

ΟΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στή φαρμακευτική θεραπεία τῆς παχυσαρκίας

➡ Γεώργιος Ἀθ. Πανοτόπουλος

Παθολόγος-Διατροφολόγος, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ, SCOPE World Obesity International Fellow & Instructor

Εἰσαγωγή

Ἡ παχυσαρκία ἀποτελεῖ ἓνα μείζον πρόβλημα ὑγείας παγκοσμίως. Πρόκειται γιὰ χρόνια, ἐξελισσόμενη καὶ ὑποτροπιάζουσα νόσο, ἢ ὅποια ἐμφανίζεται καὶ στὶς ἀναπτυγμένες καὶ στὶς ὑπὸ ἀνάπτυξη χῶρες, προσβάλλοντας τόσο παιδιὰ ὅσο καὶ ἐνήλικες. Συσχετίζεται μὲ αὐξημένη νοσηρότητα καὶ θνησιμότητα καὶ ταυτόχρονα ψυχοκοινωνικὲς συνέπειες καὶ κακὴ ποιότητα ζωῆς.

Πρὶν ἀπὸ λίγους μῆνες, ἡ Παγκόσμια Ὀργάνωση Ὑγείας, δημοσιοποιώντας τὰ στοιχεῖα γιὰ τὴν παχυσαρκία, ἔδειξε ὅτι 20% τῶν ἀτόμων στὴν Εὐρώπη ἔχουν παχυσαρκία.¹ Ἡ παχυσαρκία στοιχίζει στὴν Εὐρωπαϊκὴ Ἐνωση 81 δισεκατομμύρια € τὸ χρόνο.²

Στὶς ΗΠΑ, ὑπολογίζεται ὅτι τὸ ποσοστὸ τῶν ἐνηλίκων μὲ παχυσαρκία ἀπὸ 36% τὸ 2014 θὰ φθάσει τὸ 42% τὸ 2030. Τὸ ἐτήσιο ἰατρικὸ κόστος τῶν ἀτόμων μὲ παχυσαρκία ἦταν κατὰ 1.429 \$ ὑψηλότερο ἀπ' ὅτι τῶν ἀτόμων μὲ φυσιολογικὸ βάρος τὸ 2006.³ Τὸ μεγαλύτερο ποσοστὸ αὐτῆς τῆς ἐπιβάρυνσης ἀφορᾷ στὸ κόστος θεραπείας τῶν συννοσηροτήτων ὅπως ὁ Σακχαρώδης Διαβήτης καὶ ἡ Ἀποφρακτικὴ Ἄπνοια Ὑπνου, πού συνοδεύουν πολὺ συχνὰ τὴν παχυσαρκία.

Τὸ 2025, 18% τῶν ἀνδρῶν καὶ 21% τῶν γυναικῶν σὲ ὅλο τὸν κόσμο θὰ εἶναι παχύσαρκοι. 6% τῶν ἀνδρῶν καὶ 9% τῶν γυναικῶν θὰ ἔχουν BMI μεγαλύτερο ἀπὸ 40 kg/m²¹

Οἱ στόχοι τῆς σύγχρονης θεραπείας τῆς παχυσαρκίας εἶναι κατὰ περίπτωση: ἡ ἀπώλεια τοῦ βάρους, ἡ θεραπεία τῶν συνυπαρχουσῶν ἐπιπλοκῶν, ἡ σταθεροποίηση τοῦ βάρους καὶ ἡ πρόληψη τῆς αὐξησης τοῦ βάρους. Ἡ ἐπανάκτηση τοῦ σωμα-

τικοῦ βάρους, μετὰ ἀπὸ τὴν ἀρχικὴ ἀπώλεια, εἶναι φυσιολογικὴ, λόγω τῶν πολλαπλῶν μηχανισμῶν οἱ ὅποιοι συντηροῦν τὴν παχυσαρκία καὶ εἶναι βιολογικοί, ψυχολογικοὶ καὶ συμπεριφορικοί.

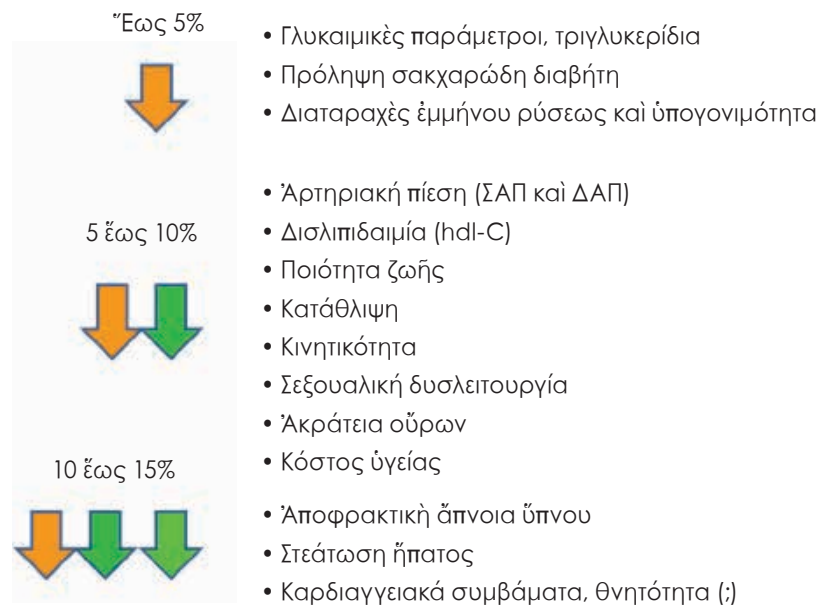
Οἱ θεραπευτικὲς στρατηγικὲς πρέπει νὰ εἶναι πολλαπλῆς καὶ ἐξατομικευμένες καὶ νὰ λαμβάνουν ὑπ' ὄψιν, ὅτι πρόκειται γιὰ μίαν χρόνια νόσο μὲ μεγάλη ἑτερογένεια στὴν παθοφυσιολογία καὶ τὴν κλινικὴ εἰκόνα. Οἱ ἀλλαγές στὸν τρόπο ζωῆς δὲν εἶναι μόνο οἱ «ὑγιεινοδιαιτητικὲς ὁδηγίες» καὶ ἡ «σωστὴ δίαιτα», ἀλλὰ ἡ τροποποίηση τῆς διατροφικῆς συμπεριφορᾶς, ἡ συστηματικὴ σωματικὴ δραστηριότητα καί, πιὸ συνολικά, ἡ ἀλλαγὴ στὴν προσωπικὴ καὶ κοινωνικὴ συμπεριφορά. Ἡ ὑποστήριξη καὶ ἡ παρακολούθηση τῶν παχύσαρκων ἀσθενῶν εἶναι ἐξίσου σημαντικὲς μὲ τὴν ἐπιλογή τῶν μεθόδων καὶ τῶν θεραπευτικῶν ὁδηγιῶν.

Εἶναι γενικὰ ἀποδεκτό, ὅτι ἡ αὐξηση τοῦ σωματικοῦ βάρους, καὶ ἰδιαίτερα τοῦ σπλαχνικοῦ (κοιλιακοῦ) λίπους, ἔχει ὡς συνέπεια τὸν αὐξημένο κίνδυνο καρδιομεταβολικῶν καὶ ἄλλων ἐπιπλοκῶν, ὅπως ἐπίσης καὶ πρόωρου θανάτου.

Οἱ μελέτες ἔχουν δείξει, ὅτι ἀπώλεια βάρους τῆς τάξης τοῦ 5-10% τοῦ σωματικοῦ βάρους συντελεῖ σὲ μεγάλη μείωση τοῦ σπλαχνικοῦ λίπους κατὰ 15-30% καὶ σημαντικὴ βελτίωση τῶν παραγόντων καρδιαγγειακοῦ κινδύνου (δυσλιπιδαιμία, ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αἱμορρολογικὲς διαταραχές, χαμηλῆς ἔντασης φλεγμονή), τῆς ποιότητας ζωῆς καὶ τῆς λειτουργικῆς ἰκανότητας.

Στὸν Πίνακα 1 παρουσιάζονται τὰ εὐεργετικὰ ὀφέλη πού μπορεῖ κανεὶς νὰ ἀναμένει ἀπὸ τὴ μέτρια ἀπώλεια βάρους καὶ τὰ ὅποια εἶναι πολὺ σημαντικά.

Πίνακας 1. Τα όφελή της απώλειας βάρους



Η αλλαγή του τρόπου ζωής είναι η βάση της θεραπείας της παχυσαρκίας, όμως η ανασκόπηση των μελετών αντιμετώπισης της παχυσαρκίας με συμπεριφορική θεραπεία έδειξε ότι στον πρώτο χρόνο της θεραπείας η απώλεια βάρους είναι 3-10% και η πλειοψηφία των ασθενών επανακτά το βάρος μετά τον πρώτο χρόνο.⁴ Η άποτυχία της αλλαγής του τρόπου ζωής να επιτύχει σημαντική και διατηρήσιμη, σε βάθος χρόνου, απώλεια βάρους, οφείλεται, εκτός των άλλων, σε μία σειρά βιολογικών μεταβολών, οι οποίες ευνουούν την επανάκτηση του βάρους: ελάττωση στο βασικό μεταβολισμό και τις ενεργειακές δαπάνες, αλλαγές στην πείνα και τον κορεσμό, οι οποίες αυξάνουν την πρόσληψη τροφής, αλλαγές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον αριθμό των λιποκυττάρων, οι οποίες ευνουούν την αποθήκευση του λίπους.⁵ Μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης υποδεικνύουν ότι αυτές οι μεταβολές είναι πιθανόν μόνιμες και είναι τόσο μεγαλύτερες όσο μεγαλύτερη είναι η αρχική απώλεια βάρους. Η παχυσαρκία δεν είναι απλά μία διαταραχή συμπεριφοράς, αλλά οφείλεται σε βιολογικές μεταβολές και η μη παραδοχή αυτής της γνώσης οδηγεί σε θεραπευτική άποτυχία. Η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, είναι ασύμμετρη: το ανθρώπινο σώμα μάχεται κατά της μειωμένης

πρόσληψης τροφής ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος ή τα ενεργειακά αποθέματα.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Η φαρμακευτική αγωγή της παχυσαρκίας είναι κυρίως χρήσιμη για τη διατήρηση μίας κλινικά σημαντικής απώλειας βάρους 5-10%, μετά από 1 έως 4 χρόνια θεραπείας, στη συνέχεια της αρχικής απώλειας βάρους με αλλαγή του τρόπου ζωής. Επίσης, έχει ευνοϊκή επίδραση στην ποιότητα της ζωής, τις συνυπάρχουσες επιπλοκές και τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Οι τρέχουσες δυνατότητες φαρμακευτικής παρέμβασης στην παχυσαρκία είναι περιορισμένες.

Οι σύγχρονες απόψεις για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας τονίζουν ότι:

- Τα υπάρχοντα φάρμακα χρησιμοποιούνται πάντοτε σε συνδυασμό με την αλλαγή του τρόπου διατροφής και σωματικής δραστηριότητας. Τα φάρμακα αυτά βοηθούν στην καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς στις οδηγίες.
- Τα φάρμακα δεν θεραπεύουν την παχυσαρκία. Όπως σε κάθε χρόνο νόσημα, όταν σταματήσει ή χορήγησή τους παρατηρείται επανάκτηση του

βάρους και ή παχυσαρκία υποτροπιάζει.

- Τα φάρμακα χορηγούνται μόνο υπό ιατρική επίβλεψη.
- Η φαρμακευτική αγωγή θεωρείται μέρος της μακροπρόθεσμης και εξατομικευμένης στρατηγικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Οί κίνδυνοι από τη χορήγηση των φαρμάκων πρέπει να αντισταθμίζονται από τους κινδύνους διατήρησης της ύπαρχουσας παχυσαρκίας.
- Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται μόνο όταν είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τον συγκεκριμένο ασθενή.
- Η φαρμακευτική θεραπεία ενδείκνυται, σε συνδυασμό με τις οδηγίες διατροφής και σωματικής δραστηριότητας, για άτομα με BMI >30 kg/m² ή BMI >27 kg/m² με τουλάχιστον μία συννοσηρότητα.
- Η φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας αυξάνει την πιθανότητα (τουλάχιστον διπλασιάζει έναντι placebo) επίτευξης κλινικά σημαντικής (>5% ή >10%) απώλειας βάρους και μειώνει την πιθανότητα υποτροπής του βάρους μετά το βαριατρικό χειρουργείο.
- Η φαρμακευτική αγωγή καλύπτει ένα σημαντικό θεραπευτικό κενό ανάμεσα στη συντηρητική (ύγιεινοδιαιτητική) αγωγή και την επεμβατική (βαριατρική χειρουργική) αγωγή, και το οποίο αφορά σε ένα μεγάλο πληθυσμό παχύσαρκων και υπέρβαρων ασθενών με συνυπάρχουσες επιπλοκές. Οί σύγχρονες οδηγίες συνιστούν τη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας ως θεραπεία δεύτερης γραμμής και τη βαριατρική χειρουργική ως θεραπεία τρίτης γραμμής (BMI >40 kg/m² ή >35 kg/m² με συννοσηρότητα). Παρότι ή νοσηρότητα και ή θνητότητα μετά το βαριατρικό χειρουργείο είναι χαμηλές, πολλοί παράγοντες, όπως οί αρνητικές απόψεις ασθενών και ιατρών, τὸ οικονομικό κόστος και ή ἔλλειψη ἐξειδικευμένων κέντρων, λειτουργούν ως φραγμὸς στὴ μεγαλύτερη ἐφαρμογὴ τῆς βαριατρικῆς χειρουργικῆς.

Η φαρμακοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τὰ ἀποτελέσματα τῆς θεραπείας τῆς παχυσαρκίας και στὴν πρωτοβάθμια περίθαλψη και στὶς ἐξειδικευμένες στὴ θεραπεία τῆς παχυσαρκίας ὑπηρεσίες.

- Ἐλαττώνοντας τὶς ἀρνητικὲς ψυχολογικὲς και βιολογικὲς συνέπειες τῆς μειωμένης πρόσληψης τροφῆς.
- Βοηθώντας τὴν ἀλλαγὴ τῆς συμπεριφορᾶς.

- Βελτιώνοντας τὴν ἀποτελεσματικὴτητα και τὴ συμμόρφωση.

Τὸ 2011, μόνο στὸ 2% τῶν ἐνηλίκων με παχυσαρκία στὶς ΗΠΑ, συνταγογραφήθηκαν φάρμακα κατὰ τῆς παχυσαρκίας, ἐνῶ 86% τῶν ἀσθενῶν με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ἐλάμβαναν φαρμακευτικὴ αγωγή.⁶ Πρόσφατα δεδομένα ἀπὸ τὶς ΗΠΑ ἔδειξαν ὅτι, ἐνῶ ή παχυσαρκία εἶναι πολὺ πιὸ συχνὴ ἀπὸ τὸν Σακχαρώδη Διαβήτη, ή συνταγογράφηση τῆς νέας γενιᾶς φαρμάκων κατὰ τῆς παχυσαρκίας αὐξάνεται με πολὺ πιὸ ἀργοὺς ρυθμοὺς ἀπ' ὅτι μία μόνο κατηγορία τῶν νεότερων ἀντιδιαβητικῶν φαρμάκων (SGLT2).⁷

Εἶναι πολὺ πιθανό, ὅτι ὁ φόβος γιὰ σοβαρὲς ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες, ἐνισχυόμενος ἀπὸ τὴν ἀπόσυρση φαρμάκων στὸ παρελθὸν ὅπως τῆς Φενφλουραμίνης (Βαλβιδοπάθειες), τῆς Σιβουτραμίνης (αὐξημένος κίνδυνος ΑΕΕ και ἐμφράγματος μυοκαρδίου) και τοῦ Rimonabant (κατάθλιψη), τὸ ὁποῖο ποτὲ δὲν ἐγκρίθηκε στὶς ΗΠΑ, ἀποθαρρύνει τοὺς ἰατροὺς νὰ συνταγογραφοῦν και τοὺς ἀσθενεῖς νὰ ἀποδέχονται φαρμακευτικὴ θεραπεία κατὰ τῆς παχυσαρκίας.⁸ Ἄλλα ἐμπόδια μπορεῖ νὰ ἀποτελοῦν τὸ ὑψηλὸ κόστος, ή μὴ κάλυψη ἀπὸ ἀσφαλιστικὰ ταμεία και γιὰ ὀρισμένα φάρμακα ὁ τρόπος χορήγησης.

Τὰ ὑπάρχοντα φάρμακα γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῆς παχυσαρκίας εἶναι ἔξι στὶς ΗΠΑ. Ἀπὸ αὐτά, τρία εἶναι ἐγκεκριμένα στὴν Εὐρώπη: ή Ὀρλιστάτη, ὁ συνδυασμὸς Ναλτρεξόνης-Βουπροπιόνης και ή Λιραγλουτίδη 3.0 mg. Η Φεντερμίνη, ή Λορκασερίνη και ὁ συνδυασμὸς Τοπιραμάτης-Φεντερμίνης δὲν ἐγκρίθηκαν, γιὰ λόγους ἀσφάλειας, στὴ Εὐρώπη.

Ἡ ἀποτελεσματικὴτητα τῶν φαρμάκων στὴν ἀντιμετώπιση τῆς παχυσαρκίας

Η Ὀρλιστάτη, ὁ συνδυασμὸς Ναλτρεξόνης/Βουπροπιονίου και ή Λιραγλουτίδη 3 mg ἔχουν ἀποδειχθεῖ ἀποτελεσματικὲς σὲ μελέτες διπλῆς τυφλῆς, διάρκειας ἔως τεσσάρων ἐτῶν (Πίνακας 2). Καὶ στὶς τρεῖς περιπτώσεις:

- Η ἀναλογία τῶν ἀτόμων, ποὺ ἔχασαν >10% τοῦ ἀρχικοῦ βάρους, εἶναι τουλάχιστον διπλάσια στὶς ὁμάδες ποὺ ἔλαβαν τὸ φάρμακο, σὲ σχέση με τὶς ὁμάδες placebo.

Πίνακας 2. Αποτελεσματικότητα της έγκριμένης στην Εύρώπη φαρμακευτικής θεραπείας της παχυσαρκίας

> 5% απώλεια βάρους (1 έτος)	> 10% απώλεια βάρους (1 έτος)	Έπιπρόσθετη απώλεια βάρους (1 έτος) έναντι placebo	
Όρλιστάτη	44%	20%	2.6 kg
Ναλτρεξόνη/ Βουπροπρόνη	55%	30%	5.0 kg
Λιραγλουτίδη 3.0	63%	34%	5.3 kg
Placebo	23%	< 10%	

Khera R et al, JAMA 2016

- Η απώλεια του βάρους είναι σημαντική στους πρώτους μήνες. Μετά ή καμπύλη βάρους σταθεροποιείται και το βάρος αυξάνει με τη διακοπή του φαρμάκου.
- Η απώλεια βάρους συνοδεύεται από μείωση του κοιλιακού λίπους και από βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων, ανάλογη με την απώλεια του βάρους.
- Οί μελέτες διάρκειας άνω του έτους αποδεικνύουν τη συνέχιση του φαρμακευτικού αποτελέσματος.
- Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της απώλειας του βάρους στη θνησιμότητα.
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σχέση όφελου/κίνδυνος ή κόστους/αποτελεσματικότητα.

Η Όρλιστάτη

Η Όρλιστάτη είναι ένα παλαιότερης γενιάς φάρμακο κατά της παχυσαρκίας, το οποίο έγκριθηκε στην Εύρώπη το 1998 και στις ΗΠΑ το 1999, χωρίς προαπαιτούμενη μακροχρόνια μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας. Σε αντίθεση με τα άλλα φάρμακα, η Όρλιστάτη δεν δρα τροποποιώντας την όρεξη και την πρόσληψη τροφής, αλλά μειώνοντας την απορρόφηση θερμίδων από τον πεπτικό σωλήνα.

Η Όρλιστάτη είναι ένας έκλεκτικός αναστολέας της παγκρεατικής και γαστρικής λιπάσης, η οποία ελαττώνει την υδρόλυση των προσλαμβανόμενων τριγλυκερίδων και έπομένως την απορρόφηση του διαιτητικού λίπους. Δρα τοπικά στο γαστρεντερικό σύστημα και δεν απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία (μόνο 1% του προϊόντος απορροφάται).

Λόγω του τρόπου δράσης της, οι άνεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές, ήπιες, παροδικές και αναστρέ-

ψιμες και άφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα (έλαιώδη και μαλακά κόπρανα, άερια, αύξημένος αριθμός κενώσεων), ενώ παρατηρούνται κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας και για τις πρώτες 3-4 εβδομάδες. Στη μεγαλύτερη μελέτη της Όρλιστάτης σε 3.304 άτομα (μελέτη XENDOS), 91% των ασθενών είχαν ένα τουλάχιστον σύμβαμα από το γαστρεντερικό και 8% των ασθενών διέκοψαν τη μελέτη λόγω άνεπιθύμητων ενεργειών.

Οί άνεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό θεωρείται ότι μπορούν να βελτιώσουν τη συμμόρφωση του ασθενούς με τις διαιτητικές οδηγίες, όσον αφορά στο λίπος της τροφής. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στις σαφείς διαιτητικές οδηγίες προς τον ασθενή, οί οποίες συχνά δεν δίδονται από τον ιατρό ή δεν τηρούνται από τον ασθενή, με αποτέλεσμα την πρόωρη εγκατάλειψη της θεραπείας.

Στις μελέτες που έγιναν με το φάρμακο, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη σύνθεση του σώματος, στους ανθρωπομετρικούς δείκτες της κατανομής του λίπους και στους παράγοντες κινδύνου όπως την αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια καθώς και τον γλυκαιμικό έλεγχο. Ιδιαίτερα, η μείωση της όλικης και LDL-χοληστερόλης ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη μείωση, λόγω της απώλειας του βάρους. Τα αποτελέσματα της μελέτης XENDOS, διάρκειας 4 ετών, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου αίματος ή διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης, τα οποία έλαβαν επί τετραετία Όρλιστάτη ή εικονικό φάρμακο, έδειξαν ότι στην τετραετία τα άτομα που ανέπτυξαν διαβήτη ήσαν κατά 37% λιγότερα στην ομάδα του φαρμάκου, σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου

καί ἡ ἀπώλεια βάρους ἦταν 5.2% στὴν ὁμάδα τοῦ φαρμάκου ἔναντι 2.8% στὴν ὁμάδα placebo.⁹

Ὁ συνδυασμὸς

Ναλτρεξόνης/Βουπροπιόνης

Ὁ συνδυασμὸς Ναλτρεξόνης (32 mg) καὶ Βουπροπιόνης (360 mg) σ' ἓνα δισκίο παρατεταμένης ἀποδέσμευσης εἶναι ἓνα νέας γενιᾶς φάρμακο γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῆς παχυσαρκίας, τὸ ὁποῖο ἐγκρίθηκε στὶς ΗΠΑ τὸ 2014 καὶ στὴν Εὐρώπη τὸ 2015. Ὁ συνδυασμὸς αὐτὸς ἐνδείκνυται ὡς συμπλήρωμα μίας δίαιτας μειωμένης πρόσληψης θερμίδων καὶ μίας αὐξημένης σωματικῆς δραστηριότητας, γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῆς παχυσαρκίας σὲ ἐνήλικες ἀσθενεῖς μὲ Δείκτη Μάζας Σώματος BMI > 30 kg/m² ἢ μὲ BMI > 27 kg/m² καὶ μία ἢ περισσότερες, σχετιζόμενες μὲ τὸ αὐξημένο βᾶρος, συννοσηρότητες (π.χ. σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, ἐλεγχόμενη ὑπέρταση). Συνιστᾶται προοδευτικὴ τιτλοποίηση τῆς δόσης τοῦ φαρμάκου σὲ διάστημα 4 ἐβδομάδων.

Οἱ δύο οὐσίες ἔχουν χρησιμοποιηθεῖ ἀνεξάρτητα γιὰ διαφορετικὲς ἐνδείξεις καὶ τὸ προφίλ ἀσφαλείας των ἔχει ἐκτεταμένα μελετηθεῖ.

Ἡ Ναλτρεξόνη (ἀνταγωνιστὴς τῶν μ-υποδοχέων τῶν ὀπιοειδῶν) ὡς μονοθεραπεία χρησιμοποιεῖται ἀπὸ τὸ 1984 στὴ θεραπεία τῆς ἐξάρτησης ἀπὸ τὸ ἄλκοολ καὶ τὰ ὀπιοειδῆ, ἐνῶ ἡ Βουπροπιόνη (ἀσθενῆς ἀναστολέας τῆς ἐπαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης – ντοπαμίνης καὶ ἀνταγωνιστὴς ὑποδοχέα νικοτινικῆς ἀκετυλχολίνης) ἀπὸ τὸ 1985 χρησιμοποιεῖται ὡς μονοθεραπεία στὴ θεραπεία τῆς κατάθλιψης καὶ τῆς διακοπῆς καπνίσματος. Ἐνῶ ἡ μονοθεραπεία μὲ Βουπροπιόνη (περισσότερο) ἢ Ναλτρεξόνη (λιγότερο) προκαλεῖ ἀπώλεια βάρους, ὁ συνδυασμὸς τους ἔχει ὑπερπροσθετικὴ δράση.

Οἱ ἀκριβεῖς νευροχημικὲς δράσεις καταστολῆς τῆς ὄρεξης τοῦ συνδυασμοῦ αὐτοῦ δὲν εἶναι πλήρως κατανοητές. Ἡ Βουπροπιόνη διεγείρει τοὺς νευρῶνες τῆς προοπιομελανοκορτίνης (POMC) στὸν τοξοειδῆ πυρήνα τοῦ ὑποθαλάμου, οἱ ὁποῖοι ἀπελευθερώνουν α-μελανοκυτταροτρόπο ὁρμόνη (α-MSH), προκαλώντας, μέσω διεγερσης τῶν ὑποδοχέων τῆς μελανοκορτίνης-4 (MC4-R), μείωση στὴν πρόσληψη τροφῆς καὶ πιθανὸν αὐξηση τῆς ἐνεργειακῆς κατανάλωσης.

Ἡ Ναλτρεξόνη ἐμποδίζει τὸν ὑποδοχέα μ τῶν ὀπιοειδῶν, τροποποιώντας τὴ δέσμευση τῶν βήτα-ενδορφινῶν, οἱ ὁποῖες, μέσω ἀνασταλτικῆς ἀνατροφοδότησης, μειώνουν τὴν ἀπελευθέρωση τῆς α-MSH. Αὐτὴ ἡ ἐπίδραση συντελεῖ σὲ ἰσχυρότερη καὶ μεγαλύτερη διάρκεια ἐνεργοποίησης τῶν νευρῶνων POMC, καταστέλλοντας τὴν ὄρεξη περισσότερο ἀπ' ὅτι ἡ μονοθεραπεία μὲ κάθε μία ἀπὸ τὶς δύο οὐσίες καὶ τελικὰ σὲ μεγαλύτερη ἀπώλεια βάρους¹⁰. Ὑπάρχουν δεδομένα σὲ ἐπίμυες, ποὺ δείχνουν τὴν ὑπερπροσθετικὴ δράση τῶν δύο οὐσιῶν σὲ τμήματα τοῦ ἐγκεφάλου (κοιλιακὴ περιοχὴ τῆς καλύπτρας), ποὺ ἐλέγχουν τὴν ἀπόλαυση καὶ τὴν ἀνταμοιβὴ ἀπὸ τὴν κατανάλωση τροφῆς (μεσομεταιχμιακὸ ντοπαμινεργικὸ σύστημα ἀνταμοιβῆς). Ὑπάρχουν ἐπίσης καὶ δεδομένα στὸν ἄνθρωπο μὲ χρήση τῆς λειτουργικῆς μαγνητικῆς τομογραφίας (fMRI), ὅπου ὁ συνδυασμὸς τῶν δύο οὐσιῶν αὐξάνει τὴ δραστηριότητα σὲ περιοχὲς τοῦ ἐγκεφάλου ποὺ ἀναστέλλουν τὴν πρόσληψη τροφῆς.¹¹ Ὁ συνδυασμὸς Βουπροπιόνης καὶ Ναλτρεξόνης μειώνει τὴν πείνα, ἐνισχύοντας τὸν μεταγευματικὸ κορεσμὸ καὶ τὸ αἶσθημα πληρότητας ἀνάμεσα στὰ γεύματα.

Σὲ 4 πολυκεντρικὲς διπλὰ τυφλές, ἐλεγχόμενες μὲ εἰκονικὸ φάρμακο, μελέτες φάσης 3 (μελέτες COR), σὲ 4.536 ἀσθενεῖς μὲ BMI 27–45 kg/m², ὁ συνδυασμὸς Ναλτρεξόνης 32 mg/Βουπροπιόνης 360 mg συνετέλεσε σὲ ἀπώλεια βάρους μεγαλύτερη κατὰ 5,0 kg ἔναντι placebo σὲ ἓνα χρόνο καὶ ἓνα λόγο συμπληρωματικῶν πιθανοτήτων (OR) 3,96 γιὰ ἀπώλεια βάρους 5%, σὲ σχέση μὲ placebo¹². 50% τῶν ἀσθενῶν ὀλοκλήρωσε τὶς μελέτες. Ὁ συνδυασμὸς ἔδειξε σημαντικὰ μεγαλύτερο ποσοστὸ ἀσθενῶν νὰ πετυχαίνει ἀπώλεια βάρους τουλάχιστον >10% ἔναντι placebo, μὲ ταυτόχρονη βελτίωση καρδιομεταβολικῶν παραγόντων κινδύνου (περιφέρεια μέσης, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη) καὶ τῆς ποιότητας ζωῆς.^{13,14,15,16}

Τί δείχνουν οἱ μελέτες φάσης 3 μὲ τὸν συνδυασμὸ Ναλτρεξόνης/Βουπροπιόνης

- 50,8% τῶν ἀσθενῶν ὑπὸ ἀγωγή ἔχασαν >5% τοῦ βάρους τὴν 16ῃ ἐβδομάδα.

- Στὸν 1 χρόνο, αὐτοὶ οἱ ἀσθενεῖς ἔχασαν 11,3% τοῦ βάρους.

- Στόν 1 χρόνο, 55% αυτών των ασθενών έχασαν >10% του βάρους.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας επιβεβαιώθηκαν και σε μελέτη, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου διάρκειας 1,5 έτους (μελέτη IGNITE).¹⁷

“Όπως η Φεντερμίνη και η Σιβουτραμίνη, η Βουπροπιόνη έχει συμπαθομιμητική δράση, δημιουργώντας προβληματισμούς για την καρδιολογική της ασφάλεια.

Στις τέσσερις μελέτες φάσης 3 με το συνδυασμό Ναλτρεξόνης/Βουπροπιόνης, μεγαλύτερη μείωση στην αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε με το placebo έναντι του φαρμάκου, παρότι με το placebo η απώλεια βάρους ήταν μικρότερη. Είναι πιθανόν, ότι η βελτίωση στην αρτηριακή πίεση, λόγω της απώλειας βάρους με το φάρμακο μπορεί να αναιρείται από τη νοραδρενεργική δράση της βουπροπιόνης, η οποία μπορεί να αυξήσει αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα. Η μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας LIGHT, σε 10.000 ασθενείς, σταμάτησε το 2015, λόγω πρώιμης δημοσίευσης των αποτελεσμάτων. Η ανάλυση του 50% των απαιτούμενων μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων έδειξε μη σημαντική μείωση των συμβαμάτων με το φάρμακο.

Σε 5 διπλές τυφλές μελέτες, με 4.754 ασθενείς, οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες (>5% των ασθενών και τουλάχιστον διπλάσιες έναντι placebo) ήταν ναυτία, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία, έμετος, ζάλη και ξηροστομία. Οι αποσύρσεις από τη μελέτη, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 19,2-29,3% στις ομάδες φαρμάκου, με μέση τιμή 23,8% έναντι 11,9% της ομάδας placebo. 17,6% των ασθενών με το φάρμακο έναντι 12,9% των ασθενών με placebo παρουσίασαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την ψυχιατρική. Δεν υπήρχαν διαφορές, όσον αφορά στην αυτοκτονία ή στην απόπειρα αυτοκτονίας. Η συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων ήταν 0,06% στη ομάδα φαρμάκου έναντι 0,0% της ομάδας placebo.^{13,14,15,16}

Η Λιραγλουτίδη 3.0 mg

Η Λιραγλουτίδη 3.0 mg, ένα νέας γενιάς φάρμακο κατά της παχυσαρκίας, είναι ένα ανάλογο του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1), μίας ένδογενούς ορμόνης του πεπτικού, η οποία συνδέεται

και ενεργοποιεί τους GLP-1 υποδοχείς στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια. Οι αγωνιστές των GLP-1 υποδοχέων διεγείρουν τους ανορεξιογόνους POMC/CART νευρώνες και έμμεσα αναστέλλουν ορεξιογόνους νευρώνες, οι οποίοι εκφράζουν το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και το σχετιζόμενο με αργουτί πεπτίδιο (AgRP), μέσω σηματοδότησης που εξαρτάται από το GABA, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση πρόσληψης τροφής, μέσω ενίσχυσης του κορεσμού.¹⁸ Επιπροσθέτως, η Λιραγλουτίδη μπορεί να επηρεάσει τη διατροφική συμπεριφορά, που κινητοποιείται από την ανταμοιβή, μέσω υποδοχέων στο μεσομεταιχμιακό σύστημα ανταμοιβής (κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας και επικλινής πυρήνας). Η Λιραγλουτίδη 3.0 mg έχει έγκριθεί σε ΗΠΑ και Ευρωπαϊκή Ένωση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και επιφέρει μεγαλύτερη απώλεια βάρους από ότι η Λιραγλουτίδη 1.8 mg, η οποία έχει λάβει έγκριση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η Λιραγλουτίδη 3.0 mg ενδείκνυται για χρήση, ως συμπληρωματική αγωγή σε μία δίαιτα χαμηλών θερμίδων μαζί με αυξημένη σωματική δραστηριότητα, με σκοπό τη ρύθμιση του σωματικού βάρους σε ενήλικες ασθενείς, με αρχικό Δείκτη Μάζας Σώματος BMI >30 kg/m² ή >27 kg/m², παρουσία τουλάχιστον μίας συννοσηρότητας σχετιζόμενης με το αυξημένο βάρος (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, άπνοια ύπνου). Το φάρμακο χορηγείται με υποδόρια ένεση και η δοσολογία τιτλοποιείται προοδευτικά σε διάστημα 4 εβδομάδων.

Η Λιραγλουτίδη 3.0 mg μειώνει την πρόσληψη τροφής, μέσω ενίσχυσης του μεταγευματικού αίσθηματος πληρότητας και κορεσμού, μειώνοντας την πείνα και την προοπτική κατανάλωσης τροφής. Καθυστερεί τη μεταγευματική γαστρική κένωση και μειώνει, όπως έχει μελετηθεί με fMRI, τη δραστηριότητα σε περιοχές του έγκεφαλου που σχετίζονται με την ανταμοιβή. Δεν αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση σε σχέση με το placebo.¹⁹

Τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλά μελέτες φάσης 3, με τη χορήγηση του φαρμάκου έναντι placebo, με συμμετοχή 5.358 ασθενών και διάρκεια 32 έως 160 εβδομάδων, έχουν δημοσιευθεί (μελέτες SCALE). Οι μελέτες αφορούν σε ασθενείς με παχυ-

σαρκία και προδιαβήτη, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχύσαρκους ασθενείς μετά από αρχική απώλεια βάρους >5% με ύγεινοδιαιτητική αγωγή, καθώς και παχύσαρκους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου. Η μελέτη σε ασθενείς με παχυσαρκία και προδιαβήτη είχε διάρκεια 3 ετών. Αυτές οι μελέτες απέδειξαν, ότι η Λιραγλουτίδη 3.0 mg προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους και υποστρέφει τον προδιαβήτη. Σε όλους τους πληθυσμούς των μελετών, μεγαλύτερα ποσοστά των ασθενών πέτυχαν μείωση βάρους >5% και >10% με τη Λιραγλουτίδη 3.0 mg, απ' ό τι με placebo. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν 5,3 kg έπιπρόσθετη απώλεια βάρους έναντι placebo σε ένα χρόνο και ένα OR 5,54 για απώλεια βάρους 5% σε σχέση με placebo.¹² Οι ασθενείς πρώιμης ανταπόκρισης, οι οποίοι πέτυχαν μείωση >5% μετά από 12 εβδομάδες υπό τη μέγιστη θεραπευτική δόση, είχαν τη μεγαλύτερη τελική απώλεια βάρους.

Η θεραπεία με Λιραγλουτίδη βελτίωσε σημαντικά τις γλυκαιμικές παραμέτρους στους υποπληθυσμούς με φυσιολογική γλυκαιμία, προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η θεραπεία με Λιραγλουτίδη βελτίωσε σημαντικά την περίμετρο της μέσης, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και την ποιότητα ζωής σε σχέση με placebo.^{20,21,22,23,24}

Τί δείχνουν οι μελέτες φάσης 3 με την Λιραγλουτίδη 3.0 mg

68% των ασθενών που έλαβε το φάρμακο έχασε >5% του βάρους την 16η εβδομάδα.

- Στόν 1 χρόνο, αυτοί οι ασθενείς έχασαν 10,8% του βάρους.
- Στα 3 χρόνια, αυτοί οι ασθενείς έχασαν 8,6% του βάρους.
- Στα 3 χρόνια, 36,7% αυτών των ασθενών έχασε >10% του βάρους.

Σε κάθε μελέτη SCALE αναφέρθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα φαρμάκου έναντι placebo και αφορούσαν, κατά κύριο λόγο, στο γαστρεντερικό σύστημα. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια και έμετοι και ήταν στην πλειοψηφία τους ήπιας ή μέσης έντασης. Η ναυτία και οι έμετοι

παρατηρήθηκαν, κατά κύριο λόγο, κατά την τιτλοποίηση (τις πρώτες 4 εβδομάδες) και ήταν συνήθως παροδικής διάρκειας. Σε όλες τις μελέτες SCALE, τα ποσοστά απόσυρσης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν μεγαλύτερα στην ομάδα του φαρμάκου, εκτός από τη μελέτη SCALE-Διαβήτη. Τα ποσοστά απόσυρσης ήταν συνολικά 8.4 έως 11.4% και, κατά κύριο λόγο, είχαν ως αίτιο ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα.

Η κατηγορία φαρμάκων αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 συσχετίζεται με αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 2-3 παλμούς ανά λεπτό. Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της Λιραγλουτίδης 1.8 mg αξιολογήθηκε στη μελέτη LEADER. Όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ΑΕΕ), οι ασθενείς υπό Λιραγλουτίδη 1.8 mg ήταν σε χαμηλότερο κίνδυνο έναντι εκείνων υπό placebo. Συνολικά, οι ασθενείς με φάρμακο ήταν σε χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα, θανάτου από κάθε αίτιο και εμφάνισης μικροαγγειακών συμβαμάτων. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς με φάρμακο είχαν σημαντική βελτίωση στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στο σωματικό βάρος, έναντι των ασθενών με placebo.²⁵ Στη μελέτη SCALE- Διαβήτη δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην καρδιακή συχνότητα με τις δυο δόσεις Λιραγλουτίδης 1.8 και 3.0 mg. Λόγω όμοιοτήτων στην έκθεση με τις δυο αυτές δόσεις, οι ρυθμιστικές αρχές αποδέχτηκαν, ότι τα εύρηματα της LEADER αφορούν και στην καρδιαγγειακή ασφάλεια της Λιραγλουτίδης 3.0 mg. Το 2017, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκου ενέκρινε την άναθεώρηση των στοιχείων της έγκρισης του φαρμάκου, περιλαμβάνοντας τα στοιχεία των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τη μελέτη LEADER.

Η χολολιθίαση και η όξεία χολοκυστίτιδα ήταν συχνότερες στην ομάδα φαρμάκου, έναντι ομάδας placebo, στη μελέτη SCALE-Παχυσαρκία & Προδιαβήτη. Στην τριετή μελέτη, τα συμβάματα που σχετίζονταν με τη χοληδόχο ήταν 5% στην ομάδα φαρμάκου, έναντι 2% στην ομάδα placebo. Είναι όμως γνωστό, ότι η μεγαλύτερη και ταχύτερη απώλεια βάρους συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για

παθήσεις της χοληδόχου. Στην ίδια μελέτη, όσον αφορά στην παγκρεατίτιδα, τα ποσοστά ήσαν στην τριετία 0.7% στην ομάδα φαρμάκου, έναντι 0.3% στην ομάδα placebo και τα συμβάματα ήσαν συνήθως ήπια σε ένταση. Είναι επίσης γνωστό, ότι οι ασθενείς με παχυσαρκία έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όξείας παγκρεατίτιδας.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, όσον αφορά σε όλα τα νεοπλάσματα ή στην εμφάνιση μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς στις μελέτες SCALE ανάμεσα στις ομάδες φαρμάκου και placebo. Παρόλα αυτά, η θεραπεία με Λιραγλουτίδη 3.0 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς.

Η εμφάνιση υπογλυκαιμίας ήταν πιο συχνή στην ομάδα φαρμάκου έναντι placebo στη μελέτη SCALE-Διαβήτη, αλλά δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας και τα επεισόδια άφορουσαν κυρίως σε ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή με σουλφονουλιδίες ή ινσουλίνη.

Συνολικά, όσον αφορά στα δεδομένα ασφαλείας, η τριετής συνεχής χορήγηση Λιραγλουτίδης 3.0 mg επιβεβαίωσε τα ήδη γνωστά δεδομένα ασφαλείας της Λιραγλουτίδης.²¹

Προβληματισμοί στη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής κατά της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, άποφρακτικής άπνοιας ύπνου, νεφρικής ανεπάρκειας, όρισμένων μορφών καρκίνου και πρώιμης θνησιμότητας. Έπομένως, για να αξιολογηθεί το όφελος των φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας, πρέπει τα υπάρχοντα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας να ληφθούν υπ' όψιν μαζί με τους κινδύνους διατήρησης και πιθανής επιδείνωσης της ήδη υπάρχουσας παχυσαρκίας.

Τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά. Οι προβληματισμοί ασφαλείας άφορούν κυρίως στη Λιραγλουτίδη 3.0 mg. Οι προβληματισμοί άνετικότητας άφορούν κυρίως στην Όρλιστάτη και στο συνδυασμό Ναλτρεξόνη/Βουπροπίονης. Τα φάρμακα έχουν αυξημένο κόστος και η δαπάνη δεν καλύπτεται από τα

ασφαλιστικά ταμεία. Η έξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς με παχυσαρκία επιτρέπει την επιλογή των ασθενών που θα ώφεληθούν, με ασφάλεια και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, από τη χορήγηση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος δεν είναι πάντοτε ο καλύτερος τρόπος για να αξιολογηθεί το όφελος της φαρμακευτικής θεραπείας της παχυσαρκίας και ένα σύστημα σταδιοποίησης της παχυσαρκίας (π.χ. κλίμακα Edmonton EOSS) μπορεί να αναδείξει την αναγκαιότητα αλλά και την αποτελεσματικότητα της λήψης φαρμακευτικής αγωγής κατά της παχυσαρκίας. Γενικά, η μη επίτευξη άπώλειας βάρους, μετά από 3 μήνες χορήγησης του φαρμάκου, σε πλήρη δοσολογία, μαζί με τις απαραίτητες έξατομικευμένες οδηγίες, δικαιολογεί τη διακοπή της φαρμακευτικής θεραπείας. Άδικοι λόγοι έκθεση στο συγκεκριμένο φάρμακο πρέπει να αποφεύγεται και μία άλλη προσέγγιση και/ή ένα άλλο φάρμακο πρέπει να προταθούν στο ασθενή.

Φάρμακα που δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Υπάρχουν αρκετά φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται, χωρίς ένδειξη, για την άπώλεια σωματικού βάρους. Τα διουρητικά, ή χοριακή γοναδοτροφίνη, οι άμφεταμίνες, ή τοπιραμάτη και η θυροξίνη δεν είναι φάρμακα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με στόχο την άπώλεια βάρους.

Οι όρμόνες του θυρεοειδούς πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο όταν υπάρχει άποδεδειγμένος υποθυρεοειδισμός. Η χωρίς λόγο χορήγηση θυρεοειδών όρμονών, εκτός από τις έπιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα και στην όστική μάζα, προκαλεί άπώλεια μυϊκής μάζας.

Η μετμορφίνη, ή άκαρβόζη, οι άναστολείς SGLT2 και οι υπόλοιποι (πλήν της Λιραγλουτίδης 3.0 mg) άγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 είναι χρήσιμα φάρμακα στην αντιμετώπιση του παχύσαρκου ασθενούς, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά δεν είναι φάρμακα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η φλουοξετίνη και άλλοι έκλεκτικοί άναστολείς της έπαναπρόσληψης της σεροτονίνης μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση της

καταθλιπτικής συνδρομής ή τών διαταραχών της πρόσληψης τροφής, οι οποίες μπορεί να συνοδεύουν την παχυσαρκία, αλλά δεν αντιμετωπίζουν την παχυσαρκία. Είναι πιθανό, ή χορήγησή τους να προκαλεί

σε όρισμένους ασθενείς μικρή απώλεια βάρους και προτιμώνται από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για τη θεραπεία υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών με κατάθλιψη.

Συμπερασματικά

Η φαρμακευτική θεραπεία, συμπληρωματική στην αλλαγή τρόπου ζωής, με εξατομικευμένες οδηγίες διατροφής και σωματικής δραστηριότητας, συντελεί σε κλινικά σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση των συννοσηροτήτων. Βάσει κλινικών δεδομένων, τα όποια προκύπτουν από μελέτες διάρκειας μέχρι τεσσάρων ετών, αλλά και των προβλημάτων υγείας που συνοδεύουν την παχυσαρκία, τα έγκριμένα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας αποτελούν ένα ασφαλές και καλά ανεκτό θεραπευτικό συμπλήρωμα στην παρέμβαση στον τρόπο ζωής για την πλειοψηφία των ασθενών με παχυσαρκία. Έπιπρόσθετες, μακράς διάρκειας μελέτες, μετά την κυκλοφορία των φαρμάκων, είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της μακροχρόνιας ασφάλειας των φαρμάκων. Στην παρούσα φάση των γνώσεων, όσον αφορά στη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας, δεν έχουμε δυνατότητα συγκεκριμένων θεραπευτικών συστάσεων και εξατομικευμένης ιατρικής. Οι ιατροί πρέπει να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα, έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται

οί κίνδυνοι και να μεγιστοποιούνται τα όφελή από τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής. Οι προτιμήσεις του ασθενούς, όσον αφορά στο προφίλ των ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και ή όδους χορήγησης του φαρμάκου, βοηθούν για να ελαχιστοποιηθούν ή κακή συμμόρφωση και ή διακοπή θεραπείας. Η χρήση των φαρμάκων, μετά από την αρχική απώλεια βάρους, με στόχο τη διατήρηση ή την αύξηση της απώλειας και την αποφυγή της υποτροπής, ή χρήση τους πριν και μετά το βαριατρικό χειρουργείο είναι δυο ένδειξεις που πρέπει να μελετηθούν καλύτερα.

Η ολοκληρωμένη, πέρα από το BMI, αξιολόγηση του ασθενούς με παχυσαρκία και ή εφαρμογή κανόνων διακοπής των φαρμάκων θα συντελέσουν να δοθεί φαρμακευτική αγωγή μόνο στα άτομα που θα ωφεληθούν. Με αυτόν τον τρόπο, οί κίνδυνοι από τη συνταγογράφηση των φαρμάκων θα ελαττωθούν και ή ιδανική σχέση κινδύνου/οφέλους μπορεί να επιτευχθεί για κάθε ασθενή, ό οποίος λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή κατά της παχυσαρκίας.

› ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Obesity: data and statistics. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/non-communicable-diseases/obesity/data-and-statistics>.
2. Hunt A, Ferguson J. Health costs in the European Union: how much is related to EDCS? Brussels: The Health and Environmental Alliance 2014. Available from: http://www.env-health.org/IMG/pdf/18062014_final_health_costs_in_the_european_union_how_much_is_realted_to_edcs.pdf
3. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thomson H, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012; 42:563-570.
4. Avenell A, Brown TJ, Mcgree MA, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systemic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:317-335.
5. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N Engl J Med* 2011;365:1597-604.
6. Hampp C, Kang EM, Borders-Hemphill V. Use of prescription anti-obesity drugs in the United States. *Pharmacotherapy* 2013; 33:1299-1307.
7. Thomas CE, Mauer EA, Shulka AP, et al. Low adoption of weight loss medications: a comparison of prescribing patterns of antiobesity pharmacotherapies and SGLT2s. *Obesity* 2016; 24:1955-1961.
8. Abenham L., Moride Y., et al: Appetite – suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;

- 335: 609-616.
9. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.
 10. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research* 2014; 84:1-11.
 11. Wang G-J, Tomasi D, Volkow ND, et al. Effect of combined naltrexone and bupropion therapy on the brain's reactivity to food cues. *International Journal of Obesity* 2014; 38:682-688.
 12. Khera R, Hassan Murad M, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity with Weight Loss and Adverse Events. A Systemic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2016; 315(22):2424-2434.
 13. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:595-605.
 14. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A Randomized, Phase 3 Trial of Naltrexone SR/Bupropion SR on Weight and Obesity-related Risk Factors (COR-II). *Obesity* 2013; 21: 935-943.
 15. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight Loss with Naltrexone SR/ Bupropion SR Combination Therapy as an adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity* 2011; 19(1): 110-120.
 16. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of Naltrexone Sustained-Release/ Bupropion Sustained-Release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:4022-4029.
 17. Halseth A, Shan K, Brandon W, et al. Method-of-Use Study of Naltrexone Sustained Release (SR)/Bupropion SR on Body Weight in Individuals with Obesity. *Obesity* 2017; 25:338-345.
 18. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *The Journal of Clinical Investigation* 2014; 124(10):4473-4488.
 19. Van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *International Journal of Obesity* 2014; 38:784-793.
 20. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0mg of Liraglutide in Weight Management. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373(1):11-22.
 21. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *The Lancet* 2017; 389:1399-409.
 22. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2015; 314(7):687-699.
 23. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The Scale Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity* 2013; 1-9.
 24. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International Journal of Obesity* 2016; 40:1310-1319.
 25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22.

