

Nežádoucí účinky orlistatu se projevují zejména v gastrointestinálním traktu. Přechnodné gastrointestinální obtíže – olejové skvrny na spodním prádle, flatulence, náhlé nucení na stolicí, mastná stolice, častější defekace, řídká stolice, průjem. U pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin a/nebo s hypovolemií může být užití orlistatu spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou nefropatií. Pokud je orlistat podáván s jídlem o vysokém obsahu tuků, může se zvýšit možnost výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků nebo jejich intenzita. Takto vlastně působící podávání léku autoedukativně – pomáhá vychovat pacienta k příjmu diety s nižším obsahem tuků. Je tedy vhodným typem antiobezitika u pacientů preferujících tučné pokrmy (1). Cena Xenicalu se pohybuje 1 000–1 200 Kč za 84 tobolek.

Byly publikovány čtyři randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie s orlistatem trvající 2 roky, jedna v trvání 4 let, tři roční studie u pacientů s diabetem, jedna roční studie kontrolující udržení tělesné hmotnosti a roční studie u adolescentů.

Výsledky prestižní 4leté klinické studie XENDOS ukázaly, že u 60 % pacientů léčených orlistatem a u 35 % pacientů na placebo byl po 12 týdnech prokázán hmotnostní úbytek o nejméně 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby. Redukce tělesné hmotnosti o 10 % a více po jednom roce léčby dosáhlo 41 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 21 % pacientů na placebo, průměrná hodnota rozdílu hmotnosti mezi těmito dvěma skupinami byla 4,4 kg. Po 4 letech léčby dosáhlo snížení tělesné hmotnosti o 10 % a více celkem 21 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 10 % pacientů na placebo, s průměrným rozdílem tělesné hmotnosti 2,7 kg mezi oběma skupinami. Výsledky z této studie také naznačily, že dosažený hmotnostní úbytek u pacientů léčených orlistatem oddálil rozvoj diabetu 2. typu v průběhu studie, především u pacientů s poruchou glukózové tolerance, kteří tvořili téměř čtvrtinu všech osob zařazených do studie. Studie XENDOS prokázala, že orlistat podávaný po dobu 4 let vyvolává statisticky významně vyšší hmotnostní pokles ve srovnání s placebem. Orlistat významně snižuje systolický i diastolický krevní tlak, zejména u pacientů s hypertenzí. Bylo prokázáno také zlepšení inzulinové rezistence a výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Byl prokázán pokles dávky inzulínu u diabetiků a pokles potřebné dávky perorálních antidiabetik (2).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo randomizováno 539 obézních adolescentních pacientů, kterým byl podáván buď orlistat, nebo placebo jako doplněk nízkokalorické diety a pohybové aktivity po dobu 52 týdnů. Výrazně lepších vyšších výsledků bylo dosaženo ve skupině s orlistatem (rozdíl v BMI o 0,86 kg/m² ve prospěch orlistatu). U 9,5 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 3,3 % pacientů na placebo došlo k váhovému úbytku o 10 % a více po 1 roce léčby, průměrný rozdíl mezi skupinami byl 2,6 kg. Výsledky studií lze shrnout tím, že většina pacientů po podávání orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost dlouhodobě udržuje. Orlistat má pozitivní vliv na lipidové spektrum (snížení poměru LDL/HDL cholesterolu), zlepšení kompenzace diabetu (poklesu inzulinemie a poklesu glykovaného hemoglobinu) i kontrolu krevního tlaku (2, 3).

Naltrexon/bupropion (Mysimba)

Lék Mysimba je vlastně kombinace dvou léků, naltrexonu a bupropionu. Bupropion je lék používaný od roku 1989 v terapii depresivních onemocnění a k odvykání kouření. Snižuje také příjem potravy. Jeho mechanismus účinku zahrnuje inhibici zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, a také aktivaci hypotalamické proopiomelanokortinové anorexigenní osy. Naltrexon je opioidní antagonist používaný od roku 1984 při léčbě závislosti na opioidech a alkoholu. Rovněž snižuje příjem potravy, a to cestou inhibice opioidních neuronů tlumících hypotalamickou melanokortinovou anorexigenní osu, a také inhibice systému „odměn“ v CNS (4).

Fixní kombinace naltrexon/bupropion ovlivňuje tedy jak hypothalamickou, tak hédonickou složku regulace hladu. Ve výše uvedené studii byla tato kombinace použita u jedinců s fenotypem obezity nazvaným emoční hlad. Z uvedeného mechanismu účinku těchto látek ale vyplývá, že lze jejich kombinaci použít u tří ze čtyř definovaných fenotypů. Kromě potlačení chuti a hladu u fenotypu emočního hladu dovede kombinace naltrexon/bupropion navodit v hypothalamu pocit sytosti po jídle, a může se tak uplatnit i u fenotypu nazvaného hladový mozek, díky čemuž je použitelná u fenotypu pomalé spalování (4).

Na základě souhrnných dat z klinických studií fáze III bylo hodnoceno, jak kombinace naltrexon/bupropion ovlivní hédonickou složku příjmu potravy. U více než 3 000 obézních účastníků byl použit dotazník zahrnující 6 otázek, který hodnotil kontrolu hladu a chuti k jídlu. Již po 8 týdnech udávali pacienti léčení kombinací naltrexon/bupropion významně lepší kontrolu nad svými chutěmi než pacienti ve skupině s placebem (5). Jednalo se o zmiřnění hladu, síly a frekvence bažení po konzumaci jídla a o lepší kontrolu nad jídlem (5). Léčebný úspěch tedy významně závisí na tom, jak se dotyčnému podaří dostat hédonický hlad a chutě pod kontrolu. S tím souvisí i doporučení pokračovat v léčbě obezity naltrexonem/bupropionem po 16 týdnech pouze u těch pacientů, u nichž je dosaženo efektu definovaného jako nejméně 5% úbytek tělesné hmotnosti (6). V porovnání s placebem bylo u těchto pacientů s odpovědí na léčbu naltrexonem/bupropionem dosaženo po 56 týdnech léčby významně větší procentuální redukce hmotnosti (-12,4 % vs. -3,4 % u placeba, $p < 0,001$) (7). To znamená, že pacienti, kteří sníží tělesnou hmotnost během prvních 4 měsíců léčby naltrexonem/bupropionem alespoň o 5 %, dosahují po roce úbytku tělesné hmotnosti o více než 12 %.

Přípravek Mysimba je indikován dle SPC jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (≥ 18 let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (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) (6). Léčba přípravkem Mysimba musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacienti neztratili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. Po zahájení léčby by dávka měla být zvyšována v průběhu 4 týdnů, postupně vždy o jednu tabletu více. Toto je však dle zkušeností velmi individuální. Maximální doporučená denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety dvakrát denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu.