

Damian Skrypnik¹,
Katarzyna Skrypnik²,
Paweł Bogdański¹

¹Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej,

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Instytut Żywienia Człowieka i Dietetyki,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Nowoczesna farmakoterapia nadwagi i otyłości w praktyce klinicznej

Modern pharmacotherapy of overweight and obesity in the clinical practice

STRESZCZENIE

Otyłość to prawdziwa epidemia XXI wieku o rozmiarze i skutkach niespotykanych w dotychczasowej historii ludzkości. W samych tylko Stanach Zjednoczonych ta przewlekła choroba metaboliczna jest przyczyną 300 000 zgonów rocznie. Eksperti podkreślają, że ryzyko powikłań kardiometabolicznych wzrasta już w przy rozpoznanej nadwadze, którą można uznać za stan „przedchorobowy otyłości”, tworząc z nią kontinuum zaburzeń. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami przy braku skuteczności postępowania niefarmakologicznego zarówno w przypadku otyłości, jak i przy nadwadze z BMI ≥ 27 kg/m² ze współistniejącymi powikłaniami nadmiernej masy ciała należy rozważyć włączenie terapii farmakologicznej.

Pacjent w wieku 39 lat zgłosił się do Poradni Zaburzeń Metabolicznych z powodu otyłości olbrzymiej. W jej przebiegu kilkakrotnie doświadczył efektu jo-jo. Jest świadomy zagrożeń zdrowotnych wynikających z otyłości i silnie zmotywowany do leczenia. Pacjentka z nadwagą w wieku 58 lat z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą dyslipidemią oraz nieprawidłową glikemią na czczo przyszła na rutynową wizytę w Poradni Nadciśnienia Tętniczego. U obu pacjentów zastosowano bupropion w skojarzeniu z naltreksonem i uzyskano zmniejszenie ryzyka kardiometabolicznego oraz poprawę jakości życia.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 2, 72–80)

Słowa kluczowe: otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, farmakoterapia

ABSTRACT

Obesity is an epidemic of the 21st century with the size unparalleled in human history so far. In the United States, this chronic metabolic disease causes 300,000 deaths a year. Experts point out that the risk of cardiometabolic complications is increasing in overweight, which can be considered a “pre-disease” state of obesity, constituting with obesity a continuum of abnormalities. According to current recommendations, in the absence of effective non-pharmacological treatment of both obesity and overweight with BMI ≥ 27 kg/m² with concomitant complications of excess body weight, the implementation of pharmacological therapy should be considered. A 39-year-old patient was treated in Metabolic Disorders Outpatient Clinic due to massive

Autor do korespondencji:

Damian Skrypnik
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości
Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60–569 Poznań
tel. 618 549 377
e-mail: damian.skrypnik@gmail.com

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2081–2450

obesity. He experienced the yo-yo effect several times. He is aware of the health risks of obesity and is highly motivated for treatment. An overweight 58-year-old woman with hypertension and dyslipidemia and impaired fasting glucose routinely visited the Hypertension Outpatient Clinic. Both patients had naltrexone and bupropion implemented to reduce cardiometabolic risk and improve quality of life.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 2, 72–80)

Key words: obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, pharmacotherapy

WSTĘP

Otyłość została określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) jako „jeden z najbardziej zaniedbanych problemów zdrowia publicznego” [1]. Kilkadziesiąt lat wcześniej WHO w sposób definitywny i jednoznaczny określiła otyłość jako chorobę, a w raporcie *Preventing Risks, Promoting Healthy Life* umieściła nadmierną masę ciała w pierwszej dziesiątce najważniejszych zagrożeń zdrowotnych populacji świata [2]. W dziesiątej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych otyłość została sklasyfikowana symbolem E66 [1]. Według międzynarodowych wytycznych ta groźna choroba metaboliczna, jeszcze w połowie XX wieku istniejąca w świadomości ogółu populacji, w tym lekarzy, jako defekt kosmetyczny, jest rozpoznawana przy wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) wynoszącym 30 kg/m^2 i większym. Jednoznacznie wykazano, że wzrost ryzyka rozwoju powikłań nadmiernej masy ciała nie ma wartości progowej. Charakterystyczne zaburzenia wielokrotnie obserwowane są już u osób z nadwagą, przy BMI w zakresie $25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$.

