

34<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

20 - 24 Μαΐου 2008

Ξενοδοχείο Hilton  
Αθήνα

# Κριτήρια επιλογής της φαρμακευτικής αγωγής της Παχυσαρκίας



Ευθ. Καπάντας  
Διευθυντής  
Τμήμα Διαβήτη - Παχυσαρκίας - Μεταβολισμού  
Νοσοκομείο Metropolitan



# Δομή της Ομιλίας

- 1) Γενικά στοιχεία
- 2) Χαρακτηριστικά των φαρμάκων
- 3) Κριτήρια επιλογής φαρμάκου



# Δομή της Ομιλίας

- 1) Γενικά στοιχεία
- 2) Χαρακτηριστικά των φαρμάκων
- 3) Κριτήρια επιλογής φαρμάκου



## Ο Ορισμός της Παχυσαρκίας

### Παχυσαρκία ορίζεται:

ως η νόσος του ενεργειακού μεταβολισμού, στην οποία υπάρχει παθολογικά αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα, σε σημείο ώστε να αποτελεί κίνδυνο για την υγεία του ατόμου.

# Παχυσαρκία: Πολυσυστηματική νόσος

Παθήσεις Αναπνευστικού  
Σ. Άπνοιας του ύπνου  
Περιοριστικού τύπου ανεπάρκεια

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση

Αγγειακά εγκεφαλικά  
Καταρράκτης

Μη αλκοολική στεατοηπατίτις  
Στεάτωση  
Στεατοηπατίτις  
Κίρρωση

Στεφανιαία νόσος

← Σακχ. Διαβήτης

← Δυσλιπιδαιμία

← Υπέρταση

Χολοκυστοπάθειες

Παγκρεατίτις

Γυναικολογικές διαταραχές  
Διαταραχές της περιόδου  
Υπογονιμότητα  
Σ. πολυκυστικών ωοθηκών

Καρκίνος  
Μαστού, ενδομητρίου,  
τραχήλου της μήτρας  
παχέος εντέρου, οισοφάγου,  
παγκρέατος, νεφρών, προστάτη

Οστεοαρθρίτις

Φλεβική ανεπάρκεια

Δερματοπάθειες

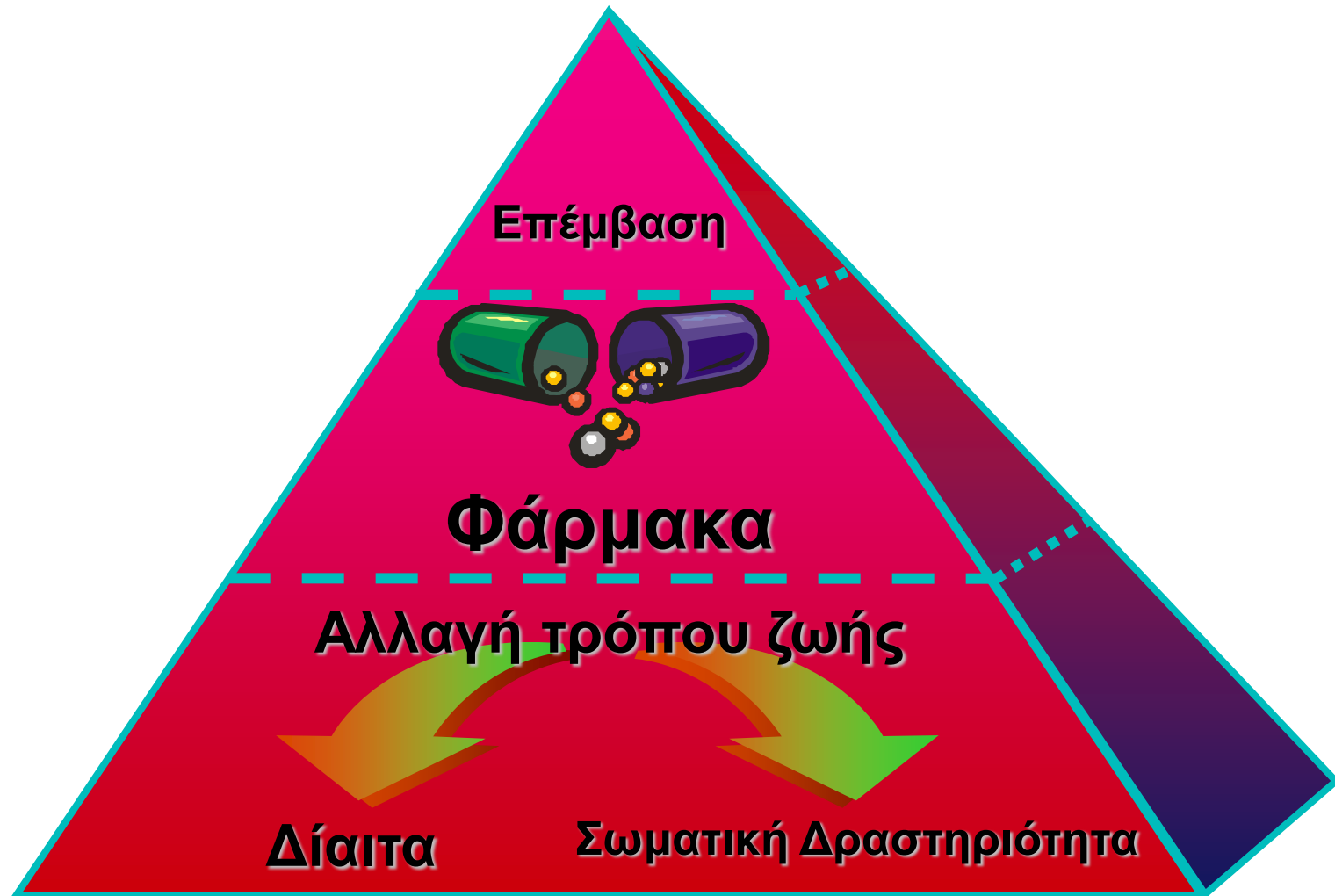
Ουρική αρθρίτις

## Γενικές αρχές της θεραπευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

- Είναι αδύνατον να υπάρξει απώλεια βάρους χωρίς την ύπαρξη αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου.
- Η μειωμένη πρόσληψη ενέργειας έχει ισχυρότερο θεραπευτικό αποτέλεσμα από την αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης.
- Όσο πιο δραστική είναι μία μέθοδος τόσο περισσότερες και βαρύτερες επιπλοκές μπορεί να προκαλέσει.



# Η πυραμίδα της θεραπείας της παχυσαρκίας



## Οδηγός επιλογής θεραπευτικής μεθόδου αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

<u>Αντιμετώπιση</u>	<u>Κατηγορία ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</u>				
	<u>25-26.9</u>	<u>27-29.9</u>	<u>30-34.9</u>	<u>35-39.9</u>	<u>&gt; 40</u>
Δίαιτα, άσκηση, τροποποίηση συμπεριφοράς	+	+	+	+	+
Φαρμακευτική αγωγή		Με συνοδά νοσήματα	+	+	+
Χειρουργική				Με συνοδά νοσήματα	+





## Σε ποιον μπορεί να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

§ Κάθε Παχύσαρκος με Δείκτη Μάζας Σώματος  $>30 \text{ kg/m}^2$  χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά δίαιτα και άσκηση

$$(\Delta\text{ΜΣ} = \text{Βάρος}/\text{Υψος}^2)$$

§ Κάθε Υπέρβαρος με Δείκτη Μάζας Σώματος  $>27 \text{ kg/m}^2$  πάσχων από νόσους σχετιζόμενες με το αυξημένο βάρος χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά δίαιτα και άσκηση



## Γενικές αρχές της φαρμακευτικής αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

- Αποτελεί συμπληρωματική θεραπεία και όχι κύρια
- Είναι δραστική μόνο όσο εφαρμόζεται
- Χορηγείται μόνο υπό ιατρική παρακολούθηση
- Διαρκεί όσο είναι αποτελεσματική και ασφαλής
- Το όφελος της να είναι σαφώς μεγαλύτερο από τους κινδύνους της, κατά τη μακροχρόνια χορήγησή της



## Φάρμακα που ΔΕΝ έχουν ένδειξη στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

1. Θυρεοειδικές ορμόνες (T3, T4)
2. Αμφεταμίνες
3. Διουρητικά
4. Υπακτικά
5. Μετφορμίνη
6. Ακαρβόζη
7. β-χοριακή γοναδοτροφίνη (β-hCG)
8. !!! ... ???



## Το "Ιδανικό Φάρμακο"



1. Πολύ αποτελεσματικό
2. Με απόλυτα γνωστό και ειδικό τρόπο δράσης
3. Πολύ ασφαλές
4. Ευεργετικότερο στα συνυπάρχοντα προβλήματα
5. Χαμηλό κόστος
6. Να μην προκαλεί εθισμό
5. Να διατηρούνται τα οφέλη και μετά τη διακοπή του

Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. pp 223-228



## Δομή της Ομιλίας

- 1) Γενικά στοιχεία
- 2) Χαρακτηριστικά των φαρμάκων
- 3) Κριτήρια επιλογής φαρμάκου



# Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

1) Xenical



2) Reductil



3) Acomplia

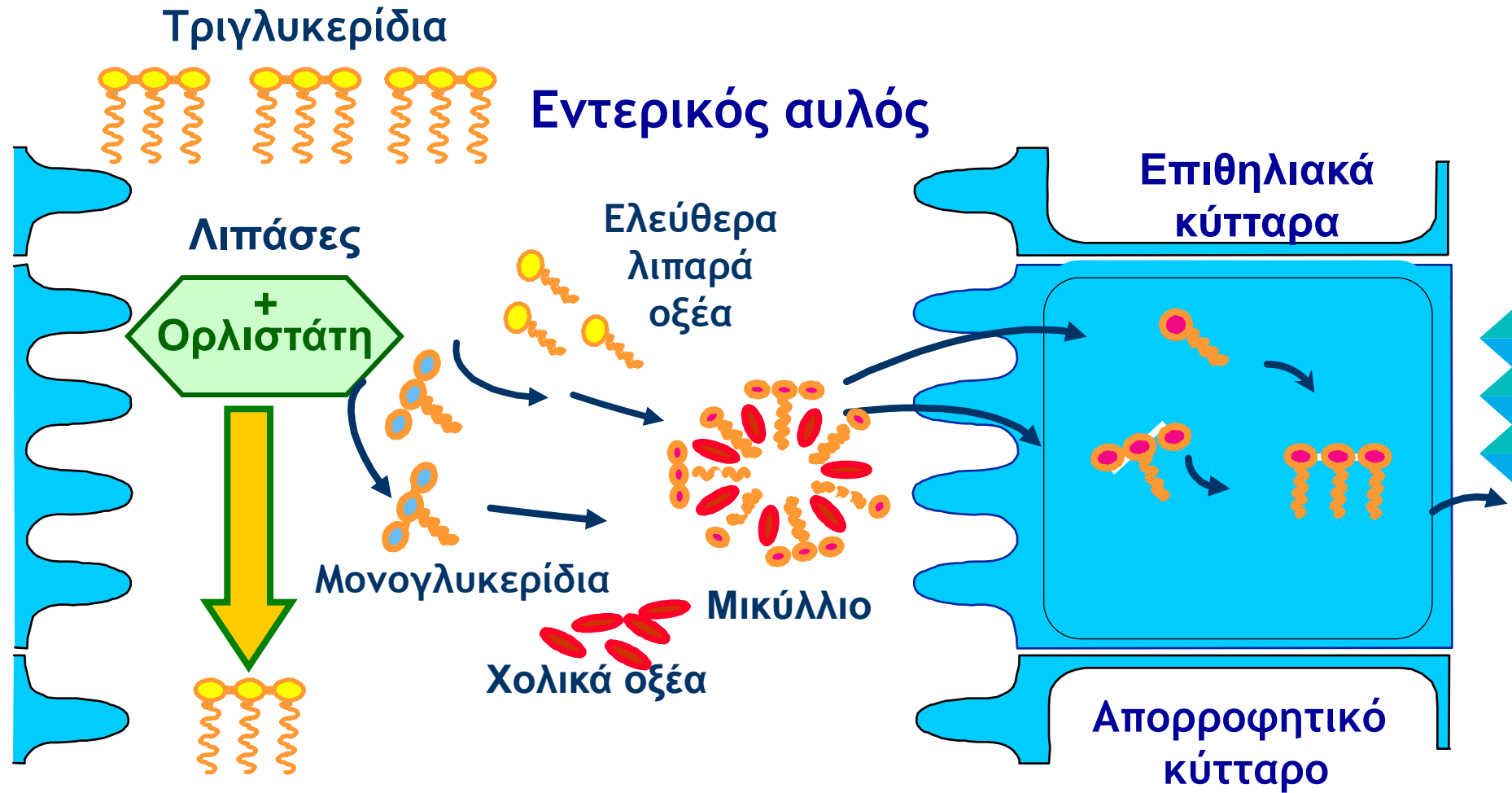


# Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

- 1) Xenical
- 2) Reductil
- 3) Acomplia



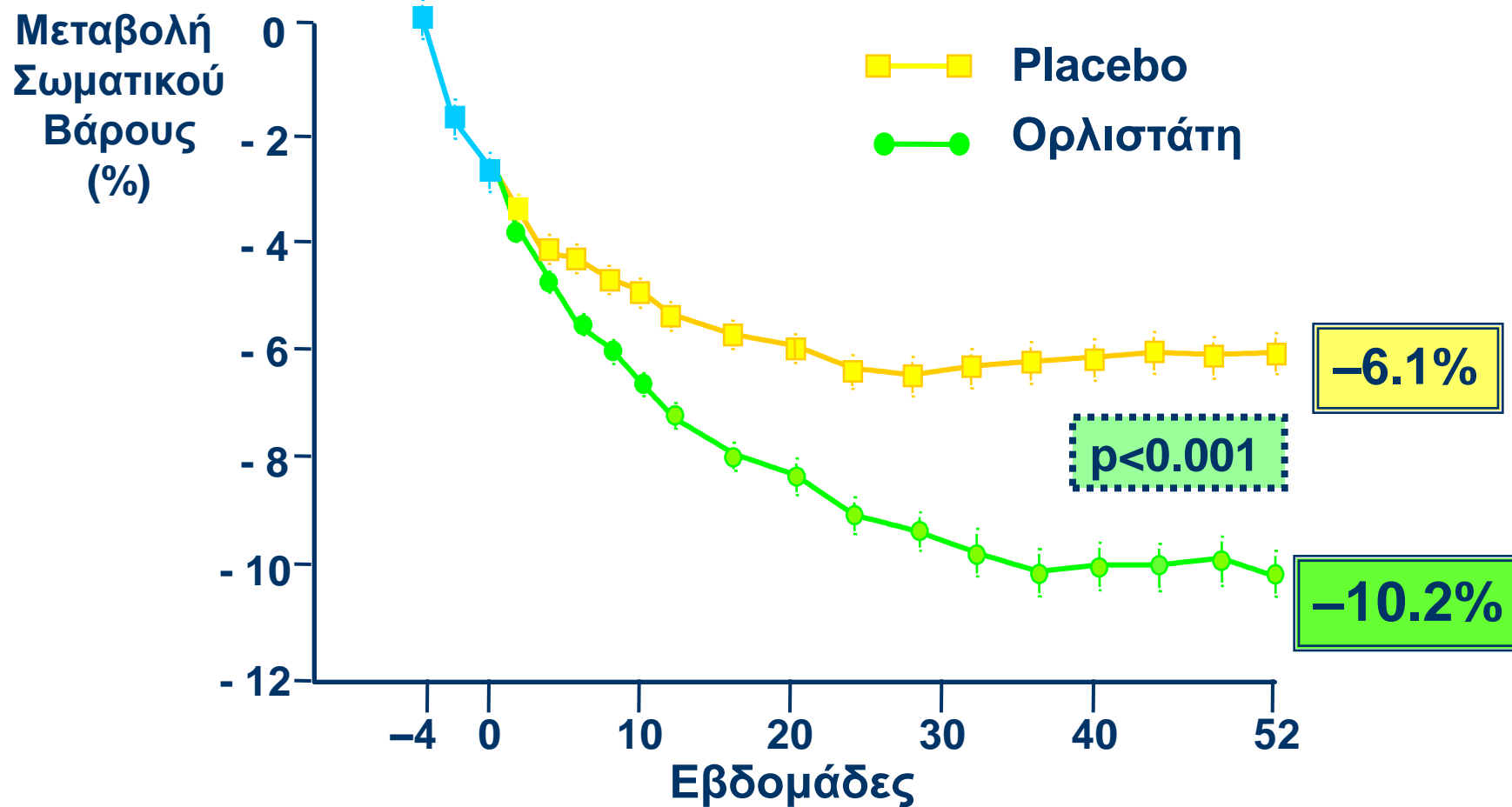
# Μηχανισμός δράσης της Ορλιστάτης



≈ 30% των Τριγλυκεριδίων αποβάλλεται αδιάσπαστο

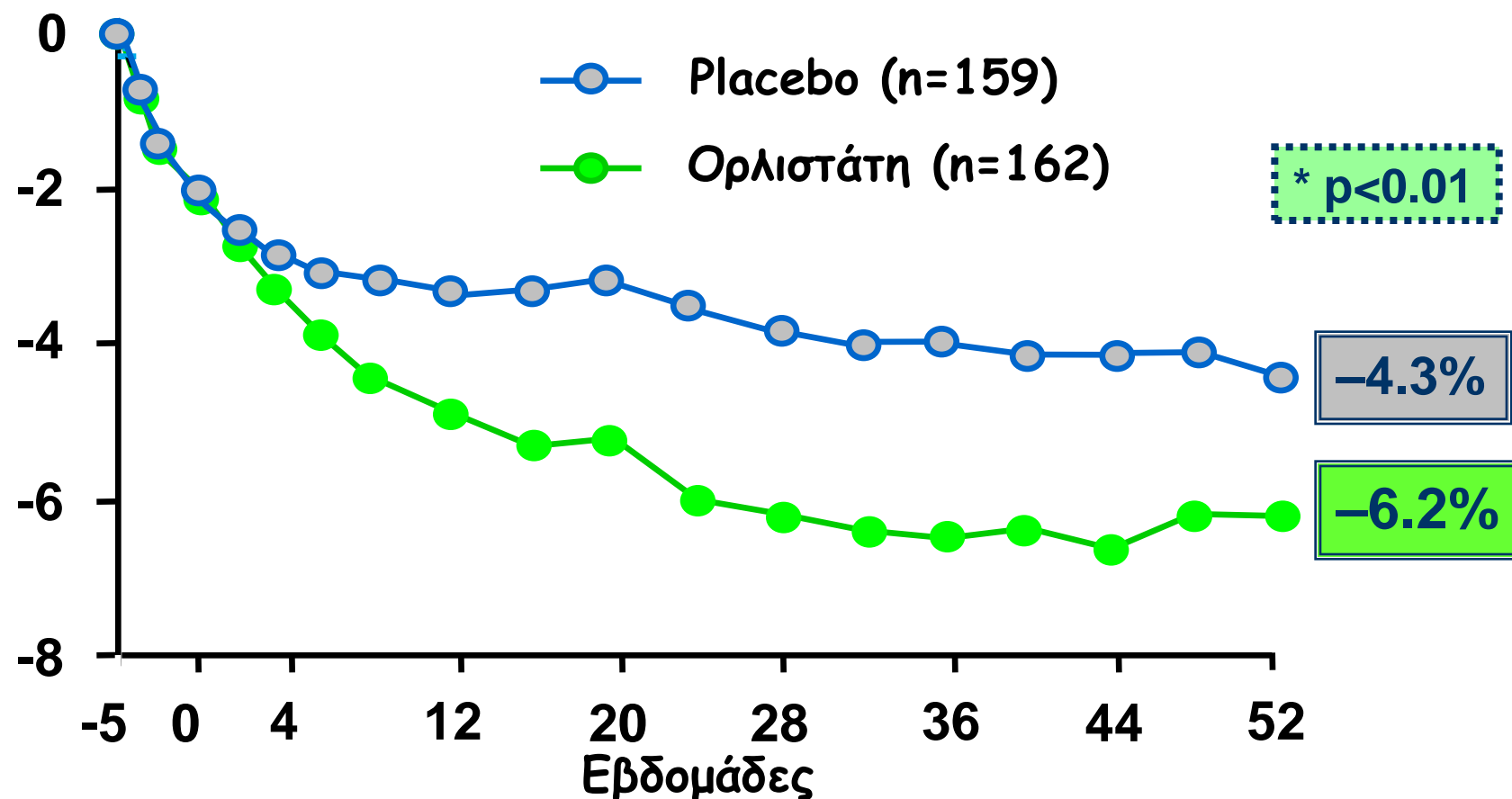


# Η επίδραση της Ορλιστάτης στην απώλεια βάρους

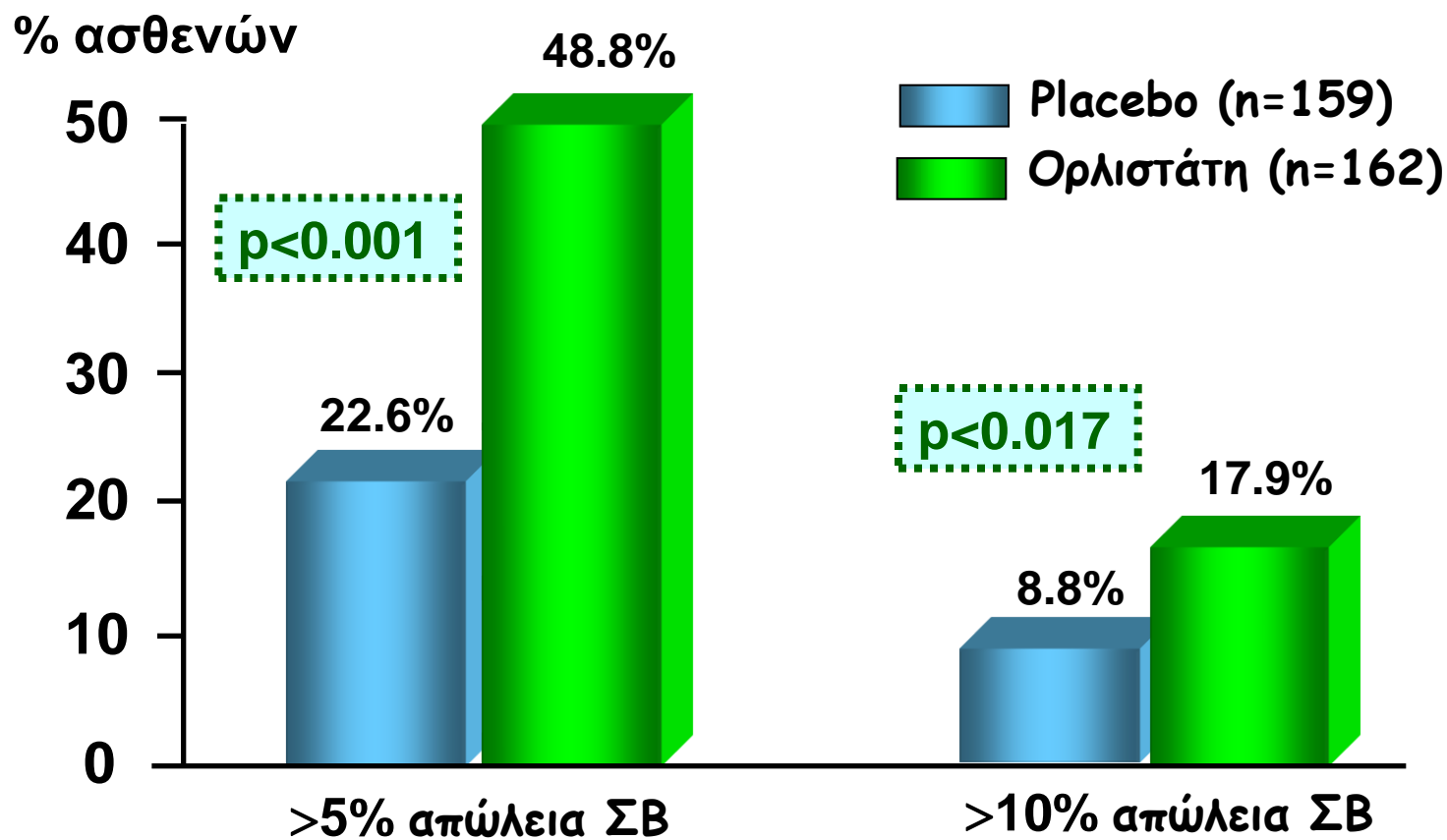


## Η Ορλιστάτη επαυξάνει την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2

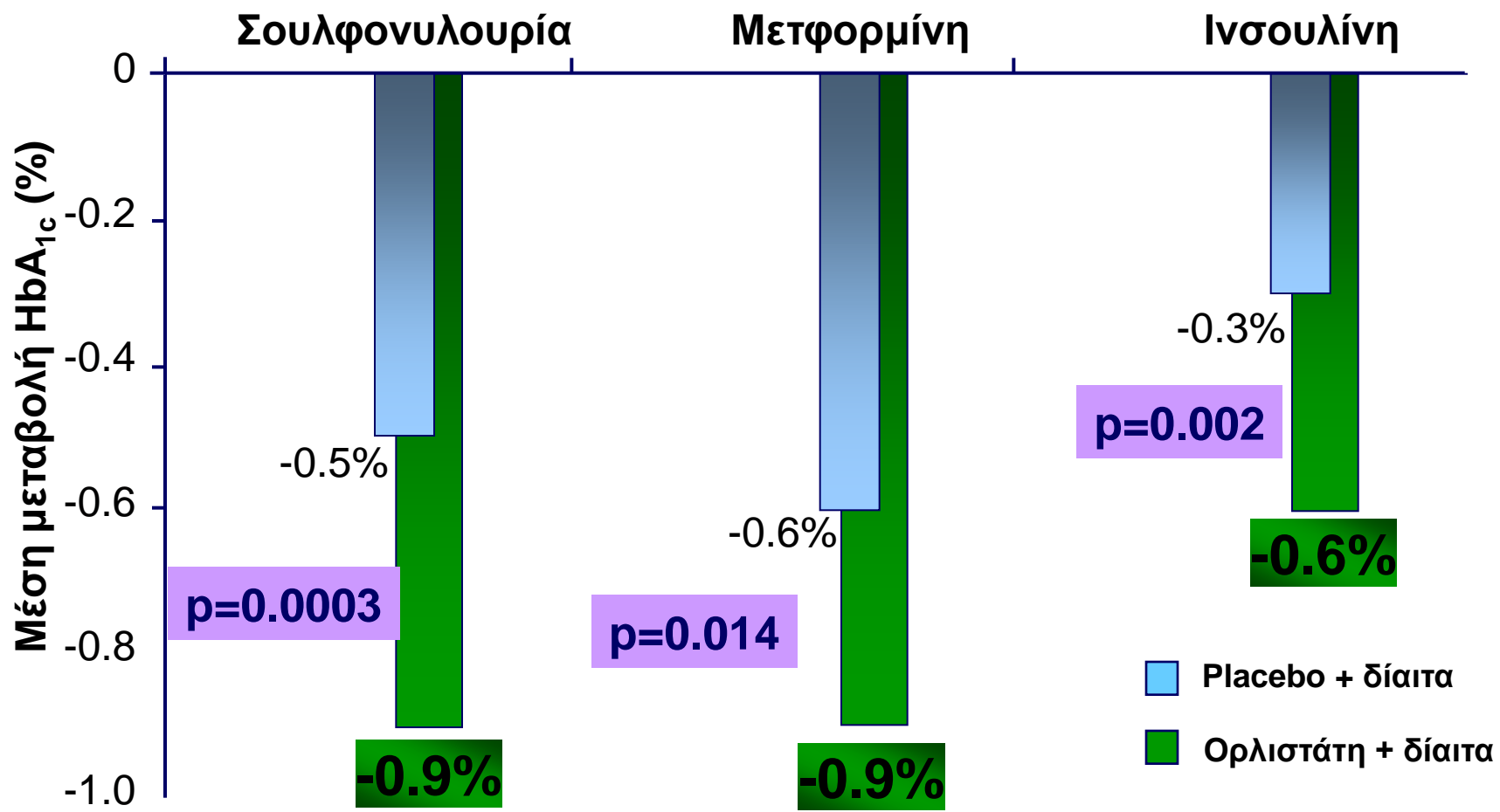
Μέση απώλεια βάρους (%)



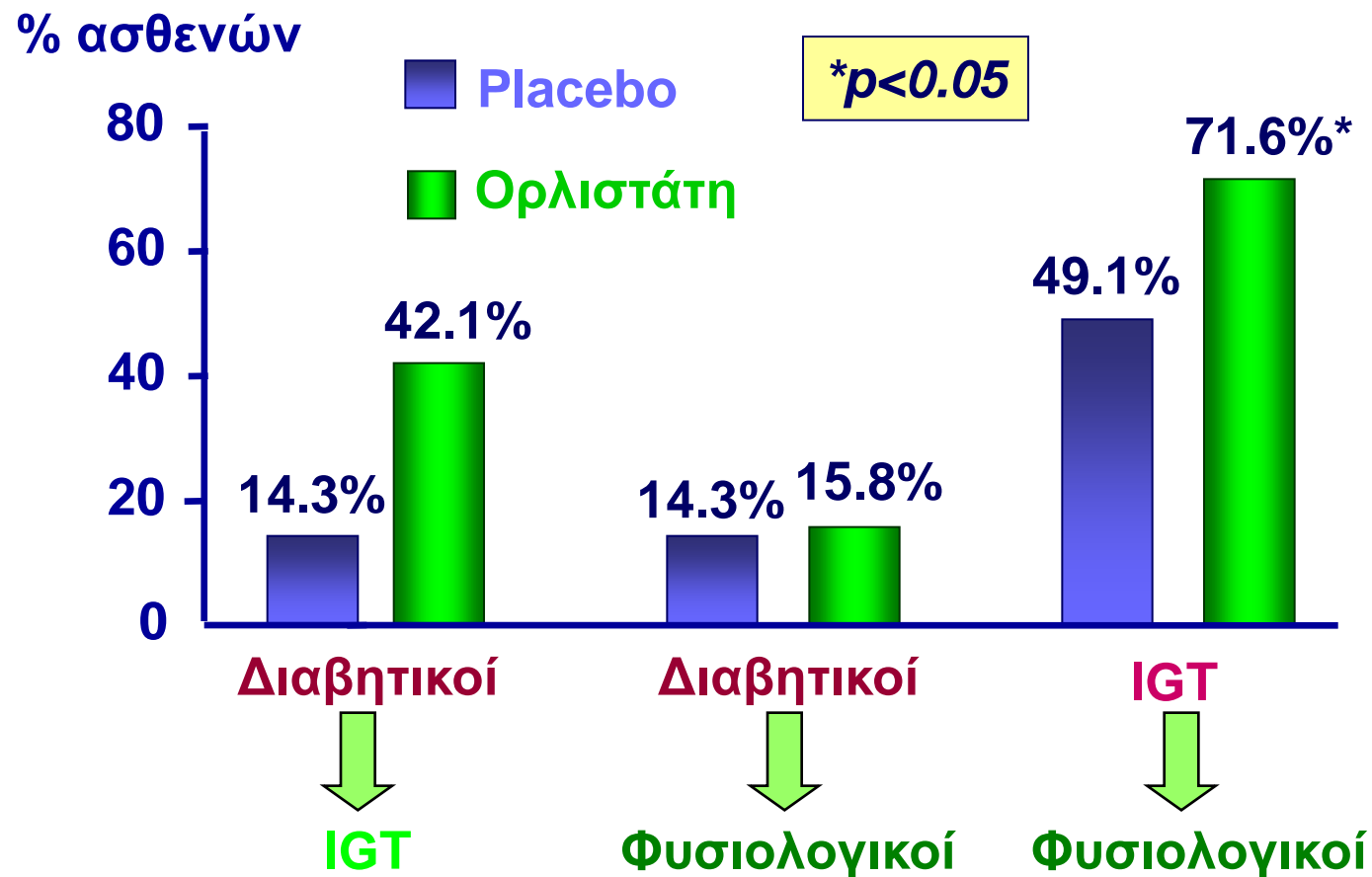
Ποσοστό παχύσαρκων διαβητικών τύπου 2, που επιτυγχάνει απώλεια βάρους >5% του αρχικού σωματικού βάρους, μετά χορήγηση Ορλιστάτης ή placebo, σε 1 έτος



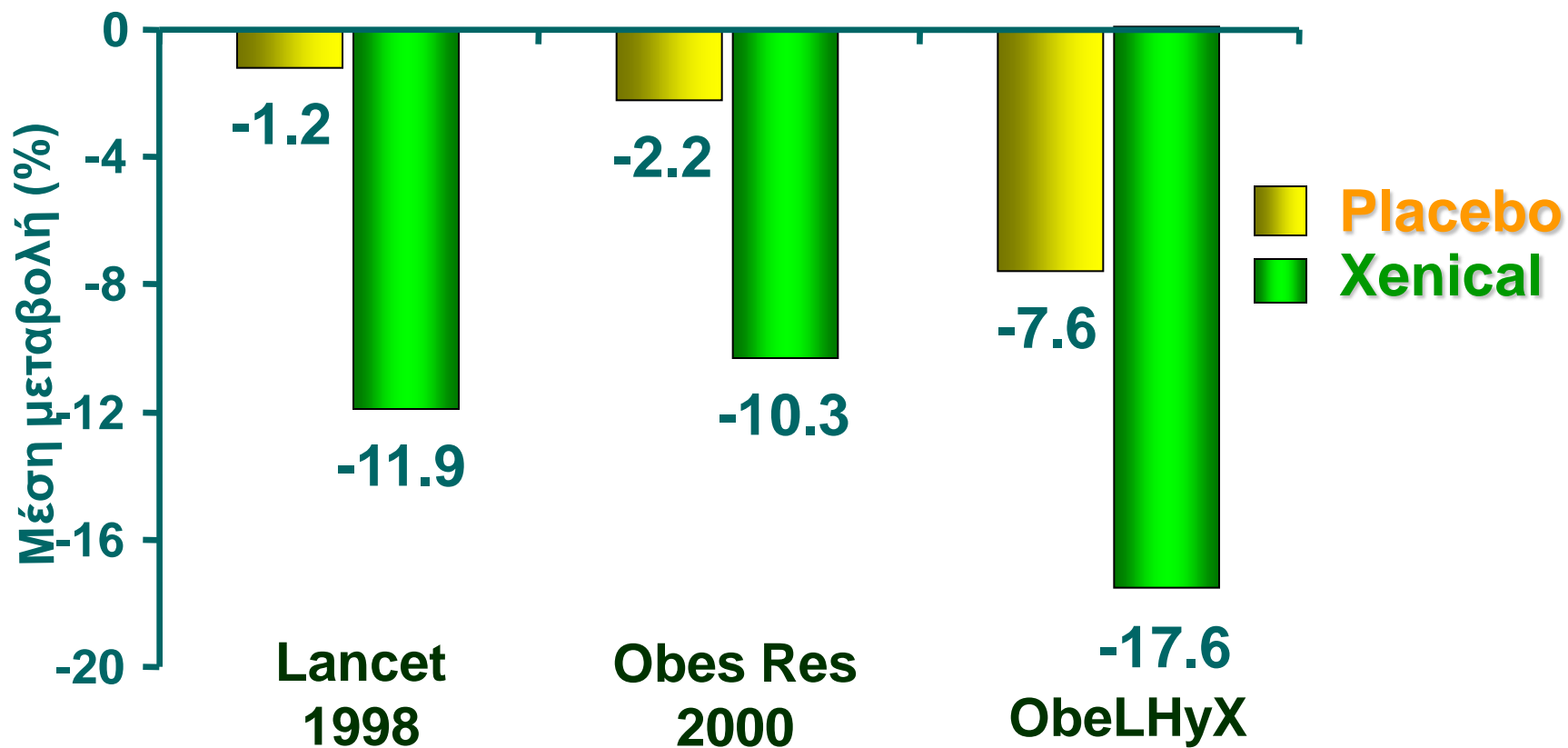
## Η Ορλιστάτη βελτιώνει τη γλυκαιμία διαβητικών τύπου 2 και προκαλεί σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub>



## Η Ορλιστάτη βελτιώνει την ικανότητα γλυκαιμικής ρύθμισης

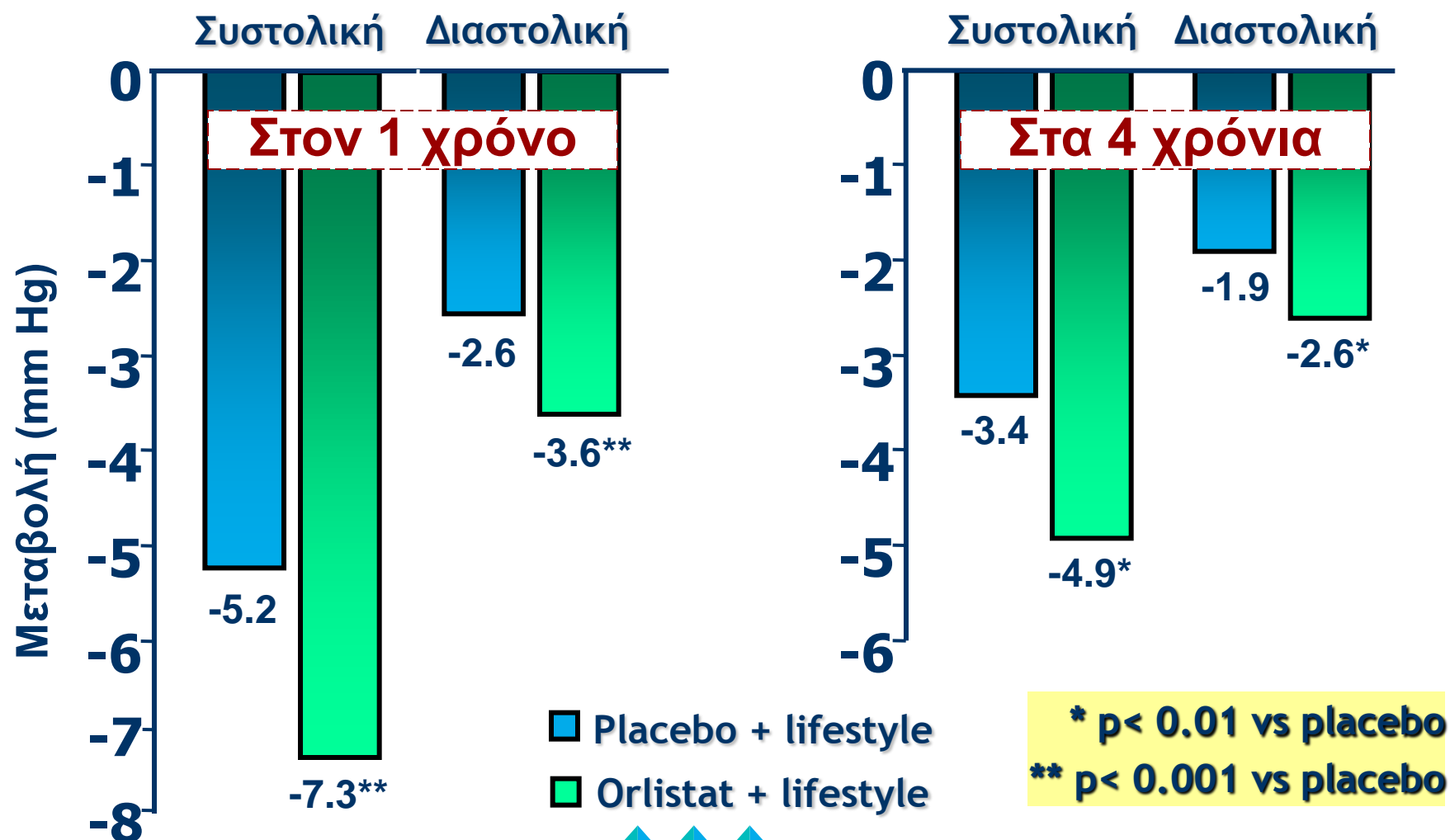


## Η επίδραση της χορήγησης Ορλιστατής στην LDL-χοληστερόλη



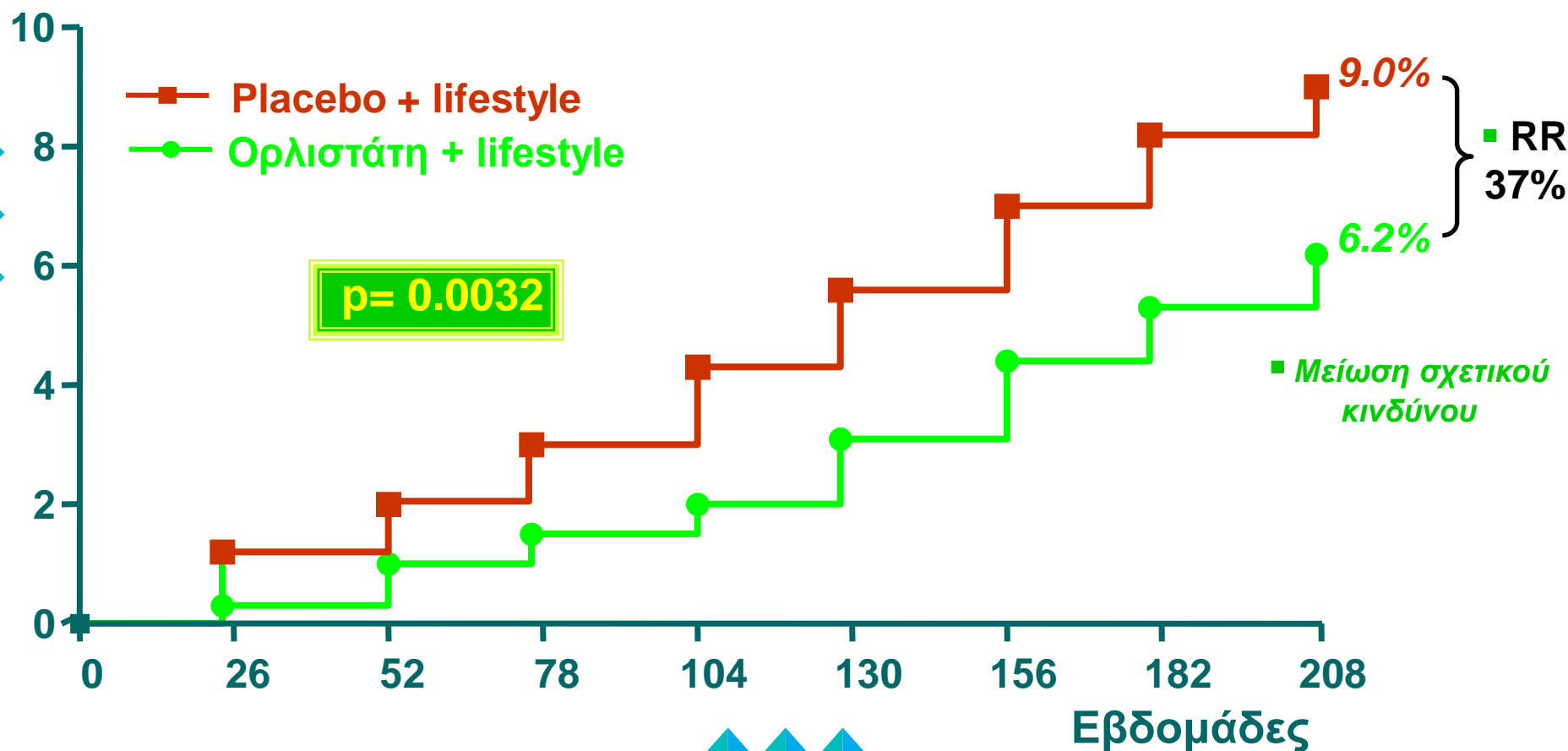
# Η επίδραση της Ορλιστάτης στην αρτηριακή πίεση

## Μελέτη XENDOS



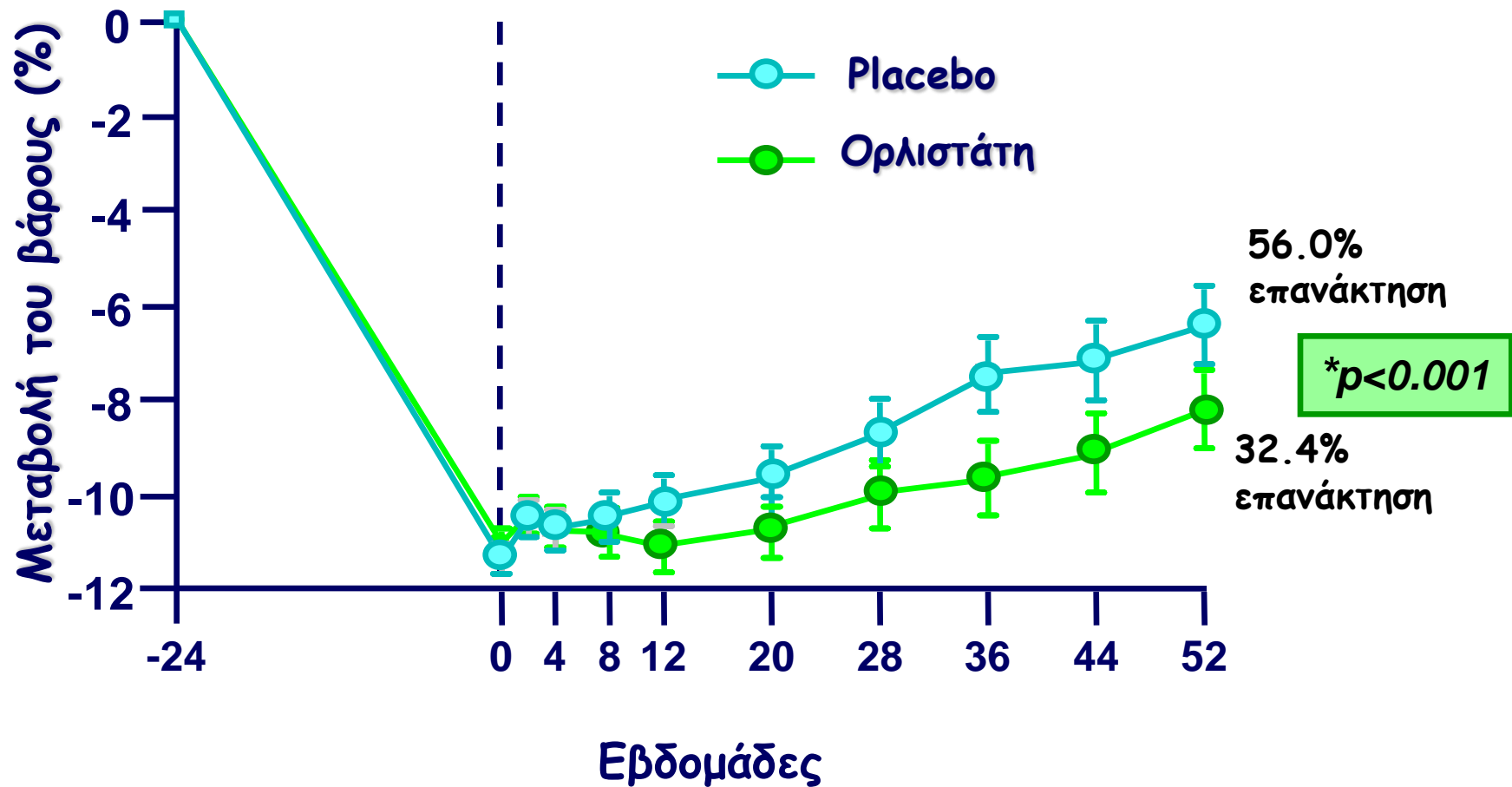
## Μείωση της επίπτωσης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 μετά παρέμβαση στο τρόπο ζωής & Ορλιστάτη (Μελέτη XENDOS)

Επίπτωση Σακχ.  
Διαβήτη (%)





## Η Ορλιστάτη μειώνει την επανάκτηση του σωματικού βάρους, μετά προσπάθεια απώλειας βάρους



# Ανεπιθύμητες ενέργειες της Ορλιστάτης

	1 <sup>ο</sup> ΕΤΟΣ		2 <sup>ο</sup> ΕΤΟΣ	
	Εμφάνιση (%)	Αποσύρσεις (%)	Εμφάνιση (%)	Αποσύρσεις (%)
Ελαιώδη κόπρανα	20.0	0.1	5.5	0.3
Μετεωρισμός	23.9	0.6	2.1	0.2
Ανάγκη για κένωση	22.1	0.3	2.8	0.0
Στεατόρροια	11.9	0.0	2.3	0.0
Αυξημένη συχνότητα κενώσεων	10.8	0.3	2.6	0.0

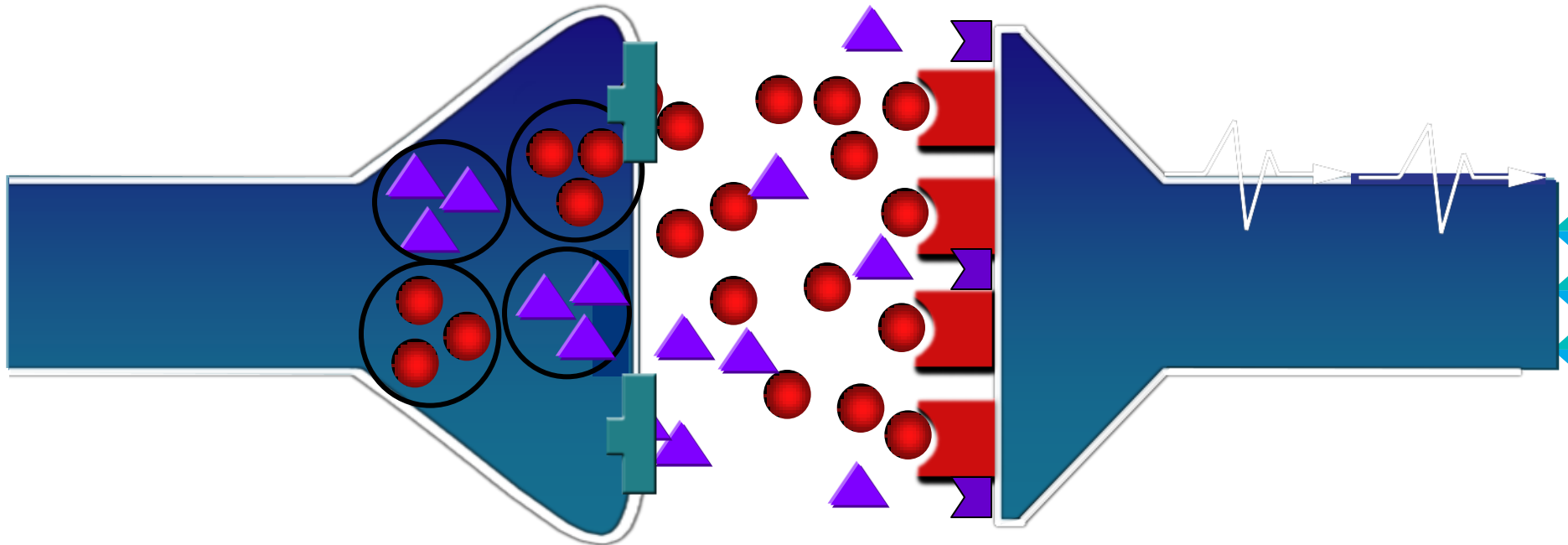
Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παροδικές, αναστρέψιμες και μειώνονται σταδιακά μετά από θεραπεία λίγων εβδομάδων

# Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

- 1) Xenical
- 2) Reductil
- 3) Acomplia



# Ο Μηχανισμός δράσης της Σιμπουτραμίνης: Αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης & νορεπινεφρίνης



Μονοαμίνες



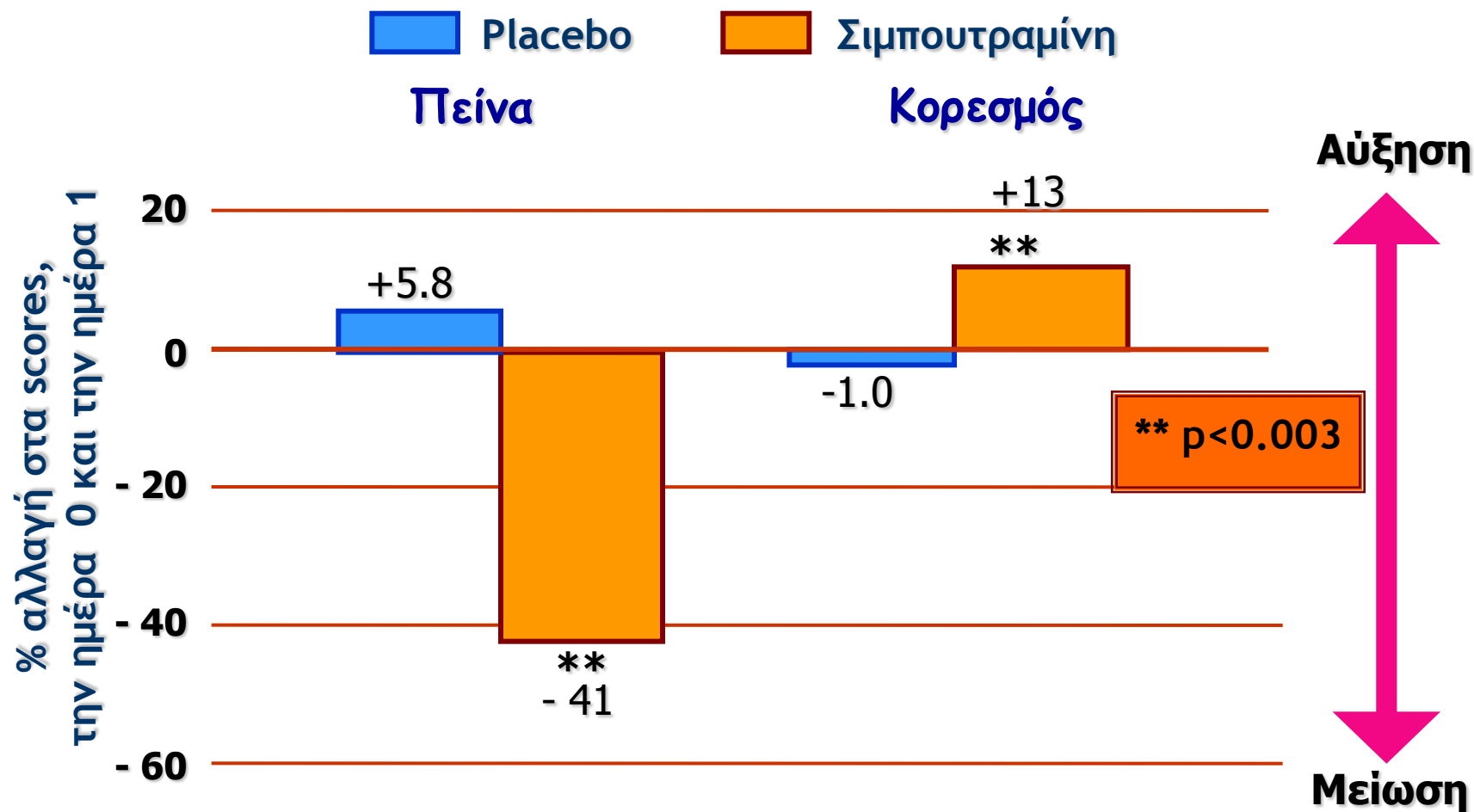
Αποκλειστής  
Προσυναπτικού  
υποδοχέως



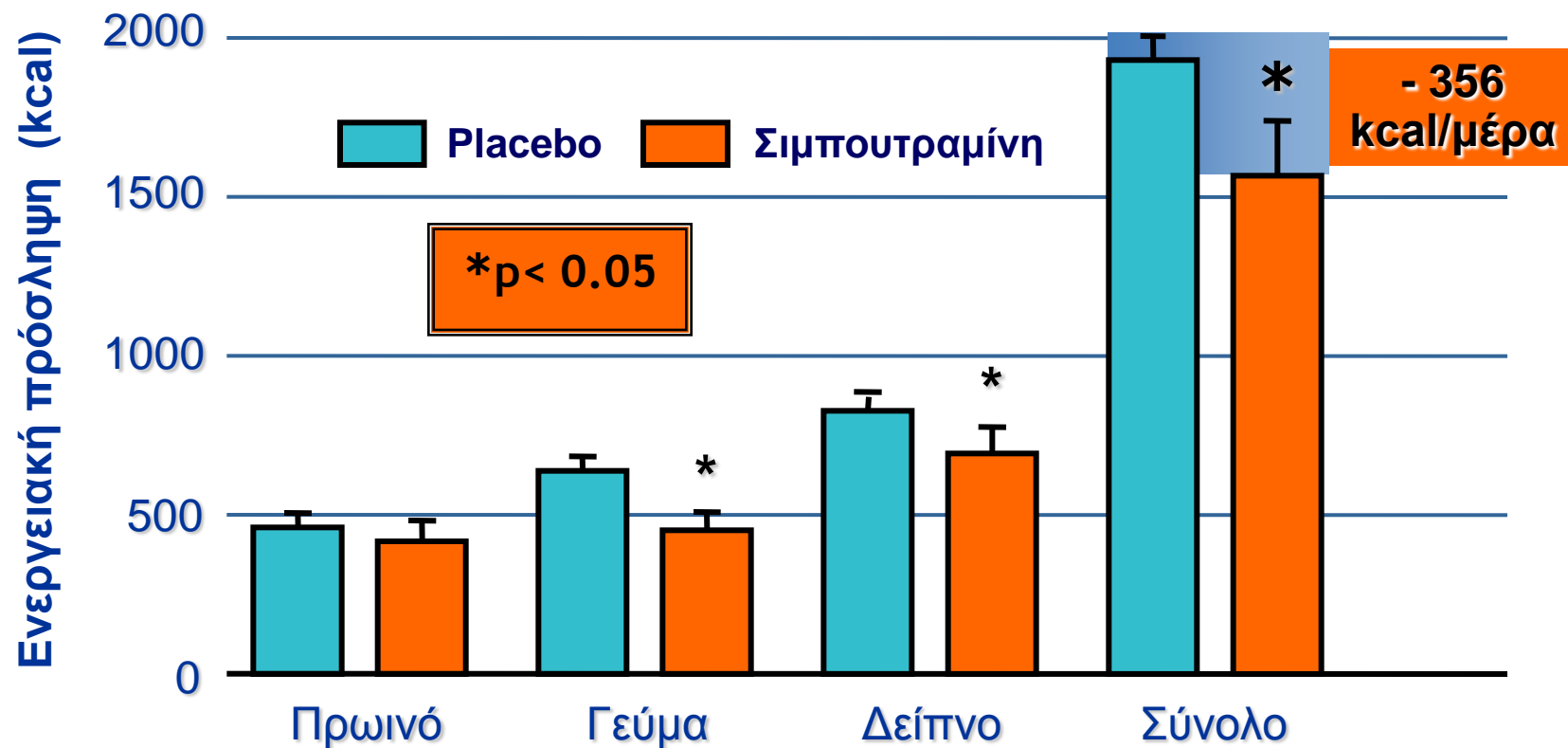
Μετασυναπτικοί  
Υποδοχείς



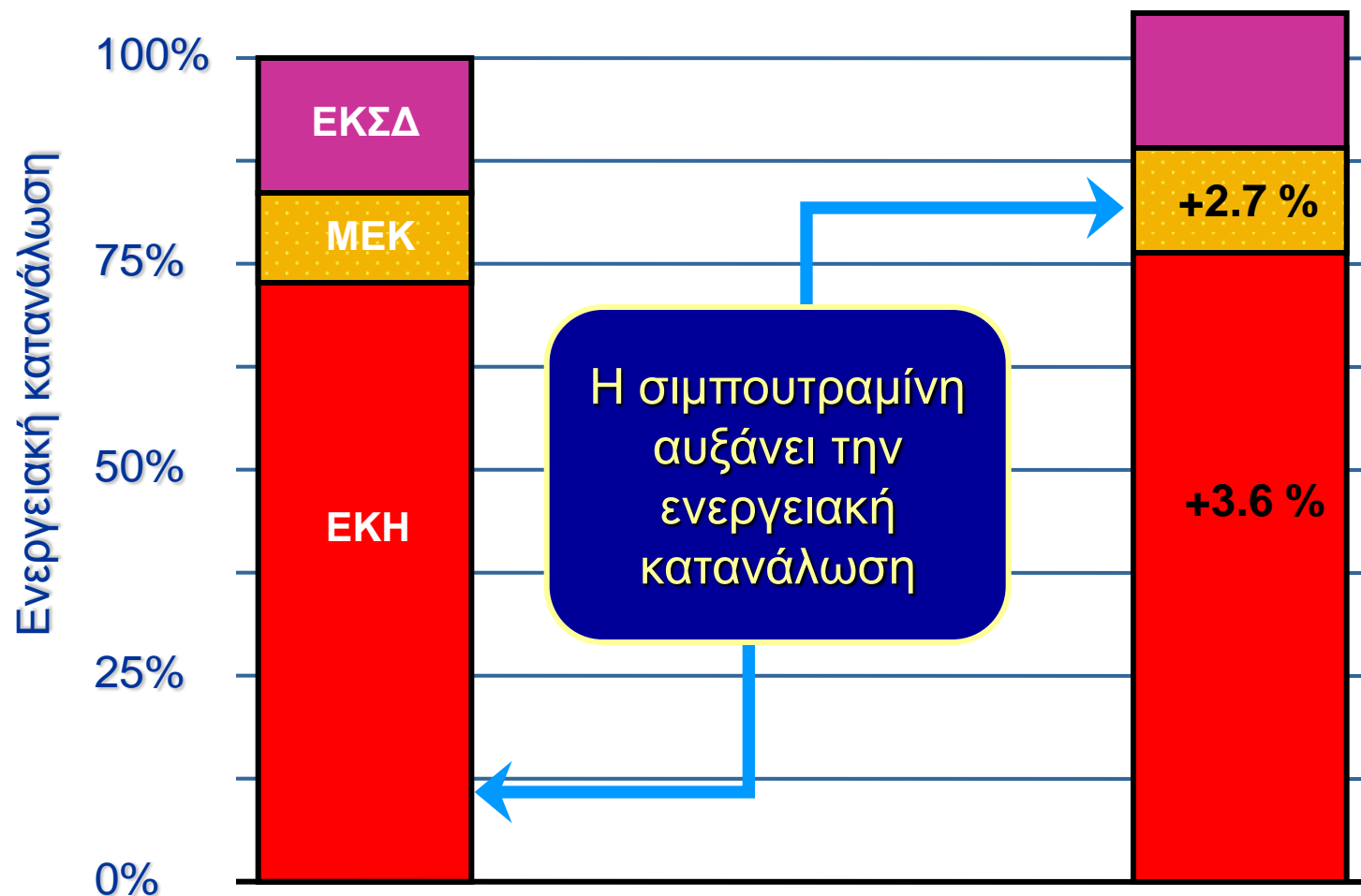
# Η άμεση επίδραση της Σιμπουτραμίνης στη διατροφική συμπεριφορά του ανθρώπου



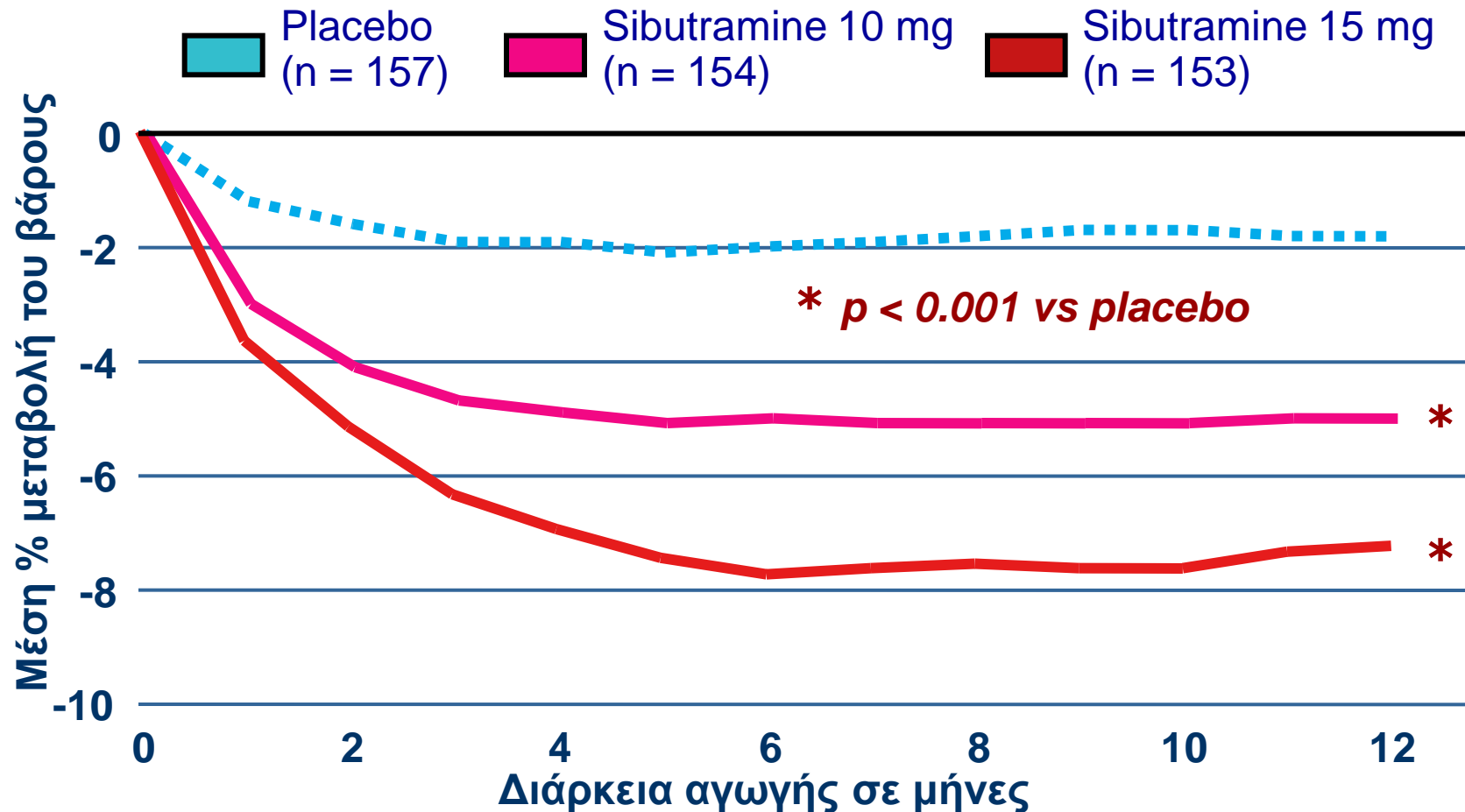
## Η επίδραση της Συμποτραμίνης στην 24ωρη Ενεργειακή Πρόσληψη, μετά 14ήμερη λήψη



