

Léčba obezity a zkušenosti s centrálně působícím antiobezitikem

MUDr. Dita Pichlerová

Centrum pro léčbu obezity a metabolických poruch, OB klinika, a. s., Praha

Článek stručně připomíná vývoj antiobezitik od počátku užívání až do současnosti a navazuje představením nového dvojkom-
binačního preparátu s centrálním duálním působením. Ve dvou částech představí neintervenciální observační multioborovou
studii použití nového léku. V tomto čísle se zabýváme tříměsíční účinností a další číslo přinese shrnutí půlročního podávání
včetně nežádoucích účinků a některých názorů pacientů na novou léčbu.

Klíčová slova: obezita, BMI, farmakoterapie obezity, diabetes mellitus.

Obesity treatment and experience with a centrally-acting antiobesity agent?

The article briefly summarizes the development of antiobesity drugs from the beginning of use to the present and introduces a
novel dual-combination agent with central dual action. A noninterventional, observational, multidisciplinary trial of the use of
the new drug will be presented in two parts. In this issue, we deal with its three-month efficacy, and the next one will present a
summary of six-month administration including adverse effects and some patient opinions of the novel therapy.

Key words: obesity, BMI, pharmacotherapy for obesity, diabetes mellitus.

Úvod

Obezita je v současnosti jeden z hlavních zdravotních i ekonomických problémů obyvatel vyspělých zemí. Prevalence obezity se od 80. let v mnoha zemích Evropy ztrojnásobila a nadváha či obezita postihuje ve většině evropských zemí polovinu populace (1–3). Dle kvalifikovaných odhadů bude nadváhou nebo obezitou v roce 2030 trpět 60 % světové populace (4). Obezita je spojena s diabetem, kardiovaskulárními chorobami a dyslipidemií, s výskytem steatohepatitid, s chorobami žluč-
níku. Obezita je samostatný rizikový faktor pro výskyt malignit. Obézní častěji trpí syndromem spánkové apnoe, psychickými poruchami, sexuální dysfunkcí, postižen je pohybový i kožní aparát. Očekávaná délka života obézního je zkrácena o 5 až 20 let v závislosti na pohlaví, věku a rase (5). Je tedy nasnadě, že v boji s obezitou je třeba pacienty podpořit, ať už postupy bariatrické chirurgie či farmakologicky.

Stručná historie antiobezitik

První antiobezitikum v historii byl **fentermin**, který byl pro léčbu obezity v USA schválen již v roce 1959. Používán je dosud, i když jeho užívání je obvykle spojeno s řadou nežádoucích účinků. Po dlouhé odmlce ho v roce 1973 následoval **fenfluramin** a o více než dvacet let později **dexfenfluramin**, ale oba přípravky byly v roce 1997 staženy z trhu pro zvýšený výskyt chlopenních vad. Téhož roku se na trhu objevil dlouhá léta oblíbený **si-
butramin**, jeho užívání bohužel ukončila studie SCOUT v roce 2010, i když dosud se má za to, že se jednalo o preparát bezpečný za dodržení indikační šíře. V roce 1999 byl FDA schválen k používání blokátor pankreatické lipázy **orlistat**, který je předepisován dodnes. **Ribonamant** figuroval v preskripci pouze dva roky a pak byl v roce 2008 stažen pro psychické nežádoucí účinky. Z novějších přípravků musíme uvést **lorcaserin** a kombinaci **fentermin/topiramatu**, které FDA schválila v roce 2012, a **liraglutid**, který má snad šanci v dohledné

době proniknout na náš trh jako injekční antiobezitikum i u nediabetiků. Konečně v roce 2015 se začalo používat zatím nejmodernější centrálně působící antiobezitikum **bupropion/naltrexon**. Tato kombinace je k dispozici v České republice od října 2016 pod firemním názvem **Mysimba**.

Nové centrálně působící antiobezitikum

Obě látky obsažené v novém léku jsou léčebně dlouhodobě užívané. Bupropion se používá od roku 1989 jako antidepresivum, později se stal i součástí léků používaných při odvykání kouření. Historie naltrexonu je ještě o něco delší, už v roce 1984 byl jako opioidní antagonistu používán při léčbě závislosti na opioidech a později byl úspěšný i v léčbě závislosti na alkoholu. Obě látky zároveň snižují příjem potravy a ve svém účinku se vzájemně doplňují. Bupropion jako inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, který navíc aktivuje hypotalamickou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Dita Pichlerová, Dita.Pichlerova@obklinika.cz
OB klinika a. s., Centrum pro léčbu obezity a metabolických poruch
Pod Krejčárkem 975, 130 00 Praha 3

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(4): 198–200
Článek přijat redakcí: 9. 7. 2018
Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2018

preopiomelanokortikoidní anorexigenní osu (POMC). Naltrexon inhibuje opioidní neurony tlumící hypotalamickou melanokortinovou anorexigenní osu a zároveň inhibuje odměňovací (reward) systém v CNS.

Dle SPC je toto kombinační antiöezitikum indikováno jako doplněk k nízkokalorické dietě a zvýšené fyzické aktivitě při léčbě nadváhy či obezity u dospělých pacientů nad 18 let. Počáteční BMI musí být vyšší než 27 kg/m² a zároveň musí být přítomna alespoň jedna komorbidita (např. diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemie či hypertenze). Při BMI nad 30 kg/m² se může tento přípravek použít i při prosté obezitě bez přidružených nemocí.

Popis studie, charakteristika souboru, metodika

Účinnost a bezpečnost přípravku bupropion/naltrexon byla sledována v observační neintervenci studii, do které se zapojilo 47 pracovišť po celé ČR, jednalo se o praktické lékaře i specialisty. Toto sledování probíhalo mezi červnem a listopadem 2017. Jednalo se o 3 návštěvy lékaře s celkovou dobou sledování 16 týdnů. Data byla shromažďována ve

spolupráci se společností QuintilesIMS elektronicky (eCRF) s autorizovaným přístupem pro řešitele. Zaznamenávány byly pravidelně antropometrické ukazatele: váha, výška, obvod pasu, BMI. Dále krevní tlak a tepová frekvence. Při první a poslední kontrole jsme sledovali laboratorní parametry (Na, K, Cl, urea, kreatinin, kyselina močová, HDL, LDL, TAG, ALT, AST, ALP, GMT, TSH, glykemie, glykovaný

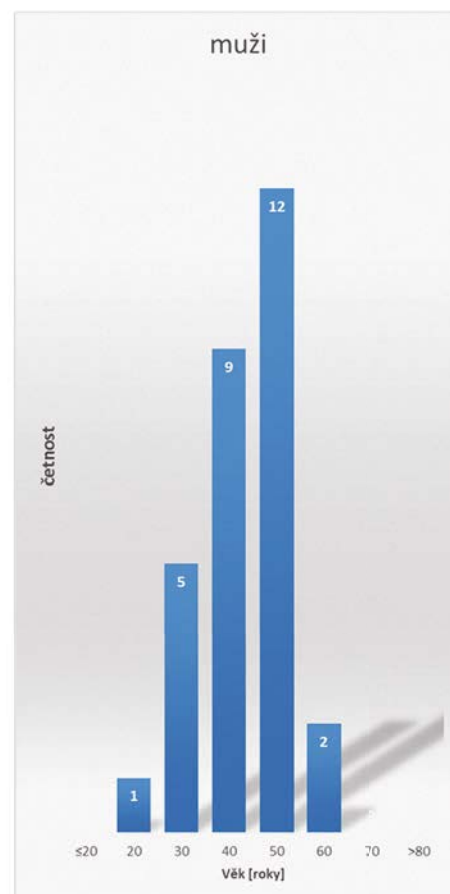
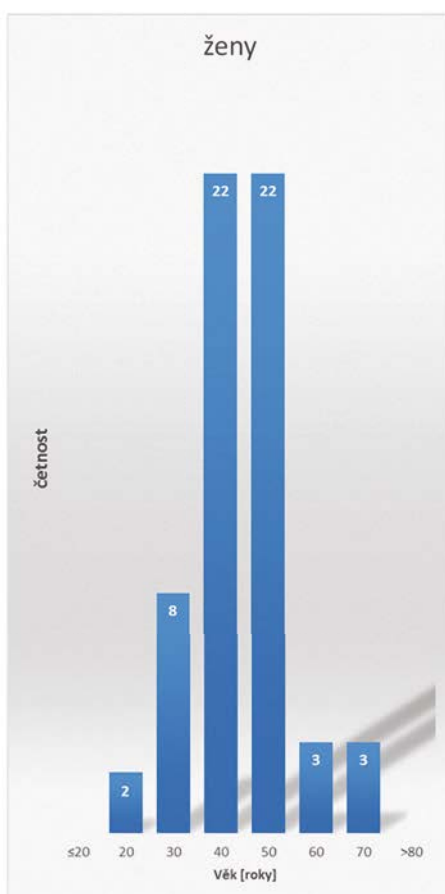
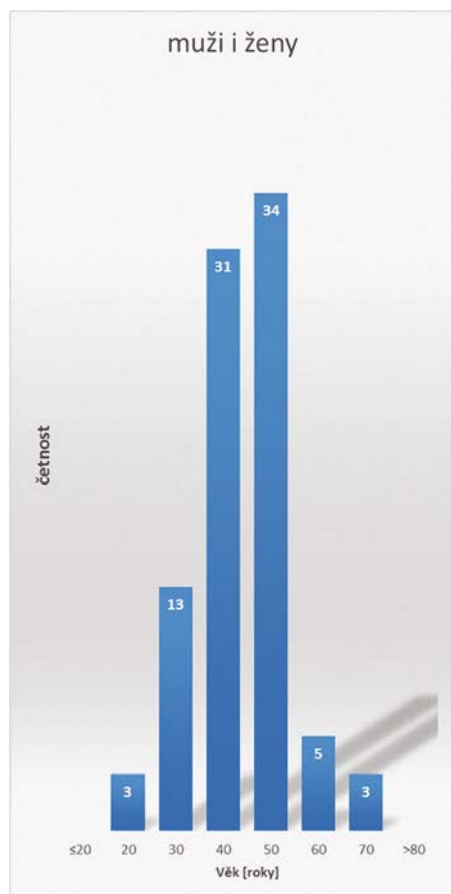
hemoglobin u diabetiků, krevní obraz, bilirubin, eGRF). Dále jsme se zajímali o vnímání průběhu léčby samotným pacientem, obecné hodnocení spokojenosti, vnímání hladu, vliv na touhu po jídle a ovlivnění nevladatelných chutí. Stejně tak byla sledována bezpečnost a výskyt nežádoucích účinků.

Zařazeno bylo 226 pacientů ovšem pro potřeby analýzy byla použita jen úplná data 89

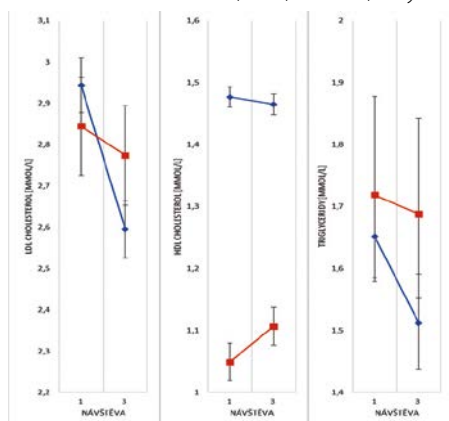
Tab. 1. Základní popis sledovaného souboru

| | n | Ženy + Muži | n | Ženy | n | Muži |
|-----------------------------------|----|----------------|----|----------------|----|----------------|
| Pohlaví | | 89/89 (100 %) | | 60/89 (67,4 %) | | 29/89 (32,6 %) |
| Diagnózy | | | | | | |
| DM | | 24/89 (27 %) | | 13/60 (21,7 %) | | 11/29 (37,9 %) |
| Hypertenze | | 47/89 (52,8 %) | | 27/60 (45 %) | | 20/29 (69 %) |
| Dyslipidemie | | 37/87 (42,5 %) | | 21/59 (35,6 %) | | 16/28 (57,1 %) |
| Psychiatrická diagnóza | | 3/86 (3,49 %) | | 2/59 (3,39 %) | | 1/27 (3,7 %) |
| Bariatrický výkon | | 5/87 (5,75 %) | | 3/59 (5,08 %) | | 2/28 (7,14 %) |
| KV komplikace | | 0 | | 0 | | 0 |
| Antropometrie | | | | | | |
| Věk | 89 | 49 | 60 | 49 | 29 | 48 |
| Výška | 89 | 1,71 | 60 | 1,67 | 29 | 1,83 |
| Váha | 89 | 104 | 60 | 92,5 | 29 | 120 |
| BMI | 89 | 34,8 | 60 | 33,1 | 29 | 36,8 |
| Obvod pasu | 89 | 108 | 60 | 102 | 29 | 123 |
| Historie redukce hmotnosti | | | | | | |
| Max. dosažená hmotnost | 87 | 109 | 58 | 100 | 29 | 125 |
| Počet dosavadních pokusů zhubnout | 84 | 4 | 57 | 4 | 27 | 4 |
| Max. dosavadní úbytek hmotnosti | 85 | 10 | 58 | 10 | 27 | 12 |

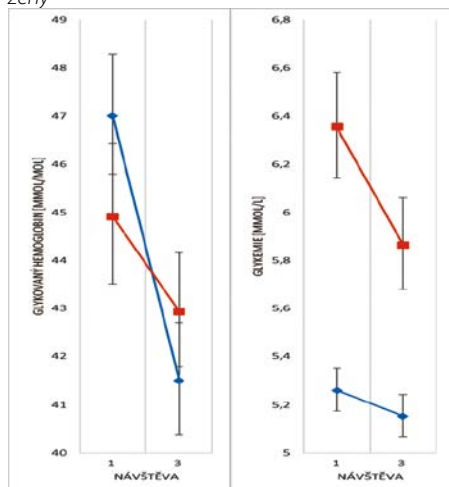
Graf 1. Věková charakteristika souboru



Graf 2. Cholesterol LDL, HDL, TG muži, ženy



Graf 3. Hladiny lačné glykemie a HbA1c muži, ženy

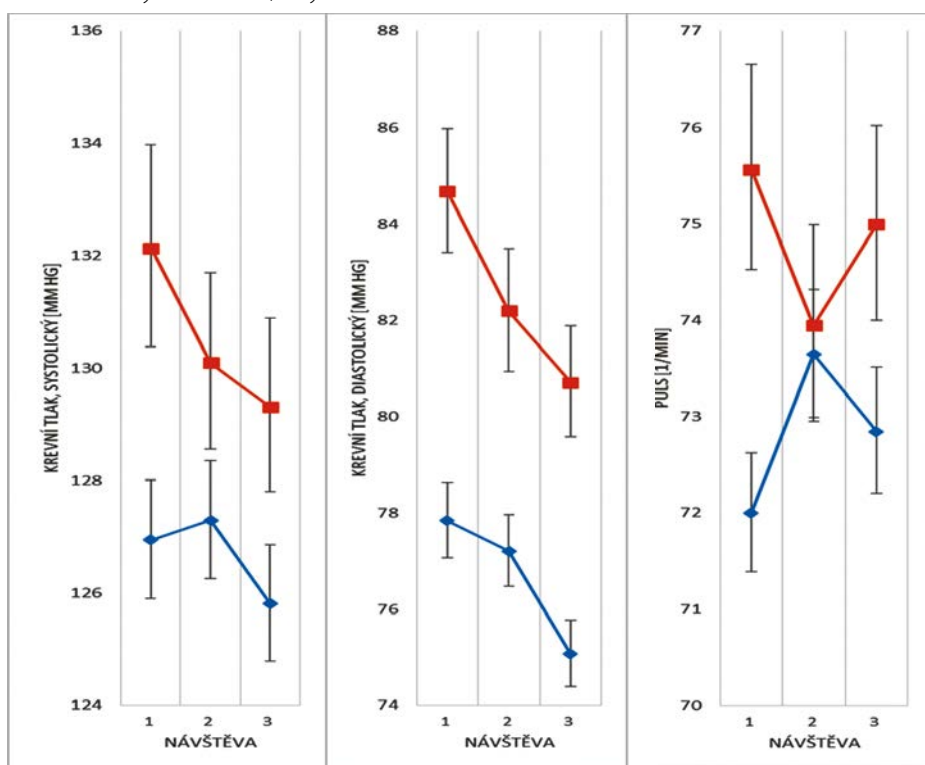


pacientů (Tab. 1). Toho času bohužel nemáme zcela jasnou odpověď na to, co se stalo se 137 pacienty původně zařazenými do studie. U těchto pacientů chybí data buď z návštěvy 3 nebo už z návštěvy 2, kdy se pacient na tyto kontroly již nedostavil. Telefonicky se sestry spojily s 65 pacienty z 137, kteří všichni shodně vypověděli, že lék buď vůbec nevyzvedli, nebo vyzvedli a „zatím“ nevzali, nebo vzali jen pár tablet a přestali brát. Ovšem nikoli z důvodů nežádoucích účinků, to nevedl po telefonu žádný z nich. Nejčastější důvod byla finanční zátěž, a nebo si pacient užívání léku rozmyslel. Podle našeho názoru nešlo v těchto případech o intoleranci léku pacientem či selhání terapie. Bude nutné dodatečně důvody tohoto drop-outu rozklíčovat.

LITERATURA

1. Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377: 557–567.
2. World Health Organization (WHO), available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>. Accessed April 2013.
3. World Health Organization (WHO), Fact Sheet No.311 (updated March 2013) available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed April 2013.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity

Graf 4. Změny TK a SF muži, ženy



V souboru převažovali pacienti středního věku, i když rozložení věkových kategorií bylo širší (graf 1).

Výsledky studie

Během 16 týdnů užívání přípravku bupropion/naltrexon došlo u pacientů k signifikantnímu snížení hmotnosti, BMI i obvodu pasu (graf 2).

Z dalších sledovaných parametrů došlo k signifikantnímu snížení LDL cholesterolu u obou pohlaví, HDL se statisticky významně nezvýšil, nicméně u mužů žádoucím způsobem roste. TG se nijak statisticky významně neměnil, i když spíše klesal (graf 3).

Dále statisticky významně klesla lačná glykemie i glykovaný hemoglobin, a to nezávisle na míře redukce (graf 3).

U krevního tlaku jsme pozorovali statisticky významné snížení diastolického tlaku a nevýznamné snížení tlaku systolického. Na tepovou frekvenci podávání léku nemělo vliv (graf 4).

Závěr

I když se jedná o pilotní neintervenční observační studii účinnosti nového léku, můžeme říci, že první výsledky naznačují, že by se mohlo jednat o účinný lék s dobrou odpovědí na tříměsíční léčbu, navíc se signifikantním zlepšením některých složek metabolického syndromu, a to nezávisle na míře redukce nadhmotnosti. Klíčem úspěchu v boji s obezitou je podat ten pravý lék z rukou edukovaného lékaře jen správně indikovaným pacientům. Je třeba pečlivě zvažování nasazení léku vhodným pacientům, kteří jsou schopni dodržet pravidelný režim nejen dietní a pohybový, ale i pravidelné kontroly a sledování lékařem, tak aby nedocházelo k paušálnímu nasazování léčby za účelem rychlého, ale krátkodobého snížení hmotnosti bez schopnosti dosaženou redukci udržet.

Studie pokračuje na pracovišti OB kliniky Praha již déle než rok. Dlouhodobé výsledky budou popsány v příštím čísle, stejně jako bezpečnostní profil a výskyt nežádoucích účinků.