

Společné stanovisko odborných společností k farmakologické léčbě obezity

Joint opinion of professional societies on pharmacological treatment of obesity

České obezitologické společnosti ČLS JEP, Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie
České asociace preventivní kardiologie
České společnosti pro aterosklerózu
České diabetologické společnosti

D. Müllerová¹, M. Haluzík², P. Sucharda³, J. Boženský⁴, V. Hainer⁵, P. Holeczy⁴, M. Kunešová⁵, I. Málková⁶, Š. Slabá⁷, P. Šrámková⁸, R. Taxová-Braunerová⁵, M. Fried⁸

¹LFUK a FN Plzeň

²Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

³I. LFUK a VFN v Praze

⁴Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice a. s.

⁵Endokrinologický ústav, Praha

⁶STOB, Praha

⁷VFN v Praze

⁸OB KLINIKA, a.s., Praha

Toto společné stanovisko odborných lékařských společností se vydává vzhledem ke společenské závažnosti problematiky obezity jako chronického onemocnění, které je patofyziologickým nastavením organismu, na jehož podkladě se zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních, metabolických, plicních, nádorových onemocnění a onemocnění pohybového ústrojí, přičemž jeho prevence a správná léčba snižuje jak rozvoj, tak progresi těchto onemocnění. Cílem stanoviska je zvýšit povědomí o obezitě jako o onemocnění, které vyvolává řadu závažných komplikací. Její prevenci a léčbu by proto měla být věnována stejná pozornost jako jiným závažným civilizačním onemocněním.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

předseda České obezitologické společnosti ČLS JEP

MUDr. Martin Hrubý

předseda Společné sekce bariatricko-metabolické chirurgie ČLS JEP

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

*předseda České asociace preventivní kardiologie
předseda České společnosti pro aterosklerózu*

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA

předseda České diabetologické společnosti ČLS JEP

Úvod

Obezita je celkové onemocnění organismu, které neléčené významně zvyšuje riziko vzniku a rozvoje diabetes mellitus 2. typu (DM2T), kardiovaskulárních a nádorových onemocnění, vede k ventilační nedostatečnosti a k dalším multiorgánovým a multisystémovým postižením, včetně přetížení pohybového ústrojí, které zhoršují kvalitu života, snižují prá-

ceschopnost, zvyšují nemocnost a úmrtnost. Obezita se stala pandemií a podle Světové zdravotnické organizace (WHO) je jednou z největších výzev v oblasti veřejného zdraví 21. století.

V ČR podle dostupných údajů za posledních 40 let dramaticky narostl podíl obyvatel s obezitou. Podle údajů NCDRisC (Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration, světové sítě, která shroma-

žduje data ze zdravotnictví, www.ncdrisc.org/index.html) se zvýšilo zastoupení mužů s obezitou prvního stupně více než 2x, s obezitou druhého stupně téměř 5x a s obezitou třetího stupně téměř 14x. U žen byl nárůst menší. Nadváhou či obezitou trpělo v roce 2016 podle analýzy projektu Česko v datech 71 % mužů a téměř 56 % žen, což v té době představovalo dosud nejvyšší číslo v historii. Po-

dobné údaje pro ČR, 72 % mužů a 60 % žen s nadváhou a obezitou, tentokrát z roku 2008, vykazuje databáze WHO, kdy obezita byla sledována u 33 % mužů i žen. O něco příznivější zastoupení nadváhy a obezity – 65 % mužů a 46 % žen vykazuje šetření VZP s agenturou STEM MARK z roku 2013, kdy samotnou obezitou trpí 23 % mužů a 19 % žen. Modely WHO predikují pro ČR nárůst prevalence obezity v roce 2030 na 36 % dospělé populace.

V ČR se podle České lékařské společnosti JEP odhadují přímé i nepřímé zdravotní náklady související s obezitou až na 10 % celkových výdajů na zdravotnictví, což ročně představuje 30 miliard korun – ovšem dosud chybí podrobná farmakoekonomická analýza. Geograficky nejbližší je studie z Německa provedená u osob starších 57 let, která prokázala přibližně 1,7× vyšší přímé celkové náklady na zdravotní péči s obezitou druhého a vyššího stupně (BMI ≥ 35 kg/m²) v porovnání s osobami s normální hmotností [1]. Systematické přehledové studie se shodují, že obezita spotřebovává obrovské množství zdrojů na zdravotní péči [2,3].

Zdravotní rizika obezity

Podle Zpráv o zdraví obyvatel České republiky jsou chronická neinfekční onemocnění hlavní příčinou úmrtnosti a invalidity. ČR patří k evropským zemím s nejvyšší incidencí zhoubných novotvarů, s téměř dvojnásobnou úmrtností na kardiovaskulární onemocnění proti evropským zemím s nejnižší úmrtností. Obezita se svými komplikacemi patří mezi základní determinanty chronických neinfekčních onemocnění, které lze modifikovat. Podle mezinárodních studií se odhaduje atributivní riziko obezity v rozmezí 5–15 % celkové mortality, pro nádorová onemocnění do 8 %, kardiovaskulární onemocnění 7–44 % a DM2T v rozmezí 3–83 % [4].

Podle návrhu Evropské společnosti pro studium obezity (European Association for Study of Obesity – EASO) je za nejvyšší zdravotní riziko spojené s obezitou považována přítomnost minimálně jednoho z následujících onemocnění: DM2T, metabolický syndrom, kardiovaskulární/renální

organové poškození, muskuloskeletální poškození [5]. Vysoké riziko komplikací obezity ale představuje i syndrom spánkové apnoe s ventilační insuficiencí.

Za středně závažné riziko zdravotního stavu spojené s obezitou považuje EASO pozitivní rodinnou anamnézu u příbuzného prvního stupně DM2T, hypertenze, infarktu myokardu či cévní mozkové příhody; u osoby mladší 30 let pak BMI ≥ 35 kg/m², u starších BMI ≥ 40 kg/m²; viscerální obezitu, porušenou glukózovou toleranci, hypertenzi, dyslipidemii, současné kuřáctví a fyzickou neaktivitu. Mezi středně závažné riziko je možno započítat i současně přítomnou depresi [5].

U obézních, kteří výše uvedená zdravotní rizika nemají, se pak celkové zdravotní riziko považuje za nízké.

Pro praxi má navržená klasifikace závažný dopad na míru intenzity léčby obezity. Čím závažnější stupeň zdravotního rizika, tím důraznější terapeutické intervence je třeba vynaložit, a to nejen na hmotnostní redukci, ale zejména na léčbu komplikací obezity, jejíž iniciální strategii lze navrhnout podle Doporučení pro léčbu obezity navržených výborem EASO pro léčbu obezity (tab. 1) [6].

Obezita je velmi obtížně léčitelné onemocnění; především je obtížné udržet dlouhodobý pokles tělesné hmotnosti. Při snaze o redukci hmotnosti se spouští kompenzační mechanismy, které snižují metabolismus a zvyšují produkci hormonů, které zvyšují chuť k jídlu [7,8]. Na druhou stranu již po-

kles hmotnosti o 5–10 % vede ke snížení nemocnosti nejen na kardiovaskulární onemocnění, hypertenzi a DM2T, ale snižuje též i další zdravotní rizika obezity. U pacientů s DM2T snižuje pokles hmotnosti o 5–10 % koncentraci HbA_{1c} až o 10 mmol/mol, stejně tak systolický a diastolický krevní tlak, což může vést ke snížení potřeby farmakoterapie [9]. Snížení hmotnosti o 15 a více kilogramů bylo v DiRECT studii obézních, s délkou trvání diagnózy DM2T až do 6 let, spojeno s remisí DM2T v 86 %, a to při vysazení antihypertenziv a antidiabetik [10].

Léčba obezity

Léčení obezity vyžaduje multidisciplinární přístup; zároveň je nezbytná pacientova aktivní účast [6,11]. Základem léčby jsou vždy režimová opatření, zejména úprava stravy a dostatečná fyzická aktivita. Pokud nejsou provázena personálně velmi náročnou psychoterapeutickou a motivační podporou, z hlediska dlouhodobého efektu často selhávají. Dlouhodobě je úspěšnější kombinace s podáváním antiobezitik a zvláště s bariatrickou chirurgií. V léčení obezity je tak možno využít kombinace pěti přístupů:

1. úprava stravy;
2. fyzická aktivita;
3. psychoterapie;
4. farmakoterapie;
5. metabolicko-bariatrická léčba.

Při léčbě komplikací obezity je imperativem, pokud to lze, výběr léků, které hmotnost dále nezvyšují. To se týká dia-

Tab. 1. Stratifikace léčby obezity dospělých podle doporučeného postupu EASO [6].

Tab. 1. Stratification of treatment of adult obesity according to EASO recommended procedure [6].

BMI (kg/m ²)*	Obvod pasu (cm)*		Komplikace obezity
	muži < 94, ženy < 80	muži ≥ 94 , ženy ≥ 80	
25,0–29,9	RO	RO	RO \pm F*
30,0–34,9	RO	RO \pm F	RO \pm F \pm CH**
35,0–39,9	RO \pm F	RO \pm F	RO \pm F \pm CH
> 40,0	RO \pm F \pm CH	RO \pm F \pm CH	RO \pm F \pm CH

RO – režimová opatření (intervence diety, fyzické aktivity a psychologické podpory), F – farmakoterapie, CH – metabolicko bariatrická chirurgie, *hraniční hodnoty pro BMI a obvod pasu se liší podle etnických skupin, **individuální přístup u pacientů s DM2T

betu, kardiovaskulárních, psychických, gynekologických, revmatologických, pneumologických, autoimunních a dalších onemocnění.

