



FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Antiobezitika

vývoj, současnost
a perspektivy

Štěpán Svačina



FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Antibezitika

vývoj, současnost
a perspektivy

Štěpán Svačina

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Antiobezitika – vývoj, současnost a perspektivy

Autor:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Recenzentka:

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

III. interní gerontologická a metabolická klinika Fakultní nemocnice Hradec
Králové a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Obrázky překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Obrázky 4, 5, 7 a 14 byly převzaty s laskavým souhlasem nakladatelství Axonite CZ s.r.o. Ostatní obrázky jsou z archivu autora, pokud není uvedeno jinak.

Publikace byla vypracována za podpory výzkumného projektu RVO –
VF64165.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada
Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2022

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8491. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Jindřiška Bláhová

Sazba a zlom Radek Hrdlička

Počet stran 108

1. vydání, Praha 2022

Vytiskla tiskárna PBtisk a.s., Příbram

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů.

Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplynávají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4858-5 (pdf)

ISBN 978-80-271-1282-1 (print)

Obsah

Předmluva	7
Úvod	9
1 Historie léčby obezity	11
2 Komplexní léčba obezity dnes	17
3 Historie farmakoterapie obezity	19
3.1 Termogenní farmaka	19
3.2 Bobtnavé vlákniny	21
3.3 Centrálně působící anorektika	22
4 Dnes u nás využívaná antiobezitika	26
4.1 Anorektika	26
4.2 Blokátory vstřebávání živin z trávicího traktu	30
4.3 Inkretinový princip v léčbě obezity	32
Podrobně o fenterminu podle SPC Adipex retard	33
Podrobně o fixní kombinaci naltrexon/bupropion podle SPC Mysimba	36
Podrobně o orlistatu podle SPC Orlistat Sandoz	42
Podrobně o liraglutidu ve formě Saxenda podle SPC ..	45
5 Léčba obézního diabetika	52
5.1 Glifloziny	54
5.2 Inkretinová analoga	59
Podrobně o semaglutidu podle SPC Ozempic	61
5.3 Léčba obezity u diabetiků 1. typu	65
6 Další léky ovlivňující hmotnost	66
6.1 Redukce hmotnosti u prediabetiků	71
6.2 Redukce hmotnosti při léčbě inzulinem	73
7 Praktický návod, jak dnes užívat antiobezitika	76
8 Perspektivy farmakoterapie obezity	79
Závěr	85
Literatura	87
Seznam zkratk	97
Souhrn	100
Summary	101
Rejstřík	102

Zkrácené informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název: Mysimba 8mg/90 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta obsahuje naltrexoni hydrochloridum 8 mg, což odpovídá naltrexonom 7,2 mg a bupropionu hydrochloridum 90 mg, což odpovídá bupropionu 78 mg. **Indikace:** Přípravek je indikován jako doplněk k dietě se sníženými obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (≥ 18 let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nad váha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze). Léčba přípravkem musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacienti neztratili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. **Dávkování a způsob podání:** Po zahájení léčby by dávka měla být zvyšována v průběhu 4 týdnů následovně: Týden 1: Jedna tableta ráno; Týden 2: Jedna tableta ráno a jedna tableta večer; Týden 3: Dvě tablety ráno a jedna tableta večer; Týden 4 a dále: Dvě tablety ráno a dvě tablety večer. Maximální denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety 2x denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu. Naltrexon/bupropion by má být s opatrností používán u pacientů nad 65 let a není doporučen u pacientů nad 75 let. Perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Tablety se přednostně užívají s jídlem. Tablety se nesmí řezat, kousat ani dřít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku; pacienti s nekontrolovanou hypertenzí; pacienti s akutním záchvatovitým onemocněním nebo epileptickými záchvaty v anamnéze; pacienti podstupující akutní vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů; pacienti s anamnézou bipolární poruchy; pacienti užívající souběžnou léčbu obsahující bupropion nebo naltrexon; pacienti se současnou nebo předchozí diagnózou bulimie nebo anorexie nervosa; pacienti v současné době závislí na chronicky podávaných opioidech nebo opioidních agonistech (např. methadon) nebo u pacientů s akutním vysazením opioidů; pacienti užívající současně podávané inhibitory monoaminooxidázy. Mezi vysazením IMAO a zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion by mělo uplynout minimálně 14 dní. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater; pacienti s terminálním selháním ledvin nebo těžkou poruchou funkce ledvin. **Zvláštní upozornění:** Sebevražda a sebevražedné chování: Metaanalýza placebem kontrolovaných studií s antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko sebevražedného chování při užívání antidepresiv u pacientů mladších než 25 let. Důkladné sledování pacientů, zejména pacientů s vysokým rizikem sebevražedného chování, by mělo doprovázet léčbu kombinací naltrexon/bupropion především na začátku léčby a při změně dávkování. Záchvaty: Je třeba zvýšené opatrnosti při předepisování kombinace naltrexon/bupropion u pacientů s predispozičními faktory, které mohou zvýšit riziko záchvatů, zahrnujících: anamnézu poranění hlavy; nadměrnou konzumaci alkoholu nebo závislost na kokainu nebo stimulantech; vzhledem k tomu, že léčba naltrexonem/bupropionem může mít za následek snížení hladiny glukózy u pacientů s diabetem, má se dávka inzulínu anebo perorálních antidiabetických léčivých přípravků posoudit, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie, která může predisponovat pacienty k záchvatu; současně podávání léčivých přípravků, které mohou snížit práh pro vznik záchvatů, zahrnující antipsychotika, antidepresiva, antimalarika, tramadol, theofylin, systémové steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika. Pacienti užívající opioidní analgetika: podávání přípravku pacientům podstupujícím chronickou léčbu opioidy je kontraindikováno. Alergické reakce: V klinických studiích s bupropionem byly hlášeny anafylaktoidní/ anafylaktické reakce. Serotoninový syndrom: Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Laktóza: Pacienti se závažnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Bupropion je metabolizován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion především cytochromem P450 CYP2B6; proto existuje potenciál pro interakce při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují CYP2B6. Přestože není metabolizován izoenzymem CYP2D6, bupropion a jeho hlavní metabolit hydroxybupropion inhibují CYP2D6 dráhu a existuje možnost ovlivnění léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6. Souběžné podávání bupropionu s léky, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP2D6, mezi které patří určitá antidepresiva (SSRI a mnoho tricyklických antidepresiv, např. desipramin, imipramin, paroxetin), antipsychotika (např. haloperidol, risperidon a thioridazin), beta-blokátory (např. metoprolol) a antiarytmika typu 1C (např. propafenon a flekainid), se má provádět s opatrností a mělo by se zahájit na spodní hranici dávkového rozsahu souběžné podávaného léčivého přípravku. **Těhotenství a kojení:** Naltrexon / bupropion by neměl být užíván během těhotenství nebo u žen, které se v současnosti pokoušejí otěhotnět. Naltrexon / bupropion by neměl být používán během kojení (vylučuje se do mateřského mléka). Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility při kombinovaném použití naltrexonu a bupropionu. **Nežádoucí účinky:** Závažné nežádoucí účinky zahrnují: sebevražedné myšlenky a deprese, záchvaty, erythema multiforme a Stevensův-Johnsonův syndrom, rhabdomyolýza. Další velmi časté nežádoucí účinky zahrnují: Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, zácpa, bolest hlavy. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou: úzkost, závrat, pocit závratě, Tremor, potíže se spánkem, dysgeusie, sucho v ústech, potíže s koncentrací, pocit únavy a ospalosti, Tinnitus, rychlá nebo nepravidelná srdeční akce, návaly horka, zvýšený krevní tlak, bolest v břiše, hyperhidroza, vyrážka, pruritus, alopecie, podrážděnost, pocit nervozity. **Držitel registračního rozhodnutí:** Orexigen Therapeutics Ireland Limited, Dublin 2, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/988/001 **Balení dostupné na trhu:** 112 tablet. **Datum revize textu:** Listopad 2021. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Upřesňující informace o přípravku získáte na adrese:** PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. **URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.**

Předmluva

Antiobezitika jsou velmi zajímavou skupinou léků. Pod tímto názvem jsou chápány léky pro snížení hmotnosti. Vzhledem k tomu, že obezita je nemoc, která je teoreticky léčitelná režimovými opatřeními, byla antiobezitika mnoha lékaři pokládána desítky let za zbytečné léky. Navíc byla vždy podávána zejména krátkodobě a jejich efekt byl nedostatečný. Řada léků také měla nežádoucí účinky a některé z nich skutečně pacienty poškozovaly. Cesta k moderním antiobezitikům, která komplexně nejen snižují hmotnost, ale léčí i mnoho komplikací obezity, byla dlouhá. Dnes podávaná antiobezitika jsou bezpečná a mohou být podávána dlouhodobě, pravděpodobně celoživotně, podobně jako léky na jiné složky metabolického syndromu, například hypolipidemika, antihypertenziva či antidiabetika. První klíčovou otázkou tedy je, zda dnes podávaná antiobezitika jsou bezpečná a mohou být podávána dlouhodobě. Odpověď na ni je jednoznačně ano.

Druhou otázkou, kterou si položíme, je, proč je hmotnost snižována. To má tři důvody. Jeden důvod je kosmetický a je nepochybně logické, že v této indikaci nemohou být antiobezitika hrazena pojišťovnami. Druhý důvod je preventivní, například ve smyslu kardiovaskulární a onkologické prevence. Víme, že redukce hmotnosti snižuje vysoká rizika například kardiovaskulárních a onkologických onemocnění u obézních. Tato rizika nejsou malá, například některé nádory vznikají u obézních až čtyřikrát častěji než u štíhlých a až 15 % všech nádorů souvisí s obezitou. Zde je otázkou, zda společnost na takovou prevenci antiobezitiky má, i když ekonomické kalkulace jsou jasné – snížení potřeby dialýzy, snížení nákladů na léčbu onkologických a kardiovaskulárních onemocnění ušetří více peněz, než jsou náklady na antiobezitika. Ekonomicky by se taková prevence pojišťovnám vyplatila, ale jde o dlouhodobou investici, která se zaplatí za mnoho let. Není divu, že v této indikaci zatím k úhradám antiobezitik nikde nedochází. Třetí situací je **vážně nemocný pacient, u něhož se vyskytují závažné komplikace obezity**. Zde jsou antiobezitika pokládána za skutečně komplexně působící léky snižující nejen hmot-

nost. Je skutečností, že již sedm evropských zemí antiobezitika u určitých definovaných skupin pacientů hradí.

