



FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Antiobezitika

vývoj, současnost
a perspektivy

Štěpán Svačina



FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Antiobezitika

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 **restně 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 –
VFN64165.

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 nevyplývají 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 rychle 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 naltrexonum 7,2 mg a bupropioni hydrochloridum 90 mg, což odpovídá bupropionum 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 (nadváha) 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 žvýkat, kousat ani dřít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku; pacienti s nekontrolovanou hypertenzí; pacienti s aktuálním závažným 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. Důkladně sledovat 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, antimalaria, 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 souběžně 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, dysgeúsie, 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 seznámete s úplným souhrnem údajů o přípravku.** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci 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 **pojišťovněm 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 pacienti 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 nalzáme 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 nalzáme 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-

dobou a v podstatě celoživotní léčbu. Tato závažnost obezity je dána především souvislostí obezity s tzv. metabolickým syndromem a také s prediabetem a diabetem 2. typu. Závažnost obezity je však třeba hodnotit u pacienta vždy individuálně. Nová historie obezitologie začíná definicí pojmu metabolický syndrom. Ten byl popsán poprvé v roce 1988. Zcela jistě není onemocněním v pravém slova smyslu. Je to uměle definovaný syndrom s výrazným, zejména edukačním potenciálem. Významně totiž dnes popisuje rizika nemocných, a to právě často rizika osob s nadváhou a obezitou. V prvním Reavenově popisu syndromu nebyla dokonce obezita vůbec zahrnuta. Zdůrazňována byla především přítomnost inzulinové rezistence a až daleko později, po roce 2000, začal být v definicích metabolický syndrom považován za typickou komplikaci tzv. androidní obezity – tedy obezity se zvětšeným obvodem pasu. Pojem byl původnímu autorovi tak trochu ukraden obezitology. V této novější koncepci je role obezity zdůrazněna tak, že dnes již nemá smysl psát monografie o metabolickém syndromu bez podrobnějších informací o obezitě. Diabetes 2. typu je zcela jistě nejzávažnější komplikací obezity a zároveň nejzávažnější složkou metabolického syndromu. Problematika obézních diabetiků 2. typu se proto týká i antiobezitik. Prakticky všechny složky metabolického syndromu dnes vyžadují trvalou farmakoterapii. Jen u obezity se i odborná veřejnost domnívala, že stačí zaškolení pacienta na zdravý životní styl a eventuálně krátkodobá farmakoterapie. Léčba obezity musí v současnosti být komplexní a celoživotní a ani bariatrická chirurgie dnes nefunguje bez trvalé komplexní léčby obezity.

Obezita je definována nadměrným uložením tuku v organismu. Podíl tuku v organismu činí normálně u žen do 30 procent, u mužů 20 procent. Přesný podíl tuku v těle se měří poměrně obtížně, resp. nákladně, například podvodním vážením, výpočetní tomografií či denzitometrií a dalšími metodami. V běžné klinické praxi není exaktní měření nutné. O podílu tuku v těle se lze orientačně přesvědčit měřením impedance, která se dnes provádí jednoduše měřením průchodu proudu, např. mezi horními končetinami při držení přístroje v rukou. Takové vyšetření nemá velkou přesnost, je však cenné zejména individuálně při monitorování léčby. Obezita je dnes definována podle klinicky snadno do-

stupného vyšetření výšky a hmotnosti. Prakticky se opustilo stanovení tzv. Brocova indexu: hmotnost v kg/(výška v cm – 100). Tento index je nevhodný z několika důvodů, zejména proto, že koreluje s výškou, a nehodí se tedy univerzálně pro malé i velké jedince. Proto byl již před více než sto lety zaveden tzv. Queteletův index, který je dnes celosvětově označován jako body mass index (BMI): hmotnost v kg/(výška v m)². Jako normální hmotnost bývá udávána hodnota BMI 18,5 až 25 kg/m². Pod touto úrovní klasifikujeme již onemocnění jako podvýživu. V různých dobách byl však společenský ideál mimo tyto hranice. Obezitu podle BMI klasifikujeme při obvyklém vyjádření na jedno desetinné místo, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1 Definice obezity podle body mass indexu

| Podvýživa | do 18,4 |
|---------------------|-----------|
| Normální hmotnost | 18,5–24,9 |
| Nadváha | 25–29,9 |
| Obezita I. stupně | 30–34,9 |
| Obezita II. stupně | 35–39,9 |
| Obezita III. stupně | nad 40 |

Zdravotní rizika však jasně stoupají právě již od BMI 25. Například diabetici 2. typu mají u nás průměrnou hmotnost v pásmu nadváhy, obézních je asi třetina a 10 % diabetiků 2. typu má hmotnost v normě. Ti mají ale přítomnou abdominální kumulaci tuku. Prakticky stejně významná je i klasifikace kvalitativní na obezitu androidní (abdominální) a gynoidní. Pro jednoduchou klasifikaci byl řadu let používán poměr obvodu pasu a boků, index pas/boky (waist-to-hip ratio), zkracovaný obvykle WHR. Uvádělo se, že hranicí androidní obezity je u mužů poměr nad 1,0 a u žen nad 0,8 nebo 0,85. Tento index se používal ještě při nedávné definici metabolického syndromu podle WHO (Světová zdravotnická organizace). Dnes je tento index prakticky opuštěn a měření pouze obvodu pasu se ukázalo významnější a ve studiích nejlépe korelovalo s přesným měřením metabolicky rizikového intraabdominálního tuku. Obvod pasu se obvykle měří v místě viditelného pasu nebo v polovině vzdálenosti mezi lopatou kosti kyčelní a posled-

ními žebry, obvod boků nad velkým trochanterem nebo v místě největšího vyklenutí hýždí. Riziko metabolických komplikací, tedy tendence k androidnímu typu obezity, je úměrné obvodu pasu a obvykle se klasifikuje na mírné a výrazné. Metabolické riziko podle obvodu pasu: u žen mírně zvýšené při obvodu > 80 cm a závažné při obvodu > 88 cm, u mužů jsou tyto hranice > 94 cm a > 102 cm. I jedinci s mírně zvýšeným obvodem pasu si zaslouží systematickou redukci hmotnosti včetně užití antiobezitik. V praxi platí, že pokud má jedinec BMI > 35, je měření obvodu pasu prakticky zbytečné a hůře reprodukovatelné. Vysoké metabolické riziko dostatečně charakterizuje BMI nad 35. Měření obvodu pasu je naopak velmi významné u osob s normální hmotností, u osob v pásmu nadváhy a u osob s I. stupněm obezity. Každá kumulace viscerálního tuku zvyšuje metabolické riziko, a to i u osob s normální hmotností. Starší definice metabolického syndromu podle WHO pokládala za metabolicky rizikového každého jedince s BMI > 30. Novější definice hodnotí pouze obvod pasu. To odpovídá klinické zkušenosti, že řada prediabetiků, diabetiků 2. typu či hypertoniků má kumulaci viscerálního tuku a zvýšený obvod pasu při relativně normálním BMI. Obvod pasu má tak podle řady kvantitativních analýz větší vazbu na metabolický syndrom než samotné BMI a patří k tzv. jádru metabolického syndromu.

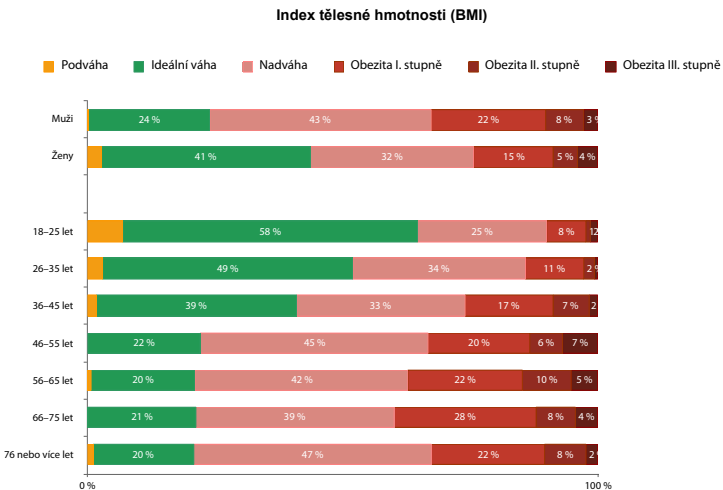
Patogeneze obezity a jejích komplikací je dosud v mnohém nejasná a je velmi komplexní. Předpokladem kumulace tuku je nadměrný energetický příjem, v patogenezi se dále uplatňují:

- inzulinová rezistence navozující tzv. úsporný metabolismus,
- systémový zánět v organismu, který je částečně vyvolán i dysfunkční zánětlivě změněnou zejména abdominální tukovou tkání,
- adaptace na energetický příjem vyvolávající necitlivost k dietám – podílí se např. syndrom nízkého trijodtyroninu nebo změny exprese tzv. uncoupling proteinů, omezujících oxidaci a zvyšujících kumulaci živin,
- mozkové změny ovlivňující centra sytosti a hladu – změny mozkových katecholaminů a dalších hormonů s vazbou i na psychická onemocnění, např. depresi,

- změny trávicího traktu – změny hormonů trávicího traktu a změny střevní flóry,
- změny spektra a hladin hormonů tukové tkáně,
- změny spektra a hladin hormonů svalové tkáně,
- orgánová obezita – kumulace tuku v orgánech a tkáních, druhotně pak ovlivňující jejich funkci, a tím celý organismus,
- mechanická zátěž zejména kloubů a oběhového aparátu vyvolaná vysokou hmotností,
- hormonální změny, např. změny testosteronu, estrogenů a dalších hormonálních okruhů.

Tyto jevy nebyly v historii léčby obezity známy a hlavní poznatky vznikaly až od poslední čtvrtiny 20. století. Přesto byly pokusy léčit obezitu zaměřeny na mnoho orgánových systémů. V lázních byly využívány pitné kúry, střevní výplachy a další zejména placebo mechanismem působící postupy.

V dietologii pak nešlo jen o kalorickou restrikcii, ale často o placebo efekty různých dietních manipulací pojmenovaných po lékařích i nelékařích – mnohdy známých osobnostech, např. hercích, nebo podle doporučené potravin – mléčné diety, ovocné diety, tukožroutské polévky a další.



Obr. 1 Výskyt obezity v České republice na konci roku 2020 (data České lékařské společnosti JEP a agentury STEM)

Dlouhá byla cesta k moderní, vědecky zdůvodněné terapii obezity. Léčba a prevence obezity byla zatím málo úspěšná. Obézních v celém světě přibývá a i nová česká data ukazují vzestup počtu obézních v době pandemie COVID-19 (obr. 1), kde počty jsou výrazně vyšší než v posledním průzkumu z roku 2013.

2 Komplexní léčba obezity dnes

Pod pojmem léčba obezity se často rozumí redukce hmotnosti. Tak chápou léčbu obezity různé laické poradny a často i lékárny a hygienické stanice. Přístup zdravotnických zařízení by měl být komplexní. To platí jak o ordinacích praktických lékařů a specialistů, tak i pro nemocnice či kvalifikované nutriční terapeuty a fyzioterapeuty. V praxi jde o zvýšení kvality života obézních a zlepšení jejich životní prognózy. To vyžaduje intervenci mnoha dalších, s obezitou souvisejících onemocnění, sdružených zejména pod pojem metabolický syndrom. Proto je vždy nutné individuální posouzení rizik a diagnostika existujících komplikací obezity a také posouzení, které komplikace hrozí, a zahájení preventivních opatření. Nejde tedy jen o redukci hmotnosti, ale o komplexní snížení rizik. U obézních jsou obvykle přítomna rizika kardiovaskulární, onkologická, rizika diabetu, rizika psychiatrických komorbidit (např. deprese) a rizika poškození mnoha dalších orgánů a tkání. Nejzávažnější komplikací obezity je diabetes 2. typu. Proto je prevence diabetu 2. typu důležitou součástí léčby obezity.

Obezitu léčíme prakticky šesti způsoby:

- dietou,
- fyzickou aktivitou,
- psychoterapií,
- chirurgicky, tzv. bariatrickou chirurgií,
- podáváním léků proti obezitě – antiobezitik,
- volbou léků, které jsou minimálně hmotnostně neutrální či snižují hmotnost, pro léčbu komplikací obezity nebo pro léčbu onemocnění, která se u obézních vyskytují náhodně.

O prvních čtyřech postupech pojednávají podrobně učebnice a monografie o obezitě. Proto je zde zmiňujeme jen stručně. Obecně platí, že dietou a pro nemocného adekvátní fyzickou aktivitou by měl být léčen každý obézní včetně pacientů léčených antiobezitikou a bariatrickou chirurgií. Rovněž psychologickou podporu v léčbě, ať již realizovanou lékařem, nebo psychologem, potřebuje každý pacient, zejména pro udržení dlouhodobého efektu léčby. Uvedené obecně platí i pro farmakoterapii. Pacient léčený antiobezitikou byl v klinických studiích rovněž edukován v dietě a fy-

zické aktivitě. Chceme-li dosáhnout efektu popisovaného v klinických studiích, mělo by tomu být také tak. I o dalších složkách metabolického syndromu, např. o hypertenzi a dyslipidemii, platí, že efekt léků je větší při uplatnění dietních a režimových opatření. Praxe je ale často taková, že většina pacientů je léčena pouze farmakoterapií. I téměř každý pacient léčený antiobezitiky by byl rád, kdyby farmakoterapie umožňovala redukci hmotnosti bez složitých úprav životního stylu. Zkušenosti s moderními antiobezitiky ukazují, že něco takového začíná být možné.

Vždy je třeba si stanovit cíle léčby obezity. Ptáme-li se pacienta na počátku léčby, jaké hmotnosti by chtěl dosáhnout, je odpověď obvykle nereálná. V léčbě obezity je důležitý věkový aspekt. U osob nad 65 let má redukce hmotnosti obvykle smysl jen tehdy, je-li nutná k léčbě závažné komorbidity obezity, např. diabetu 2. typu. Cílem moderní léčby obezity je minimálně redukce hmotnosti o 5–10 % a udržení této hmotnosti. To je cíl reálný pro každého pacienta. Naopak nereálná snaha o dosažení normální hmotnosti může nemocného od léčby obezity odrazovat. Pokles hmotnosti o 10 % vede podle epidemiologických studií k poklesu výskytu diabetu a nádorů vázaných na obezitu až o 50 % a k poklesu kardiovaskulární morbidity asi o 20 %. Větší redukce hmotnosti tyto efekty nezvyšuje, může však vést k ústupu obtíží vázaných především na tzv. mechanické komplikace obezity (onemocnění páteře a kloubů, dušnost, spánková apnoe). U obezity vyšších stupňů vede i větší redukce hmotnosti k dalšímu snížení mortality.

Bariatrická chirurgie je nejúčinnější léčbou obezity. Má však minimálně dvě nevýhody: 1. pacienti je k této léčbě těžké přesvědčit, 2. pacienti často vlastní vinou či vinou chirurgických pracovišť zaměřených jen na operační výkon vypadávají z evidence, a tím z komplexní obezitologické léčby. Dá se stručně říci, že prakticky každý bariatrický pacient by měl být v určité fázi léčby léčen i antiobezitiky. Antiobezitika jsou také obvykle užívána předoperačně. Pacient přijímaný k výkonu by měl mít za sebou určitou redukci hmotnosti. To vede například k snadnějšímu operačnímu výkonu (snížení velikosti obvykle steatotických jater) a také k potřebné kontinuitě v dietní léčbě, kdy pro dobře edukovaného pacienta není pooperační dietní restrikce dramatickou skokovou změnou.

3 Historie farmakoterapie obezity

Jak bylo již uvedeno v úvodní kapitole, je historie léčby obezity léky, resp. specifickými složkami obvykle exotických potravin, dlouhá. Placebo efekty byly obecně velké a lze uvést, že i v klinických studiích s antiobezitiky je úbytek v placebo větvi obvykle vysoký, dosahující často 5–10 % hmotnosti za rok.

3.1 Termogenní farmaka

Historii antiobezitik lze spojit s používáním tyreoidálních hormonů, tzv. Elsinorských prášků a s využitím psychostimulancií. Následovala řada centrálně působících anorektik, která byla postupně stažena. V některých zemích jsou dosud užívána. Jak je dále uvedeno, nelze vyloučit, že mohou být i v budoucnu základem pro nová antiobezitika.

Mnoho principů bylo dlouhodobě testováno bez úspěchu, např. léky urychlující energetický výdej, ovlivňující sval či měnící spektrum spalovaných živin – tedy snaha o urychlení metabolismu a neúčelné spálení energie. Je paradoxní, že prvními léky, které dokázaly opravdu zvýšit oxidaci tuku na úkor cukrů nepřímým efektem, jsou až antidiabetika skupiny gliflozinů po roce 2010 (viz dále). Opakovaně byla v léčbě obezity testována tzv. termogenní farmaka. Žádný z této skupiny léků není zatím přesvědčivě účinný. V roce 1972 začal dánský praktický lékař Erikson připravovat prášky na hubnutí s kofeinem, efedrinem a fenobarbitalem – tzv. Elsinorské prášky. Obdobná kombinace efedrinu, kofeinu a theofylinu byla později sice s malým úspěchem, ale s výraznými nežádoucími účinky preskribována obézním pacientům. Ačkoliv se ve světě od této „léčby“ už dávno upustilo, u nás se Elsinorské prášky dostaly do doporučení pro léčbu obezity pro praktické lékaře ještě v roce 2004. Předepisovaly se u nás obvykle magistraliter – efedrin 20 mg s přídatkem kofeinu 50 až 200 mg. Elsinorské prášky existovaly kdysi v zahraničí i jako specialita. Působily psychostimulačně, anorekticky, ale nezvyšovaly energetický výdej. Vyvolávaly nespavost, anxiету, dráždivost, arytmiie i glaukom.

Jako potravinový doplněk k hubnutí je užíván také kapsaicin z chilli. Stimuluje podle některých analýz termo-