

FARMAKOTERAPIE A ZDRAVOTNÍ RIZIKA OBEZITY

Vojtěch Hainer

Endokrinologický ústav, Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity, Praha

Prevalence obezity stoupá v celém světě a nabývá charakteru epidemie jak v rozvinutých, tak v rozvojových zemích. Nadváha a obezita jsou spojeny se zdravotními riziky, zejména s výskytem metabolických a kardiovaskulárních chorob. Zvýšená tělesná hmotnost zhoršuje též kvalitu života a zkracuje životní prognózu. Farmakoterapie obezity by měla být nedílnou součástí komplexní léčby obezity, která zahrnuje nízkoenenergetickou dietu, zvýšenou pohybovou aktivitu a kognitivně behaviorální modifikaci životního stylu. Léky proti obezitě (antiobezitika) ovlivňují cílové tkáně (centrální nervový systém (CNS), gastrointestinální trakt /GIT/, periferní tkáně) a vedou ke zlepšení regulační či metabolické poruchy, která přispívá k rozvoji obezity. V současnosti jsou schváleny k dlouhodobé léčbě obezity jen dva léky: orlistat a sibutramin. Sibutramin ovlivňuje pocit sytosti a energetický výdej inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS, zatímco orlistat jako inhibitor lipáz snižuje vstřebávání tuků v GIT. Rimonabant je novým perspektivním lékem v léčbě obezity, který snižuje tělesnou hmotnost a kardiometabolická rizika bloádou kanabinoidních-1 receptorů. Je třeba vzít v úvahu, že již nevelký pokles hmotnosti (o 5-10%) navozuje významnou redukci zdravotních rizik spojených s obezitou. Jasně se prokázalo, že léčba antiobezitiky nejenom redukuje tukové zásoby, ale snižuje i zdravotní rizika a brání rozvoji onemocnění spojených s obezitou. Léčba antiobezitiky musí být obvykle celoživotní, podobně jako je farmakoterapie jiných chorob. Je důležité zdůraznit, že přístupy k léčbě obezity v systému zdravotní péče musí být stejné jako postoje k léčbě ostatních komplexních chorob, jako jsou např. postoje k léčbě hypertenze.

Klíčová slova: obezita, zdravotní rizika, léčba antiobezitiky, sibutramin, orlistat.

PHARMACOTHERAPY OF OBESITY AND HEALTH RISKS

The prevalence of obesity is increasing world-wide and has reached epidemic proportions in both developed and developing countries. Overweight and obesity are associated with increased health risks, especially with metabolic and cardiovascular diseases. Increased body weight impairs quality of life and reduces life expectancy. Pharmacotherapy of obesity should be an integral part of the comprehensive obesity management which includes low energy diet, increased physical activity and cognitive behavioral modification of lifestyle. Anti-obesity drugs affect target tissues (central nervous system /CNS/, gastrointestinal tract /GIT/, peripheral tissues) to improve regulatory and metabolic abnormalities contributing to the development of obesity. Currently, only two drugs, orlistat and sibutramine, have been approved for the long-term treatment of obesity. Sibutramine affects satiety and energy expenditure by inhibition of serotonin and noradrenaline reuptake in the CNS, whereas orlistat, as a lipase inhibitor, reduces fat absorption in the GIT. Rimonabant is a new perspective antiobesity drug which reduces body weight and cardiometabolic health risks by blocking cannabinoid-1 receptors. It should be taken into account that even a minor weight loss (5–10%) leads to a significant reduction of obesity-related health risks. It has been clearly demonstrated that the treatment with antiobesity drugs not only reduces fat stores, but also diminishes health risks and prevents development of obesity-related diseases. Antiobesity drug treatment should usually be lifelong as is the case with drug treatment of other diseases. It is necessary to emphasize that the attitudes to the treatment of obesity within the health care system should be similar to those applied to the treatment of other complex diseases, for example, hypertension.

Key words: obesity, health risks, antiobesity drug treatment, sibutramine, orlistat.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 103–107

Obezita se stala na přelomu tisíciletí celosvětovou epidemií, která postihuje jak rozvinuté, tak rozvojové země (1, 2). Podle údajů International Obesity Task Force má v současnosti více než 1,1 miliardy lidí nadváhu a 312 milionů lidí je obézních (3). Prevalence obezity v Evropě dosahuje 10–20% u mužů a 15–25% u žen. Alarmující je nárůst nadváhy u dětské populace, která postihuje 10–20% dětí v Evropě, přičemž prevalence dětí s nadváhou v jižní Evropě dosahuje až 30%. V České republice je přibližně 1/5 populace obézní a více než 1/2 populace trpí nadváhou (2). Obezita se se svými zdravotními následky v poslední době stává druhou nejčastější příčinou úmrtí hned po kouření. Nadváhu a obezitu provází řada kardiovaskulárních a metabolických rizik (2, 3, 4). Zmnožení útrobního tuku charakterizuje metabolický syndrom, provázený inzulinorezistencí

(manifestovanou mnohdy diabetem 2. typu), hypertenzí, kardiovaskulárními chorobami a dyslipidemií. Obezita bývá provázena též častějším výskytem některých nádorových onemocnění a degenerativních poruch pohybového aparátu. Obézní jedinec má podstatně nižší kvalitu života a výrazně sníženou prognózu délky života. Obezita je provázena rovněž i významnými psychosociálními a socioekonomickými důsledky.

I když na rozvoji obezity se podílejí až z 50% genetické faktory, nelze nárůst prevalence obezity v posledních 20–30 letech vysvětlit změnou genetické výbavy jedince (2). Současná epidemie obezity odráží neschopnost lidských genů vyrovnat se s obezigenním prostředím, které je charakterizováno dietou o vysoké energetické denzitě a sedavým způsobem života.

Komplexní léčba obezity

Komplexní léčba obezity sestává z diety akcentující příjem jídel a nápojů o nízké energetické denzitě, zvýšené pohybové aktivity a kognitivně behaviorální intervence jídelních a pohybových zvyklostí (2). Dalším přístupem v léčbě je farmakoterapie a u těžkých obezit (obvykle s BMI ≥ 40, popřípadě v přítomnosti závažných zdravotních komplikací BMI ≥ 35) chirurgická léčba (2).

Cíle farmakoterapie obezity

Léky proti obezitě ovlivňují regulační nebo metabolické poruchy, které se uplatňují v patogenезi obezity (2). Cílovými orgány pro působení léků proti obezitě jsou centrální nervový systém, sval, tuková tkáň a zažívací trakt. Centrální kontrola příjmu potravy zahrnuje dva neuroregulační systémy. **Pocit sytosti**

a hladu je regulován serotoninem, noradrenalinem, leptinem, neuropeptidem Y (NPY), agouti-related peptidem (AGRP), proopiomelanokortinem, CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript), melanokortinovými receptory, orexinem, ghrelinem, peptidem YY (PYY), glucagon-like peptidem-1 (GLP-1) atd. Další neuroregulační systém, který se účastní **řízení hedonických odpovědí**, zahrnuje dopamin, endokanabinoidy, opioidy a glutamát.

Sibutramin jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS navozuje pocit sytosti a zabraňuje dietou navozenému poklesu energetického výdeje, zatímco rimonabant ovlivňuje energetickou bilanci jako antagonist kanabinoidních-1 receptorů. Orlistat tím, že vyvolává inhibici lipáz, snižuje asi o 1/3 vstřebávání tuků v GIT.

Cílem farmakoterapie obezity je:

1. zvýšit hmotnostní pokles docílený úpravou životního stylu
2. redukovat množství tělesného tuku a především redukovat viscerální tuk
3. zvýšit adherenci k redukčnímu programu, a tak přispět k dlouhodobému udržení hmotnostního poklesu
4. snížit zdravotní rizika spojená s obezitou
5. předcházet nemocnosti a úmrtnosti v důsledku obezity a jejich komplikací
6. zlepšit kvalitu života.

V současnosti používaná antiobezitika

Léky dříve užívané v léčbě obezity patřily obvykle k derivátům amfetaminu a byly provázeny řadou nežádoucích účinků, mezi něž patřily zejména kardioexcitační a psychostimulační účinky a návykovost. U preparátů používaných v současnosti v dlouhodobé léčbě obezity je výskyt nežádoucích účinků omezen na minimum a jejich podávání není spojeno s návykem.

K dlouhodobé léčbě obezity jsou indikovány zatím pouze dva léky sibutramin a orlistat. Dalším nadějným potencionálním lékem vhodným i pro dlouhodobou léčbu obezity je rimonabant, jehož registrace se očekává v blízké budoucnosti. Ke krátkodobé léčbě nepřesahující dobu tří měsíců se v některých evropských zemích a v USA používá fentermin a směs efedrinu a kofeinu. Ve Spojených státech jsou navíc k dispozici ke krátkodobé terapii dietylpropion, fendimetrazin a benzfetamin. V Japonsku byl dlouho používán v léčbě obezity dříve i u nás podávaný mazindol.

Kdy indikujeme podávání léků proti obezitě

Léčba antiobezitiky je indikována u pacientů s BMI ≥ 30 nebo u pacientů s BMI ≥ 27 , v přítomnosti

závažných zdravotních komplikací obezity (2). Řada studií potvrzuje význam zhodnocení výše hmotnostního poklesu v prvních fázích léčby (po dobu 1–3 měsíců) jako prediktoru dlouhodobého úspěchu léčby obezity (5). V současnosti je léčba antiobezitiky indikována u dospělých pacientů a nedoporučuje se aplikovat u dětí, mladistvých a pacientů ve věku nad 65 let (2).

Indikace a kontraindikace léčby antiobezitiky, které zohledňují možné nežádoucí účinky a interakce s jinými léky, popř. s potravinami, jsou uvedeny zevrubně v příbalových letácích. Při léčbě sibutraminem je třeba např. zvažovat úlohu CYP 3A4 při metabolismu sibutraminu, a to nejen v souvislosti s interakcí s některými léky, ale i v souvislosti s konzumací např. grapefruitů. Při podávání orlistatu je třeba vzít v úvahu možnou interakci s léky a potravinami ovlivňujícími dostupnost v tukích rozpustných vitamínů.

Dlouhodobé podávání antiobezitik

Stěžejní studie se sibutraminem, orlistatem i rimonabatem prokázaly jejich účinnost nejen při redukci hmotnosti, ale i při udržení dosaženého hmotnostního poklesu po dobu dvou až čtyř let (6, 7, 8, 9). Maximální pokles hmotnosti v průběhu farmakoterapie je obvykle docílen již během prvního půl roku léčby. Studie STORM prokázala nejenom významný pokles hmotnosti po podávání sibutraminu, ale i jeho udržení v průběhu následné léčby po dobu dvou let (6). Pokud byli hodnoceni pouze respondéři na denní dávku 10 nebo 15 mg, ukázalo se, že hmotnost po podávání sibutraminu klesá nejenom v prvním půlroce, ale k jejímu dalšímu poklesu dochází i v průběhu dalšího sledování po dobu dvou let (7). Studie XENDOS prokázala, že orlistat podávaný po dobu 4 let vyvolává statisticky významně vyšší hmotnostní pokles než placebo (8). Rovněž studie s rimonabatem demonstrovala, že podávání preparátu po dobu jednoho a dvou let umožňuje udržení hmotnostního poklesu (9, 10).

Terapie antiobezitiky a zdravotní rizika

Při léčbě obezity se prokázalo, že hmotnostní pokles ve výši pouhých 5% vede k významné redukci zdravotních rizik spojených s obezitou (2). Vzhledem k tomu, že stěžejní roli při rozvoji metabolického syndromu sehrává nahromadění viscerálního tukové tkáně, je významným ukazatelem účinnosti léčby antiobezitiky redukce intraabdominálního tuku. Podávání sibutraminu, orlistatu a rimonabantu po dobu jednoho až dvou let bylo spojeno s významnou redukcí obvodu pasu, který je antropometrickým ukazatelem množství intraabdominálního tuku (6, 8, 9). Při léčbě antiobezitiky dochází ke zlepšení lipi-

dového profilu. Některé z metabolických účinků antiobezitik se manifestují nezávisle na hmotnostním poklesu. Významný poklesu LDL cholesterolu při léčbě orlistatem zřejmě souvisí s bloádou vstřebávání cholesterolu a triacylglycerolů ve střevě (8, 11). Vzestup HDL cholesterolu o více než 20% při léčbě sibutraminem po dobu dvou let svědčí rovněž pro přímý, na hmotnostní pokles nezávislý účinek sibutraminu (6).