První tři léčebné postupy, jakkoliv vypadají jednoduše, jsou málo úspěšné. Pacient musí mít motivaci, podporu psychologa, nutričního terapeuta a osobního trenéra pro pohybovou aktivitu zaměřeného na klienty s obezitou. Chování populace je obtížně ovlivnitelné pouze zdravotními argumenty, pokud nejsou podpořeny dalšími faktory, např. ekonomickou motivací či tlakem médií a sociálních sítí.

- **Pro příští desetiletí se jako perspektivní jeví spolu s chirurgickou léčbou dlouhodobé podávání antiobezitik, tedy léků, které podporují a příznivě ovlivňují pokles nadměrné hmotnosti. Takové léky jsou v současné době k dispozici, ale nejsou ani částečně hrazeny ze všeobecného zdravotního pojištění. Náklady na léčbu jsou však pro velkou část obézních dlouhodobě neúnosné.**
- **Faktická nedostupnost účinných antiobezitik pro indikované pacienty má závažné zdravotně-ekonomické dopady. Nevyužívání účinných možností léčby potvrzených postupy medicíny založené na důkazech má za následek vysokou prevalenci s obezitou spojených nemocí, jejichž léčení je ekonomicky ještě nákladnější a v případě DM2T dokonce méně efektivní.**
- **Jsme přesvědčeni, že úhrada antiobezitik z prostředků všeobecného zdravotního pojištění, alespoň částečná a za vymezených podmínek, je nezbytným krokem ke zlepšení situace a ve svých důsledcích bude jednoznačně ekonomicky efektivní.**

I když pro angažování lékařů v léčbě obezity bylo vynaloženo značné úsilí, od zařazení této problematiky do programů pregraduálního vzdělávání všeobecného lékařství přes vydání doporučených postupů pro praktické lékaře, doporučených postupů pro léčbu metabolickou chirurgií, pro léčbu dětské obe-

zity, pořádání pravidelných postgraduálních školení v obezitologii po zařazení praktických stáží z obezitologie do přípravy ve specializačním vzdělávání z endokrinologie a diabetologie, přesto se většina oborů převážně z důvodů časové tísně problematikou obezity nezabývá.

Obezita se dnes převážně léčí v obezitologických ambulancích a obezitologických centrech. Podle typu vybavení pracoviště, personálního zabezpečení a možností poskytovat vyšší či nejvyšší míru specializované léčebné péče obézním lze pracoviště rozdělit na pracoviště prvního a druhého typu podle standardů akreditace vypracovaných Českou obezitologickou společností ČLS JEP (ČOS). Lékaři, kteří léčbu pacientům poskytují, se většinou rekrutují z lékařů se specializací interní, endokrinologickou, diabetologickou, pediatrikou či chirurgickou. Většinou mají, nikoliv ale povinně, kurz v obezitologii pořádaný pod záštitou ČOS. V současné době není zavedena postgraduální specializace v obezitologii. Podle zákona č. 48/1997 Sb. nejsou ani dostatečně specifikovány výkony potřebné v obezitologii, které by byly v potřebném rozsahu hrazeny službami z veřejného zdravotního pojištění. Na léčbě pacientů s obezitou se podílejí i další odborní zdravotničtí pracovníci specializovaní v oblastech výživy, fyzioterapie a psychoterapie.

Psychologická terapie spočívá v psychologické diagnostice, poradenství a terapii pacienta s obezitou. V diagnostice jde o zjištění psychogenní složky podílející se na nesprávném „proobezigenním“ chování, detekci jejích hereditárních či naučených komponent. V poradenství jde o ovlivnění motivačního chování, naučení se sebeúctě a správnému uspokojování emočních potřeb, postupnému trénování a posilování volního úsilí a naučení se behaviorálním scénářům ve vypjatých psychosociálních situacích.

Dietoterapie v léčbě obezity a přidružených onemocnění zahrnuje dva základní aspekty – energetickou restrikcí vedoucí k negativní energetické bilanci a nutriční biologickou kvalitu stravy.

Energetickou restrikcí s cílem negativní energetické bilance lze dosáhnout pomocí velmi přísné nízkenergetické diety o energetickém obsahu 1,5–3 MJ/den nebo nízkenergetické diety s kalorickým obsahem mezi 5 a 7 MJ/den.

Stravou o energetickém obsahu 1,5–3 MJ nelze uhradit denní nároky na požadované mikro- a makronutrienty dospělých, proto byly vyvinuty tzv. VLED, dříve označované jako „VLCD“ diety (Very Low Energy Diets, Very Low Calorie Diets), které představují nutričně definované náhrady jídla v podobě „potravin pro zvláštní výživu“ určených podle současné legislativy „k náhradě celodenní stravy pro regulaci hmotnosti“ nebo „potravin pro zvláštní lékařské potřeby“ tak, aby byly zabezpečeny alespoň minimální denní dávky nutričních nutných k pokrytí fyziologických potřeb organismu. Není doporučeno je podávat déle než 3 měsíce, přičemž jejich aplikaci by měl řídit a kontrolovat lékař.

V některých případech, zpravidla při doporučení celkové energie v rozsahu 3–5 MJ/den, se přistupuje ke kombinaci jídla a nutričně definované náhrady jídla. Bylo prokázáno, že náhrada jednoho či dvou denních jídel porcí VLED zlepšuje účinnost kognitivně behaviorální intervence životního stylu (v jedné porci bývá obvykle kolem třetiny denních doporučených dávek esenciálních nutričních faktorů) [12].

Nízkenergetické diety o obsahu 5–7 MJ/den lze už zajistit vhodně navolenou stravou tak, aby byly pokryty nezbytné fyziologické potřeby základních nutričních složek. Pro zajištění nutriční kvality stravy je ale zapotřebí navýšení nutričních znalostí a informovanosti pacienta o obsahu živin, minerálních látek, vitaminů, vlákniny a vody v potravinách a znalost dalších informací o výživě, včetně podpory zajištění dosažitelnosti zdravější volby.

Terapie pohybem a pravidelná fyzická aktivita je integrální součástí léčby obezity, bez ohledu na redukci hmotnosti, protože navýšení kardiorepirační zdatnosti snižuje riziko rozvoje a progresi kardiovaskulárních onemocnění, DM2T a celkovou mortalitu.

Při preskripci objemu a intenzity fyzické aktivity je třeba vycházet z aktuálního zdravotního stavu pacienta, jeho pohybových a kardiopulmonálních možností. Na základě zjištěné úrovně kardiopulmonální zdatnosti lze individuálně optimalizovat intenzitu a objem pohybové aktivity s ohledem na její očekávaný efekt. U obézních je doporučovaná frekvence cvičení alespoň 5x v týdnu v trvání 30 až 60 minut. Alternativou mohou být i intervalová cvičení trvající minimálně 10 minut několikrát denně, s vyšší intenzitou zátěže. Vždy je nutné začínat z úrovně výchozího stavu, tj. v případě delší neaktivity postupným prodloužováním trvání od 10 minut a přidáváním intenzity z lehké na střední a vyšší. Zároveň je třeba volit takové typy pohybové aktivity, které vedou k navýšení či udržení kardiopulmonální zdatnosti a přitom rizikově nezatěžují již tak nadměrnou hmotností přetížený podpůrně-pohybový systém pacientů s obezitou (chůze, plavání, cyklistika a další). Důležitou formou cvičení pro pacienty s obezitou je i dechová rehabilitace a posilování posturálního svalstva.

Farmakologická léčba

U obézních pacientů je třeba zaléčit velmi často se vyskytující komplikace v podobě arteriální hypertenze, dyslipidemie, DM2T, prokoagulačního stavu, které vedou k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a dalších orgánových poškození. Časté jsou i depresivní stavy a syndrom spánkové apnoe, které rovněž prognózu pacienta zhoršují a vyžadují léčebnou intervenci.

Vlastní farmakologická léčba obezity – antiobezitika – může být předepsána u pacientů s hodnotou BMI > 30 kg/m² nebo > 27 kg/m² s přidruženými závažnějšími komplikacemi.

Rozhodnutí zahájit farmakologickou léčbu má být individualizováno a realizováno pouze po důkladném vyhodnocení rizik a přínosů všech možností léčby. Taktéž se doporučuje ukončit léčbu a/nebo použít jinou medikaci, pokud po 12 týdnech terapie na cílových dávkách nedojde k úbytku tělesné hmotnosti > 5 %.

Z hlediska farmakoterapie byly v léčbě obezity zatím úspěšné léky s následujícími mechanismy účinku:

- léky centrálně tlumící chuť k jídlu;
- léky omezující vstřebávání tuku v trávicím traktu;
- léky působící podobným mechanismem jako hormony trávicího traktu – inkretiny.

Antiobezitika mají za cíl především:

- předcházet morbiditě a mortalitě pacientů s obezitou a snižovat rizika rozvoje komplikací obezity;
- zvyšovat hmotnostní redukci dosaženou úpravou životního stylu;
- zlepšovat již přítomné metabolické poruchy;
- redukovat tělesný tuk zejména v oblasti viscerálního uložení;
- zlepšovat kvalitu života a adheenci k zdravím protektivním režimovým opatřením [13].

Následuje popis léků v pořadí, jak byly uváděny na český trh. Před předepsáním některého z uvedených antiobezitik je vždy třeba se seznámit s platnou souhrnnou informací o léčivém přípravku (SPC) zveřejněnou na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz). Základní informace o dostupných antiobeziticích v ČR jsou v přehledu uvedeny v tab. 2–5.