## Η επίδραση της Συμπουτραμίνης στην 24ωρη Ενεργειακή Κατανάλωση

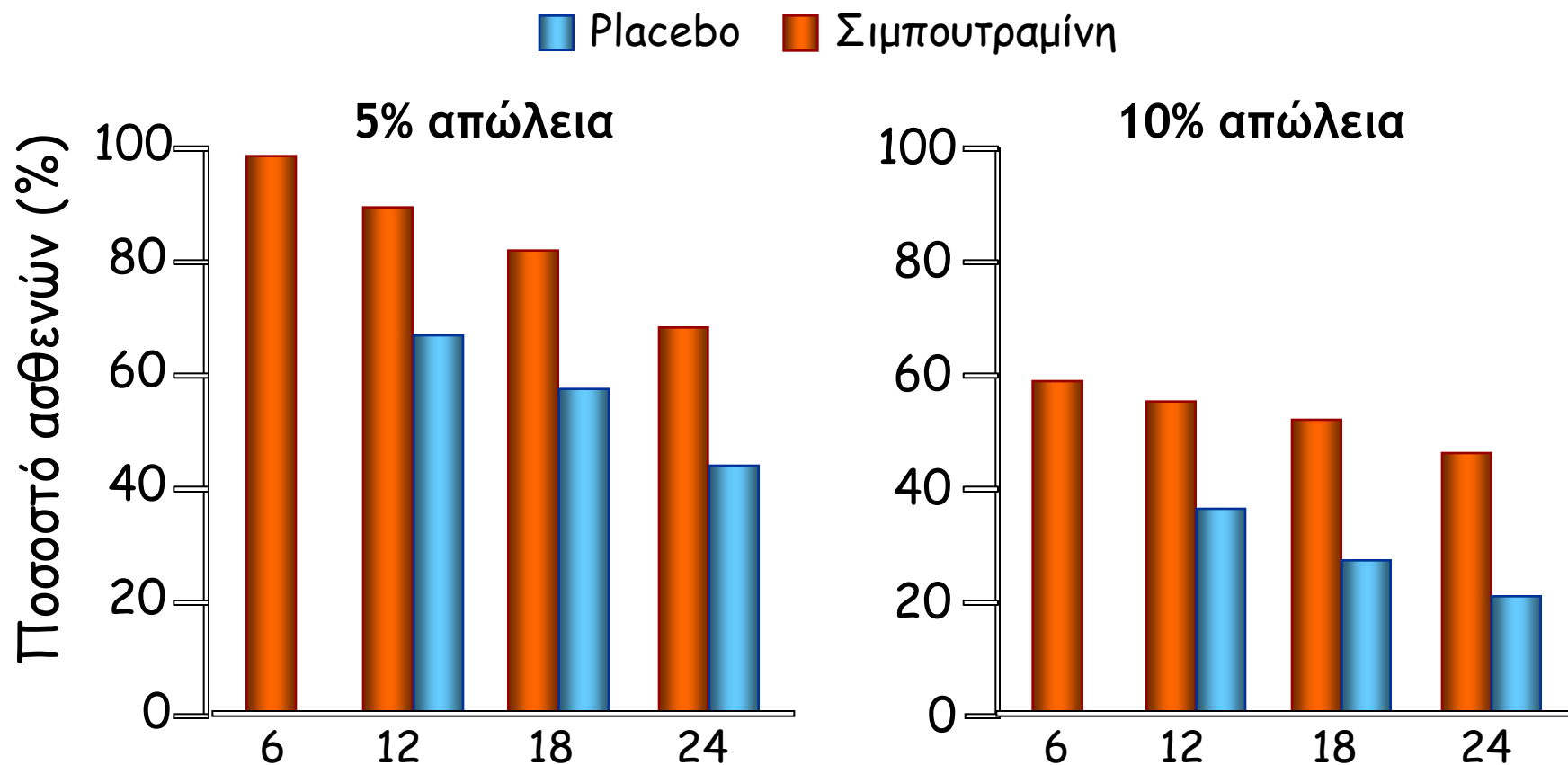


## Η αποτελεσματικότητα της Σιμπουτραμίνης στην απώλεια βάρους, μετά τη χορήγησή της από γενικούς γιατρούς





## Μελέτη STORM: Ποσοστό παχυσάρκων ασθενών που διατηρούν απώλεια βάρους 5% & 10%, για 2 χρόνια

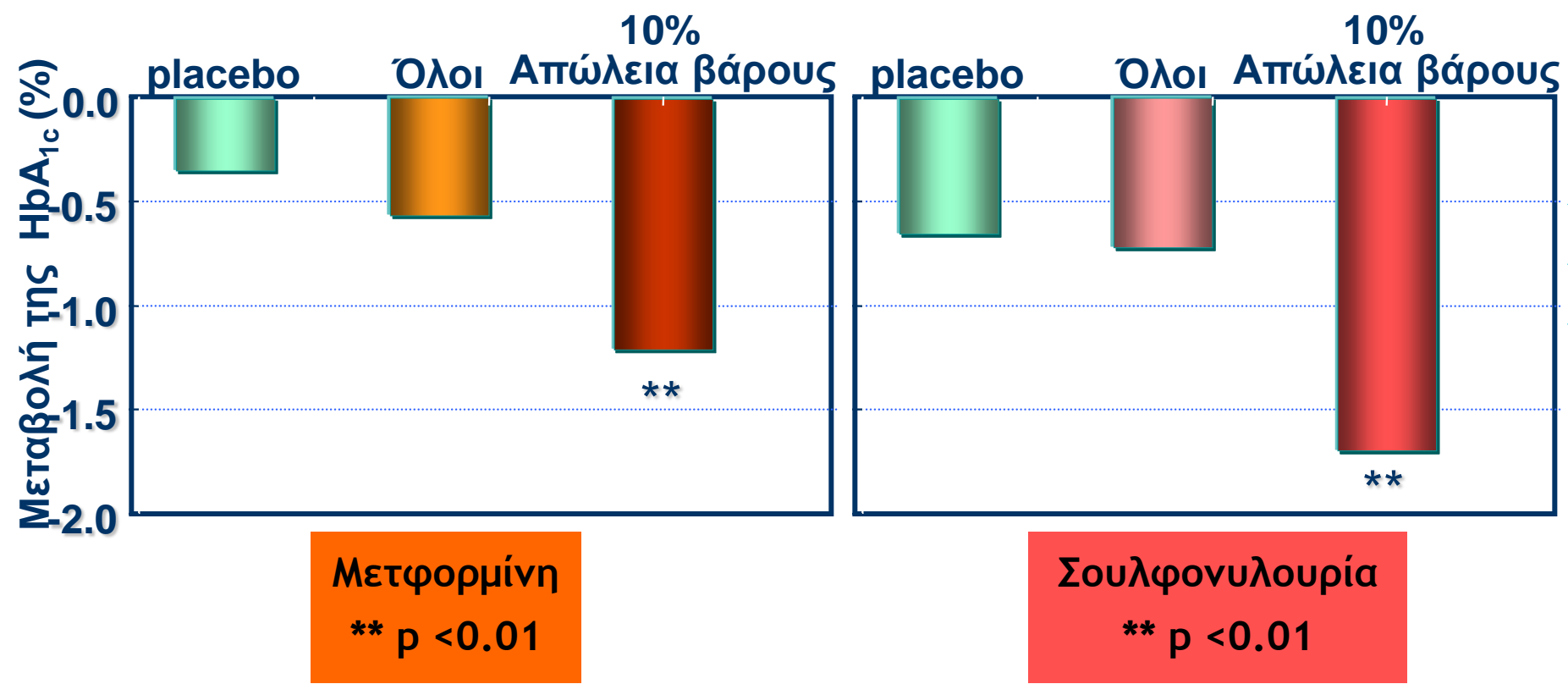


## Η Συμπουτραμίνη βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση σε μη διαβητικά άτομα

<u>Παράμετροι</u>	<u>Placebo</u>		<u>Συμπουτραμίνη</u>	
	<u>Αρχικά</u>	<u>24η εβδ</u>	<u>Αρχικά</u>	<u>24η εβδ</u>
Ινσουλίνη (μU/ml)	30.7	35.3	34.4	25.1
HOMA-IR	7.3	8.1	7.8	5.6
HOMA-BCF	373	424	508	374

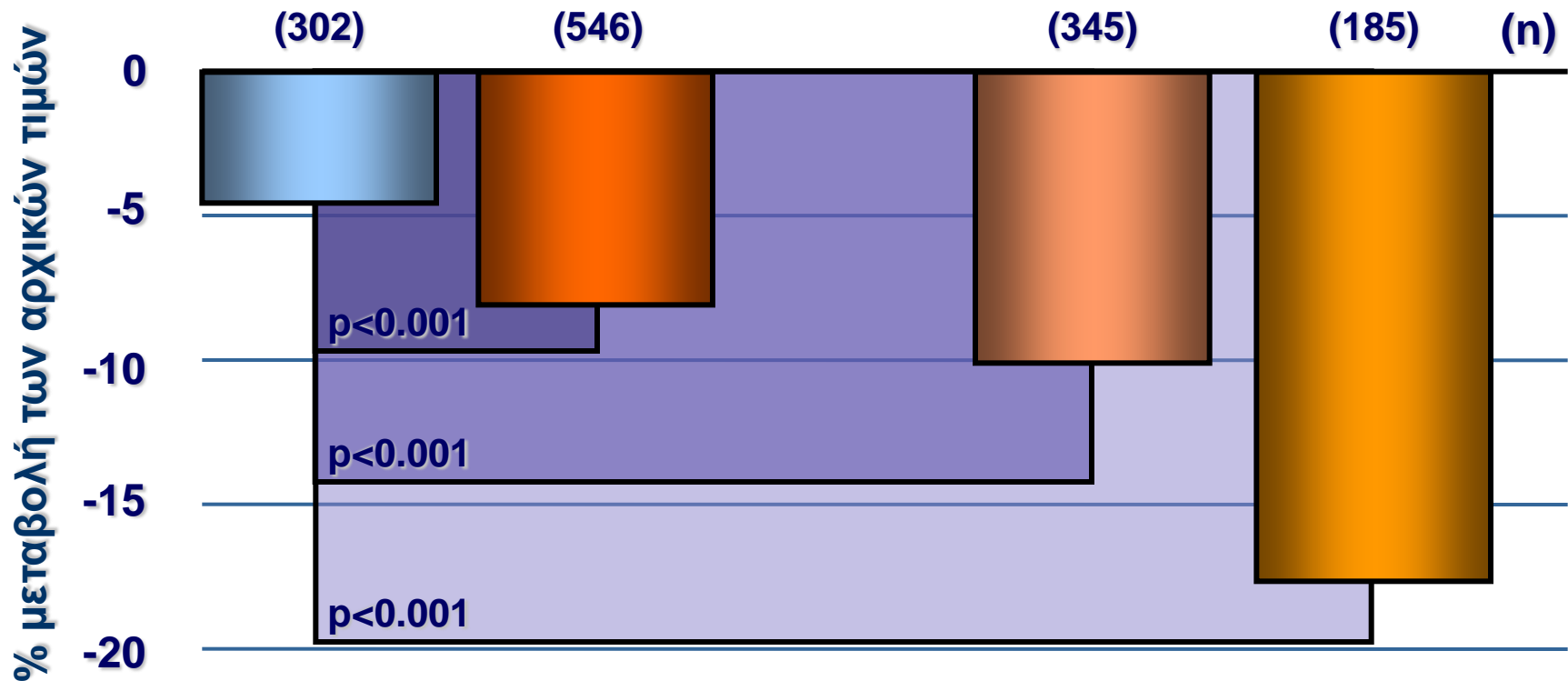
Μέσες Τιμές

## Η Σιμπουτραμίνη βελτιώνει τη γλυκαιμία διαβητικών τύπου 2, σε αγωγή με Μετφορμίνη ή με Σουλφονουλουρία

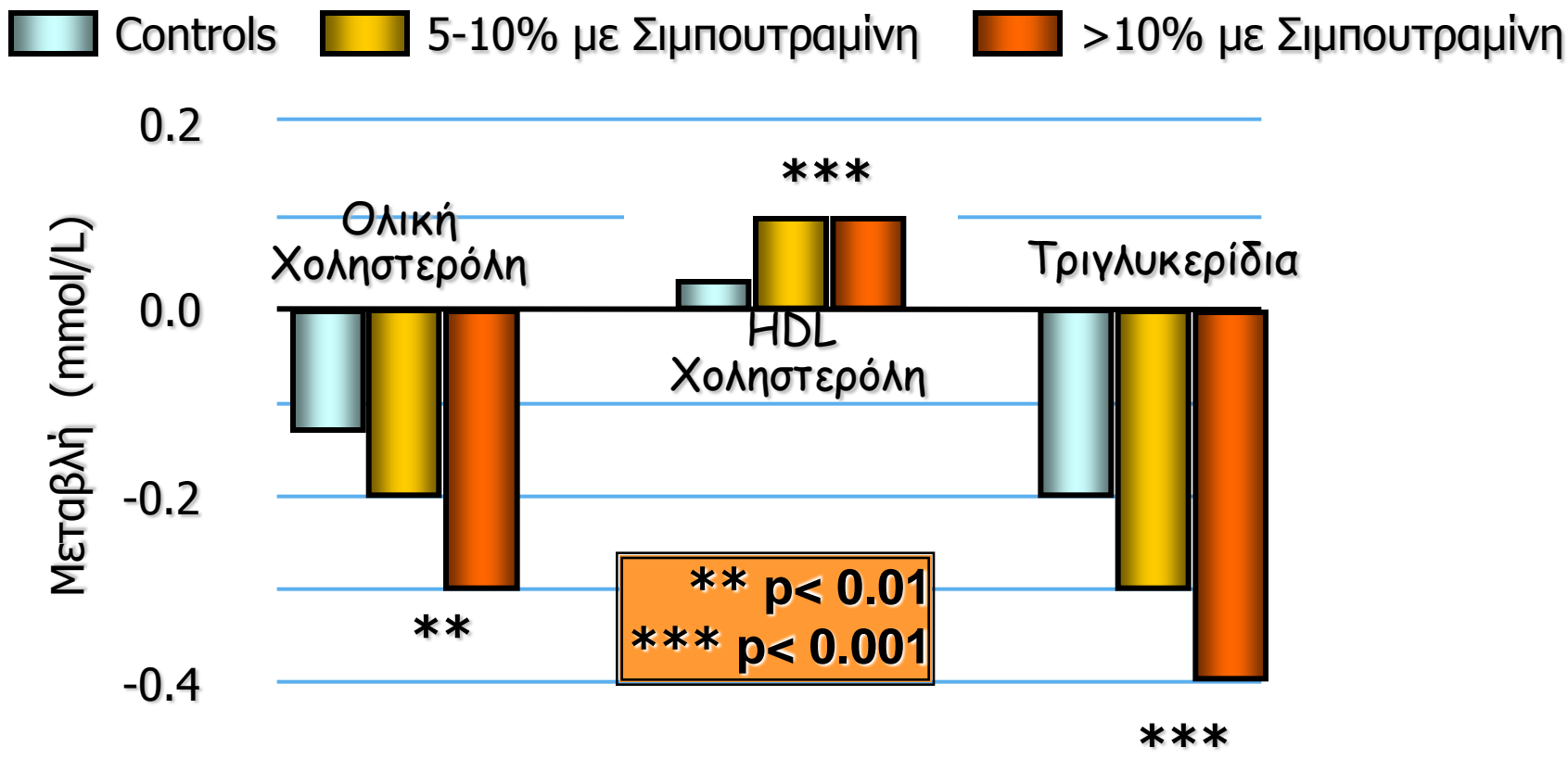


## Μέτα-ανάλυση μεταβολής των τιμών Ουρικού οξέος, σε μελέτες χορήγησης 10mg Σιμπουτραμίνης για >1 έτος

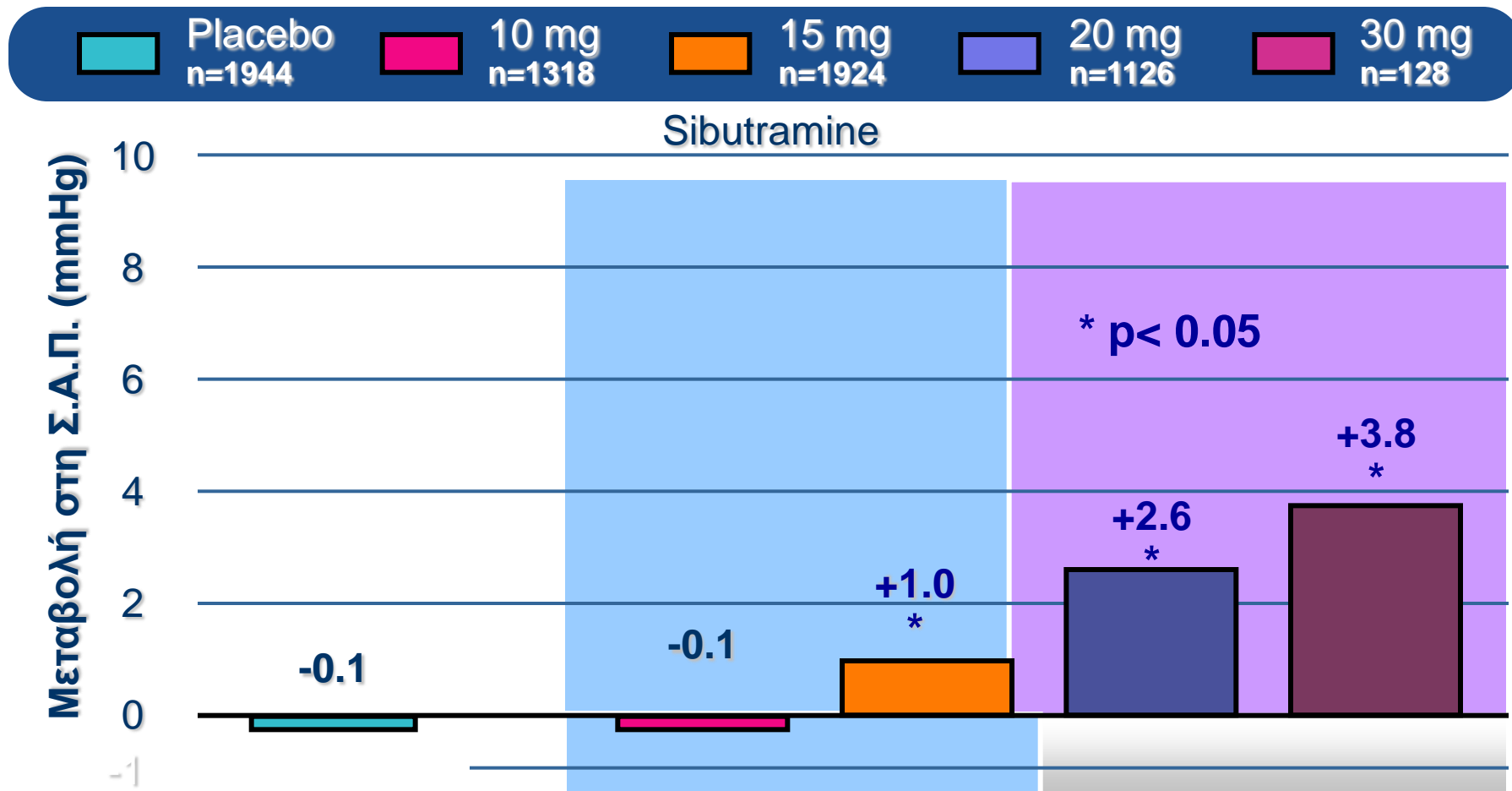
Control Όλοι ασθενείς  $\geq 5\%$  απώλεια  $\geq 10\%$  απώλεια



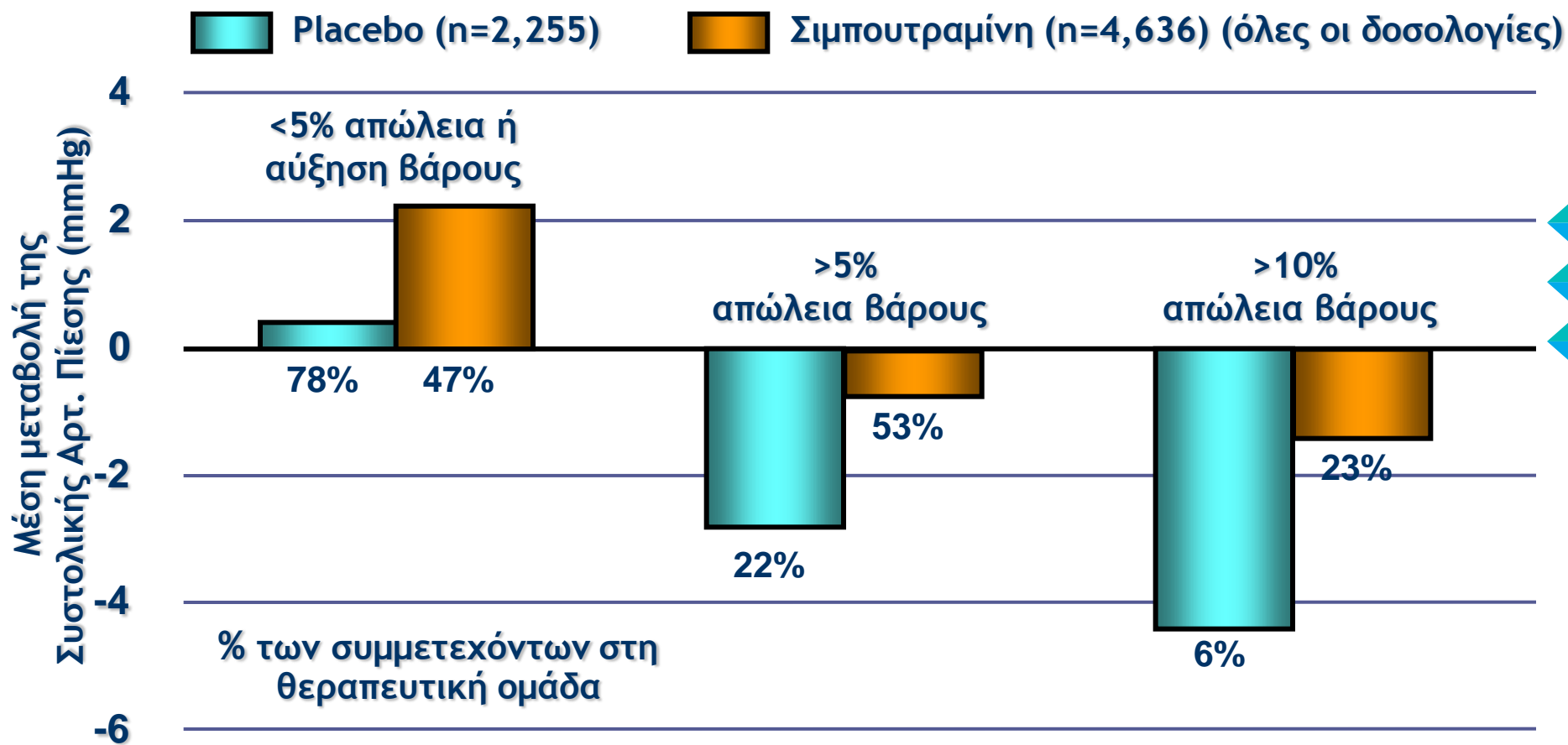
## Η Σιμπουτραμίνη σε δοσολογία 15mg βελτιώνει το λιπιδαιμικό profile ατόμων με διαβήτη τύπου 2



