

VPLIV ZDRAVIL NA PRIDOBIVANJE TELESNE MASE

EFFECT OF DRUGS ON WEIGHT GAIN

AVTORICA / AUTHOR:

mag. Nina Pisk, mag. farm., spec.

*JZ Gorenjske lekarnе,
Gospodsvetska ulica 12, Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.pisk@gorenjske-lekarnе.si

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1997 debelost uvrstila med bolezni. Je eden največjih zdravstvenih problemov, zlasti v razvitih državah (1). Na razvoj prekomerne telesne mase vpliva več dejavnikov. V zadnjih 30 letih je porast debelosti predvsem posledica kulturnih in okoljskih vplivov (1). Pri tem je pomembno zavedanje, da je pridobivanje telesne mase tudi pogost neželeni učinek številnih zdravil. To lahko vodi do slabšega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Po drugi strani lahko porast telesne mase vpliva na razvoj presnovnih in srčno-žilnih bolezni (2–5).

POVZETEK

Pridobivanje telesne mase je neželeni učinek številnih zdravil, kot na primer antipsihotikov, antidepresivov, antiepileptikov, antidiabetikov, antihipertenzivov, glukokortikoidov, protivirusnih zdravil. To lahko vodi do slabšega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Porast telesne mase lahko posledično vpliva na razvoj presnovnih in srčno-žilnih bolezni. Zdravstveni delavci moramo bolnike in/ali njihove svojce informirati o možnosti porasta telesne mase zaradi uporabe zdravil, izpostaviti pomen zdravega načina življenja oziroma, če je možno in potrebno, predlagati zamenjavo zdravila. Farmakogenomika ima lahko pomembno vlogo pri ocenjevanju in odpravljanju vzročnosti med jemanjem določenega zdravila in njegovim neželenim učinkom na pridobivanje telesne mase.

KLJUČNE BESEDE:

alternativno zdravilo, neželeni učinki, porast telesne mase, zdravila

ABSTRACT

Weight gain is a side effect of many drugs. It is most often expressed with antipsychotics, antidepressants, antiepileptics, antidiabetics, antihypertensives, glucocorticoids, antiretroviral drugs. This can lead in medication nonadherence in patients. Weight gain can increase incidence of the metabolic and cardiovascular diseases. Healthcare workers should inform patients and/or also their relatives about the possibility of weight gain, the importance of healthy lifestyle, or if it is possible suggest switching to another drug. Pharmacogenomics can play an important role in the evaluation and elimination of causality between taking a particular drug and its adverse effect on weight gain.

KEY WORDS:

alternative drug, adverse effects, drugs, weight gain

2 OCENJEVANJE VPLIVA ZDRAVIL NA PRIDOBIVANJE TELESNE MASE

2.1 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV

Vpliv zdravila na pridobivanje telesne mase je odvisen od številnih dejavnikov, ki jih je treba upoštevati pri ocenjevanju

pomena tega neželenega učinka in so navedeni v nadaljevanju. Kljub temu so razpoložljivi podatki v literaturi lahko uporabni za klinično prakso in izbor zdravila pri posameznem bolniku (3).

Pri dejavnikih je na primer potrebno upoštevati, kdaj je bila izvedena raziskava, ki je ocenjevala vpliv zdravila na pridobivanje telesne mase. Tudi demografski podatki o vključenih v raziskavo, na primer starost, spol, izhodiščni indeks telesne mase (ITM) so lahko pomembni dejavniki, ki vplivajo na spremembo telesne mase zaradi zdravil (3). Pridobivanje telesne mase se je na primer pri zdravljenju z litijem bolj pogosto izrazilo pri bolnikih z debelostjo kot pri osebah z normalno telesno maso (6,1 kg pri debelih napram 1,1 kg pri osebah z normalno telesno maso) in pri mlajših bolnikih (3). Nekatere raziskave imajo majhno število vključenih bolnikov (na primer manj kot 10 oseb) in jih zato težje upoštevamo pri splošni populaciji, ki je lahko tudi bolj heterogena. Upoštevati je treba tudi trajanje zdravljenja, odmerek zdravila, sočasno uporabo drugih zdravil, dodatni učinek sprememb življenjskega sloga, na primer glede vnosa prehrane z veliko energijsko gostoto, velikosti porcij ... (3). V eni od raziskav so ugotovili, da pri olanzapinu nastopi plato glede pridobivanja telesne mase okoli devetega meseca od začetka zdravljenja. Druga raziskava navaja, da je telesna masa pri klopazinu naraščala tudi še po 46 mesecih od uvedbe zdravila (3). Krajše zdravljenje s peroralnimi glukokortikoidi povzroči manjše povečanje vnosa energije in ne vpliva na porast telesne mase, njihova dolgotrajna uporaba (≥ 3 mesece pri kroničnih vnetnih boleznih, kot so astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, kronična vnetna črevesna bolezen, revmatska obolenja, kronična vnetna obolenja kože in sklepov ...) pa lahko vodi v klinično pomembno pridobivanje telesne mase. V pregledu raziskav niso dokazali vpliva odmerka peroralnega glukokortikoida na energetski vnos, večji apetit, telesno maso in sestavo telesa glede maščobne faze (6). Vpliv na porast telesne mase je izrazitejši pri dolgotrajnem zdravljenju s paroksetinom (3). Pri zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki, litijem in glukokortikoidi se porast telesne mase bolj izrazito pokaže pri ženskah (3). Informacije o vplivu zdravila na telesno maso so včasih tudi nasprotujoče. Kot primer literatura navaja vpliv estrogenov in progesteronov na ITM v menopavzi (3).

2.2 VPLIV GENETSKIH ZNAČILNOSTI BOLNIKA

Farmakogenomika ima lahko pomembno vlogo pri ocenjevanju in odpravljanju vzročnosti med jemanjem določene

zdravila in njegovim neželenim učinkom. Farmakogenomika tako lahko pomaga tudi pri obvladovanju debelosti z zmanjšanjem neželenega učinka zdravil na pridobivanje telesne mase. To bi lahko v prihodnje predstavljalo dobro orodje za preprečevanje pridobivanja telesne mase in razvoj debelosti, še posebej pri bolnikih, ki imajo že ob uvedbi zdravljenja prekomerno telesno maso. Zdravnik bo lahko odmerek ali celo izbiro zdravila prilagodil genetskim značilnostim bolnika (7, 8).

V retrospektivni farmakogenomski raziskavi so ocenjevali vpliv neželenega učinka selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina na pridobivanje telesne mase po začetku zdravljenja. Ocenjevali so povezavo med fenotipom presnavljanja preko citokromov P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) in porastom telesne mase 6 mesecev po začetku zdravljenja. Prikazali so, da genotip CYP2C19 lahko razloži vpliv na pridobivanje telesne mase pri zdravljenju s citalopramom. Počasni presnavljalci preko encima CYP2C19 so pridobili statistično več telesne mase kot normalni ali hitri presnavljalci. Pri zdravljenju s paroksetinom, sertralinom ali fluoksetinom niso našli statistično značilne povezave s fenotipom presnavljanja (8).

3 ZDRAVILA Z ZNANIM VPLIVOM NA PORAST TELESNE MASE IN MOŽNE ZAMENJAVE

Pridobivanje telesne mase je pogost neželeni učinek številnih zdravilnih učinkovin in celo terapevtskih skupin zdravil, kar predstavlja tudi preglednica 1 (2–5). Največkrat se izrazi pri antipsihotikih, antidepresivih, antiepileptikih, antidiabetikih, antihipertenzivih, kortikosteroidih in protivirusnih zdravilih za zdravljenje bolezni HIV (2–5). Znotraj terapevtske skupine so včasih ugotovljene razlike med zdravilnimi učinkovinami, kar lahko upoštevamo pri iskanju možnosti za zamenjavo zdravila (2–5). Pomembno je poznavanje mehanizma vpliva zdravila na porast telesne mase (3). O tem je več predstavljeno tudi v poglavju 4.

4 PRISTOPI K ZMANJŠEVANJU VPLIVA ZDRAVIL NA PORAST TELESNE MASE

Zdravstveni delavci moramo bolnike in/ali njihove svojce informirati o možnosti porasta telesne mase ob zdravljenju

Preglednica 1: Skupine zdravil s primeri zdravilnih učinkovin z znanim vplivom na porast telesne mase, razlike med zdravilnimi učinkovinami znotraj terapevtske skupine, mehanizem vpliva in možne zamenjave (2–5).

Table 1: Group of drugs with known effect on weight gain, differences between active substances within the group, mechanism and possible substitutions (2–5).

Terapevtska skupina	Primeri zdravilnih učinkovin	Mehanizem vpliva	Možne zamenjave
ZDRAVILA ZA BOLEZNI PRESNOVE IN PREBAVIL			
ANTIDIABETIKI			
Inzulini	inzulin	anabolni učinek	- metformin - analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1): liraglutid, eksenatid, dulaglutid, semaglutid
Tiazolidindioni	pioglitazon	znižajo nivo leptina, povečajo apetit	- zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4): sitagliptin*, linagliptin - zaviralci natrij-glukoznih soprenašalcev 2 (zaviralci SGLT-2): kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
Sulfonilsečnine	glipizid glimepirid	povečajo izločanje inzulina	- akarboza
HORMONSKA ZDRAVILA			
Sistemiški glukokortikoidi	prednizolon	vpliv na metabolizem povečajo apetit	nesteroidni antirevmatiki (če ustrezná indikacija)
Hormonska nadomestna terapija*/kontraceptivi	estrogeni progestogeni	povečajo nabiranje maščobe okrog pasu	barierne metode maternični vložki
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE			
ANTIDEPRESIVI (AD)			
Triciklični AD	amitriptilin	vpliv na povečan apetit z zaviranjem histaminskih receptorjev H1	bupropion agomelatin escitalopram
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)	paroksetin fluvoksamin* citalopram*	vpliv na povečan apetit z zaviranjem serotoninskih receptorjev 5-HT2C	fluoksetin sertralin* vortioksetin
	mirtazapin	vpliv na povečan apetit z zaviranjem serotoninskih receptorjev 5-HT2C in histaminskih receptorjev H1	trazodon duloksetin* venlafaksin* Izbor glede na značilnosti depresije.
ANTIPSIHOTIKI IN STABILIZATORJI RAZPOLOŽENJA			
	haloperidol klozapin klorpromazin risperidon olanzapin kvetiapin	nastop metabolnega sindroma preko različnih mehanizmov	ziprazidon aripiprazol

	litij	vpliv na metabolizem ogljikovih hidratov in maščob, polidipsija, zadrževanje natrija	Odvisno od indikacije.
ANTIPILEPTIKI			
	valprojska kislina gabapentin karbamazepin	vpliv na hormone za regulacijo lakote	lamotrigin topiramet zonisamid
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA			
Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	propranolol metoprolol atenolol	zmanjšajo sposobnost za fizično aktivnost, povzročajo utrujenost, zmanjšajo bazalni metabolizem, zmanjšajo lipolizo zaradi adrenergične stimulacije	zaviralci angiotenzinske konvertaze* zaviralci kalcijevih kanalčkov* blokatorji receptorjev za angiotenzin II
	minoksidil	zadrževanje vode in natrija v telesu	
RAZNO			
Antihistaminiki	difenhidramin feksofenadin loratadin	vpliv na povečan apetit z zaviranjem histaminskih receptorjev H1	lokalne farmacevtske oblike antihistaminikov
Protivirusna zdravila	zaviralci proteaz	razvoj metabolnega sindroma, lipohipertrofija	

* Informacije o vplivu na telesno maso so nasprotujoče ali pa so opaženi vplivi tako na pridobivanje kot na zmanjšanje telesne mase.

z zdravili, izpostaviti pomen zdravega načina življenja oziroma, če je možno in potrebno, predlagati zdravniku zamenjavo zdravila (2–5). Praviloma je poznan tudi mehanizem, ki vpliva na porast telesne mase (2–4).

4.1 PREVENTIVNO DELOVANJE PRED UVEDBO ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILOM

Ob upoštevanju, da lahko številna zdravila vplivajo na pridobivanje telesne mase, povečajo tveganje za razvoj presnovnih, srčno-žilnih in drugih bolezni ter vplivajo na sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili, je pomembno ta neželeni učinek upoštevati že pri izboru zdravljenja ter se o njem pogovoriti z bolnikom.

Pri zdravljenju z valprojsko kislino je bolnike treba opozoriti na tveganje za povečanja telesne mase na začetku zdravljenja ter uporabiti tudi ustrezne ukrepe, da bi to povečanje čim bolj omejili (9).

Zaradi znanega vpliv antipsihotikov na porast telesne mase je potrebno spremljanje telesne mase in metabolnega statusa pri zdravljenju vseh bolnikov, ki jim je uveden antipsi-

hotik, in to ne glede na indikacijo, tudi izven uradnih indikacij (10). Smernice in tudi proizvajalci zdravil z antipsihotiki priporočajo, da je treba določiti telesno maso že ob uvedbi zdravila in jo nato spremljati 4, 8 in 12 tednov po začetku jemanja in nato enkrat na tri mesece (10, 11).

V prihodnje bo farmakogenomika lahko predstavljala dobro orodje za preprečevanje pridobivanja telesne mase in porast debelosti zaradi vpliva zdravil. Pri tem se bo upošteval tudi izhodiščni ITM pri posameznem bolniku (7, 8).

4.2 UKREPANJE IN SPREMLJANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Bolnike spodbudimo, da se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom, če opazijo porast telesne mase ob zdravljenju z zdravili (12).

V primeru, da telesna masa ob uporabi zdravila poraste za več kot dva kilograma na mesec in ob tem ni bilo drugih sprememb v načinu življenja, se najprej svetuje izvajanje nefarmakoloških ukrepov v okviru prilagojenega življenjskega sloga. Ti vključujejo spremembe v prehranskih navadah in povečanje telesne dejavnosti (3, 12). Številne ra-

ziskave namreč dokazujejo, da je pri zdravljenju z zdravili z delovanjem na živčevje, najpogosteje pri antipsihotikah ali antidepresivih, ki vplivajo na pridobivanje telesne mase, možno že s prilagoditvijo življenjskega sloga zmanjšati pridobljene kilograme brez spremembe v terapiji (13, 14). Če nefarmakološki ukrepi niso bili učinkoviti, se pred zamenjavo zdravila predlaga razmislek o znižanju odmerka ali načina vnosa zdravilne učinkovine, če je to mogoče (3). Znano je, da je pridobivanje telesne mase pri atipičnih antipsihotikah odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja (3). Glukokortikoidi v obliki inhalacij ali enkratne epiduralne injekcije praviloma ne vplivajo na telesno maso (3).

Ko pridobivanje telesne mase kljub prilagojenemu življenjskemu slogu vztraja, se predlaga izbor druge zdravilne učinkovine. Pri tem naj se zamenja le eno učinkovino naenkrat, da se lahko ustrezno ovrednoti vpliv določene učinkovine na pridobivanje telesne mase (3).

- Dokazano je, da imajo antidepresivi različen vpliv na porast telesne mase. Nekateri povzročajo porast telesne mase, drugi tega vpliva ne izkazujejo. Na porast telesne mase ima lahko vpliv tudi odmerki in čas zdravljenja z antidepresivom. Sertralin naj bi imel manjši vpliv, če zdravljenje traja manj kot eno leto. Trazodon ima manjši vpliv pri odmerkih za zdravljenje nespečnosti. Največji vpliv na porast ITM se je pokazal pri mirtazapinu, amitriptilinu, paroksetinu, pri ostalih antidepresivih so opaženi vplivi tako na pridobivanje kot na zmanjšanje telesne mase (15–17).
- Če je zamenjava zdravila potrebna, naj se pri zamenjavi zdravila upošteva morebitna priporočila za zmanjšanje nastopa odtegnitvenega sindroma ter oceni tveganje za nastop drugih, zlasti resnih neželenih učinkov, ki niso povezani s pridobivanjem telesne mase (3). Bupropion je na primer lahko predlagan kot alternativa antidepresivom, ki povečajo telesno maso, saj je znano, da lahko povzroči zmanjšanje telesne mase, vendar je pri tem potrebno upoštevati povečano tveganje za nastop epileptičnih napadov. Po podatkih iz povzetka temeljnih značilnosti zdravil z bupropionom je pojavnost epileptičnih napadov približno 0,1 % (1/1000), med zelo pogoste neželene učinke pa sodijo glavobol, nespečnost, suha usta, prebavne motnje, vključno s slabostjo, siljenjem na bruhanje in bruhanjem (18).
- Upoštevati je potrebno, da se pri določenih zdravilnih učinkovinah lahko vpliv izrazi bolj na začetku zdravljenja in potem doseže nek plato (3). Ugotovili so, da lahko pri zdravljenju s sulfonilsečninami telesna masa v prvem mesecu poraste tudi do 4 kg in potem doseže plato (3). Tudi pri atenololu, metoprololu in propranololu, kjer med zaviralci beta adrenergičnih receptorjev najpogosteje na-

stopi porast telesne mase, je največji učinek opažen v prvem mesecu, potem ta vpliv ni več tako izrazit (3).

- Možna je tudi uvedba kombinacije zdravil, ki imajo lahko manjši vpliv na porast telesne mase. Taki kombinaciji sta npr. metformin in glibenklamid ter dodatek analogov GLP-1, ki izničijo negativne učinke insulina (3).
- Smiselno je upoštevati tudi ceno alternativnega zdravila (3). Analogi GLP-1 imajo višjo ceno glede na nekatere druge antidiabetike z značilnim vplivom na porast telesne mase, vendar je pri tem potrebno upoštevati celotne stroške zdravljenja in tudi posledice debelosti na razvoj bolezni (3).

4.3 UVEDBA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

V primeru, da zamenjava zdravilne učinkovine zaradi želene učinkovitosti zdravljenja, pričakovanih tveganj ob spremembi učinkovine ali visokih stroškov novo predlaganega zdravljenja ni možna, se priporoča uvedbo zdravil, ki so priporočena za zdravljenje debelosti (1, 3). Tudi slovenska strokovna priporočila za zdravljenje debelosti predlagajo uporabo orlistata, liraglutida, semaglutida ali kombinacije naltrekson/bupropin, vendar orlistata ni na slovenskem trgu, druga zdravila pa imajo omejitve predpisovanja (1). V nekaterih primerih se predlaga uvedba metformina (3, 19).

5 SKLEP

Zdravstveni delavci se moramo zavedati možnega vpliva zdravil na porast telesne mase (3). Bolnike in/ali njihove svojce moramo informirati o tem možnem neželenem učinku zdravila, pomenu zdravega načina življenja oz. če je možno in potrebno, predlagati zdravniku zamenjavo zdravila (3).

6 LITERATURA

1. *Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili*. Janež A, Epšek M et al. Ljubljana. Slovensko osteološko društvo, 2022.
2. Domecq JP, Prutsky G et al. *Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb; 100(2): 363–370.

3. Wharton S, Raiber L et al. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018; 11: 427-438.
4. Verhaegen, AA, Van Gaal LF Drugs that Affect Body Weight, Body Distribution, and Metabolism - Mechanisms and Possible Therapeutic or Preventive Measures: an Update. *Curr Obes Rep* 10, 2021: 1–13.
5. Anderson LA. Which Drugs cause Weight Gain. www.drugs.com/article/weight-gain.html. Dostop: 3.4.2023.
6. Bronwyn BS, MavDonald-Wicks LK. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutr Res* 2014, Mar; 34 (3): 179-90.
7. Singh S, Maria L et al. Pharmacogenomics of Medication-Induced Weight Gain and Antiobesity Medications. *The Obesity Society*. Volume 29, Issue 2, february 2021: 265-273.
8. Maria L. Ricardo-Silgado, Singh S. et al. Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a tertrospective cohort study. *BMC Med*. 2022 Jul 26; 20(1): 261.
9. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil z valprojsko kislino. www.cbz.si. Dostop: 3.4.2023.
10. Barton BB, Segger F et al. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020. 19:3, 295-314.
11. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil z olanzapinom. www.cbz.si. Dostop: 23.4.2023
12. Kyle T, Kuehl B. Prescription Medications & Weight gain. *What You Need to Know*. www.obesityaction.org. Dostop: 3.4.2023.
13. Alvarez-Jimenez M, Hetrick SE et al. Non-pharmacology management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry*, 2008; 193:101-107.
14. Imayama I, Alfano CM et al. Weight and metabolic effects of dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal antidepressant medication users and non-users: a randomized controlled trial. *Prev Med*.2013; 57 (5): 525-532.
15. Side effects od antidepressant medications. www.uptodate.com. Dostop: 19.3.2023.
16. Wang SM, Han C et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J*. 2018 May; 54(2): 101–112.
17. Arterburn D, Sofer T et al. Long-Term Weight Change after Initiating Second generation Antidepressants. *J Clin Med*. 2016 Apr; 5(4): 48.
18. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil z bupropionom. www.cbz.si. Dostop: 23.4.2023.
19. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (7): 1520-1530.