Fentermin

Mechanismus účinku

Fentermin je léčebnou látkou ze skupiny fenylethylaminů. Stimuluje uvolňování noradrenalinu a dopaminu v centrálním nervovém systému (CNS). V ČR je tato látka na rozdíl od většiny evropských zemí stále registrována jako léčivý přípravek k léčbě obezity. Jedná se o anorektikum, kde je dlouhodobější léčba spojena s rizikem farmakologické tolerance, závislosti a abstinenčními příznaky. Jeho předpis je proto vázán na opiátový recept nebo žádanku s modrým pruhem.

Vliv na redukci tělesné hmotnosti

Vzhledem tomu, že přípravek byl schválen FDA již v roce 1959, nejsou k dispo-

zici recentní prospektivní klinické studie účinnosti a bezpečnosti. Také došlo ke snížení dávkování na 15 mg/den. Částečnou představu o účinnosti a efektech na kardiometabolické parametry mohou poskytnout pouze studie, kde byl fentermin zkoumán v kombinaci s topiramátem, u nás ale není tato kombinace zatím k dispozici.

Dávkování, kontraindikace a nežádoucí účinky

Od roku 2019 došlo k úpravám jeho doporučeného dávkování na maximálně jednu tabletu denně. Tobolky se užívají při snídani, nerozkousané, zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek se nepodává večer, protože léčivá látka může způsobit nervozitu a nespavost. Léčba obvykle trvá 4 až 6 týdnů a neměla by překročit 3 měsíce. Pokud je plánována další léčba, je možné ji zopakovat až po přestávce, která je stejně dlouhá, jako byla předcházející terapie s délkou užívání do 3 měsíců. Fentermin je indikován pro pacienty s BMI > 30 kg/m². Přípravek se nesmí podávat současně s jinými centrálně působícími anorektiky, užívat v kombinaci s inhibitory monoaminooxidázy (MAO) ani 2 týdny po ukončení jejich užívání. Kontraindikován je také při kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních onemocněních, plicní hypertenzi, těžké arteriální hypertenzi, psychiatrických onemocněních, poruchách příjmu potravy, skloně k drogovým závislostem, abúzu alkoholu, při renálním selhávání, hyperthyroidismu, feochromocytomu, u starších 65 let, mladších 18 let, těhotných a kojících. Z nežádoucích účinků jsou nejčastěji popisovány účinky na CNS (psychotické reakce, psychózy, deprese, nervozita, agitovanost, poruchy spánku, insomnie a vertigo) a kardiovaskulární systém ve formě tachykardie, palpitace, hypertenze a bolesti na hrudi.

Orlistat

Mechanismus účinku

Orlistat je reverzní inhibitor lipáz trávicího traktu, kdy redukuje absorpci tuku

Tab. 2. Přehled schválených antiobezitik v ČR, jejich popis a přehled statisticky významných výsledků studií, hodnotících průměrné poklesy tělesné hmotnosti (udávané v % výchozí hmotnosti) u pacientů léčených daným antiobezitikem oproti (vs.) kontrolní skupině; ≥ 5 % zastoupení osob, které dosáhli více než 5% výchozí váhové redukce u pacientů léčených daných antiobezitikem oproti (vs.) kontrolní skupině [13–15,23–25,31–34].

Tab. 2. Overview of approved anti-obesity drugs in the Czech Republic, their description and overview of statistically significant results of studies evaluating average decreases in body weight (reported in % of baseline weight) in patients treated with a given antiobezitic compared to (vs.) control group; ≥ 5% (representation of those who achieved more than 5% baseline weight reduction in patients treated with anti-obesity vs. control group [13–15,23–25,31–34].

Generický název	Fentermin 15 mg	Orlistat 60 mg a 120 mg	Naltrexon/ /bupropion 8 mg/90 mg	Liraglutid 3 mg
Obchodní název	Adipex®	Orlistat Sandoz 60 mg Orlistat Teva 60 mg Xenical® 120 mg Orlistat Sandoz 120 mg	Mysimba®	Saxenda®
	stimulace noradrenalinu a dopaminu v CNS	inhibitory pankreatické a střevní lipázy	kombinace antagonistických opioidů/aktivační POMC neuronů v CNS	GLP-1 analoga
Forma	tobolka	kapsle	tableta	předplněné pero
Dávkování u dospělých	1x denně jedna tobolka	60 mg nebo 120 mg 3x denně po jídle nebo během nízkotučného jídla	progresivní zahájení od 1 tbl denně, v každém dalším týdnu navýšení o 1 tbl na maximální dávkování: 2 tbl 2x denně pro kompletní denní dávku naltrexonu 32 mg/bupropionu 360 mg	progresivní zahájení od dávky 0,6 mg s.c. 1x denně, v nejméně týdenních intervalech navýšování o 0,6 mg na maximální denní dávku po dobu udržovací fáze 3 mg s.c. 1x denně
Možná délka užívání	pouze krátkodobě (4–6 týdnů) neměla by překročit 3 měsíce)	dlouhodobě	dlouhodobě	dlouhodobě
Vliv na pokles tělesné hmotnosti (průměrné výsledky hlavních studií)	recentní studie fentermin s topiramátem EQUATE 28 týdnů: –6,06 % vs. –1,71 % 15 mg 1x denně	XENDOS 52 týdnů: 120 mg 3x denně –9,6 % vs. –5,61 % po 4 letech: –5,25 % vs. –2,71 %	COR-I 56 týdnů: 8/180 mg 2x denně –5,0 % vs. –1,3 % ≥ 5 %: 39 % vs. 16 % 56 týdnů: 16/180 mg 2x denně –6,1 % vs. –1,3 % ≥ 5 %: 48 % vs. 16 % COR-II 56 týdnů: 16/180 mg 2x denně –6,4 % vs. –1,2 % ≥ 5 %: 55,6 % vs. 17,5 % COR-BMOD 56 týdnů: 16/180 mg 2x denně –9,3 % vs. –5,1 % ≥ 5 %: 66,4 % vs. 42,5 % COR-DIABETES 56 týdnů: 16/180 mg 2x denně –5,0 % vs. –1,8 % ≥ 5 %: 44,5 % vs. 18,9 %	SCALE (obesity and prediabetes) 56 týdnů: 3 mg 1x denně –8,0 % vs. –2,6 % ≥ 5 %: 63,2 % vs. 27,1 % 3 roky (extenze): –6,1 % vs. –1,9 % ≥ 5 %: 49,6 % vs. 23,7 % SCALE (Maintenance) 0 týden (předcházel léčba 14 týdnů VLCD): –6,0 % 56 týdnů: 3 mg 1x denně –6,2 % vs. –0,2 % 14 týdnů VLCD + 56 týdnů: 3 mg 1x denně –12,2 % vs. –6,0 % ≥ 5 %: 81,4 % vs. 48,9 % SCALE (Sleep Apnoea) 32 týdnů: 3 mg 1x denně –5,7 % vs. –1,6 % ≥ 5 %: 46,3 % vs. 18,3 % SCALE (Diabetes) 56 týdnů: 3 mg 1x denně –6,0 % vs. –2,0 % ≥ 5 %: 49,9 % vs. 13,8 %

Průměrné poklesy tělesné hmotnosti ve studiích jsou udávány v % výchozí hmotnosti u pacientů léčených daným antiobezitikem oproti (vs.) kontrolní skupině; ≥ 5 %: procentuální zastoupení osob, které dosáhli více než 5% váhové redukce, u pacientů léčených daných antiobezitikem oproti (vs.) kontrolní skupině.

z potravy o 30 %. Absorpce orlistatu ve střevě je nižší než 1 % a jeho účinnost byla prokázána v různých randomizovaných studiích [14–16].

Vliv na redukci tělesné hmotnosti

V metaanalýze dvanácti studií s orlistatem a dietními opatřeními se prokázal po roce průměrný 8% pokles výchozí tělesné

hmotnosti, který byl udržitelný v následujících 3 letech léčby [15]. Ve studii XENDOS zahrnující 3 304 pacientů bez DM2T byl po roce pozorován 10,6kg úbytek v-

Tab. 3. Přehled velmi častých nežádoucích účinků a kontraindikací v ČR schválených antiobezitik.

Tab. 3. Overview of very common side effects and contraindications in the Czech Republic approved antiobezitics.

Generický název	Fentermin 15 mg	Orlistat 60 mg a 120 mg	Naltrexon/ /bupropion 8 mg/90 mg	Liraglutid 3 mg
Velmi časté nežádoucí účinky (incidence \geq 1/10)	účinky na CNS: psychotické reakce psychózy deprese nervozita agitovanost poruchy spánku insomnie a vertigo účinky na KV systém: tachykardie palpitace hypertenze bolest na hrudi	GIT poruchy: bolest břicha/nevolnost únik stolice při flatulenci nucení na stolici mastná/olejovitá stolice průjem flatulence častější defekace účinky na CNS: bolest hlavy infekce: infekce horních dýchacích cest virózy u pacientů s DM2T: hypoglykemie	GIT poruchy: nauzea zácpa zvracení účinky na CNS: bolest hlavy	GIT poruchy: nauzea zvracení průjem zácpa
Kontraindikace	hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné sympatomimetické aminy či pomocné látky hypersenzitivita na arašidy nebo sóju plicní arteriální hypertenze těžká arteriální hypertenze současné nebo předchozí kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění hyperthyroidizmus, feochromocytom, glaukom, adenom prostaty, renální insuficience současné nebo předchozí psychiatrické onemocnění včetně anorexie a deprese sklon k drogové závislosti, alkoholismus v anamnéze děti a dospívající do 18 let pacienti nad 65 let těhotenství a kojení přípravek se nesmí podávat současně s jinými centrálně působícími anorektiky přípravek se nesmí užívat v kombinaci s IMAO ani 2 týdny po ukončení jejich užívání	hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocné látky chronický malabsorpční syndrom cholestáza kojení	hypersenzitivita na léčivé látky nebo pomocné látky nekontrolovaná hypertenze aktuální záchvatovitě onemocnění nebo epileptické záchvaty v anamnéze nádor CNS při odvykání alkoholu nebo při užívání benzodiazepinů bipolární porucha, i v anamnéze souběžná léčba bupropionem či naltrexonem bulimie či anorexie nervosa, i v anamnéze závislost na chronicky podávaných opiátech nebo jejich agonistech (např. metadon) nebo po vysazení opiátů současně podávané IMAO mezi vysazením IMAO a zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion by mělo uplynout minimálně 14 dnů těžká porucha funkce jater těžká porucha funkce ledvin u dětí a dospívajících, nebo v těhotenství	hypersenzitivita na léčivé látky či pomocné látky pankreatitida v anamnéze/ /akutní pankreatitida u dětí a dospívajících těhotenství a kojení

CNS – centrální nervový systém, GIT – gastrointestinální trakt, KV – kardiovaskulární, DM2T – diabetes mellitus 2. typu, IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

chozí tělesné hmotnosti (vs. 6,2 kg ve skupině s placebem), kdy po 4 letech léčby byl udržován úbytek hmotnosti 5,8 kg ve srovnání s výchozí hodnotou (vs. 3,0 kg ve skupině s placebem) [16].

Efekty na další kardiometabolické parametry

Léčba orlistatem je rovněž spojována se signifikantním úbytkem v obvodu pasu, hodnot krevního tlaku, celkového chole-

sterolu, LDL cholesterolu a postprandiální koncentrace triglyceridů [14,17–19]. Po 4 letech léčby orlistatem se snížila incidence DM2T oproti skupině s placebem (celková incidence 2,9 vs. 4,2 %) –

Tab. 4. Potřebný monitoring a doporučení dalších opatření při léčbě jednotlivými antiobezitiky.

Tab. 4. Necessary monitoring and recommendations for further measures in the treatment of individual antiobezitics.

Generický název	Fentermin 15 mg	Orlistat 60 mg a 120 mg	Naltrexon/ /bupropion 8 mg/90 mg	Liraglutid 3 mg
Potřeba monitorace	krevní tlak příznaky plicní hypertenze	renální funkce (nefropatie z důvodu poškození oxaláty) hypoglykemie u pacientů s DM2T léčených inzulinem nebo sulfonyleureou	krevní tlak a srdeční frekvence deprese, sebevražedné myšlenky hypoglykemie u pacientů s DM2T léčených inzulinem nebo sulfonyleureou riziko záchvatů	srdeční frekvence příznaky pankreatitidy příznaky cholelitiázy a cholecystitidy hypoglykemie u pacientů s DM2T léčených inzulinem nebo sulfonyleureou reakce v místě vpichu
Doplňující doporučení a poznámky	vznik tolerance, závislosti a vzácněji i těžké psychotické onemocnění po prudkém poklesu hlášených kardiologických příhod může ovlivnit reaktivitu, že je snížena pozornost a schopnost řídit motorová vozidla účinek je zvyšován stimulací CNS, alkoholem a kofeinem	doporučeno užívat multivitaminů s obsahem vitamínů A, D, E, K večer nebo 2 hod po užití orlistatu při více než 30% hrazení kalorií z tuků, příjmu vyšším než 67 g tuku, se zvyšuje riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků farmakologická interakce (např. cyklosporin, levotyroxin, antikonvulziva) zvýšení účinků warfarinu může snižovat účinek antikonvulzivní léčby snížením absorpce antiepileptik selhání jater a nefropatie z důvodu oxalátů	je nutné upravit dávkování u pacientů s poškozením ledvin či jater mezi vysazením IMAO a zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion by mělo uplynout minimálně 14 dnů u starších pacientů je třeba sledovat renální funkce má být minimalizována nebo zcela zamezena konzumace alkoholu může ovlivňovat schopnosti řídit dopravní prostředky (vyšší výskyt závratí, somnolence, ztráty vědomí či epileptických záchvatů v titrační fázi)	při progresivním zvyšování dávky se minimalizuje riziko vzniku GIT nežádoucích účinků u pacientů s onemocněním štítné žlázy používat s opatrností (kontraindikován v případě osobní nebo rodinné anamnézy MCT a osobní anamnézy MEN2) potenciální riziko dehydratace v případě GIT nežádoucích účinků a nedostatečného pitného režimu nedoporučuje se pacientům se zánětlivým onemocněním střev či diabetickou gastroparézou

DMT2 – diabetes mellitus 2. typu, IMAO – inhibitory monoaminooxidázy, MCT – medulární karcinom štítné žlázy, MEN2 – syndrom mnohčetné endokrinní dysplazie, CNS – centrální nervový systém, GIT – gastrointestinální trakt

relativní riziko rozvoje DM2T se snížilo o 37,3 % [16]. Ve studiích s pacienty s DM2T podporuje léčba orlistatem větší pokles tělesné hmotnosti a snížení hladiny HbA_{1c} po 12 měsících ve srovnání s placebem [17,18]. Nebylo však prokázáno vyšší snížení HbA_{1c}, než odpovídá snížení hmotnosti. U pacientů se selháním ledvin a/nebo jater nebyla účinnost orlistatu studována.

Dávkování, kontraindikace a nežádoucí účinky

Orlistat je dostupný v balení 120 mg na lékařský předpis pod obchodním názvem Xenical, Orlistat Sandoz 120 mg a jako volně prodejní lék v síle 60 mg pod obchodním názvem Orlistat Sandoz 60 mg či Orlistat Teva 60 mg. Doporučené dávkování u síly 120 mg je 3x denně bezprostředně před jídlem, během jídla nebo až

1 hodinu po každém hlavním jídle za udržování nízkokalorické diety. Pokud se vynechá jedno jídlo, popř. jídlo neobsahuje tuk, není třeba orlistat užít.

Hlavní nežádoucí účinky jsou pozorovány na gastrointestinální úrovni: olejovitý anální výtok (4–27 %), bolest břicha (< 26 %), nadýmání a fekální výtok (2–24 %), imperativní střevní naléhavost (3–22 %) (tab. 2) [20,21]. Orlistat má poměrně málo kontraindikací, může ovlivnit absorpci jiných léků (amiodaron, antikonvulziva, antiretrovirové léky, propafenon, cyklosporin a levotyroxin) a vitamínů rozpustných v tucích (betakaroten a vitaminy A, D, E, K) [20]. Z toho důvodu se doporučuje oddělit podání těchto léků po dobu 3–4 hodin po užití orlistatu [20]. Orlistat také může ovlivnit antikoagulační účinek antagonistů vitamínu K. Při dlouhodobé léčbě se do-

poručuje užívání vitamínů rozpustných v tucích.

Kombinace naltrexon/bupropion s postupným uvolňováním Mechanismus účinku

Bupropion je selektivní inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu a americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA – Food and Drug Administration) jej schválil již v roce 1985 jako antidepressivum a lék pro odvykání závislosti na tabáku [22]. Naltrexon je antagonist opioidních receptorů schválený FDA pro léčbu závislosti na alkoholu a dalších opiátech [23]. Mechanismus, kterým kombinace naltrexon/bupropion s postupným uvolňováním způsobuje pokles tělesné hmotnosti, pravděpodobně odvisí od schopnosti bupropionu stimulovat neuropeptidy POMC/CART (proopiome-

Tab. 5. Výběr antiobezitik v závislosti na přítomnosti k obezitě přidružených onemocnění dle zásad medicíny založené na důkazech (EBM). Převzato a upraveno podle aktuálních souhrnných údajů o přípravcích (SPC) a [46].

Tab. 5. The choice of anti-obesity drugs depending on the presence of obesity-associated diseases according to the principles of evidence-based medicine (EBM). Taken over and adjusted according to current summary data on preparations (SPC) and [46].