Liczba chorych na otyłość w odniesieniu do początku lat 80. poprzedniego stulecia uległa podwojeniu. Obecnie liczba osób z nadmierną masą ciała (tj. z nadwagą i otyłością) sięga 1,5 mld. Na nadwagę cierpi 35%, a na otyłość 11% ludności świata w wieku ponad 20 lat [3]. Sama otyłość to problem

500 milionów ludzi [4]. Otyłość staje się coraz częściej przyczyną przedwczesnych zgonów. Wskaźnik masy ciała wynoszący więcej niż 35 kg/m^2 w 20. roku życia redukuje oczekiwaną długość życia o 13 lat. Roczne ryzyko śmierci z różnych przyczyn u chorych z BMI $40\text{--}49,9 \text{ kg/m}^2$ dwukrotnie przekracza analogiczne ryzyko u osób z prawidłową masą ciała [5]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, kraju w którym obserwowany jest skrajnie gwałtowny i niekontrolowany przyrost zachorowalności na otyłość, jest ona przyczyną ponad 300 000 zgonów rocznie. Koszty jej leczenia wynoszą w tym regionie świata ponad 9% rocznych nakładów na opiekę zdrowotną [6, 7].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat również w Polsce obserwuje się wzrost zachorowań na nadwagę i otyłość [3]. Populacja osób z BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ wynosi około 70% Polaków w wieku 18 lat i więcej, przy czym otyłość dotyka ponad 20% osób dorosłych. Otyłość, jak większość chorób przewlekłych, nieuchronnie prowadzi do rozwoju licznych groźnych dla życia powikłań. Najczęstszą przyczyną umieralności chorych z otyłością są: choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym choroba niedokrwienna serca, udar mózgu — zarówno niedokrwienny, jak i krwotoczny, miażdżyca, cukrzyca typu 2 i jej powikłania [6, 7]. Otyłość jest również niezależnym czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych, takich jak między innymi: rak jelita grubego, przełyku, pęcherzyka żółciowego, piersi, trzonu macicy i nerki [8].

►► Otyłość została określona przez WHO jako jeden z najbardziej zaniedbanych problemów zdrowia publicznego ◄◄

►► Redukcja nadmiernej masy ciała w sposób istotny zmniejsza ryzyko kardiometaboliczne pacjenta ◀◀

Podwyższone ryzyko kardiologiczne i metaboliczne jest efektem przede wszystkim brzuszego typu otyłości. W populacji Europejskiej kryterium jego rozpoznania to obwód pasa wynoszący u mężczyzn ≥ 94 cm, natomiast u kobiet ≥ 80 cm. Należy podkreślić fakt, że już nadwaga w istotny sposób podwyższa ryzyko kardiometaboliczne i jest niezależnym czynnikiem prowadzącym między innymi do rozwoju przewlekłego wewnątrznaczyniowego stanu zapalnego i nieprawidłowej funkcji śródbłonna naczyniowego. U wielu osób, już na etapie nadwagi, obserwowane są charakterystyczne dla nadmiernej kumulacji tkanki tłuszczowej trzewnej powikłania: nieprawidłowa glikemia na czczo i nieprawidłowa tolerancja glukozy, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, które razem tworzą często obraz zespołu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*) [9]. Zwrócono również uwagę na grupę osób z tak zwaną otyłością metaboliczną (MONW, *metabolically-obese normal-weight*). Jest ona diagnozowana u osób z prawidłową masą ciała ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), u których wzrasta ilość tkanki tłuszczowej trzewnej oraz współwystępują: insulinooporność, hiperinsulinemia, hipertriglicerydemia oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Ten typ otyłości cechuje wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy [10].

Otyłość w sposób istotny wpływa niekorzystnie na większość sfer funkcjonowania pacjenta: zdrowotną, rodzinną, zawodową, socjalną, emocjonalną, seksualną i ekonomiczną, co przekłada się na znaczne pogorszenie jakości życia. Współczesna medycyna podkreśla znaczenie poprawy jakości życia pacjenta jako jednego z najbardziej istotnych celów terapeutycznych. Terminem „*health-related quality of life*” (HRQOL) objęto sposób postrzegania przez jednostkę własnego zdrowia fizycznego i psychicznego. Jest to zatem para-

metr umożliwiający scharakteryzowanie komponenty jakości życia pacjenta zależnej od jego zdrowia [11]. Stosując odpowiednie narzędzia, w wielu badaniach jednoznacznie wykazano, że nadmierna masa ciała jest niezależnym czynnikiem pogarszającym HRQOL chorego.

Redukcja nadmiernej masy ciała w sposób istotny zmniejsza ryzyko kardiometaboliczne pacjenta. Spadek masy ciała już o 5–10% wyjściowej masy ciała prowadzi do istotnej redukcji wartości ciśnienia tętniczego, zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i/lub istotnej poprawy kontroli parametrów gospodarki węglowodanowej u osób ze stanem przedcukrzycowym i cukrzycą. Korzystnej modyfikacji ulegają wszystkie parametry gospodarki lipidowej, a w szczególności stężenie triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) oraz wielkość cząsteczek LDL (*low-density lipoprotein*). Istotna poprawa dotyczy parametrów krzepliwości krwi. Zmniejsza się aktywność wewnątrznaczyniowego procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego, co przekłada się na wymierną poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego. Nie bez znaczenia jest, obserwowana w procesie redukcji masy ciała, poprawa funkcji nerek i wątroby, zmniejszenie objawów zespołu bezdechu w czasie snu oraz poprawa wydolności fizycznej. Ochrona przed rozwojem chorób onkologicznych oraz poprawa jakości życia dopełniają całe spektrum korzyści, jakie może odnieść pacjent z nadwagą i otyłością zaangażowany w skuteczny i bezpieczny program redukcji masy ciała [12–16]. Nie dziwi zatem fakt, że redukcja nadmiernej masy ciała znalazła się wśród najistotniejszych zaleceń licznych polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, takich jak między innymi: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [17], Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe [16] czy Amerykańskie Towarzystwo Kardio-

logiczne (AHA, *American Heart Association*) [18]. Wspólne wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Badań Nad Otyłością podkreślają, że leczenie farmakologiczne jest ważną, integralną i skuteczną metodą kompleksowego leczenia otyłości i powinno być wdrażane wszędzie tam, gdzie występują do niego określone w rekomendacjach wskazania [3]. Zaniechanie wdrożenia farmakoterapii u chorych z nadmierną masą ciała, przy braku skuteczności postępowania niefarmakologicznego, pozbawia wielu pacjentów szansy na skuteczną redukcję masy ciała i zmniejszenia ryzyka rozwoju wielu groźnych powikłań.

OPIS PRZYPADKU OTYŁEGO CHOREGO SILNIE ZMOTYWOWANEGO DO LECZENIA

Pacjent w wieku 39 lat zgłosił się do Poradni Zaburzeń Metabolicznych Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu otyłości. Dane z wywiadu wskazują, że nadmierny przyrost masy ciała u pacjenta rozpoczął się około 25. roku życia. Jako przyczynę podał zakończenie edukacji i rozpoczęcie pracy o charakterze biurowym, siedzący tryb życia, nadmierną podaż kalorii oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe — głównie konsumpcję dużej ilości słodczy i słodkich napojów, niespożywanie śniadania i przyjmowanie większości pokarmów w formie jednego obfitego wieczornego posiłku. Wskaźnik masy ciała pacjenta przekroczył wartość 30 kg/m^2 około 30. roku życia, jednak nie postrzegał tego faktu jako problem zdrowotny. Około 32. roku życia BMI pacjenta wynosiło $35,2 \text{ kg/m}^2$. Pacjent zaczął odczuwać spadek tolerancji wysiłku, przewlekłe zmęczenie i senność oraz zmniejszenie libido [19]. Postanowił zredukować nadmierną masę ciała poprzez zmniejszenie kaloryczności diety — wprowadził dietę re-

strykcyjną o wartości energetycznej 1500 kcal na dobę. Dietę tę stosował przez 3 miesiące i uzyskał spadek BMI do wartości $34,8 \text{ kg/m}^2$. Ze względu na nadmierne łaknienie nie był w stanie kontynuować tak dużej restrykcji kalorycznej, na skutek czego po kolejnych 3 miesiącach jego BMI wzrosło do $36,1 \text{ kg/m}^2$, było więc większe niż przed rozpoczęciem diety. Pacjent postanowił udać się po poradę do dietetyka. Ten przeprowadził szczegółową analizę jakościową i ilościową diety chorego za pomocą dobowego dzienniczka żywieniowego i zaproponował racjonalną, prawidłowo zbilansowaną dietę o odpowiedniej restrykcji kalorycznej. Wydał również zalecenia odnośnie do poprawy sposobu żywienia, rozkładu posiłków i jakości spożywanych pokarmów. Chory pozostawał pod opieką poradni dietetycznej przez około rok. W trakcie tego okresu jego BMI zredukowało się do $30,1 \text{ kg/m}^2$. Chory podaje, że największym problemem w trakcie dietoterapii było dla niego nasilone łaknienie oraz konieczność utrzymania określonych pór spożywania posiłków, które nie były dostosowane do jego trybu pracy i z tego powodu zaniechał dalszej opieki dietetyka i powrócił do poprzednich nawyków żywieniowych. W efekcie w 36. roku życia jego BMI wzrosło do wartości $40,7 \text{ kg/m}^2$. W trakcie badań kontrolnych w zakładzie pracy rozpoznano u pacjenta nieprawidłową glikemię na czczo. Wartości ciśnienia tętniczego wynosiły $143/94 \text{ mm Hg}$. Pacjent był świadomy tego, że powyższe wyniki są nieprawidłowe i wraz z nadmierną masą ciała wskazują na podwyższone ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe. Z tego powodu postanowił wdrożyć trening fizyczny w celu redukcji nadmiernej masy ciała. Pięć razy w tygodniu przez około 1,5 godziny wykonywał regularnie pod opieką wykwalifikowanego trenera ćwiczenia aerobowe, takie jak spacer, gry zespołowe oraz pływanie i uzyskał w ciągu roku redukcję BMI do $36,9 \text{ kg/m}^2$. Ponownie jednak

►► Wspólne wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Badań Nad Otyłością podkreślają, że leczenie farmakologiczne jest ważną, integralną i skuteczną metodą kompleksowego leczenia otyłości i powinno być wdrażane wszędzie tam, gdzie występują do niego określone w rekomendacjach wskazania ◀◀

▶▶ Aktualnie otyłość w istotny sposób zaburza prawidłowe funkcjonowanie społeczne i zawodowe pacjenta ◀◀

wraz redukcją masy ciała nasiliło się u pacjenta łaknienie, ponadto pacjent zaczął odczuwać dolegliwości z powodu przeciążenia układu kostno-szkieletowego, takie jak bóle stawów i kręgosłupa. Dolegliwości gwałtownie nasilały się i z tego powodu zaniechał treningu fizycznego. W okresie około 6 miesięcy jego BMI osiągnęło wartość szczytową i wynosiło 41,2 kg/m².

Aktualnie otyłość w istotny sposób zaburza prawidłowe funkcjonowanie społeczne i zawodowe pacjenta. Chory rozumie potrzebę redukcji masy ciała, jest świadomy jej negatywnych konsekwencji zdrowotnych, a chęć ich uniknięcia stanowi dla niego silną motywację do podjęcia leczenia. W chwili zgłoszenia się do Poradni Zaburzeń Metabolicznych wzrost pacjenta wynosił 182 cm, a masa ciała 136 kg (BMI = 41,06 kg/m²). W badaniu przedmiotowym stwierdzono brzuszny typ otyłości — obwód talii u pacjenta wyniósł 138 cm, a zawartość tkanki tłuszczowej stwierdzona metodą bioimpedancji 42%. Badanie elektrokardiograficzne, badanie morfologii krwi oraz badanie ogólne moczu nie wykazywały istotnych nieprawidłowości. Badanie RTG klatki piersiowej ujawniło zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa piersiowego. Badanie USG brzucha wykazało cechy stłuszczenia wątroby. W badaniu biochemicznym krwi stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo (stężenie glukozy w surowicy 6,6 mmol/l; norma 3,9–5,6 mmol/l) oraz hiperlipidemię mieszaną — stężenie LDL w surowicy wynosiło 3,9 mmol/l (norma: < 3,5 mmol/l), a triglicerydów 3,8 mmol/l (norma: 0,55–2,30 mmol/l).

Ze względu na brak trwałej redukcji masy ciała za pomocą dietoterapii i wysiłku fizycznego, systematyczny wzrost wartości BMI i kilkakrotny efekt jojo oraz nadmierne łaknienie zdecydowano o rozpoczęciu farmakoterapii otyłości za pomocą terapii skojarzonej — bupropionem z naltreksonem. Jednocześnie, zgodnie z obowiązują-

cymi rekomendacjami, pacjentowi zalecono również dietę redukcyjną pod kontrolą dietetyka oraz trening fizyczny dostosowany do możliwości chorego (*nordic-walking*).

Po trzech miesiącach leczenia pacjent zgłosił się do poradni na wizytę kontrolną. Do obserwowanych korzyści zaliczył między innymi: zmniejszenie łaknienia, niewielki, aczkolwiek istotny wzrost tolerancji wysiłku, poprawę libido oraz zmniejszenie uczucia zmęczenia i senności. Przedmiotowo stwierdzono redukcję masy ciała do 127 kg (BMI = 38,3 kg/m²), czyli o 6,6% w stosunku do masy przed rozpoczęciem farmakoterapii, zmniejszenie obwodu talii do 133 cm oraz redukcję zawartości tkanki tłuszczowej do 38%. Poprawie uległy też wyniki badań biochemicznych surowicy krwi — stężenie glukozy na czczo zmalało do 5,7 mmol/l, a triglicerydów do 2,1 mmol/l.

OPIS PRZYPADKU CHOREJ Z NADWAGĄ I JEJ POWIKŁANAMI

Pacjentka w wieku 58 lat zgłosiła się na rutynową kontrolę do Poradni Nadciśnienia Tętniczego Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Od 2 lat chorowała na nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię. Podała, że od około roku wartości jej ciśnienia tętniczego wynoszą średnio 140/90 mm Hg. Nie znała norm ciśnienia tętniczego, jednak przyznała, że planuje zaprzestać pobierania leków hipotensyjnych, gdyż nie odczuwa żadnych dolegliwości związanych z nieznacznie podwyższonymi wartościami ciśnienia. Od około 3 lat pacjentka obserwowała przyrost masy ciała, co łączyła z okresem klimakterium, nie znała jednak swojej aktualnej masy ciała. Przed dwoma laty rozpoznano u niej dławicę piersiową oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Pacjentka nie uprawiała żadnej aktywności fizycznej — wysiłek fizyczny powodował u niej duszność; w okresie nauki szkolnej

pacjentka uprawiała amatorsko koszykówkę. Przepisane leki pulmonologiczne chora, jak twierdziła, zażywała regularnie, jednak zaprzestała ich pobierania w okresach braku występowania dolegliwości pulmonologicznych. Leków hipolipemizujących, wbrew zaleceniom lekarza, nie przyjmowała — jak podała, starając się prawidłowo odżywiać, nie umiała jednak opisać szczegółowo swojej diety, nie potrafiła też podać podstawowych zasad zdrowego żywienia. Pacjentka od 30 lat paliła papierosy — około 1 paczkę dziennie i nie planowała zaprzestania palenia, gdyż bała się przytyć. Wywiad rodzinny pacjentki obciążony jest nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwinną serca u rodziców i rodzeństwa.

Przedmiotowo stwierdzono masę ciała 86 kg przy wzroście 175 cm ($BMI = 28,1 \text{ kg/m}^2$), obwód talii 84 cm i zawartość tkanki tłuszczowej zmierzona metodą bioimpedancji 32%. W badaniu USG brzucha wykazano nieznacznie zaznaczone cechy stłuszczenia wątroby. Badanie elektrokardiograficzne, RTG klatki piersiowej oraz badanie morfologiczne krwi nie wykazały nieprawidłowości. Z odchyień w badaniu biochemicznym zarejestrowano glikemię na czczo (stężenie glukozy w surowicy krwi 6,7 mmol/l), podwyższone stężenie LDL (4,7 mmol/l) i obniżone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*) 0,7 mmol/l (norma u kobiet 1,0-2,1 mmol/l). U pacjentki rozpoznano nieprawidłową glikemię na czczo oraz nadwagę będącą jedną z bezpośrednich przyczyn występujących u chorej zaburzeń kardiometabolicznych. Pacjentka otrzymała zalecenia dotyczące aktywności fizycznej oraz diety redukcyjnej celem zmniejszenia masy ciała. Ponadto na kolejnej wizycie włączono leczenie farmakologiczne (bupropion i naltrekson) stanowiące w omawianym przypadku zasadniczy element terapii przyczynowej. Pacjentka została również poinformowana o koniecz-

ności regularnego stosowania przepisanych leków.

Na wizycie kontrolnej po 12 tygodniach u chorej stwierdzono spadek masy ciała do 77 kg ($BMI = 25,1 \text{ kg/m}^2$), redukcję obwodu talii do 78 cm oraz zawartości tkanki tłuszczowej do 28%. Stężenie LDL w surowicy krwi wynosiło 3,2 mmol/l, a HDL 1,2 mmol/l. Wartość glikemii na czczo uległa normalizacji.

PODSUMOWANIE

W świetle medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) oraz zaleceń towarzystw naukowych nie ulega wątpliwości fakt, że otyłość jest poważną i przewlekłą chorobą metaboliczną [3]. Podobnie jak w wypadku innych stanów przewlekłych niezbędne jest wdrożenie jej stałego i kompleksowego leczenia, w tym, u części pacjentów, leczenia farmakologicznego. Analogicznie jak nieprawidłowa tolerancja glukozy i nieprawidłowa glikemia na czczo w przypadku cukrzycy — nadwaga w przypadku otyłości jest stanem poprzedzającym groźny proces chorobowy istotnie pogarszający jakość życia chorego i skracaający przewidywany czas życia. Bezdiskusyjna pozostaje zatem potrzeba niezwłocznego rozpoczęcia leczenia tego zaburzenia już od chwili jego stwierdzenia, jako element zarówno pierwotnej, jak i wtórnej profilaktyki kardiometabolicznej.

W pierwszym z dwóch prezentowanych przypadków pacjent chorował na otyłość od wielu lat. W tym czasie rozwinęły się już pierwsze powikłania nadmiernej masy ciała — stan przedcukrzycowy i hiperlipidemia mieszana oraz zmiany narządowe postacią zwyrodnienia układu kostnego i stłuszczenia wątroby. Nie doszło jednak jeszcze do wystąpienia istotnych schorzeń kardiologicznych. Pacjent był świadomy zagrożeń wynikających z jego otyłości i silnie zmotywowany do jej leczenia. W przeszłości podejmował próby redukcji masy ciała,

► W świetle medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) oraz zaleceń towarzystw naukowych nie ulega wątpliwości fakt, że otyłość jest poważną i przewlekłą chorobą metaboliczną ◀◀

►► W opinii ekspertów optymalny lek stosowany w leczeniu nadmiernej masy ciała powinien mieć następujące cechy: co najmniej 5-procentowa redukcja wyjściowej masy ciała, znany mechanizm działania, utrzymanie zredukowanej masy ciała w długotrwałych obserwacjach, zmniejszenie nasilenia współwystępujących z otyłością chorób i zaburzeń metabolicznych ◀◀

jednak nie były one trwałe i doprowadzały do efektu jo-jo. Warto zauważyć, że istotną przyczyną tego stanu zgłaszaną przez chorego jest nadmierne łaknienie. Natomiast skutkiem otyłości u pacjenta było dokuczliwe pogorszenie jakości wielu sfer życia, w tym zawodowej i seksualnej. Poprawa jakości życia, jako jeden z celów terapeutycznych, w przypadku omawianego pacjenta ma zasadnicze znaczenie. Obserwowane w trakcie terapii zmiany, zarówno w zakresie parametrów antropometrycznych, biochemicznych, jak i wydolności fizycznej były dla chorego silnym źródłem motywacji i umożliwiły jego trwałą współpracę z lekarzem. W prezentowanym przypadku chorego z otyłością olbrzymią istotne było również uświadomienie pacjenta, że gwałtowna redukcja masy ciała jest niewskazana oraz że będzie ona nietrwała. W tym celu konieczne jest pokazanie otyłości jako choroby przewlekłej, której celem leczenia nie jest utrata możliwie jak największej liczby kilogramów w jak najkrótszym czasie, ale trwałość uzyskanych efektów i profilaktyka ciężkich powikłań. Ułatwiło to choremu zaakceptowanie farmakoterapii, która razem z prawidłowo dobraną dietą i wysiłkiem fizycznym stała się integralnym elementem leczenia nadmiernej masy ciała.

Drugi z analizowanych przypadków to przykład pacjentki nieświadomej swojego stanu zdrowia. Chora cierpiała na nadciśnienie tętnicze, dławicę piersiową, nieprawidłową glikemię na czczo oraz hiperlipidemię. Paliła papierosy. Czynniki te istotnie podwyższały ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak ze względu na brak dolegliwości pacjentka nie odczuwała pogorszenia jakości życia i nie podejmowała prawidłowego leczenia. Istotny wpływ na rozwój zaburzeń obserwowanych u pacjentki miała nadmierna masa ciała. Celem leczenia w przypadku opisywanej pacjentki była poprawa jej stanu zdrowia i obniżenie ryzyka kardiometabolicznego

poprzez normalizację parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz leczenie samej nadwagi będącej ważnym źródłem obserwowanych powikłań. Istotne było w tym wypadku, aby ubytek masy ciała był trwały i aby skutecznie zredukować możliwość wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Bardzo ważne było uświadomienie chorej, że mimo braku dolegliwości i dobrej jakości życia jej stan zdrowia nie jest dobry i wymaga poprawy, a przyczyną tego jest przede wszystkim nadmierna masa ciała. Niepodjęcie odpowiedniego leczenia groziłoby w przyszłości wystąpieniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Konieczne było wdrożenie wielokierunkowej modyfikacji stylu życia, odpowiednia dieta oraz regularna aktywność fizyczna. Ważne było systematyczne podtrzymywanie u pacjentki motywacji do leczenia. Ponieważ nadwaga leżała u podłoża rozpoznanych u niej schorzeń, a nieleczona prowadziła do choroby przewlekłej, jaką jest otyłość, należało zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami rozważyć włączenie terapii farmakologicznej [3].

W opinii ekspertów optymalny lek stosowany w leczeniu nadmiernej masy ciała powinien mieć następujące cechy: co najmniej 5-procentowa redukcja wyjściowej masy ciała, znany mechanizm działania, utrzymanie zredukowanej masy ciała w długotrwałych obserwacjach, zmniejszenie nasilenia współwystępujących z otyłością chorób i zaburzeń metabolicznych, brak działań niepożądanych lub rzadko występujące i ustępujące w trakcie leczenia, brak odległych powikłań związanych z zastosowaniem leku, dobra tolerancja [1, 20, 21]. Chlorowodorek bupropionu i chlorowodorek naltreksonu to substancje od dawna bezpiecznie stosowane w terapii między innymi depresji oraz uzależnienia od nikotyny, alkoholu i opioidów. W leczeniu otyłości wykorzystano zjawisko synergii hiperaddycyjnej mechanizmów działania bupropionu i nal-

treksonu w skojarzeniu, w wyniku czego końcowy efekt jest silniejszy niż suma efektów każdego ze składników. Obie substancje działają na jądro łukowate podwzgórza i mezolimbiczny dopaminergiczny układ nagrody [21]. Bupropion zwiększa uczucie sytości, aktywując neurony wydzielające proopiomelanokortynę (POMC, *proopiomelanocortin*) oraz układ regulowany przez CART (*cocaine and amphetamine related transcript*). Ponadto bupropion zmniejsza apetyt poprzez hamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny i dopaminy. Naltrekson blokuje receptory opioidowe i nasila ten efekt. Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że skojarzenie tych substancji dodatkowo nasila termogenezę poprzez stymulację neuronów POMC, co potencjalnie nasila efekt redukcji masy ciała [21].

Bupropion w skojarzeniu z naltreksonem poprzez redukcję masy ciała skutecznie i bezpiecznie przyczynia się do redukcji ryzyka kardiometabolicznego. To leczenie skojarzone jest dedykowane dwóm grupom pacjentów. Pierwsza z nich to chorzy z BMI ≥ 30 kg/m². Otyłość, przy braku skuteczności postępowania niefarmakologicznego jest wystarczającym wskazaniem do jego zastosowania. Występowanie innych schorzeń i zaburzeń związanych z nadmierną masą ciała nie jest warunkiem koniecznym do włączenia leczenia skojarzonego bupropionem z naltreksonem. W wypadku tych chorych, tak jak w pierwszym opisywanym przypadku, głównym celem leczenia jest zmniejszenie ryzyka rozwoju klasycznych powikłań otyłości oraz poprawa jakości życia.

Drugą grupą chorych mogących odnieść trwałe korzyści z leczenia skojarzonego bupropionem z naltreksonem są pacjenci z BMI od 27 kg/m² do < 30 kg/m² (nadwaga), u których wystąpiły powikłania nadmiernej masy ciała (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze) [22]. Istotne w wypadku tych pacjentów jest, podobnie jak w drugim prezentowanym przy-

padku, uświadomienie choremu, że nawet mimo braku odczuwanych dolegliwości jest narażony na podwyższone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a przyczyną tego ryzyka jest nadmierna masa ciała. Pacjent taki wymaga edukacji w zakresie diety i wysiłku fizycznego. Warto również, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Badań Nad Otyłością [3], rozważyć zastosowanie farmakoterapii, co zwiększa szanse na skuteczne obniżenie ryzyka kardiometabolicznego.

PIŚMIENNICTWO:

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series number 894. Geneva: WHO. 2000.
2. Dinç G, Eser E, Saatli GL, et al. The relationship between obesity and health related quality of life of women in a Turkish city with a high prevalence of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006; 15(4): 508–515, indexed in Pubmed: [17077067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077067/).
3. Kolegium Lekarzy Rodzinnych Polsce W., Towarzystwa Medycyny Rodzinnej Polskiego Towarzystwa Badań Nad Otyłością P. Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego.
4. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011; 377(9765): 557–567, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5), indexed in Pubmed: [21295846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295846/).
5. St-Onge MP, Heymsfield SB. Overweight and obesity status are linked to lower life expectancy. *Nutr Rev.* 2003; 61(9): 313–316, indexed in Pubmed: [14552067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14552067/).
6. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39(1): 1–7, doi: [10.1016/j.gtc.2009.12.014](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.12.014), indexed in Pubmed: [20202574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202574/).
7. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, et al. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood).* 2009; 28(5): w822–w831, doi: [10.1377/hlthaff.28.5.w822](https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.5.w822), indexed in Pubmed: [19635784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19635784/).
8. Dobbins M, Decorby K, Choi BCK. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med.* 2013; 2013: 680536, doi: [10.5402/2013/680536](https://doi.org/10.5402/2013/680536), indexed in Pubmed: [24977095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24977095/).
9. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12(6): 295–300, indexed in Pubmed: [16394610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394610/).
10. Bucyk B, Tupikowska M, Bednarek-Tupikowska G.

►► Bupropion w skojarzeniu z naltreksonem poprzez redukcję masy ciała skutecznie i bezpiecznie przyczynia się do redukcji ryzyka kardiometabolicznego ◀◀

- Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała (MONW). *Endokrynol. Otyłość i Zaburzenia Przemiany Mater.* 2009; 5: 226–232.
11. Deterbeck FC, Boffa DJ. Centers of disease control and prevention. *J Mater Chem.* 2002; 113: 441–449.
 12. Harsha DW, Bray GA. Weight loss and blood pressure control (Pro). *Hypertension.* 2008; 51(6): 1420–5; discussion 1425, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.094011](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.094011), indexed in Pubmed: [18474829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474829/).
 13. Szulińska M, Skrypnik D, Ratajczak M, et al. Effects of endurance and endurance-strength exercise on renal function in abdominally obese women with renal hyperfiltration: a prospective randomized trial. *Biomed Environ Sci.* 2016; 29(10): 706–712, doi: [10.3967/bes2016.095](https://doi.org/10.3967/bes2016.095), indexed in Pubmed: [27927270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927270/).
 14. Skrypnik D, Bogdański P, Mądry E, et al. Effects of endurance and endurance strength training on body composition and physical capacity in women with abdominal obesity. *Obes Facts.* 2015; 8(3): 175–187, doi: [10.1159/000431002](https://doi.org/10.1159/000431002), indexed in Pubmed: [25968470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25968470/).
 15. Skrypnik D, Ratajczak M, Karolkiewicz J, et al. Effects of endurance and endurance-strength exercise on biochemical parameters of liver function in women with abdominal obesity. *Biomed Pharmacother.* 2016; 80: 1–7, doi: [10.1016/j.biopha.2016.02.017](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.017), indexed in Pubmed: [27133033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27133033/).
 16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272), indexed in Pubmed: [27567407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567407/).
 17. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Suplement A *Diabetol Klin.* 2016: 1–81.
 18. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004; 110(18): 2952–2967, doi: [10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E), indexed in Pubmed: [15509809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509809/).
 19. Skrypnik D, Bogdański P, Musiałik K. [Obesity--significant risk factor for erectile dysfunction in men]. *Pol Merkur Lekarski.* 2014; 36(212): 137–141, indexed in Pubmed: [24720114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24720114/).
 20. Yanovski SZ, Dietz WH, Goodwin NJ. Long-term Pharmacotherapy in the Management of Obesity. *JAMA.* 1996; 276(23): 1907, doi: [10.1001/jama.1996.03540230057036](https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540230057036).
 21. Bogdański P. Nowe możliwości leczenia farmakologicznego nadwagi i otyłości. *Lek POZ.* 2017; 2: 117–122.
 22. Orexigen Therapeutics Ireland Ltd.: Mysimba- charakterystyka produktu leczniczego. <https://www.bloomberg.com/research/stocks/private/snapshot.asp?privcapId=308795462> (16.08.2017).