Třetí otázkou je, kdo může antiobezitika předepisovat. Je správné, **že toto není prakticky nikde omezováno.** Nadváhu a obezitu má u nás přes 65 % obyvatel, a proto ji musí umět léčit každý lékař. V poslední době se zejména v médiích často vyskytuje termín obezitolog. Je to až hanlivé označení pro někoho, kdo umí jen snižovat hmotnost, často pouze režimovými opatřeními, a jiné nemoci neléčí. Léčit obezitu by měl umět každý lékař. Léčba závažně obézních pacientů s komorbiditami by měla být vázána na několik specializovaných center především s vazbou na bariatrickou chirurgii nebo by pacienty měli léčit specialisté těch oborů, do kterých patří nejzávažnější komplikace daného nemocného. I z tohoto hlediska je rozumné, aby léčba antiobezitiky nebyla centralizovaná a byla dostupná lékařům všech oborů a u těch nejzávažněji nemocných i na úhradu pojišťovnou. Taková definice množiny pacientů, kde efekt je léčebný, a nikoli jen kosmetický či preventivní, je obtížná a různé státy k ní přistupují různě. Každopádně však platí, že využívat a předepisovat antiobezitika by měli umět lékaři skoro všech oborů. Snad k poznání této velmi perspektivní skupiny léků přispěje i tato kniha.

Štěpán Svačina

Praha, červen 2022

Úvod

Obezita je celosvětovým problémem a zásadně ovlivňuje mortalitu i morbiditu populací. To je dáno tím, že obezita se podílí na vzniku řady dalších onemocnění, zejména kardiovaskulárních a onkologických.

Léčba obezity jen režimovými opatřeními v praxi selhává a bariatrická chirurgie má všude ve světě omezené kapacity, resp. není použitelná u desítek procent populace. Všechna onemocnění hromadného výskytu léčíme obvykle celoživotní farmakoterapií a nastává doba, kdy tomu u obezity bude také tak, a proto se problematika antiobezitik stává významnou.

1 Historie léčby obezity

Existence obezity je v historii lidstva dohledatelná již v pravěku. Zobrazení typu Věstonické venuše jsou nalézána po celé Evropě a pravděpodobně měla kultovní význam. Jejich ztvárnění však muselo vycházet z reálných jedinců. Věrohodné ztvárnění obezity nalézáme pak na sochách a obrazech starověku, středověku i novověku. Z toho vyplývá, že obezita byla běžným onemocněním. K nejvíce obézním osobnostem českých dějin patřil nepochybně například český král Jiří z Poděbrad.

To, že obezita je zdravotní problém, si uvědomovali již lékaři starověku a středověku. Vztah obezity k diabetu je popsán už ve starověkých kulturách. Velmi racionální doporučení zdravého životního stylu pak nalézáme například v díle Albíka z Uničova – lékaře posledních Lucemburků. Již tehdy byl doporučován zdravý životní styl, dieta a pohyb. Občas nacházíme i náznaky potenciální farmakoterapie – tedy látky neobvyklého původu, např. exotická koření a exotické ovoce. To je úvaha celkem logická, která provází obezitologii dodnes. Pokud nemocný ztloustl na doma běžných potravinách, lze největších placebo efektů dosáhnout doporučením něčeho exotického. Například tzv. jamunové či jambulové ovoce (*Syzygium cumini*) je součástí neúčinných směsí potravinových doplňků dodnes a používáno bylo již před stovkami let. Velmi staré jsou i pokusy využít papriku a látky vyvolávající pocení nebo diuretický působící směsi a pitné kúry.

Podíváme-li se do českých lékařských kalendářů s přehlednými informacemi o léčbě nemocí, které byly každoročně vydávány od 60. let 19. století do poloviny 20. století, texty o obezitě se prakticky nemění. Obezita byla nazývána polysarcia adiposa, asi před sto lety se objevuje název adipositas a český název otylost. Doporučována byla zejména léčba dietní. Velmi podobně byl tehdy léčen diabetes. Anti-diabetika zaznamenala za sto let obrovský rozvoj a podobný rozvoj antiobezitik je přítomen až v posledních letech.

Obezitologií se bohužel zabývá i hodně laiků. Léčba obezity je často velký byznys a krátkodobé placebo efekty léčby bez jasných vědeckých podkladů jsou běžné. Závažné onemocnění, jakým obezita je, vyžaduje systematickou, dlouho-