Klinické charakteristiky a přidružená onemocnění		Antiobezitika pro dlouhodobou léčbu		
		orlistat	naltrexon/bupropion	liraglutid 3 mg
prediabetes		až 37% redukce rizika DM2T/4 roky léčby	chybí data pro prevenci DM2T	až 80% redukce rizika DM2T/3 roky léčby
DM2T				
hypertenze			monitorujte TK a SF kontraindikováno u NH	monitorujte SF
kardiovaskulární onemocnění	koronární ateroskleróza		monitorujte TK a SF	monitorujte SF
	srdeční arytmie		monitorujte TK, SF, rytmus	monitorujte SF a rytmus
	srdeční selhání	chybí data	NYHA I–II chybí data	NYHA I–III NYHA IV
porucha funkce ledvin	lehká (50–79 ml/min)	chybí data v SPC	max. 2 tablety/den	
	středně těžká (30–49 ml/min)	pozor na hyperoxalurii a oxalátovou nefropatii	zhodnoťte eGFR, max. 2 tablety/den	není doporučeno
	těžká (≤ 30 ml/min)	kalcioalátové kameny	max. 2 tablety/den	
nefrolitiáza			nedostatečná data, snižte dávku. kontraindikováno	monitorujte projevy cholelitiázy a cholecystitidy
porucha funkce jater	lehká	chybí data v SPC	kontraindikováno	kontraindikováno
	středně těžká		kontraindikováno	
deprese			nedostatečná data	
úzkost				
psychotické chování		nedostatečná data	nedostatečná data	nedostatečná data
záchvatovitě přejídání			nedostatečná data, potenciální benefit (ze studií s bupropionem), vyhněte se použití u anorexia nervosa a bulimie	nedostatečná data
záchvatovitá onemocnění/epilepsie			onemocnění v předchozí anamnéze	
pankreatitida				monitorujte symptomy kontraindikováno, pokud pankreatitida v anamnéze/ /podezření/akutní
léčba opioidy			kontraindikováno	
těhotenství/kojení		kontraindikováno	kontraindikováno	kontraindikováno
alkoholismus/ závislosti			může zvyšovat riziko záchvatů (křečí), duševní poruchy nebo může snížit toleranci alkoholu	
			kontraindikováno u pacientů při odvykání alkoholu nebo akutním vysazení benzodiazepinů	
štítná žláza				u běžných onemocnění používejte s opatrností MEN2 v osobní anamnéze, MTC v osobní či rodinné anamnéze
před bariatrickou operací			doporučeno ukončit léčbu několik týdnů před operací z důvodu případného tlumení bolesti opiáty	
po bariatrické operaci		chybí data	chybí data	1,8–3 mg/den

Výběr antiobezitik v závislosti na přítomnosti k obezitě přidružených onemocnění dle zásad medicíny založené na důkazech (EBM)

Klíč: preferovaný lék použijte s opatrností nepoužívejte

DMT2 – diabetes mellitus 2. typu, TK – krevní tlak, SF – srdeční frekvence, NH – nekontrovaná hypertenze, NYHA – New York Heart Association, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, MEN2 – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typu II, MTC – medulární karcinom štítné žlázy

lanokortinem regulovaná transkripce kokainu a amfetaminu) a naltrexonu, antagonisty opioidního receptoru, jehož fyzi-

logická aktivace při aktivaci POMC/CART vede k řízenému vyhasnutí aktivace POMC/CART [7]. Blokování této inhibiční

zpětnovazebné smyčky naltrexonem tak vede k silnější a déletrvající aktivaci neuronů POMC.

Vliv na redukci tělesné hmotnosti

Vliv na redukci tělesné hmotnosti byl studován v rámci klinického programu COR (Contrave Obesity Research). V rámci tohoto klinického programu byly realizovány čtyři randomizované klinické studie. Ve všech studiích byla zkoumána účinnost a bezpečnost kombinace naltrexon/bupropion v celkové denní dávce 32 mg naltrexon /360 mg bupropion.

Studie COR-I [1] zkoumala vliv kombinace naltrexonem v dávce 16 nebo 32 mg/den s bupropionem v dávce 360 mg/den na tělesnou hmotnost pacientů s nadváhou či obezitou a dyslipidemií nebo hypertenzí v randomizované, dvojité zaslepené studii [24]. Úbytek tělesné hmotnosti byl u léčebných kombinací naltrexon/bupropion s postupným uvolňováním statisticky významný oproti skupině s placebem a činil 6,1 % výchozí hmotnosti ve skupině s naltrexonem v dávce 32 mg, 5,0 % ve skupině s naltrexonem v dávce 16 mg a 1,3 % ve skupině s placebem. Ve dvojité zaslepené studii COR-II trvající 56 týdnů s 1 496 randomizovanými pacienty s nadváhou nebo obezitou, dyslipidemií a/nebo hypertenzí užívali účastníci placebo nebo kombinaci s postupným uvolňováním naltrexonu v dávce 32 mg/den a bupropionu v dávce 360 mg/den. Bylo zjištěno signifikantní snížení výchozí tělesné hmotnosti (-6,4 vs. -1,2 %; $p < 0,001$), dále došlo ke zlepšení markerů kardiometabolického rizika, kvality života a kontroly chuti k jídlu [24].

Studie COR-Diabetes hodnotila účinnost léčby naltrexonem v dávce 32 mg a bupropionem v dávce 360 mg během 56 týdnů u pacientů s DM2T a nadváhou nebo obezitou s užíváním perorálních antidiabetik, nebo bez nich, kdy do studie nebyli zařazeni pacienti léčení inzulinem a/nebo analogy receptoru GLP-1 [25]. Léčba kombinací naltrexon/bupropion vyvolala u pacientů s DM2T a nadváhou/obezitou vyšší úbytek tělesné hmotnosti (pokles o 5,0 vs. 1,8 %; $p < 0,001$), s větším podílem pacientů (44,5 %), kteří dosáhli vyššího poklesu než 5 % výchozí hmotnosti ve srovnání s placebem. Léčba

kombinací naltrexon/bupropion s postupným uvolňováním rovněž souvisela s průměrným snížením HbA_{1c} (-0,6 vs. -0,1 %) a větší podíl pacientů dosáhl hladiny HbA_{1c} < 7,0 %. Léčba kombinací naltrexon/bupropion zlepšovala některé z faktorů kardiometabolického rizika [25]. V poslední studii COR-BMOD byli všichni pacienti zařazeni do programu strukturovaných změn životního stylu a randomizováni klíčově naltrexonem v dávce 32 mg a bupropionem v dávce 360 mg s postupným uvolňováním ($n = 591$), nebo k podávání placebo ($n = 202$) [26]. V rámci této studie byl po 56 týdnech zaznamenán větší pokles tělesné hmotnosti u intervenované skupiny ve srovnání s kontrolní s placebem (-9,3 vs. -5,1 %; $p < 0,001$), kdy 80,4 % pacientů snížilo svou výchozí hmotnost o > 5 % [26].

Efekty na další kardiometabolické parametry

V rámci uvedených klinických hodnocení bylo u pacientů léčených kombinací naltrexon/bupropion pozorováno zlepšení u obvodu pasu (včetně pacientů s DM2T), triglyceridemie, HDL cholesterolémie a poměru LDL-C/HDL-C v porovnání s placebem. U pacientů s DM2T došlo ke zlepšení parametrů kontroly glykemie (pokles HbA_{1c}, inzulinu nalačno a HOMA-IR) v porovnání s placebem. V klinických studiích fáze III s kombinací naltrexon/bupropion byly pozorovány nárůsty systolického krevního tlaku o 1,1–2,6 mmHg a mírný nárůst tepové frekvence [22,24].

Kardiometabolická bezpečnost kombinace naltrexon/bupropion měla prokázat randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie LIGHT [27]. Do studie bylo zařazeno 8 910 pacientů s obezitou ve vysokém kardiometabolickém riziku. Pacienti měli být sledováni po dobu až 4 let. Bohužel na základě požadavku hlavních řešitelů této studie bylo klinické hodnocení předčasně ukončeno. Byl porušen protokol studie, neboť byly společností Orexigen zveřejněny průběžné důvěrné výsledky. Kardiometabolická bezpečnost

kombinace naltrexon/bupropion nebyla definitivně stanovena a je potřeba provést novou kardiometabolickou studii.

Dávkování, kontraindikace a nežádoucí účinky

Fixní kombinace naltrexon/bupropion je u nás dostupná pod obchodním názvem Mysimba a je na lékařský předpis. Jedna tableta kombinace naltrexon/bupropion obsahuje 8 mg naltrexonu a 90 mg bupropionu. Lék se postupně titruje první týden jedna jedna tableta ráno, druhý týden jedna tableta ráno a jedna tableta večer, třetí týden dvě tablety ráno a jedna tableta večer a čtvrtý týden dvě tablety ráno a dvě tablety večer. Maximální doporučená denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety 2x denně v celkové dávce 32 mg naltrexonu a 360 mg bupropionu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky kombinace naltrexon/bupropion jsou nauzea, zácpa (velmi časté), zvracení (velmi časté), závrať (časté) a sucho v ústech (časté). Gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, zácpa, zvracení) většinou samy ustoupí během 4 týdnů a téměř všechny během 24 týdnů.

Liraglutid

Mechanismus účinku

Liraglutid je 97% homologem nativního receptoru glukagon-like peptidu-1 (GLP), který má dvě hlavní odlišnosti: nahrazení lysinu na pozici 34 argininem a přidání laterálního řetězce palmitové kyseliny na pozici 26 [28,29]. Zmíněné odlišnosti snižují citlivost liraglutidu k degradaci dipeptidyl peptidázou-4 (DPP-4), a prodlužují tak jeho poločas, což umožňuje terapeutické podávání liraglutidu 1x denně ve formě subkutánní injekce [29]. Liraglutid v dávce 3,0 mg vede u pacientů s obezitou ke zvýšení pocitu sytosti, snížení pocitu hladu, s výsledným snížením energetického příjmu až o 16 % [30–32].

Vliv na redukci tělesné hmotnosti

Klinický program liraglutidu v dávce 3,0 mg SCALE (Satiety and Clinical Adi-

posity, Liraglutide Evidence) fáze III zahrnuje čtyři multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie s paralelními skupinami: SCALE Obesity and Prediabetes, SCALE Diabetes, SCALE Maintenance a SCALE Sleep Apnoea [32,33]. Ve všech studiích SCALE byla léčba liraglutidem zahájena v dávce 0,6 mg a navšívána až do dosažení maximální denní dávky 3,0 mg. Maximální dávkování bylo dodrženo beze změn během celé studie, do hodnocení výsledků byli zahrnuti všichni randomizovaní pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku intervenčního léčiva nebo srovnávaného přípravku.

