

Orlistat v terapii obezity

MUDr. RNDr. Tomáš Brychta, Ph.D.¹, MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.²

¹NZZ Centrum léčby diabetu a obezity, Olomouc

²Ústav patologické anatomie, LF UP Olomouc

Obezita je chronickým metabolickým onemocněním na patofyziologickém i genetickém základě. Toto onemocnění má své vážné zdravotní i ekonomické důsledky, v poslední době se stává druhou nejčastější příčinou úmrtí hned po kouření. Léčba obezity má být komplexní a zahrnovat kromě diety a změn pohybového a behaviorálního režimu i farmakoterapii, případně bariatrickou chirurgii. V současnosti jsou doporučovány k dlouhodobé terapii obezity dvě látky, a to sibutramin a orlistat. Tato antiobezitika spolehlivě zajistí hmotnostní úbytek a jsou dostačující ke zlepšení zdravotního stavu a snížení rizika řady chronických komplikací, přičemž jejich nežádoucí účinky jsou minimální a většinou přechodné. V tomto roce byl u nás uveden na trh další orlistat a to pod názvem Alli a je k dostání bez lékařského předpisu. Tato skutečnost vedla autory ke shrnutí základních poznatků o orlistatu. V době psaní tohoto článku pozastavila EMEA registraci sibutraminu v zemích EU, a to na základě analýzy výsledků studie SCOUT.

Klíčová slova: obezita, farmakoterapie, orlistat, Xenical, Alli, redukce váhy.

Orlistat in obesity treatment

Obesity is a chronic metabolic disease with a pathophysiological and genetic basis. This condition has serious health and economic implications, recently having become the second leading cause of death, second only to smoking. Obesity treatment should be comprehensive and include, in addition to diet and physical activity and behavioural changes, pharmacotherapy and, possibly, bariatric surgery. Currently, two agents are recommended for long-term management of obesity, namely sibutramine and orlistat. These anti-obesity drugs reliably provide weight loss and are sufficient to improve the health status and reduce the risk of numerous chronic complications, with only minimal and mostly transient adverse effects. Alli, another orlistat-based drug, has been introduced in the market in the Czech Republic this year and it is available without prescription. This fact prompted the authors to summarise the basic facts on orlistat. When this article was being written, the EMEA revoked the registration of sibutramine in the EU countries based on an analysis of the findings of the SCOUT study.

Key words: obesity, pharmacotherapy, orlistat, Xenical, Alli, weight reduction.

Med. Pro Praxi 2010; 7(3): 145–148

Úvod

Obezita je multifaktoriálně podmíněná metabolická porucha, která vzniká v důsledku interakce genetických predispozic s faktory zevního prostředí. Obezitu je nutno chápat jako nemoc a současně důležitý rizikový faktor podílející se na vzniku řady dalších onemocnění. Efektivita a bezpečnost léčby obezity je proto důležitou proměnou při výběru terapeutických prostředků. Zdravotní komplikace spolu se společenskou diskriminací přispívají ke zhoršené kvalitě života obézního jedince. V konečném důsledku zdravotní komplikace obezity významně ovlivňují nemocnost i délku života obézních pacientů.

Prevalence obezity

V Evropě se pohybuje od 10–25 % u mužů a od 10–30 % u žen, za posledních 10 let je nárůst 10–40 %, v roce 2010 se předpokládá v Evropě 150 milionů obézních dospělých a 15 milionů obézních dětí. Jen 42 % obyvatel ČR má normální hmotnost, za posledních 8 let stoupl u nás počet osob s nadváhou z 31 na 34 %, a osob s obezitou ze 14 na 23 %!

Farmakoterapie obezity

Na medikamentózní léčbu je třeba pohlížet jako na součást komplexní strategie léčby obezity. Farmakoterapie může zlepšit spolupráci pacienta, zmírnit zdravotní rizika spojená s obezitou a zvýšit kvalitu života. Současná medikamentózní léčba je doporučena pro pacienty s BMI nad 30 kg/m² nebo BMI nad 27 kg/m², jsou-li přítomny nemoci spojené s obezitou. Účinnost farmakoterapie vyhodnocujeme po prvních 3 měsících léčby. V případě uspokojivého váhového úbytku (pokles o více než 5 % u nediabetiků a více než 3 % u pacientů s diabetem) doporučujeme v léčbě pokračovat.

Orlistat – základní poznatky

Orlistat patří do skupiny tzv. lipstatinů, látek majících inhibiční aktivitu proti lipázám trávicího traktu. Jeho základ, lipstatin, byl izolován z bakterie *Streptomyces toxytriciny*, pro větší stabilitu byl firmou Roche syntetizován částečně hydrogenovaný derivát tetrahydrolipstatin – orlistat. Orlistat je selektivní inhibitor lipáz trávicího traktu (tzv. „fat blocker“). Působí v zažívacím traktu, kde zabraňuje vstřebávání asi

30 % tuku přijatého stravou. Snižuje vstřebávání cholesterolu ze stravy. Orlistat nepůsobí na jiné enzymy zažívacího traktu. Z požitého orlistatu se vstřebá asi 1 % podané látky, vstřebaný lék neovlivňuje systémové lipázy. Metabolity orlistatu jsou inaktivní. Bezpečnost orlistatu potvrdila řada toxikologických studií na zvířatech, neprokázaly se žádné karcinogenní, mutagenní nebo teratogenní účinky orlistatu. Orlistat také nezvyšuje obměnu epitelových buněk tlustého střeva v lidském organismu, navzdory zvýšenému množství tuku a volných mastných kyselin ve stolici. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi změnami v obsahu stolice a ukazateli obměny buněk tlustého střeva.

Mechanismus účinku

Specifické cílené působení na trávení tuků. Gastrointestinální lipázy jsou klíčové enzymy hydrolyzy triglyceridů přijatých v potravě, při níž jsou uvolňovány mastné kyseliny a monoglyceridy, který jsou poté vstřebány mukózní částí střevní stěny. Orlistat, který má podobnou strukturu jako triglyceridy, obsazuje aktivní místa enzymů a váže se kovalentní vazbou

na serinová vazebná místa. Tato vazba je sice reverzibilní, ale za fyziologických podmínek zůstává po dobu průchodu zažívacím traktem stabilní a její inhibiční účinek je tak nezměněn. Důsledkem této inhibice je, že asi 30 % triglyceridů ze stravy zůstává nestráveno a nevstřebáno, čímž vzniká kalorický deficit větší než při samotné dietě. Po přerušení léčby orlistatem je aktivita lipáz rychle obnovena z důvodu nepřetržité sekrece těchto enzymů. Vzhledem k tomu, že sekrece lipáz je vyvolána přítomností potravy v trávicím traktu, měl by být orlistat podáván během jídla.

Kontraindikace

Chronický malabsorbní syndrom. Cholestáza. Přecitlivělost na orlistat nebo pomocné látky obsažené v přípravku. Těhotenství a laktace. Vzhledem k minimu kontraindikací je možné užít orlistat i v případech, kdy jsou jiná antiobezitika kontraindikována.

Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky orlistatu se projevují zejména v gastrointestinálním traktu. Přechodné gastrointestinální obtíže – olejové skvrny při defekaci, flatulence, náhlé nucení na stolici, mastná stolice, častější defekace, řidší stolice, průjem. Vzácně hypersenzitivní reakce. Bolest hlavy. Výskyt nežádoucích účinků se snižuje s dobou užívání orlistatu. Vzhledem k pozitivnímu vlivu na sacharidový metabolismus je nutné pečlivě sledovat a případně upravit antidiabetickou léčbu. Současné podávání přípravku s cyklosporinem není doporučeno. Při podávání přípravku byly hlášeny případy krvácení z rektu. Je doporučováno používání další kontraceptivní metody jako prevence možného selhání perorální antikoncepce, ke kterému může dojít v případě těžkého průjmu. U pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin a/nebo s hypovolemií může být užití orlistatu spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou neuropatií. Nejsou k dispozici odpovídající informace pro použití přípravku orlistatu u dětí. Pacienti by měli být během léčby orlistatem na nutričně vyvážené, mírné, nízkokalorické dietě, obsahující maximálně 30 % tuku. Průměrný denní příjem energie je doporučeno snížit o 500–600 kcal (2 000–2 500 kJ). Denní příjem tuků, cukrů a bílkovin by měl být rozdělen do tří hlavních jídel. Nedoporučuje se vynechávat snídani. Pokud je orlistat podáván s jídlem o vysokém obsahu tuků, může se zvýšit možnost výskytu

nežádoucích gastrointestinálních účinků nebo jejich intenzita.

Loni v září začala americká FDA (Food and Drug Administration) ověřovat spojitost mezi užíváním orlistatu a poškozením jater. Nicméně předepisujícím odborným lékařům prozatím FDA neradí měnit preskripční zvyky při předepisování orlistatu (Xenical). Kontrola bezpečnosti orlistatu (Alli) se nyní provádí i ve Velké Británii příslušným úřadem pro kontrolu léčiv MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Od roku 1998, kdy byla vydána licence na orlistat v UK, obdržel MHRA 1 295 hlášení na podezření NÚ spojeného s užíváním orlistatu. Toto číslo zahrnuje také 20 hlášení o preparátu Alli. Z celkového počtu hlášení NÚ orlistatu (1295) jich bylo 137 na podezření z jaterního poškození (z toho 2 případy skončily smrtí) a jeden případ abnormální funkce jater ve vztahu k preparátu.

Klinicky významné interakce

Antikoagulační léky (ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě), s cyklosporinem (snížení plazmatických koncentrací cyklosporinu). Neovlivňuje farmakokinetiku digoxinu, warfarinu, orálních kontraceptiv, alkoholu, furosemidu.

Dávkování

3x 1 tobolek orlistatu denně. Podávat bezprostředně před, v průběhu nebo nejpozději do 1 hodiny po každém hlavním jídle. Doporučená minimální délka užívání přípravku orlistat jsou 3 měsíce.

Vzhledem k mechanismu účinku orlistatu vyvstaly otázky, jaký vliv má dlouhodobé užívání inhibitoru střevních lipáz na vitaminy rozpustné v tucích u orlistatem léčených obézních pacientů.

Orlistat a vitaminy rozpustné v tucích

Obezita je spojována s alterací vitamínu D. Nízké sérové hladiny 25-OH vitamínu D u morbidně obézních osob (BMI přesahující 35 kg/m²) mohou být sekundárním důsledkem vzestupu podílu tělesného tuku na celkové tělesné hmotnosti. Ani dlouhodobé, více než rok trvající užívání orlistatu v terapii obezity nevedlo ke statisticky významnému poklesu hladin lipofilních vitaminů v séru, nebyly prokázány negativní dopady na sérové hladiny vitamínu D, E, K, A.

Studie tedy potvrdila, že jeden rok trvající léčba orlistatem je z hlediska zachování kostní hmoty a denzity a udržení vápníkové rovnováhy bezpečná. Je však vhodné, aby pacienti byli

v průběhu léčby suplementováni vitamínem D a kalcíem.

Klinické studie s orlistatem

Byly publikovány čtyři randomizované, dvojité zaslepené studie, 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. Došlo také ke zlepšení lipidového spektra, snížení poměru LDL/HDL cholesterolu, zlepšení kompenzace diabetu, poklesu inzulinemie a poklesu glykovaného hemoglobinu.

V multicentrické, dvojité 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 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 porovná-

ní 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, kontrolu krevního tlaku a má výrazný antidiabetický efekt.

Orlistat – dostupné preparáty

V roce 2007 se společnost GSK dohodla s výrobcem preskripčního Xenicalu (společností Roche) na tom, že GSK požádá o registraci přípravku s obsahem 60 mg orlistatu jakožto prvního antiobezitika v kategorii léků, které bude dostupné ve volném prodeji. Na základě této žádosti EMEA (a dříve i americká agentura pro potraviny a léčiva FDA) tento krok schválila.

Farmaceutická společnost GlaxoSmithKline (GSK) získala v lednu 2009 povolení Evropské agentury pro léčiva (EMA), aby kapsle s obsahem 60 mg orlistatu pod názvem Alli byly k dispozici v zemích Evropské unie jako volně prodejné přípravky. Jde o preparát s prokázanou účinností, která je asi 85 % oproti přípravku s plným dávkováním dostupným pouze na recept. Přípravek Alli je určen dospělým s nadváhou či obezitou, s hodnotou BMI vyšší než 28 kg/m². Jde o první lék ze skupiny antiobezitik, který je dostupný nejen jako preskripční lék (kapsle s obsahem 120 mg orlistatu – **Xenical**), ale také jako volně prodejné lék (kapsle obsahující 60 mg orlistatu – **Alli**).

Závěr

Vzhledem k pozastavení registrace sibutraminu je orlistat v současné době jediným dostupným, účinným a bezpečným antiobezitikem na našem trhu. Využití terapeutického přístupu k léčbě obezity využívajícího selektivní ovlivnění pouze jedné složky diety, částečným zabráněním vstřebávání tuků, snižuje požadavek na přísné omezování tuků ve stravě, což usnadňuje dodržování dietních omezení, čímž může být zvýšena adherence k terapii obezity. Prokázaný pozitivní vliv na metabolismus sacharidů a lipidů řadí orlistat na přední místo v terapii obezických diabetiků. Předpokladem úspěšnosti léčby i moderními léky proti obezitě je dlouhodobá, ne-li celoživotní změna životního stylu, která předpokládá omezení energetického příjmu a zvýšení energetického výdeje. Léky samy bez dodržování dietního a pohybového režimu nezajistí úspěšnost redukčního režimu.

Podpořeno VZ 6198959221.

Literatura

1. Arunabb S, Pollack S, Yeh J, et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J. Clin. End. Metab.*, 2003; 88: 157–161.
2. Anderson J. Orlistat for the management of overweight individuals and obesity: a review of potential for the 60 mg, over-the-counter dosage. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1733–1742.
3. Brychta T, Brychtová S. Farmakoterapie obezity. *Interní Med.* 2008; 10(3): 227–230.
4. Davidson M, Hauptman J, Digirolamo M, Foreyt J, Halsted C, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA*, 1999; 281: 235–242.

5. Finer N, James P, Kopelman P, Lean M, Williams G. One year treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat (Xenical), a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int. J. Obes.*, 2000; 24: 306–313.
6. Hainer V, a kol. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada, 2004.
7. Harp JB. An assessment of the efficacy and safety of orlistat for the long-term management of obesity. *J. Nutr. Biochem.* 1998; 9: 516–521.
8. Jacob S, Togerson J. Orlistat treatment beneficial in both primary care and tertiary settings. *Obesity Reviews* 2005; 6: 166.
9. Svačina S, Matoušek M, Lajka J. Výsledky aktuálního průzkumu výskytu obezity v České republice. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 12/2009 Supl.: 21.
10. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts* 2008; 1: 106–116.
11. Mullerová D, a kol. *Obezita – prevence a léčba*. Praha: Mladá fronta, 2009: 261 s.
12. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res.* 2000; 8: 49–61.
13. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194–1199 (8 December), doi: 10.1136/bmj.39385.413113.25 (published 15 November 2007).
14. Svačina Š. *Obezita a diabetes*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2000. 307 s.
15. Svačina S, Matoušek M, Lajka J. Výsledky aktuálního průzkumu výskytu obezity v České republice. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 12/2009 Supl.: 21 s.

MUDr. RNDr. Tomáš Brychta, Ph.D.

NZZ Centrum léčby diabetu a obezity
Dlouhá 34, 779 00 Olomouc
tomas.brychta@volny.cz

