

Nové medikamenty v liečbe obezity: ich dostupnosť pre klinickú prax

Ľubomíra Fábryová

Ambulancia diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy, Metabol KLINIK s.r.o., Bratislava

Abstrakt

Prvou líniou v liečbe obezity je kombinácia nízko kalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a behaviorálnej terapie. Pokiaľ tieto možnosti zlyhávajú, do úvahy prichádza účinná a bezpečná farmakoterapia. Situácia na trhu antiobezitík sa mení, do klinickej praxe vstupuje aj kombinačná antiobezitická liečba. V súčasnosti je v USA na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválených FDA 5 liekov: orlistat, lorkaserín, fentermín/topiramát ER, naltrexon SR/bupropión SR a liraglutid 3,0 mg. V EÚ máme momentálne schválené 3 lieky na chronickú liečbu obezity: orlistat, naltrexon SR/bupropión SR a liraglutid 3,0 mg. Avšak reálna dostupnosť antiobezitík je celosvetovo odlišná. Rozdiely v ich dostupnosti sú aj medzi krajinami Európskej únie.

Kľúčové slová: lorkaserín – liraglutid 3,0 mg – naltrexon SR/bupropión SR – orlistat – fentermín/topiramát

New drugs in the treatment of obesity: their availability for clinical practice

Abstract

The first line in the treatment of obesity is a combination of a low calorie diet, increased physical activity and behavioral therapy. Unless these options fail, should be considered in an effective and safe pharmacotherapy. Anti-obesitic market situation is changing, combination antiobesitic therapy enters into clinical practice. Currently in the US for long-term chronic treatment of obesity FDA approved five drugs: orlistat, lorcaserin, phentermine/topiramate ER, naltrexone SR / bupropion SR and liraglutide 3.0 mg. In the EU we have currently three approved drugs for chronic treatment of obesity: orlistat, naltrexone SR / bupropion SR and liraglutide 3.0 mg. However, the real availability of antiobesitic drugs is worldwide different. Differences in availability are as well as between countries of the European Union.

Key words: lorcaserin – liraglutid 3.0 mg – naltrexon SR/bupropion SR – orlistat – phentermine/ topiramate ER

Úvod

Globálna epidémia obezity (globezita) je jedným z najvýznamnejších celosvetových zdravotníckych problémov súčasnosti. Celosvetová prevalencia obezity sa od roku 1980 do roku 2014 zdvojnásobila. Nadhmotnosť a obezita je 5. najčastejšou príčinou úmrtia, je príčinou rozvoja dyslipidémie, artériovej hypertenzie, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), nárastu kardiocerebrovaskulárnych ochorení, syndrómu spánkového apnoe, osteoartritídy, dny, nádorových ochorení, depresíí atď. Globezita sa tak stáva jedným z hlavných cieľov boja proti epidémii týchto neprenosných chronických ochorení [1,2].

V roku 2014, podľa údajov WHO, viac ako 1,9 miliardy dospelých osôb spĺňalo kritériá pre nadhmotnosť, z nich bolo 600 miliónov obéznych. 13 % svetovej dospeléj populácie (11 % mužov a 15 % žien) trpí obezitou a 39 % (38 % mužov a 40 % žien) trpí nadhmotnosťou [1,2].

Podľa údajov z roku 2012 sa v pásme nadhmotnosti a obezity nachádza 61,8 % slovenskej dospeléj populácie. BMI (body mass index) v pásme obezity > 30 kg/m² má 23,4 %. Z toho BMI 30–35 má 18,32 % dospeléj populácie (prevaha mužov), BMI 35–40 kg/m² majú asi 4 % dospeléj slovenskej populácie (prevaha žien) a v pásme morbidnej obezity (BMI > 40 kg/m²) je viac ako 1 % dospeléj populácie (taktiež s prevahou žien) [3].

Ku koncu roku 2012 bolo podľa Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) registrovaných v SR 342 124 diabetikov (7 % slovenskej populácie), z toho viac ako 300 000 (90 %) je diabetikov 2. typu. Takmer 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou [4].

Pre liečbu obezity a jej komorbidít je dôležitá efektívna redukcia hmotnosti s enormným dôrazom na jej dlhodobé udržanie. Zmena životného štýlu (diéta a režimové opatrenia) nepomôžu väčšine pacientov dosiahnuť pokles hmotnosti okolo 5 %. Vo viacerých eu-

rópskych krajinách alternatívou hradenou z verejného zdravotného poistenia je bariatrická (metabolická) chirurgia, ktorá je podľa platných európskych odporúčaní indikovaná u diabetikov 2. typu s BMI > 35 a u všetkých obéznych pacientov s BMI > 40. Bariatrická chirurgia – jedna z najefektívnejších metód – umožňuje klinicky signifikantný pokles hmotnosti o 15–40 % iniciálnej hmotnosti. Metódy bariatrickej chirurgie sú však invazívne a nemusia byť vhodné pre väčšinu pacientov, navyše použitie bariatrickej chirurgie môže byť obmedzené vzhľadom na vysoký počet pacientov [5,6].

V skupine pacientov s nadhmotnosťou alebo obezitou s komorbiditami (BMI v rozpätí > 30 a < 35) vzniká medzera, ktorú by bola schopná zaplniť iba kombinácia diétnych a režimových opatrení aplikovaných súčasne s účinnou medikamentóznou liečbou (obr. 1) [5,6]. V súčasnosti sa možnosti farmakoterapie obezity celosvetovo odlišujú (USA vs Európa, rozdiely v dostupnosti antiobezitík sú aj medzi krajinami Európskej únie).