# Η δοσοεξαρτώμενη επίδραση της Σιμπουτραμίνης στην αρτηριακή πίεση

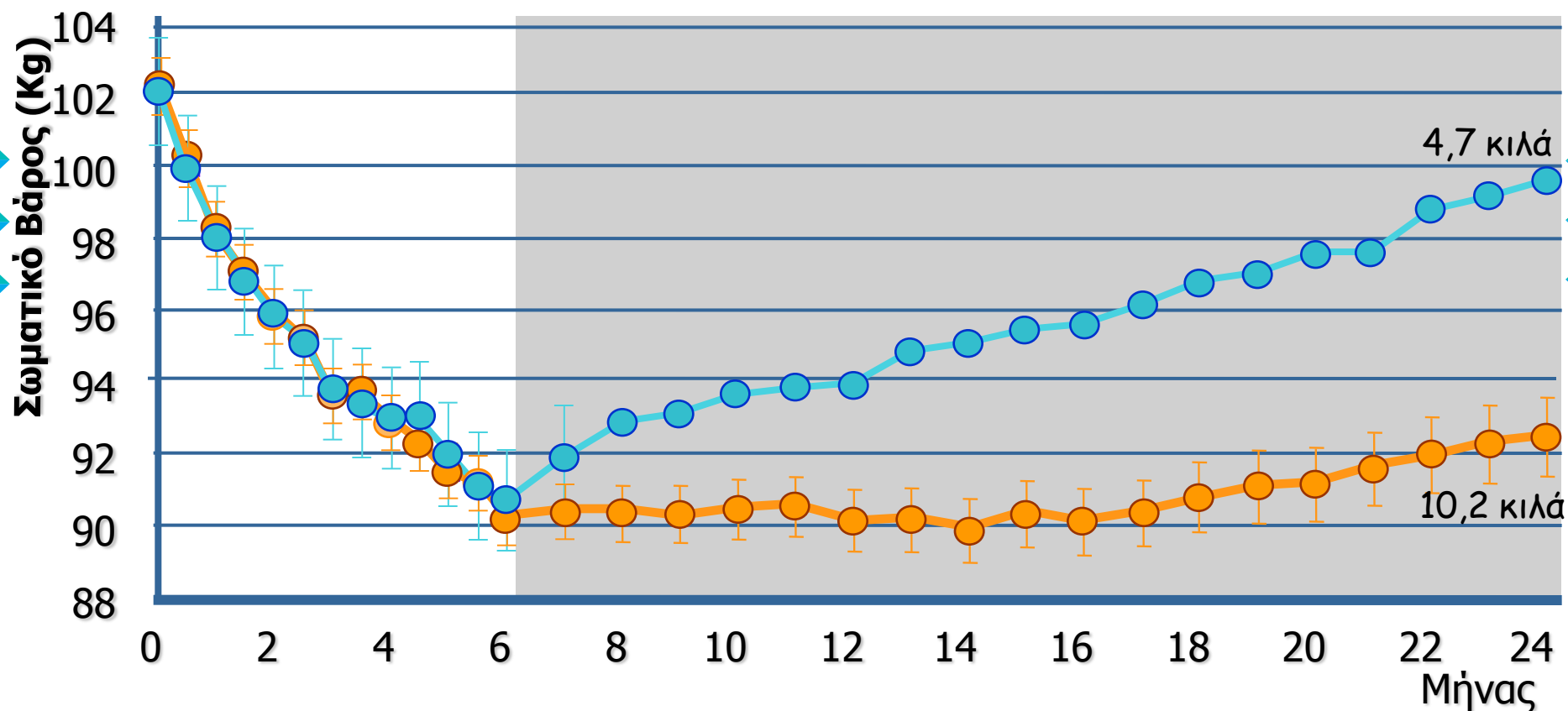


## Μέσες μεταβολές της Συστολικής αρτηριακής πίεσης, ανάλογα με την απώλεια βάρους μετά τη λήψη Σιμπουτραμίνης



## Η Συμπουτραμίνη μειώνει την επανάκτηση βάρους, μετά προσπάθεια απώλειας βάρους

■ Placebo + Δίαιτα & άσκηση   ■ Συμπουτραμίνη + Δίαιτα & άσκηση





# Ανεπιθύμητες ενέργειες της Σιμπουτραμίνης

<u>Ανεπιθύμητες</u>	<u>Placebo</u>	<u>Σιμπουτραμίνη</u>
Πονοκέφαλος	18.6 %	30.3 %
Ξηροστομία	4.2 %	17.2 %
Ανορεξία	3.5 %	13.0 %
Δυσκοιλιότητα	6.0 %	11.5 %
Αϋπνία	4.5 %	10.7 %
Ζάλη	3.4 %	7.0 %
Ναυτία	2.8 %	5.9 %
Νευρικήτητα	2.9 %	5.2 %
Δυσπεψία	2.6 %	5.0 %

**Αντένδειξη:**

Πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου - Πρόσφατο ΑΕΕ - Αρρυθμιστη Υπέρταση  
- Αρρυθμίες

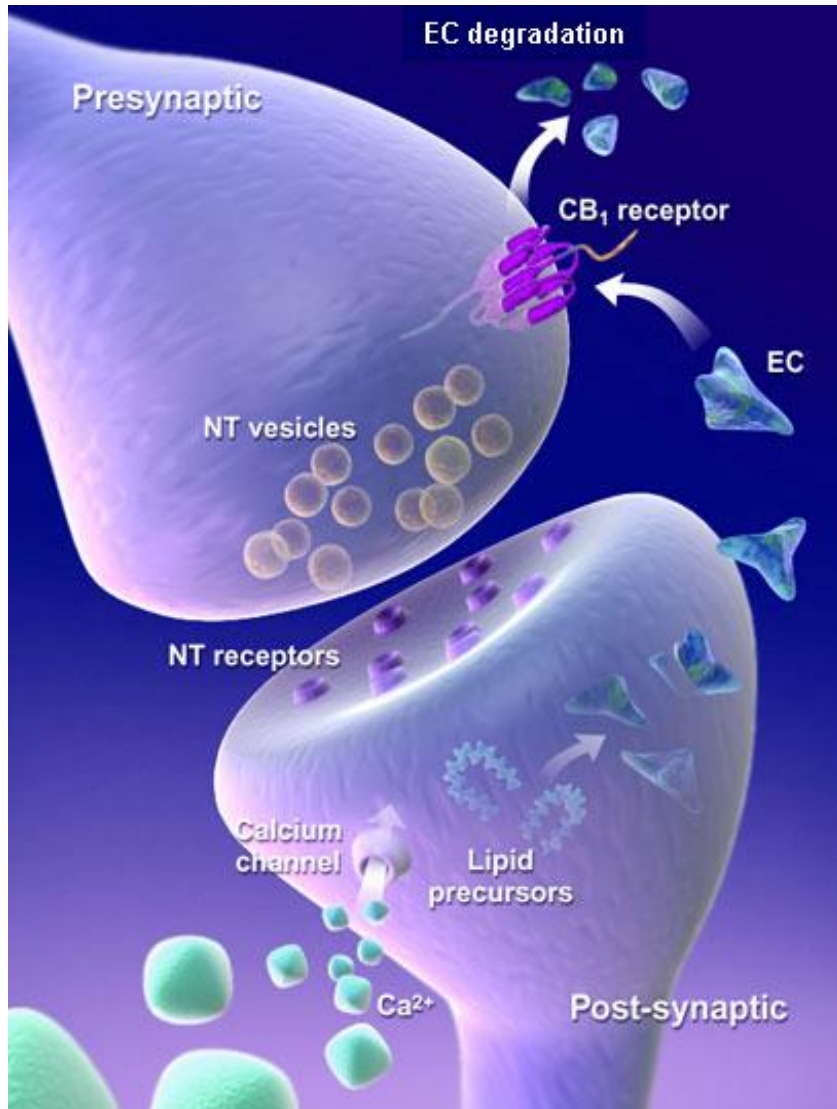


# Φάρμακα εγκεκριμένα από τον ΕΟΦ για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας

- 1) Xenical
- 2) Reductil
- 3) Acomplia



# Ο Μηχανισμός δράσης του Ριμόναμπαντ: Αποκλειστής των CB<sub>1</sub> & CB<sub>2</sub> υποδοχέων των ενδοκανναβινοειδών



- Ενδοκανναβινοειδή:

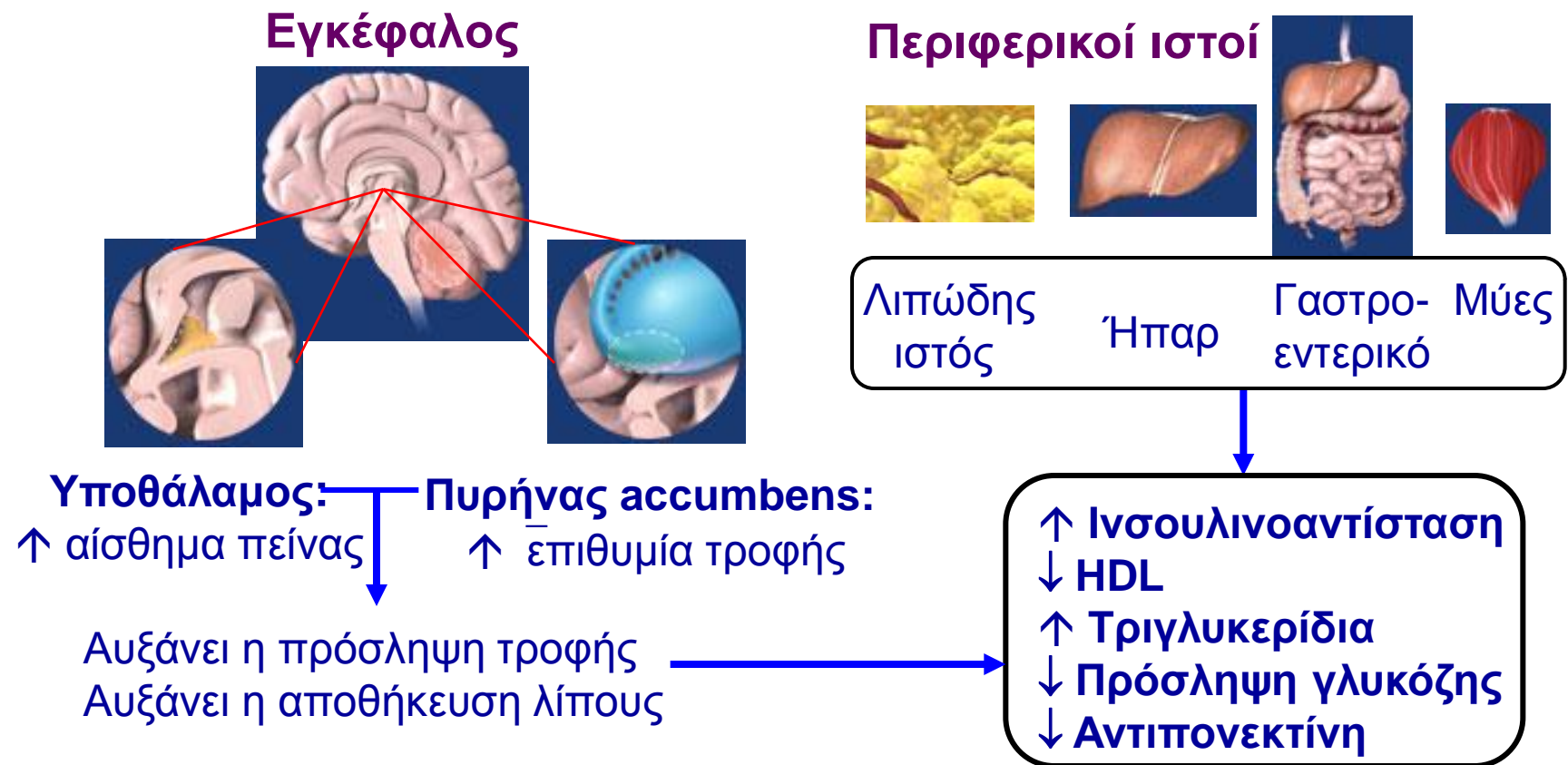
- Συντίθενται μετασυναπτικά
- Ενεργοποιούν τους CB<sub>1</sub> προσυναπτικούς υποδοχείς & αποσυντίθενται αμέσως

- CB<sub>1</sub> υποδοχείς:

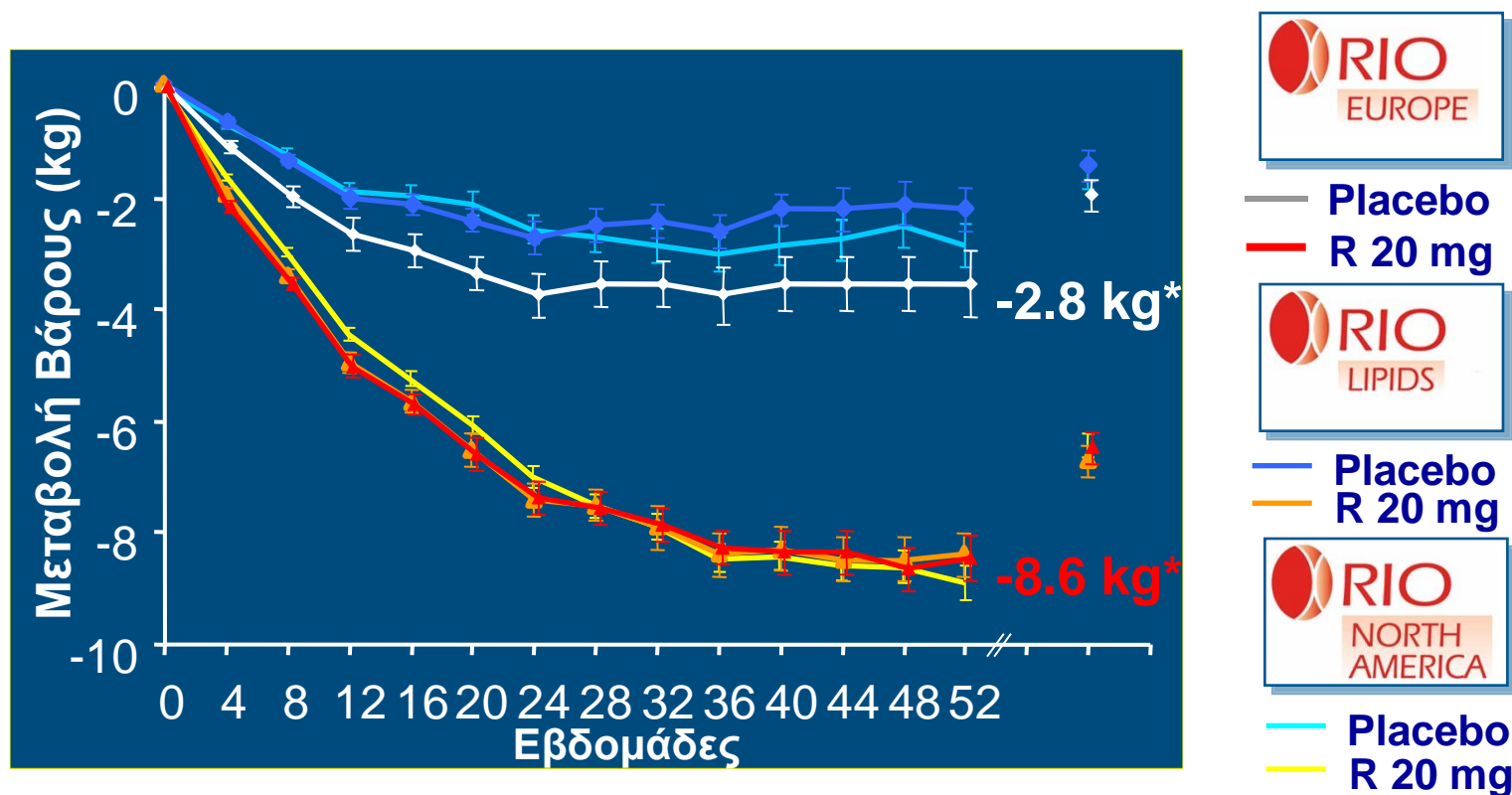
Παίζουν ρόλο

- Στην πρόσληψη τροφής
- Στο ενεργειακό ισοζύγιο
- Στο μεταβολισμό της γλυκόζης

# Κεντρικά & περιφερικά σημεία δράσης του Ενδοκανναβινοειδούς Συστήματος & οι συνέπειες της υπερδραστηριότητάς του



## Η μέση απώλεια βάρους μετά χορήγηση Ριμόναμπαντ επί 1 έτος, σε 3 μελέτες (RIO studies)



## RIO-Diabetes: μείωση της HbA<sub>1c</sub> υπό Ριμόναμπαντ, σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2



Placebo  
n=317

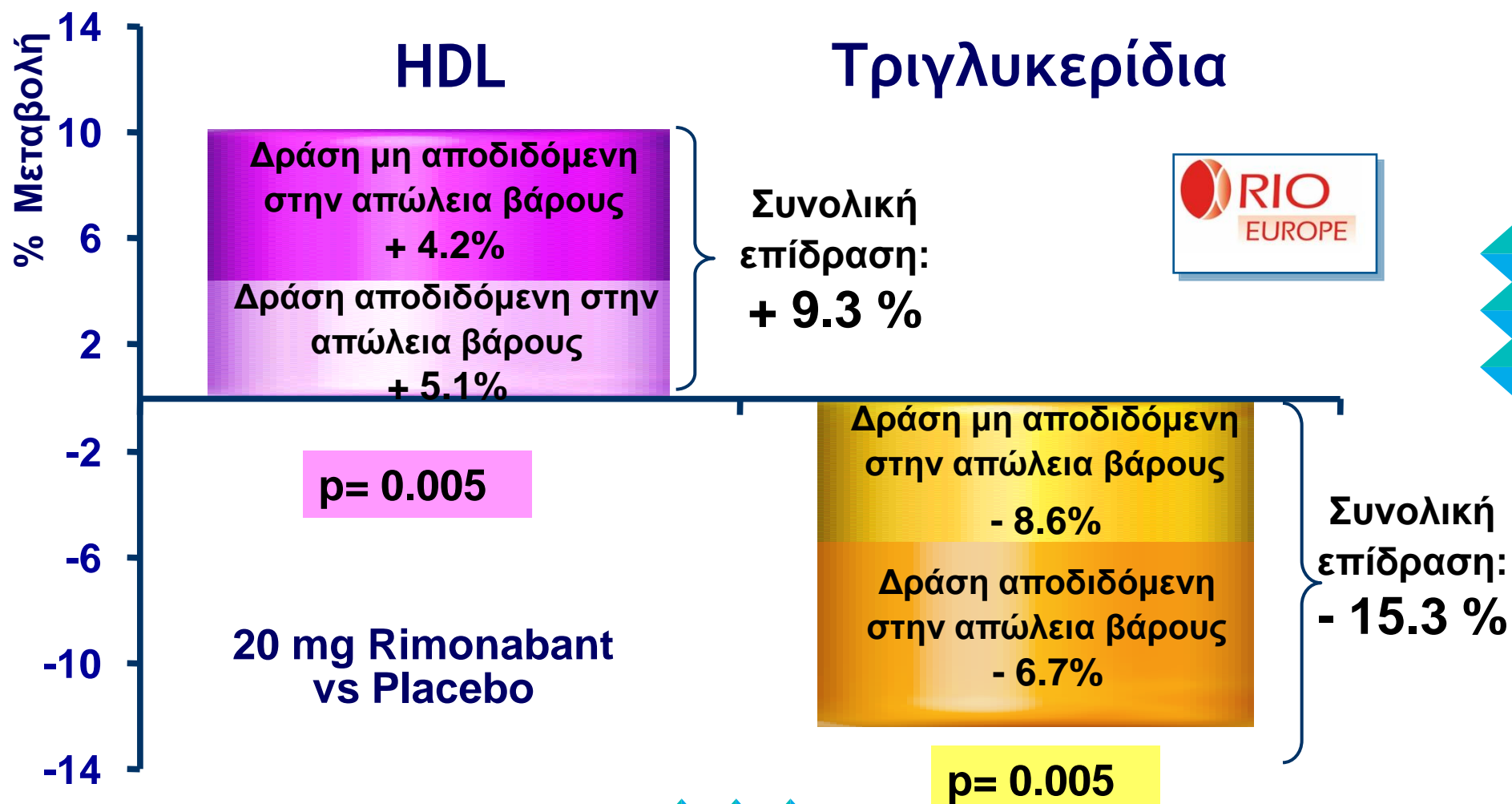
Rimonabant  
5 mg  
n=330

Rimonabant  
20 mg  
n=315

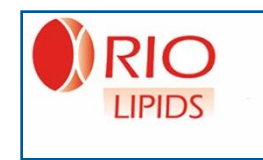
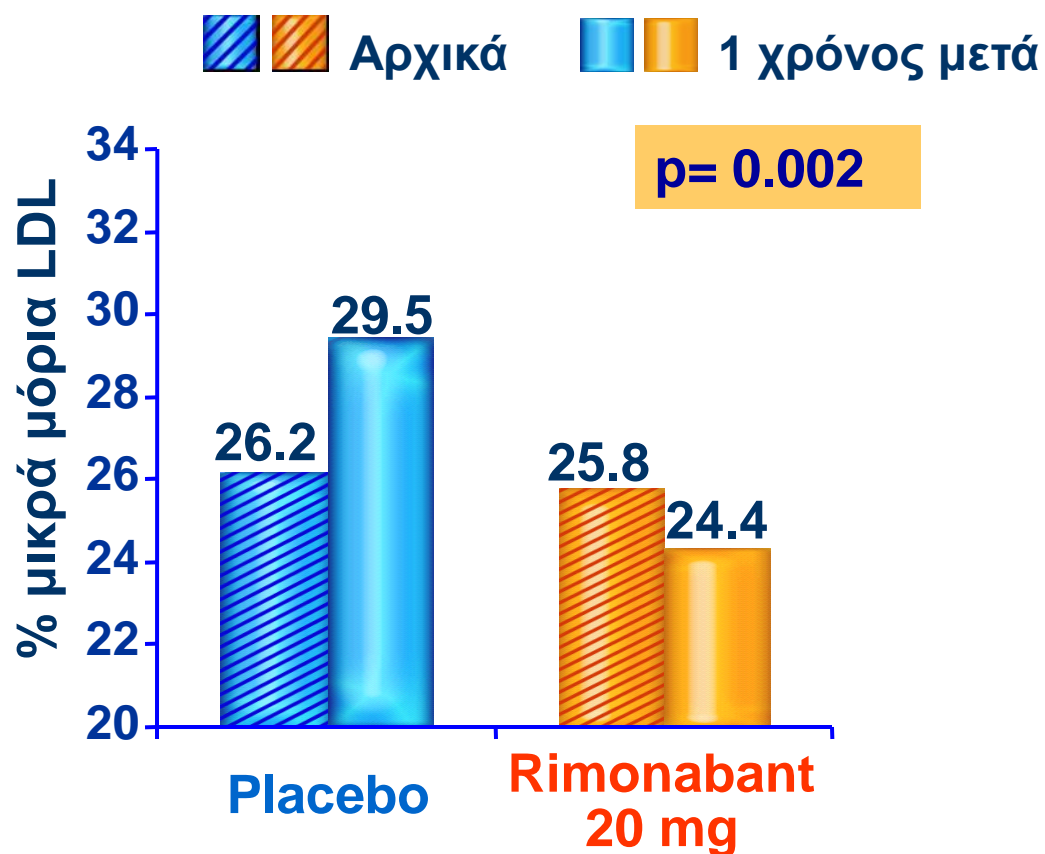
	Placebo n=317	Rimonabant 5 mg n=330	Rimonabant 20 mg n=315
Αρχική τιμή (%)	7.2 ± 0.9	7.3 ± 0.8	7.3 ± 0.8
Τελική τιμή μετά 1 έτος (%)	7.3 ± 1.1	7.2 ± 1.1	6.7 ± 0.9
Απόλυτος Μεταβολή	0.1 ± 1.0	-0.1 ± 1.0	-0.6 ± 0.8
Μεταβολή σε σχέση με placebo		-0.2 ± 0.1*	-0.7 ± 0.1**
		*p=0.035	**p<0.001



## RIO-Europe: βελτιώσεις HDL & τριγλυκεριδίων υπό Ριμόναμπαντ, προσαρμοσμένες με την απώλεια βάρους



## RIO-Lipids: μεταβολές στην αναλογία των μικρών-πυκνών LDL μορίων





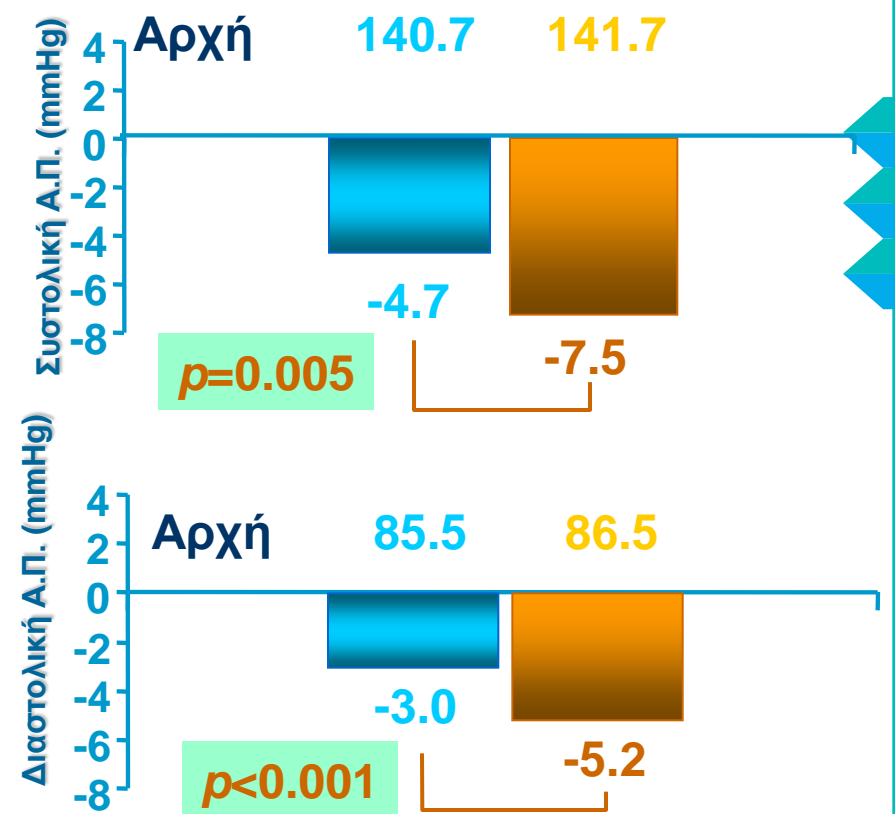
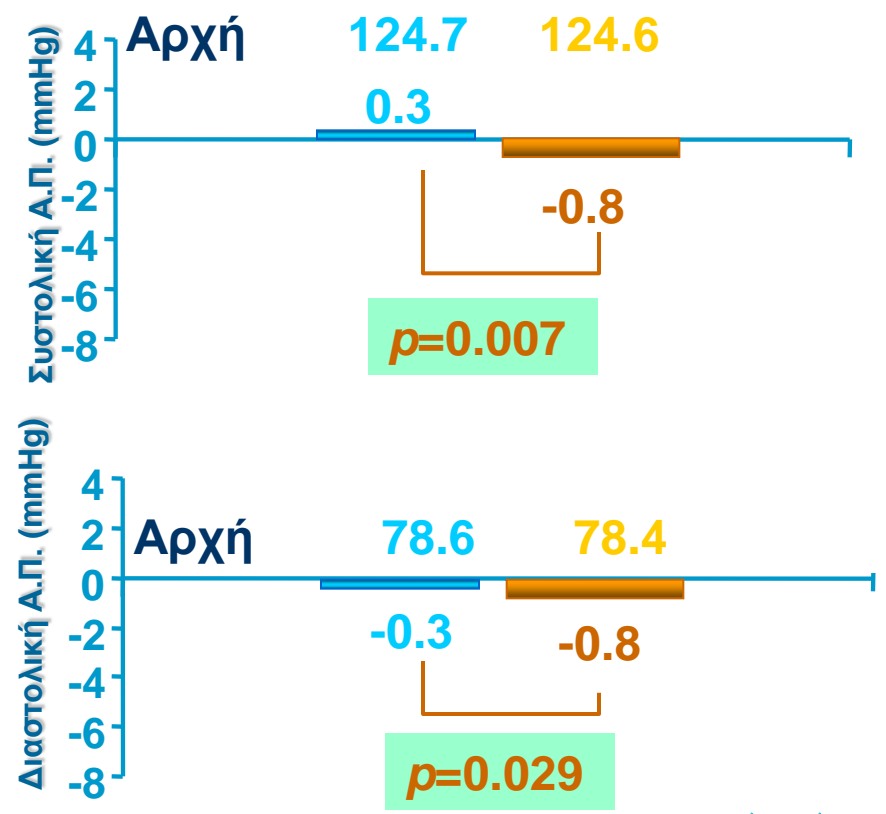
# Οι μεταβολές της Αρτηριακής Πίεσης συνολικά στις μελέτες RIO, στο 1 έτος χορήγησης Ριμόναμπαντ

ΑΠ ≥140/90 mmHg (Rio-North America, Rio-Europe & Rio-Lipids)  
ή ΑΠ ≥130/85 mmHg Rio-Diabetes.

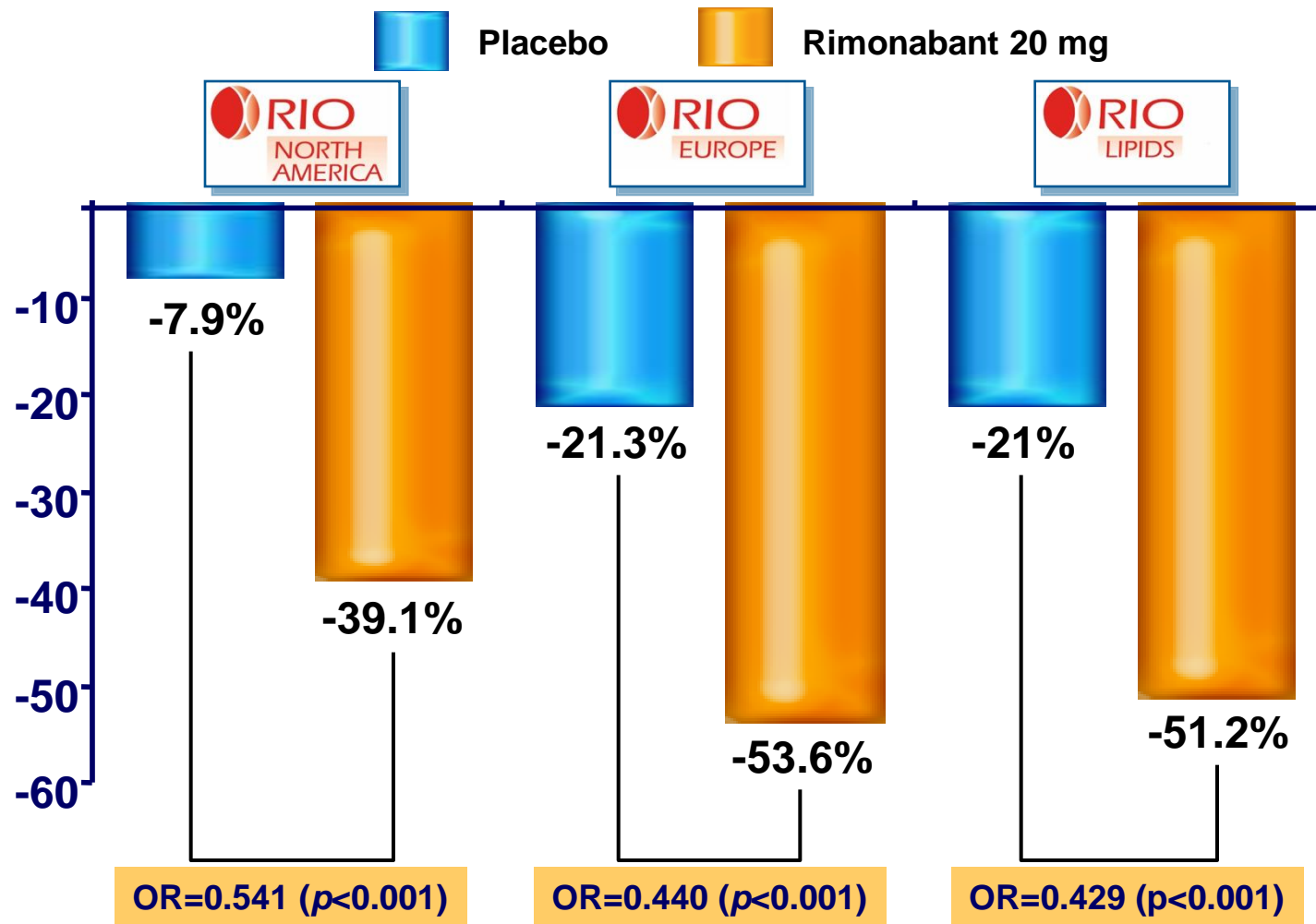
■ Placebo ■ Rimonabant 20 mg

Όλοι οι μελετηθέντες

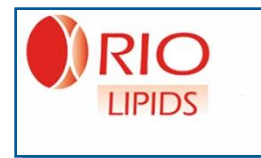
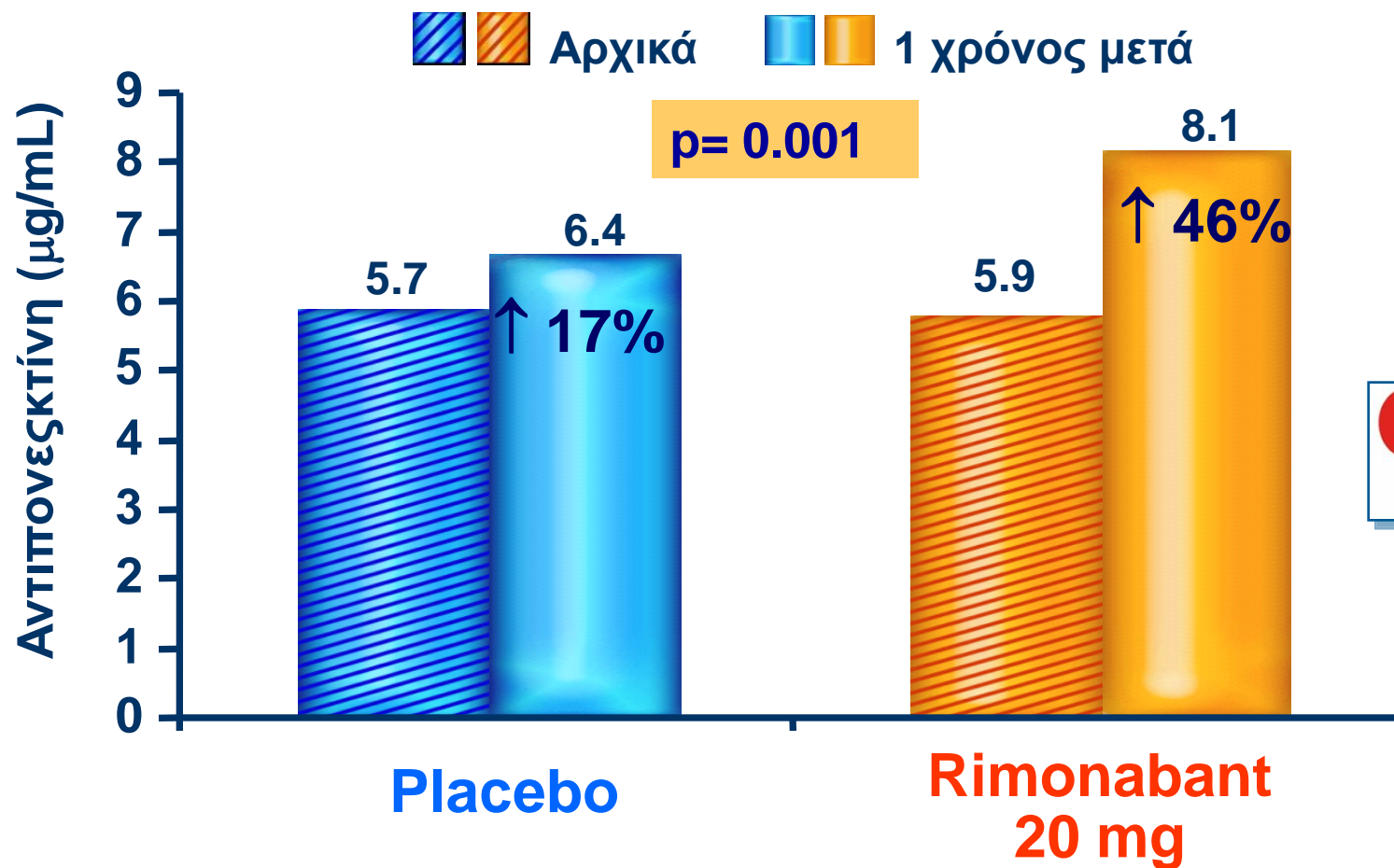
Αρχικά με ↑ Αρτ. Πίεση



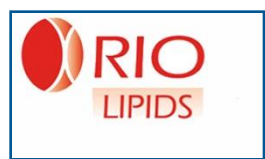
# Μείωση της ύπαρξης Μεταβολικού Συνδρόμου, μετά απώλεια βάρους, με Ριμόναμπαντ ή χωρίς (Rio-Programms)



## RIO-Lipids: μεταβολές στην αντιπονεκτίνη



## RIO-Lipids: Ανεπιθύμητες ενέργειες



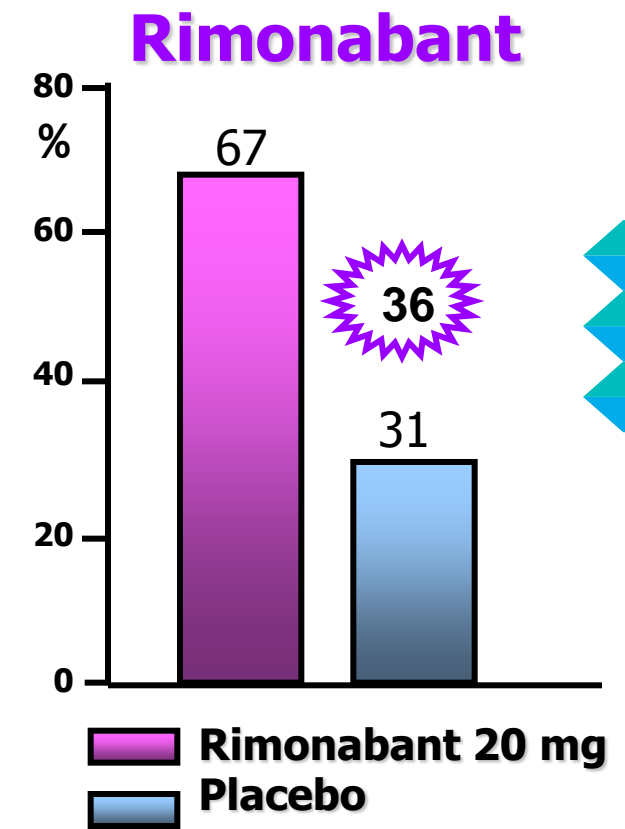
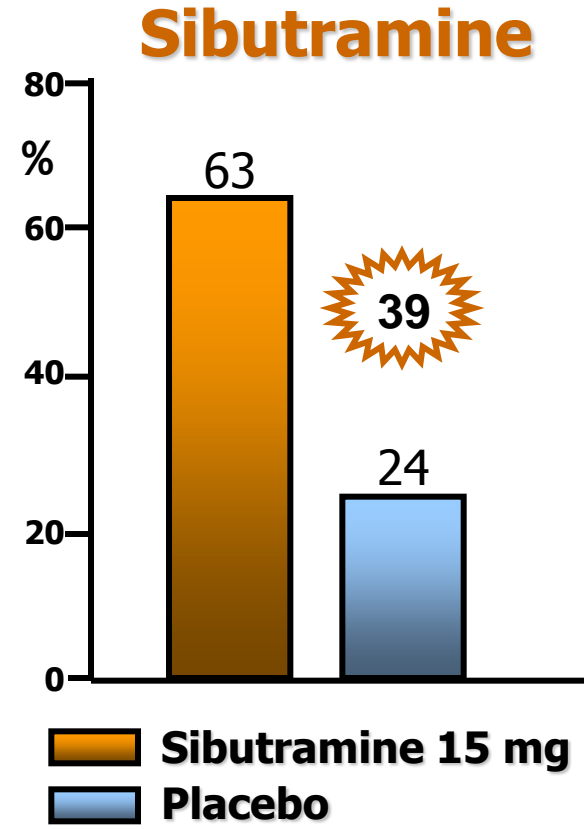
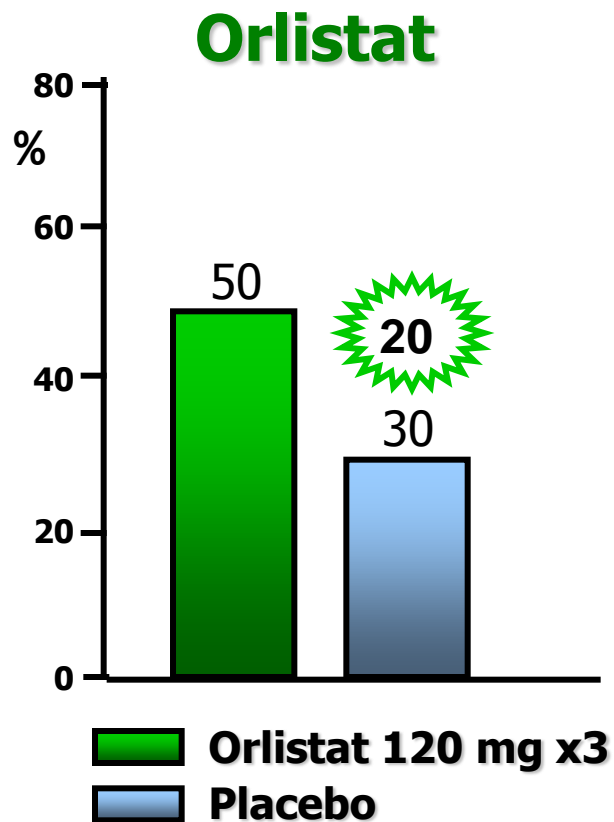
	Placebo n=342 %	Rimonabant 5 mg n=345 %	Rimonabant 20 mg n=346 %
Ναυτία	3.2	7.2	12.7
Ζάλη	6.7	8.4	10.4
Γρίππη	5.3	6.1	9.5
Άγχος	3.8	2.9	8.7
Διάρροια	4.1	6.4	7.2
Αϋπνία	2.6	4.1	6.4

**Αντένδειξη:**

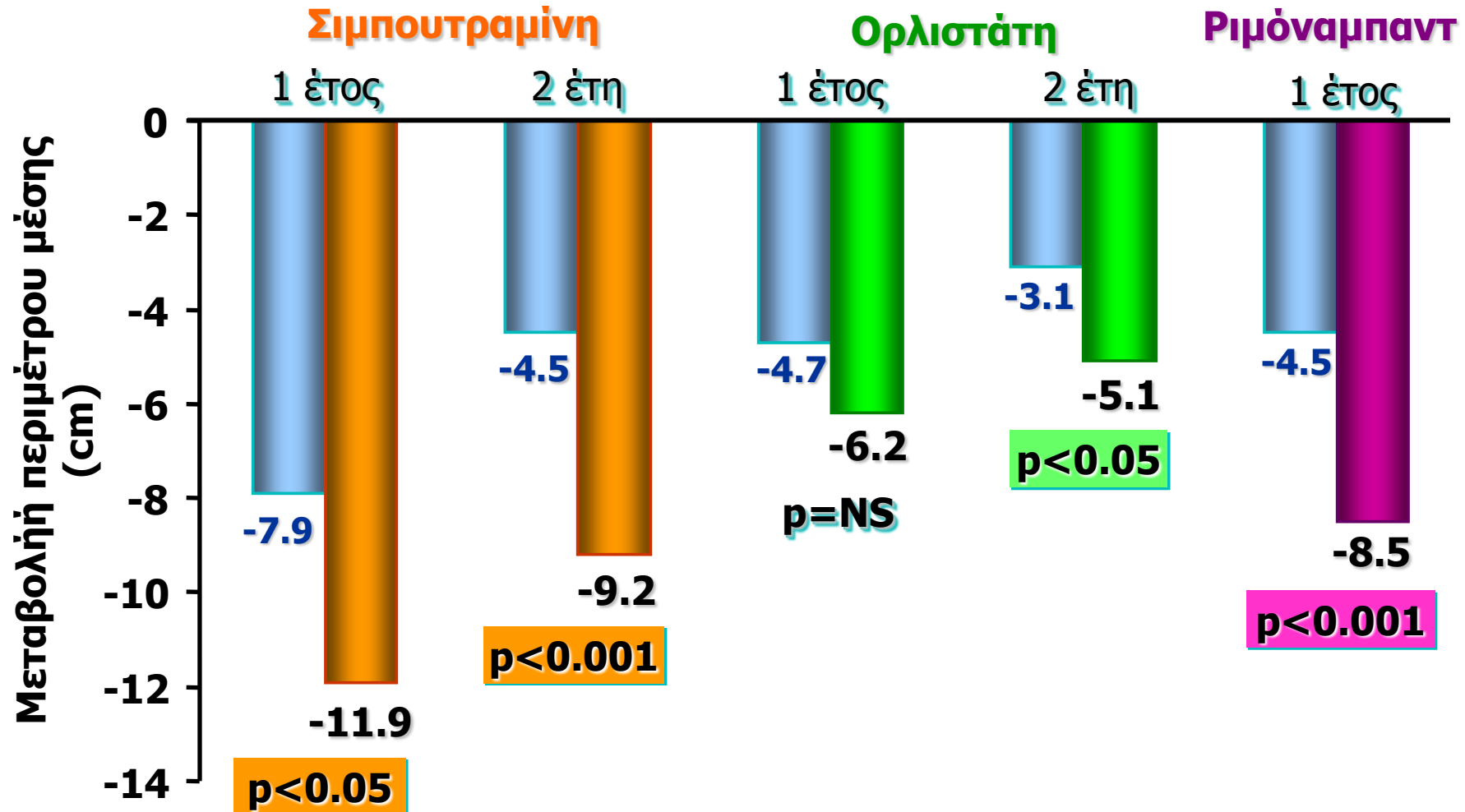
Ιστορικό ψυχιατρικής νόσου - Ιστορικό ή ενδείξεις κατάθλιψης



# Σύγκριση αποτελεσματικότητας Ορλιστάτης, Σιμπουτραμίνης & Ριμόναμπαντ, με βάση το ποσοστό που επιτυγχάνει απώλεια βάρους >5% του αρχικού σωματικού βάρους, σε 1 έτος

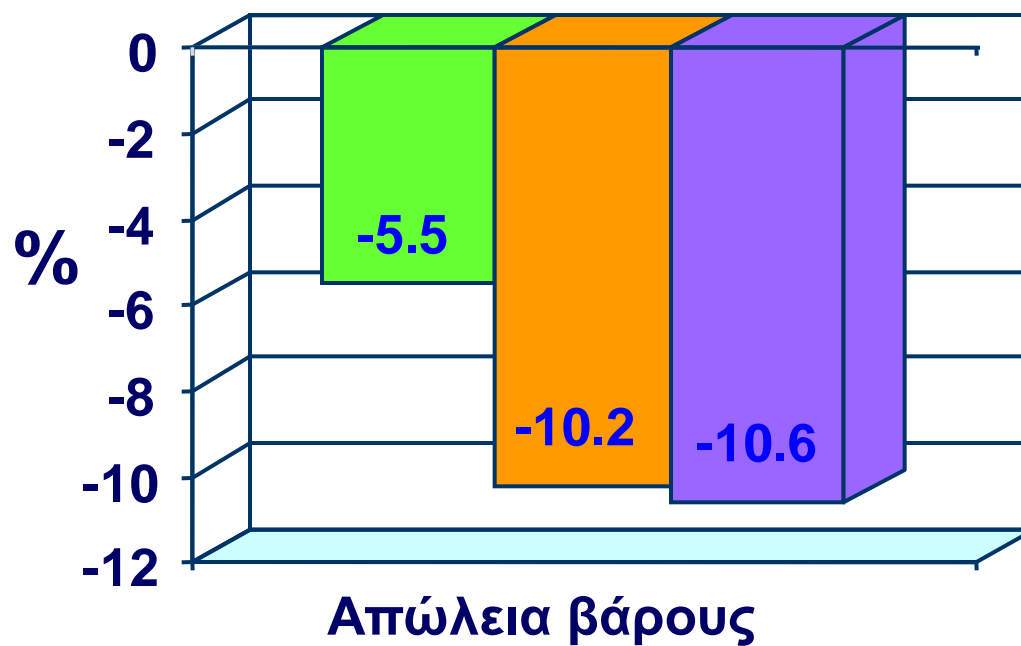


## Σύγκριση της επίδρασης στην Περίμετρο της Μέσης της Ορλιστάτης, Σιμπουτραμίνης & Ριμόναμπαντ



## Μελέτη χορήγησης Ορλιστάτης, Σιμπουτραμίνης & του συνδυασμού τους, σε παχύσαρκες γυναίκες

Orlistat Sibutramine Συνδυασμός



## Δομή της Ομιλίας

- 1) Γενικά στοιχεία
- 2) Χαρακτηριστικά των φαρμάκων
- 3) Κριτήρια επιλογής φαρμάκου





## Κριτήρια επιλογής φαρμάκου στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

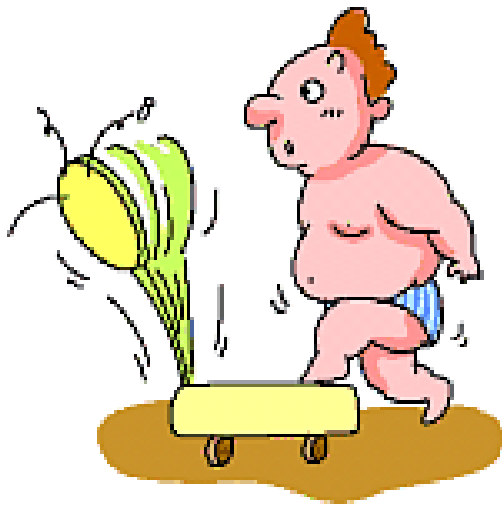
- Οι ιδιαιτερότητες του ασθενούς και οι συνυπάρχουσες νόσοι
- Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε φαρμάκου  
(δράσεις - ανεπιθύμητες ενέργειες - αντενδείξεις)
- Η γνώση και η εμπειρία του γιατρού
- Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
- Το κόστος του φαρμάκου
- Η αναγκαιότητα εναλλαγής
- Τυχαία



## Κριτήρια επιλογής φαρμάκου στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

	<u>Xenical</u>	<u>Reductil</u>	<u>Acomplia</u>
➤ Ασθενής με κατάθλιψη υπό SNRI	☑	x	x
➤ Ασθενής με Σ. Δυσασπορρόφησης μετά από παγκρεατίτιδα	x	☑	☑
➤ Ασθενής που λόγω της κακής της διάθεσης, τσιμπολογάει	x	☑	x
➤ Ασθενής με Μεταβολικό Σ. που έχει αρρυθμιστή υπέρταση	☑	x	☑
➤ Ασθενής νέος και υγιής που για 1 <sup>η</sup> φορά κάνει προσπάθεια	x	x	x
➤ Ασθενής νέος και υγιής που κατ' επανάληψη έχει αποτύχει με δίαιτα και άσκηση	☑	☑	☑





**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ**