikovsky M, Pados Gy, Pintér T. Különböző mértékű restrictós diéta és sibutramin (Reductil) hatása túlsúlyos-elhízott betegekben. *Táplálkozás Anyagcsere Diéta* 2000; 5: 2-7.
4. Sjöström L, Rissanen A, Anderson T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352: 167-172.
5. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-242.
6. Audikovsky M, Pados Gy, Paragh Gy, et al. Obes betegek lipidprofiljának és paraoxonáz aktivitásának változása orlistat kezelést követően. *Orv Hetil* 2001; 142: 2779-2783.
7. Melia AT, Koss-Twardy SG, Zhi J. The effects of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 647-653.
8. Hollander PA, Ebein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-1294.
9. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 9: 160-167.
10. Sjöström, et al. XENDOS Study. 9th Congress of ICO. Sao Paulo, Aug. 2002.
11. Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja, Jermendy Gy, editor. A metabolikus szindróma terápiája. *Orv Hetil* 2003; 144: 23.