Antiobezitika rovněž příznivě ovlivňují glykemický profil, inzulinemii a tkáňovou citlivost na inzulin. Studie Xendos prokázala, že podávání orlistatu obézním pacientům snižuje riziko rozvoje diabetu 2. typu v průběhu 4 let o 37% (8). I u diabetiků byl prokázán příznivý vliv podávání antiobezitik na hmotnostní pokles, glykémii a hladinu glykosylovaného hemoglobinu (12). Nicméně metaanalýza srovnávající účinnost léčby orlistatem, sibutraminem a antidepresivem fluoxetinem na hmotnostní pokles a hladinu glykosylovaného hemoglobinu vykazovala u diabetiků jenom nevelké hmotnostní úbytky (12). Menší účinnost léčby antiobezitiky u diabetiků může být způsobena geny, které podmiňují současné metabolické poruchy, vyšším věkem diabetiků, dalšími současně přítomnými chorobami a vlivem podávaných některých léků potencujících vzestup hmotnosti (např. antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey, inzulin). Zvýšená citlivost na inzulin po podávání rimonabantu je až z 50% nezávislá na hmotnostním poklesu (10) a zřejmě souvisí s rimonabatem navozenou zvýšenou sekrecí hormonu tukové tkáně – adiponektinu, o němž je známo, že vedle zvýšené oxidace mastných kyselin ve svalu a tukové tkáni navozuje i zvýšenou citlivost k inzulinu (13, 14).

Orlistat významně snižuje výši systolického i diastolického tlaku ve srovnání s placebem. Studie XXL prokázala podstatné snížení krevního tlaku po orlistatu zejména u pacientů s hypertenzí (15). Sibutramin vyvolává nevelký vzestup krevního tlaku a jeho podávání se nedoporučuje u pacientů se špatně kontrolovanou hypertenzí. Přesto se ukazuje, že léčba sibutraminem nevyvolává podstatný vzestup krevního tlaku ani u hypertoniků (16). Zřejmě se zde uplatňuje blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu v CNS, která aktivuje α_2 adrenoreceptory, a to mechanismem podobným klonidinu.

Intermitentní či kontinuální podávání antiobezitik?

Již studie Munroa z roku 1968 prokázala stejnou účinnost intermitentního a kontinuálního podávání fenterminu s ohledem na hmotnostní redukci (17). Podobně bylo docíleno obdobných hmotnostních úbytků při podávání sibutraminu kontinuálně či intermitentně (18). Obě skupiny vykazovaly v této jednoróční studii podobně příznivé ovlivnění rizikových

faktorů ve srovnání s placebem. Rovněž tak výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný.

Lze předpokládat aditivní efekt kombinované léčby antiobezitiky?

Doposud není příliš mnoho studií, které by srovnávaly vliv kombinované terapie orlistatem a sibutraminem. Studie Sariho neprokázala větší hmotnostní pokles při kombinované terapii orlistatem a sibutraminem ve srovnání s podáváním samotného sibutraminu (19). Nicméně filozofie podávání dvou antiobezitik v menších dávkách s cílem snížit výskyt nežádoucích účinků při zachování účinnosti má své opodstatnění. To bylo také v minulosti cílem podávání kombinace fenfluraminu a fenterminu v léčbě obezity (20). Pozdější zkušenost však ukázala, že tato kombinace vedla k častějšímu výskytu chlopenních vad v důsledku potenciace serotoninergního efektu fenfluraminu (jako látky uvolňující serotonin) podáváním fenterminu (21). Fentermin potencoval nežádoucí serotoninergní účinky, neboť je inhibitorem degradace serotoninu. Do budoucna bude bezpochyby nezbytné při zvažování kombinované terapie antiobezitiky, zejména pokud je tkán jejich cílového působení CNS, zvažovat nejen potenciaci pozitivních efektů, ale i možnou potenciaci nežádoucích účinků zprostředkovanou vzájemnou interakcí hormonálních a neuropřenašecových systémů.

Podávání antiobezitik dospívajícím a starším pacientům

Jak již bylo zmíněno, zatím se nedoporučuje ve většině zemí podávání antiobezitik dětem, dospívajícím a lidem ve věku nad 65 let. V poslední době se však objevila řada studií, které prokázaly účinnost a bezpečnost podávání antiobezitik u adolescentů. Molnár a spol. (22) podávali po dobu 20 týdnů kombinaci efedrinu a kofeinu v dvojité zasklené placebem kontrolované studii a prokázal signifikantně vyšší redukci hmotnosti ve skupině léčené kombinací kofeinu a efedrinu než ve skupině, která dostávala placebo (14,4 % vs 2,2 %). Výskyt nežádoucích účinků se nelišil v lékem intervenované a v placebové skupině. Přes pozitivní závěr této studie vzhledem k potencionálním kardiostimulačním, psychostimulačním a návykovým účinkům nenajde terapie kombinací efedrinu a kofeinu u adolescentů uplatnění. Pilotní studie prováděná u adolescentů ve věku 13–17 let Berkowitzem a spol. prokázala statisticky významně větší redukci hmotnosti a skóre hladu u pacientů léčených behaviorální terapií a sibutraminem než u pacientů léčených behaviorální terapií a placebem (23). V kanadské studii byl podáván buď orlistat anebo placebo po dobu jednoho roku dospívajícím ve věku 12–16 let (24).

V kombinaci s dietou a behaviorální intervencí bylo po orlistatu docíleno větších hmotnostních úbytků a příznivých změn v obvodu pasu ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou placebem. Léčba byla dobře tolerována a pouze výskyt zažívacích potíží byl vyšší v intervenované skupině než ve skupině, která dostávala placebo. Na základě příznivých výsledků studií u adolescentů bude v nejbližší době v některých zemích indikován orlistat k léčbě obezity i u dospívajících.

U pacientů starších 65 let chybějí studie potvrzující účinnost a bezpečnost léčby antiobezitiky (25). U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možné změny v cílových tkáních antiobezitik (CNS, GIT), které souvisí s věkem. Hmotnostní pokles a jeho udržení ovlivňuje ve stáří také snížený energetický výdej. Indikační možnosti, toleranci léků a hmotnostní úbytek ovlivňuje také přítomnost řady onemocnění u starších obézních osob podobně jako častá současná polypragmatie.

Antiobezitika a chování obézního jedince

Podávání orlistatu svým působením na vstřebávání tuků ve střevě pozitivně ovlivňuje výběr potravy u obézního jedince, který omezuje příjem tuku, neboť při jeho inadekvátní konzumaci trpí průjmami. V naší studii jsme zjistili (26), že hmotnostní pokles, spojený s podáváním sibutraminu po dobu jednoho roku, významně souvisí s poklesem hodnoty skóre disinhbice v dotazníku jídelních zvyklostí (Eating Inventory). Jídelní chování charakteru disinhbice je charakterizováno neschopností dodržovat dietní režim v odpověď na stresové podněty, úzkost a depresi. Je tedy zřejmé, že potlačení disinhbice medikamentózní terapií je bezpochyby významným faktorem umožňujícím udržení hmotnostního úbytku. Jak naše studie (26), tak studie STORM (27) prokázaly, že hmotnostní pokles průběhu terapie sibutraminem a jeho udržení souvisí se zvýšením pohybové aktivity ve volném čase (chůze apod.).

Perspektivy ve farmakoterapii obezity

V poslední době se zkouší desítky možných léků proti obezitě, které ovlivňují hormonální nebo neuropřenašecové systémy, regulující energetickou rovnováhu (2). Patří mezi ně vedle rimonabantu, u něhož třetí fáze klinického zkoušení zahrnula více než 6000 pacientů, i další antagonisté kanabinoidních receptorů, ciliární neurotrofický faktor, selektivní agonisté serotoninových receptorů, selektivní β -3 adrenergní stimulanty, antagonisté receptoru pro neuropeptid Y, agonisté cholecystokininu, fragmenty růstového hormonu, intranazálně aplikovaná analoga peptidu YY_{3–36} a nový inhibitor lipáz GIT

(ATL-962). V léčbě obezity bylo zkoušeno též antidepresivum bupropion a antiepileptika topiramát a zonisamid. U vzácných monogenních forem obezity, podmíněných deficitem leptinu v důsledku mutace leptinového genu, se osvědčila aplikace leptinu, který u nositelů mutace ovlivnil příznivě nejen chuť k jídlu, množství tělesného tuku, hyperinzulinémii a hyperlipidémii, ale vedl i k úpravě hladin gonadotropinů a tyroidálních hormonů (28).

Do budoucna bude nutné hledat psychobehaviorální, genetické, hormonální a nutriční prediktory úspěšnosti redukčního režimu a na základě těchto prediktorů volit i cílenou farmakoterapii obezity.

Je třeba přijmout nový pohled na léčbu obezity a úlohu farmakoterapie

Je nutné si uvědomit, že obezita je nemoc, která je srovnatelná s ostatními závažnými civilizačními zdravotními riziky, jako je hypertenze a hyperdyslipidémie, a to jak co do genetické predispozice (u obezity až 50%), tak co do výskytu (15–30 % prevalence v dospělé populaci). Pohled na obezitu jako na kosmetickou vadu, která je důsledkem neukázněnosti pacienta, který je líný a přejídá se, je důsledkem nepochopení příčin vzniku této choroby nejen u laické veřejnosti, ale bohužel i zdravotníků včetně lékařů a tvůrců zdravotní politiky. Léčbě obezity včetně farmakoterapie bude třeba vyhradit podobné místo ve zdravotním systému jako léčbě hypertenze či dyslipidémie. Samozřejmě, že předpokladem úspěšnosti redukčního režimu je spolupráce pacienta a že výsledek farmakoterapie významně ovlivňuje důsledně uplatňovaná aplikace kognitivně behaviorální modifikace životního stylu. Jak již bylo řečeno, antiobezitika mají za cíl upravit regulační nebo metabolickou poruchu podílející se na etiopatogenezi obezity. Nelze předpokládat, že by tuto poruchu mohlo upravit časově omezené podávání těchto léků. Podobně jako léčba antihypertenzivy nebo hypolipidemiky není obvykle časově omezena, je třeba předpokládat, že léčba moderními účinnými a bezpečnými antiobezitiky bude pro řadu pacientů celoživotní nutností. Evropská asociace pro studium obezity (EASO) před 4 lety sledovala úroveň péče o obézní pacienty v evropských zemích a mimo jiné zjišťovala dostupnost antiobezitik. Pouze v pěti zemích byl definován různý stupeň úhrady těchto léků zdravotními pojišťovnami, zatímco v 18 zemích plně hradil náklady léčby pacient. V některých zemích vychodní Evropy (Bulharsko, Rumunsko) představovala úhrada za léčbu těmito léky po dobu jednoho měsíce až 70 % průměrného měsíčního platu.

K tomu, aby byla léčba obezity úspěšná, je třeba implantovat systém komplexní diferencované péče o obézní (29), na kterém se budou podílet nejenom

specializovaná obezitologická centra, obezitologové a další specialisté (endokrinologové, diabetologové, kardiologové aj.), ale i praktičtí lékaři a redukční klubby. Je třeba předpokládat, že v léčbě nadváhy a lehcích forem obezity budou vedle redukčních klubů využívány autoedukační přístupy pomocí knih, letáků, internetu, médií, včetně TV a rozhlasu.

Závěr

Farmakoterapie obezity by měla být součástí komplexní léčby obezity, která zahrnuje nízkoenergickou dietu, zvýšenou pohybovou aktivitu a kognitivně behaviorální intervenci. Léky proti obezitě ovlivňují regulační či metabolickou poruchu v cílových tkáních, která se uplatňuje v etiopatogenezi obezity. Současné navozují jak redukci tukových zásob, tak snížení zdravotních rizik spojených s obezitou. Při léčbě obezity je třeba vzít v úvahu, že již nevelký pokles hmotnosti (o 5–10%) je spojen s významnou redukcí zdravotních rizik. V současnosti jsou schváleny k dlouhodobé léčbě obezity jen dva léky: orlistat a sibutramin. Sibutramin ovlivňuje pocit sytosti a energetický výdej inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS, zatímco orlistat jako inhibitor lipáz snižuje vstřebávání tuků v GIT. Rimonabant je novým perspektivním lékem v léčbě obezity, který snižuje tělesnou hmotnost a kardiometabolická rizika bloádou kanabinoidních-1 receptorů. Do budoucna je třeba přistupovat k léčbě obezity včetně farmakoterapie obdobně jako k léčbě jiných komplexních onemocnění (jako např. k léčbě hypertenze) a je třeba předpokládat, že u většiny pacientů půjde o celoživotní léčbu, která má za cíl úpravu metabolické a/či regulační poruchy, u níž se uplatňuje významná genetická složka.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR 7800-4.

doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
e-mail: vhainer@endo.cz

Literatura

1. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.
2. Hainer V a kol. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada, 2004: 356 s.
3. James WPT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004; 11: 3–8.
4. Haslam DW, James WPT. Obesity. Lancet 2005; 366: 1197–1209.
5. Toplak H, Zieger O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert G, Zanella MT, Zuniga-Guajardo S, Van Gaal L. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 699–708.
6. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet. 2000; 356: 2119–2125.
7. James WP, Finer N, Hewkin A, Shepherd G, Blakesley V. The STORM study: Analysis of sibutramine 10 and 15 mg data. Obes Res 2005; 13 (suppl): A134 (abstract).
8. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. 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.
9. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Zeigler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet. 2005; 365: 1389–1397.
10. RIO – North America (2-yr rimonabant study), Sanofi-Aventis; data on file.
11. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res. 2000; 8: 49–61.
12. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2004; 164: 1395–1404.
13. Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. Physiol. Res. 2005; 54: 133–140.
14. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 2005–2010.
15. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL—Primary Health Care Trial. Diabetes Obes Metab. 2005; 7: 21–27.
16. Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of Sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. Int J Obes. 2005; 29: 509–516.
17. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. Br Med J. 1968; 1: 352–354.
18. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. JAMA. 2001; 286: 1331–1339.
19. Sari R, Balci MK, Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. Endocr Res. 2004; 30: 159–167.
20. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH. A double-blind clinical trial in weight control. Use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. Arch Intern Med 1984; 144: 1143–1148.
21. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997; 337: 581–588.
22. Molnar D, Torok K, Erhardt E, Jeges S. Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/cafeine mixture. The first double-blind placebo-controlled pilot study in adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24: 1573–1578.
23. Berkowitz RI, Wadden TA, Tereshakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289: 1805–1812.
24. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; 293: 2873–2883.
25. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: Technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. Obes Res 2005; 13: 1849–1863.
26. Hainer V, Kunešová M, Bellisle F, Hill M, Braunerová R, Wagenknecht M, and STO Study Group: Psychobehavioral and nutritional predictors of weight loss in obese women treated with sibutramine. Int J Obes. 2005; 29: 208–216.
27. van Baak MA, van Mil E, Astrup AV, Finer N, van Gaal LF, Hilsted J, Kopelman PG, Rossner S, James WP, Saris WH; STORM Study Group. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). Am J Clin Nutr. 2003; 78: 209–214.
28. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, Depaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest. 2002; 110: 1093–1103.
29. Hainer V. How should the obese patient be managed? Possible approaches to a national obesity management network. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23 (suppl 4): S14–S19.