Studie SCALE Obesity and Prediabetes hodnotila pokles tělesné hmotnosti po 56 týdnech léčby u pacientů s obezitou ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo s nadváhou ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) s dyslipidemií anebo hypertenzí, avšak bez DM2T. U všech pacientů byl dále proveden screening pro zjištění prediabetického stavu [32]. Pacienti s prediabetem byli dále sledováni až po celkovou dobu 160 týdnů léčby. Po obou léčebných periodách následovalo 12týdenní observační pokračovací období s vysazením léku/placeba. V 56. týdnu došlo u pacientů léčených liraglutidem v dávce 3,0 mg k průměrnému poklesu tělesné hmotnosti o 8,4 kg, což odpovídá 8,0 % výchozí hodnoty, ve srovnání s 2,8 kg (2,6 %) ve skupině s placebem. U pacientů, kteří studii dokončili, byl úbytek hmotnosti ještě větší: 9,6 kg (9,2 %) při léčbě liraglutidem vs. 3,7 kg (3,5 %) při užívání placeba. Pacienti s prediabetem, kteří pokračovali v léčbě (celkově byli léčeni 160 týdnů až 3 roky), dosáhli úbytku tělesné hmotnosti 7,1 % ve srovnání s 2,7 % ve skupině s placebem ($p < 0,0001$). Během 56 týdnů léčby dosáhla remise prediabetu většina pacientů (69,2 vs. 32,7 %; $p = 0,0001$). Ve 160. týdnu léčby byl DM2T diagnostikován u 3 % pacientů léčených liraglutidem a u 11 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Odhadovaný čas do nástupu DM2T byl u pacientů léčených liraglutidem v dávce 3,0 mg 2,7× delší. Liraglutid po 3 letech léčby tedy snížil riziko rozvoje DM2T

u prediabetiků téměř o 80 % ve srovnání s placebem [34].

Studie SCALE Diabetes trvající 56 týdnů byla navržena k hodnocení schopnosti liraglutidu v dávce 3,0 mg snížit tělesnou hmotnost pacientů s nedostatečně kontrolovaným DM2T s obezitou či nadváhou [35]. Studie randomizovala pacienty (v poměru 2 : 1 : 1) k léčbě liraglutidem v dávce 3,0 mg ($n = 423$), liraglutidem v dávce 1,8 mg ($n = 211$), nebo k podávání placeba ($n = 212$). Pokles tělesné hmotnosti po 56 týdnech byl 6,0 % při léčbě liraglutidem 3,0 mg a 2,0 % při užívání placeba. Ve vztahu ke kompenzaci diabetu se po 56 týdnech léčby hladina HbA_{1c} snížila v průměru o 13 mmol/mol u pacientů randomizovaných k léčbě liraglutidem v dávce 3,0 mg vs. 4 mmol/mol s placebem ($p < 0,0001$).

Ve studii SCALE Maintenance byla zkoumána schopnost liraglutidu v dávce 3,0 mg zvýšit úbytek tělesné hmotnosti, který byl dosažen během 12 týdnů léčby velmi přísnou nízkokalorickou dietou (VLCD) a pravidelnou fyzickou aktivitou u pacientů bez DM2T s nadváhou ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ a komorbidit) nebo obezitou [36]. Pacienti během této první fáze průměrně zredukovali 6 % tělesné hmotnosti. V léčebné následující fázi v 0. týdnu byli pacienti randomizováni do skupin užívajících buď liraglutid, nebo placebo. Po 56 týdnech léčby liraglutidem bylo ve srovnání s výchozí hodnotou dosaženo dalšího úbytku tělesné hmotnosti o 6,2 % oproti 0,2 % u skupiny s placebem ($p < 0,0001$). Za celkové období (14 týdnů VLCD + 56 týdnů léčby liraglutidem v dávce 3 mg) dosáhl hmotnostní pokles pacientů 12,2 % výchozí tělesné hmotnosti.

Čtvrtá studie SCALE Sleep Apnoea byla navržena ke zhodnocení vlivu léčby liraglutidem v dávce 3,0 mg na zlepšení parametrů, které se vztahují ke spánku a k tělesné hmotnosti u obézních pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA) středního nebo závažného stupně, kteří nejsou schopni používat přístroj CPAP, popř. jej netolerují [31]. Závažnost syndromu OSA byla určena podle indexu apnoe/hyperpnoe

(AHI) [37]. Po 32 týdnech bylo při léčbě liraglutidem v dávce 3,0 mg dosaženo signifikantního snížení hodnoty AHI ve srovnání s placebem (12,2 vs. 6,1 příhody/hod; $p = 0,015$). Podobně vyšší podíl pacientů vyřešil svoji respirační poruchu dosažením hodnoty AHI < 5 příhod/hod (5,4 % při léčbě liraglutidem vs. 1,2 % při užívání placeba) a také vyšší podíl (26,2 vs. 19,3 % s placebem) dosáhl snížení své hodnoty AHI < 15 příhod/hod, čímž se klasifikovali jako skupina s mírným syndromem OSA, které bylo umožněno nepoužívat přístroj CPAP. Co se týče tělesné hmotnosti, léčba liraglutidem v dávce 3,0 mg způsobila pokles o 5,7 %, což bylo významně více než ve skupině s placebem 1,6 % ($p < 0,0001$).

Efekt na další kardiometabolické parametry

Kardiovaskulární bezpečnost liraglutidu je popsána ve studii LEADER. Délka expozice byla mezi 3,5 a 5 lety. Liraglutid v dávce 1,8 mg u pacientů s DM2T ve vysokém kardiovaskulárním riziku nebo již s anamnézou kardiovaskulární příhody oproti placebo významně snížil výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE, kompozit smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod) o 13 %. Samotné riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo sníženo až o 22 % [38], významně bylo sníženo i riziko celkové mortality (o 15 %). K podobným závěrům dospěla také metaanalýza dat SCALE, tj. že léčba liraglutidem v dávce 3 mg je bezpečná. Na základě silných důkazů o prokázané kardioprotektivě ve studii LEADER jsou GLP-1 analogy s prokázanou kardioprotektivou včetně liraglutidu lékem druhé volby (po metforminu) v nových doporučeních ADA/EASD pro pacienty s DM2T typu s převažujícím aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a také u pacientů s DM2T a obezitou, kde zároveň přispívají k redukci tělesné hmotnosti [35]. Léčba liraglutidem v dávce 3,0 mg byla rovněž doprovázena zvýšením tepové frekvence

o 2–3 tepy/min, aniž by byl zaznamenán vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod [36]. Tento účinek nezávisel na dávce a tepová frekvence se normalizovala po ukončení léčby.

Zároveň bylo zjištěno, že došlo ke zlepšení některých parametrů nad úroveň, kterou lze očekávat při poklesu hmotnosti. Liraglutid tak ovlivňuje některé kardiovaskulární parametry přímo, tedy i nezávisle na poklesu hmotnosti. Jde zejména o krevní tlak, glykovaný hemoglobin, glykemii na lačno, hladinu LDL či celkového cholesterolu [39].

Léčba liraglutidem v dávce 3,0 mg vedla ke zlepšení kvality života v následujících parametrech: fyzická kondice, sebeúcta, sexuální život, obecná úzkost v práci. Stejně tak vedla ke zlepšení hodnot systolického a diastolického krevního tlaku či lipidového profilu (významné snížení hladin celkového a LDL cholesterolu, triglyceridů, společně se zvýšením hladin HDL cholesterolu). Snížily se rovněž hladiny C-reaktivního proteinu a zvýšily se hladiny adiponektinu [33,35,36,40,41].

Dávkování, kontraindikace a nežádoucí účinky

Liraglutid pro léčbu obezity v dávce 3 mg je u nás dostupný pod obchodním názvem Saxenda. Počáteční dávka je 0,6 mg 1× denně. Dávka se postupně navyšuje v přírůstcích po 0,6 mg v nejméně týdenních intervalech (0,6–1,2–1,8–2,4–3,0 mg), aby se zlepšila gastrointestinální snášenlivost. Liraglutid se podává 1× denně kdykoliv v průběhu dne, nezávisle na jídle, ideálně ve stejnou dobu. Aplikuje se injekčně do podkoží břicha, stehna nebo horní části paže. Maximální denní dávka liraglutidu je 3,0 mg/den.

Co se týče bezpečnosti a tolerance, vyšší podíl pacientů léčených liraglutidem v dávce 3,0 mg udával nežádoucí příznaky ve srovnání s placebem (91,6 vs. 83,6 %). Bezpečnostní profil liraglutidu v dávce 3,0 mg byl shodný s účinky liraglutidu v dávce 1,8 mg, který je užíván v léčbě DM2T a byl podobný jak při krátkodobém užívání 56 týdnů,

tak i při dlouhodobém užívání. Celkově nejčastěji byly zaznamenány gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, průjem, zácpa). Incidence nevolnosti dosáhla svého maxima v období zvyšování dávky a byla vyšší při vyšších dávkách [33,35,36]. Ve 12. týdnu dosáhla incidence nevolnosti při léčbě liraglutidem v dávce 3,0 mg kolem 10 %. Nevolnost byla přechodná, mírné (73 %) nebo střední závažnosti (24 %). Reakce se obvykle objevily během prvních týdnů léčby a zeslábly během několika dní nebo týdnů pokračující léčby. Pouze 3 % pacientů ukončila studii z důvodu nevolnosti.

Analoga GLP-1 receptoru účinkují v závislosti na glukóze, takže spontánně uváděná četnost hypoglykemie u pacientů bez DM2T užívajících liraglutid byla nízká, přičemž nebyla hlášena závažná hypoglykemie [33]. Ve studii SCALE Diabetes měli pacienti léčení liraglutidem vyšší výskyt hypoglykemie ve srovnání s pacienty užívajícími placebo, zejména u skupiny, které byla zároveň podávána sulfonyleurea [35]. Při zahájení podávání liraglutidu má být zvaženo snížení dávky derivátů sulfonyleurey či inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Během programu SCALE bylo pozorováno nepatrné zvýšení hladin amylázy a lipázy v séru, přičemž nebyla překročena průměrná horní hranice normálních hodnot a po ukončení léčby se hladiny normalizovaly [33,35,41].

Během studie SCALE Obesity and Prediabetes byla četnost výskytu biliární litiázy vyšší ve skupině s liraglutidem v dávce 3,0 mg než s placebem (2,5/100 vs. 1,0/100 pacientů-roků léčby), přičemž nebyly zaznamenány rozdíly v četnosti hepatobiliárních příhod během studií SCALE Diabetes, Maintenance a Sleep Apnoea [33,35,36,41].

Liraglutid vykazuje velmi dobrý bezpečnostní profil s minimem kontraindikací jeho užívání. Jeho podávání není doporučeno u pacientů s pankreatitidou nebo cholecystitidou či jejich přítomností v předchozím období, u pacientů s mnohočetnou endokrinní neopla-

zií a u pacientů, kteří mají anamnézu medulárního karcinomu štítné žlázy. Opatrnost při podávání se doporučuje i při pokročilém onemocnění ledvin nebo jater a u pacientů s cholelitiázou a gastroparézou.

Algoritmus volby jednotlivých antiobezitik

Dnes, po dlouhé době, jsou k dispozici čtyři antiobezitika s různými mechanismy účinku a další nové léky budou pravděpodobně v čase přibývat. Je tedy více než důležité vědět, jakou účinnost tyto léky mají, jaké mají nežádoucí účinky a podle jakých kritérií zvolit vhodný lék pro konkrétního pacienta.

Doporučovaný postup při výběru vhodného antiobezitika

Při volbě vhodného antiobezitika pro konkrétního pacienta je možné se držet uvedeného schématu 1.

Antiobezitika jsou indikována, pokud pacient splňuje indikační kritéria:

- BMI ≥ 30 kg/m² nebo;
- BMI ≥ 27 kg/m² za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s hmotností.

V dalším kroku by měla o volbě vhodného antiobezitika rozhodnout přítomnost, či nepřítomnost komplikací a komorbidit. **Pokud nejsou, lze volit ze čtyř stávajících antiobezitik, kdy o výběru vhodného antiobezitika je třeba rozhodnout na základě:**

- kontraindikací;
- lékových interakcí;
- účinnosti na pokles hmotnosti;
- preference pacienta (tablety vs. injekční léčba, cena atd.).

Jsou-li přítomny již konkrétní komplikace obezity či komorbidity, mělo by být upřednostněno antiobezitikum s jednoznačně prokázaným benefitem podle medicíny založené na důkazech. V případě pacientů s prediabetem, DM2T a kardiovaskulárním onemocněním by měla být preference antiobezitik v tomto

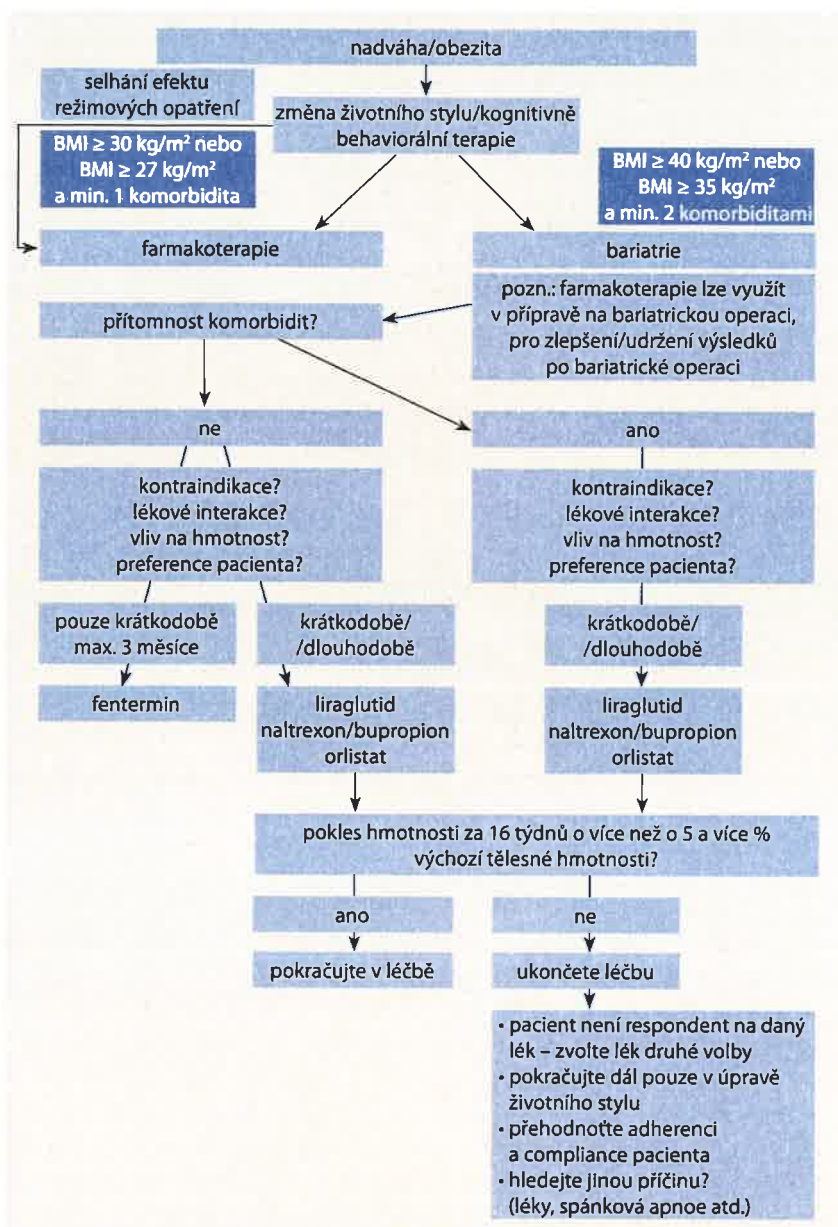


Schéma 1. Navržený algoritmus výběru antiobezitik.

Scheme 1. The proposed algorithm of selecting anti-obesity drugs.

pořadí liraglutid – orlistat – kombinace naltrexon/bupropion. Pro **liraglutid** hovoří největší účinnost při snížení hmotnosti, přímý vliv na některé složky metabolického syndromu a zatím nejsilnější důkazy o kardiovaskulární bezpečnosti. Nicméně je třeba se vyvarovat použití liraglutidu u pacientů s předchozím onemocněním pankreatitidou nebo cholecystitidou, u pacientů s mnohočetnou endokrinní neoplazií a u pacientů s anamnézou medulárního karcinomu

štítné žlázy. Opatrnost při podávání se doporučuje při pokročilém onemocnění ledvin nebo jater, v přítomnosti cholelitiázy a gastroparézy.

Kombinace **naltrexon/bupropion** vyhovuje pacientům, kteří nevládají dodržovat dietní opatření, prokazují jistou impulzivitu v přijímání potravy nebo se u nich vyskytují poruchy jako přejídání a z těchto důvodů se jim komplikuje návyk na dietu. Před tím, než je medikace předepsána, je třeba přezkoumat

kontraindikace jejího použití, nemožnost podání u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, při poruchách příjmu potravy (anorexia nervosa a bulimie), při závažné depresi, u pacientů léčených inhibitory monoaminooxidázy (MAO), u těch, kteří jsou ve fázi náhlého odvykání alkoholu nebo léčení léky s opioidním účinkem. Zvláštní pozornost by měla být věnována přítomnosti srdeční arytmie, glaukomu s úzkým úhlem, přetrvávající migrény, záchvatů generalizované úzkosti, bipolární poruchy a poruch funkce jater či ledvin.

Nejběžnější nežádoucí účinky obou přípravků – jak kombinace naltrexon/bupropion, tak liraglutidu – jsou přechodné a nepředstavují hlavní důvod pro ukončení léčby. Těmi jsou v současné době především limity finanční. Další důvody, které ovlivňují přijetí dlouhodobé léčby, jsou potřeba užívat čtyři tablety denně v případě přípravku Mysimba nebo subkutánně denně aplikovat přípravek Saxenda.

Orlistat lze s výhodou předepisovat u pacientů bez intestinálního onemocnění, kteří si nepřejí lék s možnými centrálními účinky a kteří volním úsilím obtížně zvládají jak nepravidelnost v jídlu, tak preferenci tučné stravy. Orlistat může interferovat s podáváním warfarinu a je třeba u pacientů léčených warfarinem při léčbě orlistatem dávku warfarinu upravovat.

K předepisování **fenterminu** je třeba přistupovat pouze výjimečně, z důvodu vysokého rizika vzniku závislosti a také řady závažných nežádoucích účinků.

Pokud u pacientů po 12 týdnech léčby na cílové dávce nedochází k poklesu tělesné hmotnosti alespoň o 5 %, má být léčba ukončena, protože na podkladě výsledků klinických studií je prokázáno, že u každého antiobezitika existují tzv. non-respondéři. Tito pacienti na léčbu daným antiobezitikem nereagují nebo reagují minimálně. Odhadnout, zda pacient bude na léčbu odpovídat, lze zatím pouze empiricky. U těchto pacientů je třeba buď vyzkoušet jiný léčebný přípravek, nebo hledat další možnosti léčby obezity. U liraglutidu bylo non-respon-

dérů ve studii SCALE Obesity and Prediabetes kolem 32,5 % u nediabetiků a 49,6 % u pacientů s DM2T. Na druhou stranu pacienti, kteří na léčbu reagovali dobře v prvních 16 týdnech, dosahovali lepších průměrných výsledků. Pokles hmotnosti respondérů byl v průměru 11,5 % výchozí hodnoty u nediabetiků a 9,3 % výchozí hodnoty u pacientů s DM2T [42]. Antiobezitika, která lze užívat dlouhodobě, jsou liraglutid, naltrexon/bupropion a orlistat. V prvním roce léčby dochází k poklesu hmotnosti, následně pomáhají antiobezitika k udržení dosaženého poklesu tělesné hmotnosti z prvního roku léčby [35].

Bohužel proti dlouhodobému užívání zatím hovoří chybění jakékoliv úhrady pojišťovny a v případě moderních preparátů vysoká cena.

Účinek léčby antiobezitiky je třeba podpořit dalšími běžnými přístupy v léčbě obezity. Studie s liraglutidem v kombinaci s intenzivní behaviorální terapií a úpravou životního stylu prokazují, že v této kombinaci lze dosáhnout významně vyššího poklesu tělesné hmotnosti o 11,5 % oproti výchozí hodnotě vs. 6,1 % u intenzivní behaviorální terapie samotné [43]. V podobné studii s naltrexon/bupropionem v kombinaci s intenzivní behaviorální terapií bylo dosaženo 9,4% redukce tělesné hmotnosti vs. 5,1 % u intenzivní behaviorální terapie samotné [26]. Antiobezitika lze také úspěšně využít v přípravě na bariatrické operace [44]. Pomáhají po bariatrických operacích k zabránění nárůstu hmotnosti či k mírnému zlepšení výsledků bariatrických operací [45]. Kombinovat antiobezitika navzájem se nedoporučuje, neboť existují pouze minimální zkušenosti a zcela chybí randomizované klinické studie, které by prokázaly, že účinnost a bezpečnost případných kombinací převažují nad případnými riziky. Opakovaně bylo také prokázáno, že vysazení farmak snižujících tělesnou hmotnost nebo jejich nahrazení placebem obvykle vedlo k opětovnému nárůstu tělesné hmotnosti. V této souvislosti je třeba upozornit na to, že farmaka upravují často geneticky

podmíněnou metabolickou nebo regulační poruchu u obezity, a proto je třeba počítat s jejich dlouhodobým, často celoživotním podáváním, podobně jako je tomu u jiných komplexních chorob, např. u hypertenze. Při nezbytnosti jejich vysazení, nejčastěji z finančních důvodů, lze do jisté míry limitovat toto navýšení jak důkladnou edukací pacienta v režimových opatřeních, tak i postupným snižováním dávky antiobezitika při jeho vysazování. I nadále je však nutné sledovat pacienta s cílem minimalizovat nárůst tělesné hmotnosti.

Závěr

Obezita je chronické onemocnění, které v posledních 30 letech dosahuje rozměrů celosvětové pandemie. Z hlediska jednotlivce zhoršuje kvalitu života a pracovní výkonnost. Zmnožení tuku v organizmu nad optimální mez a jeho závažná změna spojená s dysfunkcí tukové tkáně je podkladem pro rozvoj zejména kardiometabolických komplikací obezity, které, jsou-li neléčené, významně zkracují život. V současné době je již řada léčebných postupů, které prognózu a kvalitu života nemocných s obezitou výrazně zlepšují, od režimových opatření přes farmakoterapii až k bariatricko-metabolické chirurgii. Základním omezením pro použití léků v léčbě obezity je zcela chybějící úhrada z veřejného zdravotního pojištění, což zásadně snižuje jejich dostupnost pro potřebné nemocné. **Na úhradu antiobezitik nelze nadále pohlížet jako na ekonomicky neúnosné náklady. Jejich alespoň částečné hrazení ze zdravotního pojištění u dobře motivovaných pacientů s vyšším stupněm obezity a přítomností závažných komorbidit, kteří prokázali compliance k režimovým opatřením a dietě, považujeme za součást efektivního využívání zdrojů, a to zejména z pohledu předcházení vzniku a rozvoje DM2T, kardiovaskulárních komplikací, některých nádorových onemocnění, ventilační nedostatečnosti, přetížení pohybového aparátu, psychosociálních stigmatizací, pra-**

covní neschopnosti a snížené kvality života. Definice podskupiny pacientů s největším benefitem z farmakoterapie by měla vyplynout z diskuze odborníků s aktivním zapojením odborných společností, které podpořily toto stanovisko.

Literatura

1. König HH, Lehnert T, Brenner H et al. Health service use and costs associated with excess weight in older adults in Germany. *Age Ageing* 2015; 44(4): 616–623. doi: 10.1093/ageing/afu120.
2. Specchia ML, Veneziano MA, Cadeddu C et al. Economic impact of adult obesity on health systems: a systematic review. *Eur J Public Health* 2015; 25(2): 255–262. doi: 10.1093/eurpub/cku170.
3. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM et al. Economic burden of obesity: a systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(4): 435. doi: 10.3390/ijerph14040435.
4. Flegal KM, Panagiotou OA, Graubard BI. Estimating population attributable fractions to quantify the health burden of obesity. *Ann Epidemiol* 2015; 25(3): 201–207. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.11.010.
5. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E et al. A proposal of the European association for the study of obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. *Obes Facts* 2017; 10(4): 284–307. doi: 10.1159/000479208.
6. Yumuk V, Tsigos C, Fried M et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015; 8(6): 402–424. doi: 10.1159/000442721.
7. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(8): 1188–1196. doi: 10.1038/ijo.2015.59.
8. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1597–1604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816.
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2985–3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
10. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120): 541–551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
11. Schutz DD, Busetto L, Dicker D et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts* 2019; 12(1): 40–66. doi: 10.1159/000496183.

12. Wadden TA, West DS, Neiberg RH et al. One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(4): 713–722. doi: 10.1038/oby.2008.637.
13. Hainer V. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada 2011.
14. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352(9123): 167–172. doi: 10.1016/S0140-6736(97)11509-4.
15. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155(7): 434–447. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006.
16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155–161. doi: 10.2337/diacare.27.1.155.
17. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(3): 235–242. doi: 10.1001/jama.281.3.235.
18. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25(6): 1033–1041. doi: 10.2337/diacare.25.6.1033.
19. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46(5): 405–410. doi: 10.1007/BF00191901.
20. Hvizdos KM, Markham A. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 1999; 58(4): 743–760. doi: 10.2165/00003495-199958040-00015.
21. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998; 56(2): 241–250. doi: 10.2165/00003495-199856020-00007.
22. Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/Bupropion ER: a review in obesity management. *Drugs* 2015; 75(11): 1269–1280. doi: 10.1007/s40265-015-0427-5.
23. Caixàs A, Albert L, Capel I et al. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1419–1427. doi: 10.2147/DDDT.S55587.
24. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4898–4906. doi: 10.1210/jc.2009-1350.
25. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4022–4029. doi: 10.2337/dc13-0234.
26. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(1): 110–120. doi: 10.1038/oby.2010.147.
27. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(10): 990–1004. doi: 10.1001/jama.2016.1558.
28. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97(1): 27–42. doi: 10.1016/j.diabres.2011.12.015.
29. Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK et al. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55(6): 657–672. doi: 10.1007/s40262-015-0343-6.
30. van Can J, Sloth B, Jensen CB et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(6): 784–793. doi: 10.1038/ijo.2013.162.
31. Flint A, Kapitza C, Hindsberger C et al. The once-daily human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients. *Adv Ther* 2011; 28(3): 213–226. doi: 10.1007/s12325-010-0110-x.
32. Horowitz M, Flint A, Jones KL et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97(2): 258–266. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.016.
33. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
34. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389(10077): 1399–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
35. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 2018; 41(12): 2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
36. Wadden TA, Hollander P, Klein S et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(1): 187. doi: 10.1038/ijo.2014.88.
37. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5): 667–689.
38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
39. Bays H, Pi-Sunyer X, Hemmingsson JU et al. Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(2): 225–229. doi: 10.1080/03007995.2016.1251892.
40. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML et al. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes* 2016; 6(4): 233–242. doi: 10.1111/cob.12146.
41. Blackman A, Foster GD, Zammit G et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40(8): 1310–1319. doi: 10.1038/ijo.2016.52.
42. Fujioka K, O'neil PM, Davies M et al. Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(11): 2278–2288. doi: 10.1002/oby.21629.
43. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI et al. Intensive behavioral therapy for obesity combined with liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27(1): 75–86. doi: 10.1002/oby.22359.
44. Modi R, Rye P, Cawsey et al. Liraglutide effects on upper gastrointestinal investigations: implications prior to bariatric surgery. *Obes Surg* 2018; 28(7): 2113–2116. doi: 10.1007/s11695-018-3249-1.
45. Suliman M, Buckley A, Tikriti AA et al. Routine clinical use of liraglutide 3 mg for the treatment of obesity: outcomes in non-surgical and bariatric surgery patients. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(6): 1498–1501. doi: 10.1111/dom.13672.
46. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; 22(Suppl 3): 1–203. doi: 10.4158/EP161365.GL.

Doručeno/Submitted: 13. 11. 2020

Přijato/Accepted: 18. 11. 2020

prof. MUDr. Martin Fried, CSc.

OB KLINIKA, a.s.

Pod Krejčárkem 975/2

130 00 Praha 3-Žižkov

martin.fried@obklinika.cz