

Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΗΜΕΡΑ

Αναστάσιος Μόρτογλου, Ενδοκρινολόγος

Διευθυντής τομέα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

Η συχνότητα της παχυσαρκίας αυξάνει με αλματώδεις ρυθμούς παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ατόμων που εμφανίζουν σήμερα παχυσαρκία είναι 302.1 εκατομμύρια, από τα οποία τα 117.1 βρίσκονται στις αναπτυσσόμενες χώρες και τα 5.6 εκατομμύρια στις πολύ φτωχές χώρες (World Health Organization. Obesity and overweight facts).

Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη νοσηρότητα, στη θνησιμότητα και στην ποιότητα της ζωής των πασχόντων είναι πολλές και διαρκώς αποδεικνύονται και αναγνωρίζονται και νέες. Μπορούμε λοιπόν να χαρακτηρίσουμε την παχυσαρκία ως τη συχνότερη μη-μεταδοτική νόσο του αιώνα μας.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι ποικίλες: Δίαιτα, τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς, άσκηση, ατομική ή σε ομάδες ψυχολογική υποστήριξη, εμπορικά προγράμματα απώλειας βάρους, αλλά ακόμα και εναλλακτικές θεραπείες (βότανα, ομοιοπαθητικά κλπ). Υπάρχει και η χειρουργική θεραπεία της παχυσαρκίας, αλλά αυτή έχει ένδειξη μόνο σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία και εφόσον έχουν αποτύχει οι συντηρητικές θεραπείες.

Όλες οι παραπάνω παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί σε ικανό ποσοστό αναποτελεσματικές, όχι μόνο για τη μείωση του σωματικού βάρους των ήδη υπέρβαρων ατόμων, αλλά και στο επίπεδο της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.

Τα αίτια της ‘αντοχής’ του οργανισμού στη μείωση του σωματικού βάρους είναι σήμερα γνωστά (The role of leptin in the control of body weight. Nutr Rev 60:S15–S19, 2002). Όταν μειωθεί η πρόσληψη τροφής σε μακροχρόνια βάση, ενεργοποιούνται προσαρμοστικοί νευρο-ενδοκρινικοί μηχανισμοί οι οποίοι αυξάνουν την όρεξη και μειώνουν τη μεταβολική δραστηριότητα. Σαυτές λοιπόν τις περιπτώσεις, που είναι και η πλειονότητα, είναι απαραίτητη η φαρμακευτική παρέμβαση.

Οι σκοποί της φαρμακευτικής θεραπείας της παχυσαρκίας είναι:

- Η μεγιστοποίηση της απώλειας βάρους
- Η απώλεια αυτή να είναι κατ’ εξοχήν λίπος και κύρια περιτοναϊκό
- Η απώλεια να διατηρείται σε βάθος χρόνου
- Η μείωση της νοσηρότητας
- Η βελτίωση ή αποκατάσταση της δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού (λιποπάθεια): Είναι σήμερα γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός δεν είναι μια απλή αποθήκη ενέργειας, αλλά αποτελεί κεντρικό ρυθμιστικό παράγοντα του μεταβολισμού όλων των άλλων ιστών μέσω της σωρείας των παραγόντων που συντίθενται και εκκρίνονται από αυτόν.

Ένδειξη για φαρμακευτική υποβοήθηση της μείωσης του σωματικού βάρους υπάρχει σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >30 ή σε υπέρβαρα άτομα με ΔΜΣ >27 και συνύπαρξη νοσηρότητας που απορρέει από την παχυσαρκία, όπως διαβήτης 2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αύξηση της περιμέτρου της μέσης κα. Καθοριστική φαίνεται ότι είναι η αρχική ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο και εφόσον κατά τον πρώτο μήνα η επιτευχθείσα απώλεια είναι τουλάχιστον 2 κιλά.

Θεραπευτικός στόχος είναι η απώλεια τουλάχιστον 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους σε

διάστημα έως 12 μηνών και η μακροχρόνια διατήρησή του. Αυτή η μέτρια απώλεια, τις περισσότερες φορές επιφέρει σημαντική βελτίωση σε όλους τους ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιοαγγειακών νόσων και στο μεταβολικό σύνδρομο.

Τα συνταγογραφούμενα φάρμακα που κυκλοφορούν σήμερα, στην Ευρωπαϊκή τουλάχιστον αγορά είναι αποτελεσματικά και ασφαλή, έχουν λογικό κόστος, έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους ακόμα και μετά από μακροχρόνια χορήγηση (έως και 4 έτη). Τα φάρμακα αυτά είναι η ορλιστάτη και η σιμπουτραμίνη, τα οποία άλλωστε είναι και τα περισσότερο μελετημένα διεθνώς μέχρι σήμερα (Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005 Apr 5;142(7):532-46).

Ορλιστάτη (Xenical) είναι το πρώτο φάρμακο παγκοσμίως που απέδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του και σε μακροχρόνια χορήγηση, γιατί και έγινε ευρύτατα αποδεκτό από τους πάσχοντες και τον ιατρικό κόσμο.

Είναι παροδικός αναστολέας των παγκρεατικών και εντερικών λιπασών με αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του λίπους του γεύματος έως και 30%. Ασκήει τη δράση του στον αυλό του στομάχου και του λεπτού εντέρου σχηματίζοντας ομοιοπολικό δεσμό με τη σερίνη των λιπασών. Έτσι, δε γίνεται υδρόλυση του διατροφικού λίπους προς ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια που είναι και οι μορφές του απορροφήσιμου λίπους.

Η συστηνόμενη δοσολογία είναι 1 καψάκιο των 120 mg κατά ή μέχρι 1 ώρα μετά από κάθε κύριο γεύμα. Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να φτάσει ακόμα και στα 4 έτη, αρκεί με τη χορηγούμενη θεραπεία να υπάρχει συνεχής απώλεια ή να διατηρείται η αρχικώς επιτευχθείσα απώλεια βάρους. Πάντως, το φάρμακο θα πρέπει διακόπτεται αν μετά από 3 μήνες δεν υπάρχει απώλεια τουλάχιστον του 5% του αρχικού σωματικού βάρους.

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα του φαρμάκου, όπως αναφέρονται σε 11 προδρομικές διπλές-τυφλές μελέτες, είναι μέση επιπλέον απώλεια 2.9% του αρχικού σωματικού βάρους μετά από ετήσια παρακολούθηση (Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1437–1446, 2003). Εκτός από την απώλεια βάρους και ανεξάρτητα από αυτή, η ορλιστάτη μειώνει τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C, μειώνει την υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων, μειώνει την αρτ. πίεση, μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης και HbA1c σε διαβητικούς και βελτιώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση των ιστών όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα της hs-CRP και της IL-6.

Σοβαρές παρενέργειες δεν έχουν παρατηρηθεί ακόμα και μετά από μακροχρόνια χορήγηση ορλιστάτης. Υπάρχουν ήπιες και συνήθως παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες περιορίζονται στο γαστρεντερικό σύστημα και είναι: διάρροια με RR (RR= relative risk) 3.4, τυμπανισμός κοιλίας 3.1 και κοιλιακά άλγη 1.5. Όλες οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες δε διαφέρουν σημαντικά από αυτές που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε μακροχρόνιες μελέτες.

Η ορλιστάτη δυνητικά μπορεί να μειώσει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K και β-καροτένιο). Αν και η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μακροχρόνια θεραπεία με ορλιστάτη δεν παρουσίασε μείωση των βιταμινών αυτών στο αίμα, μερικές φορές είναι σκόπιμη η χορήγηση διατροφικού συμπληρώματος με τις βιταμίνες αυτές. Η χορήγησή τους βέβαια θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 ώρες μετά από την τελευταία δόση ορλιστάτης.

Ουσιαστικές αλληλεπιδράσεις δεν υπάρχουν με άλλα συνήθως συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα. Προσοχή χρειάζεται σε όσους λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη (μείωση επιπέδων), αμιωδαρόνη (μείωση επιπέδων), από του στόματος αντιπηκτικά και ακαρβόζη.

Η σιμπουτραμίνη (REDUCTIL) είναι παράγωγο της β-φενεθυλαμίνης πρόδρομης ουσίας της αμφεταμίνης. Ασκήει τη δράση της στις νευρικές απολήξεις του ΚΝΣ αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη κυρίως της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης. Έχει επομένως σεροτονινεργική και

αδρενεργική δράση με αποτέλεσμα την πρόκληση αισθήματος κορεσμού (σεροτονινεργική δράση) και αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας (Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. Br J Pharmacol. 1999;126:1487–95) ή αναστολή της μείωσης της μεταβολικής δραστηριότητας που επιφέρει η δίαιτα και η μείωση του σωματικού βάρους (αδρενεργική δράση).

Η κυκλοφορία της έχει επιτραπεί σε 80 χώρες και μέχρι σήμερα >16 εκατομύρια άτομα παγκοσμίως έλαβαν το φάρμακο.

Η χορήγησή της ενδείκνυται σε παχύσαρκα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$) ή σε υπέρβαρα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 27$) και με νοσηρότητα που απορρέει ή επιδεινείται από την παχυσαρκία, κυρίως διαβήτη 2 και δυσλιπιδαιμία.

Αντενδείκνυται σε άτομα με μείζονα ψυχιατρικά προβλήματα και σοβαρές διαταραχές πρόσληψης τροφής, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, αρρυθμίες, αρρυθμιστη υπέρταση, περιφερικού τύπου αποφρακτικές αγγειοπάθειες, αγγειακά προβλήματα ΚΝΣ, φαιοχρωμοκύττωμα, υπερθυρεοειδισμό, υπερτροφία προστάτου, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, κατά την κύηση και στο θηλασμό.

Κυκλοφορεί σε καψάκια των 10 και 15 mg. Η συστηνόμενη δόση έναρξης είναι 10 mg/ημ. εφάπαξ μετά το πρωινό γεύμα και αύξηση στα 15 mg αν μετά από 1 μήνα δεν υπάρχει η αναμενόμενη θεραπευτική ανταπόκριση που είναι η απώλεια ≥ 2 κιλά. Η μέχρι σήμερα εγκεκριμένη συνεχής διάρκεια θεραπείας είναι 1 χρόνος.

Η αποτελεσματικότητα της σιμπουτραμίνης στη μείωση του σωματικού βάρους έχει αποδειχθεί από μεγάλο αριθμό διπλών-τυφλών προδρομικών μελετών. Μία ανάλυση 3 δημοσιεύσεων διάρκειας τουλάχιστον 1 έτους, απέδειξε ότι τα παχύσαρκα άτομα που λάμβαναν σιμπουτραμίνη έχασαν 4.6% από το αρχικό τους βάρος περισσότερο από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 34% περισσότεροι ασθενείς έχασαν >5% του αρχικού τους βάρους και 15% περισσότεροι το >10% (Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Obes Relat Metab Disord 27:1437–1446, 2003).

Πλέον της απώλειας βάρους, τα θεραπευτικά αποτελέσματα της σιμπουτραμίνης είναι πολύ καλά και στους ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες των καρδιο-αγγειακών νόσων, καθώς και στην ινσουλινοαντίσταση που είναι και το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα του μεταβολικού συνδρόμου.

Σε παχύσαρκες γυναίκες με φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης, 6μηνη θεραπεία με σιμπουτραμίνη επέφερε απώλεια 5.4% του αρχικού σωματικού βάρους, μείωση περιμέτρου μέσης 4.5 cm, σημαντική μείωση επιπέδων Ρεισιστίνης, Λεπτίνης, hsCRP και Ινσουλίνης, αλλά σημαντική αύξηση των επιπέδων της Αντιπυρεκτινής (Metabolism. 2004 Apr;53(4):430-4).

Η σιμπουτραμίνη ως έχουσα και αδρενεργική δράση, είναι δυνατόν να έχει επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό. Χρειάζεται λοιπόν προσεκτική παρακολούθηση της ΑΠ στην αρχική φάση της θεραπείας και κυρίως σε άτομα με διαστολική και 3ου βαθμού υπέρταση.

Στην κλινική πράξη, οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες δράσεις της σιμπουτραμίνης είναι η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα και η αϋπνία. Η αύξηση των σφύξεων που μπορεί να παρατηρηθεί είναι συνήθως της τάξεως των 4-6/1'. Μεγαλύτερες μεταβολές του καρδιακού ρυθμού, ειδικά μετά τις πρώτες μέρες της θεραπείας, υπαγορεύουν μείωση ή διακοπή του φαρμάκου.

Η σιμπουτραμίνη δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Ladose, Seroxat, Seropram).

Φάρμακα κατά της παχυσαρκίας που είναι σε εξέλιξη

Το μεγάλο επιστημονικό και εμπορικό ενδιαφέρον για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, καθώς και η σωρεία των γνώσεων που έχουν συσσωρευθεί τα τελευταία χρόνια για το μεταβολισμό και τους μηχανισμούς πρόσληψης τροφής, έχουν φέρει σήμερα πάνω από 100 φαρμακευτικές ουσίες σε διάφορα στάδια εξέλιξης και όλοι ελπίζουμε πολλές από αυτές να φτάσουν και στην κλινική θεραπευτική φαρέτρα.

Μια ουσία που βρίσκεται σε φάση έγκρισης και σε μερικούς μήνες θα υπάρχει στην αγορά είναι η rimonabant (SR141716A), που είναι αναστολέας των κανναβινοειδών υποδοχέων CB-1, οι οποίοι όπως είναι γνωστό συντελούν στη αύξηση της προσλαμβανόμενης τροφής όταν διεγερθούν από τα ενδογενή κανναβινοειδή.

Η rimonabant καταστέλει την πρόσληψη τροφής, όχι μόνο σε πειραματόζωα με διατροφική παχυσαρκία, αλλά και σε αυτά με γεννητική. Σε πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ, το 44% των ατόμων που έλαβε δραστικό φάρμακο έχασε >10% του αρχικού βάρους, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές.

Συμπεράσματα: Η σε βάθος γνώση και κατανόηση των μηχανισμών ρύθμισης της ενεργειακής ομοιοστασίας του οργανισμού θα μας οδηγήσει σε εξατομικευμένες, αποτελεσματικές και αιτιολογικές θεραπευτικές προσεγγίσεις της παχυσαρκίας.

Η φυσιολογικοποίηση του σωματικού βάρους και η αποφυγή υποτροπής θα απαιτήσει τη χρήση περισσότερων από μία ουσιών, οι οποίες θα στοχεύουν εκλεκτικά στις υπάρχουσες διαταραχές ή στις εμφανιζόμενες από την απώλεια βάρους ρυθμιστικές μεταβολές.

Μέχρι όμως αυτά να γίνουν πραγματικότητα, θα πρέπει να μάθουμε να χρησιμοποιούμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τα ‘όπλα’ που έχουμε σήμερα στα χέρια μας: την ορλιστάτη και τη σιμπουτραμίνη.