Súčasná možnosť antiobezitickej liečby

Liečba obézneho pacienta by mala byť individuálna (preferujeme personalizovaný prístup). Lekár venujúci sa liečbe obéznych pacientov by mal byť schopný, spolu so svojim tímom – zaškoleným odborným personálom (dietológ, tréner pohybovej aktivity, psychológ) poskytnúť široké spektrum klinicky overených liečebných možností a ich kombinácií:

- individuálna alebo skupinová edukácia modifikácie životného štýlu (vrátane manažmentu veľmi nízko kalorických diét (VLCD – very low calory diet), manažmentu pohybovej aktivity a behaviorálnej terapie)
- farmakoterapia antiobezitíkami (podľa platných odporúčaní) [7]
- bariatrická/metabolická chirurgia (indikácia podľa platných odporúčaní)

Zmena životného štýlu je vždy základom a dôležitou súčasťou komplexnej stratégie liečby nadhmotnosti a obezity. Avšak motivácia rizikových osôb na dodržiavanie dlhodobých, celoživotných diétnych a režimových opatrení je veľmi náročná a často zlyháva.

Farmakologická liečba obezity je odporúčaná u pacientov s BMI ≥ 30 alebo u pacientov s BMI 27,0–29,9 so súčasným výskytom komorbidít (artériová hypertenzia, DM2T, dyslipidémia), po zlyhaní modifikácie životného štýlu, s cieľom zvýšiť komplianciu pacienta a udržať dosiahnutý pokles hmotnosti. Farmakoterapia má byť použitá v súlade so schválenými indikáciami a obmedzeniami. Účinnosť farmakoterapie vyhodnocujeme po prvých 3 mesiacoch liečby. Za vyhovujúci úbytok hmotnosti považujeme > 5% pokles hmotnosti u nediabetikov a > 3% pokles hmotnosti u diabetikov. Realistickejším indikátorom pre úspešnosť liečby je pokles obvodu pásu alebo meranie zloženia tela. Ak nedochádza k poklesu hmotnosti po prvých 3 mesiacoch, môže ísť o tzv. non-respondera, v tomto prípade liečbu ukončíme a použijeme (pokiaľ existuje) alternatívnu liečbu [5,6].

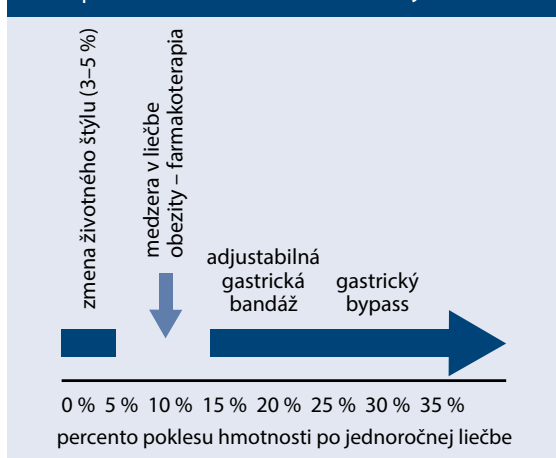
V súčasnosti si v indikovaných prípadoch svoje miesto nachádza aj bariatrická (metabolická) chirurgia (tab. 1) [7].

Obezita je chronické ochorenie, a z toho dôvodu musí byť komplexný manažment nadhmotnosti a obezity dlhodobý, celoživotný a zameraný nielen na redukciu a udržanie hmotnosti, ale aj na sledovanie rizika rozvoja s obezitou súvisiacich ochorení, ako aj na liečbu už vzniknutých komorbidít. V krátkodobom časovom horizonte splnením týchto troch hlavných kritérií úspechu ovplyvníme kardiometabolický rizikový profil, v dlhodobom časovom meradle ide o ovplyvnenie kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Farmakoterapia obezity

Možnosti účinnej farmakoterapie obezity ostávajú v súčasnosti obmedzené a reálna dostupnosť k farmakote-

Obr. 1 | Medzera v manažmente obezity



Tab. 1 | Súčasná odporúčania pre liečbu obezity

liečba	kategória BMI (kg/m ²)				
	≥25 < 27,0	≥ 27 < 30	≥ 30 < 35	≥ 35 < 40	≥ 40
diétna a režimová opatrenia	áno + komorbidity	áno + komorbidity	áno	áno	áno
farmakoterapia		áno + komorbidity	áno	áno	áno
bariatrická (metabolická) chirurgia			áno + DM2T (individuálne)	áno + komorbidity	áno
reálny cieľ redukcie hmotnosti v % iniciálnej hmotnosti	5–10	5–10	5–15	> 20	> 20

rapii obezity sa celosvetovo líši [8–10]. Nie všetci lekári zdieľajú pozitívny pohľad na farmakoterapiu obezity, čo je aj pochopiteľné. V nedávnej minulosti sme zažili niekoľko antiobezitík, ktoré boli stiahnuté z trhu: fenfluramín, dexfenfluramín (výskyt valvulopatií), rimonabant (nárast počtu suicídií, úzkostí a depresí), sibutramín (zvýšenie krvného tlaku a nárast kardiovaskulárneho rizika). Tieto udalosti prispeli k negatívnemu dojmu v súvislosti s antiobezitickou liečbou. Pravdou je však aj to, že mnohí lekári nemali dostatočný tréning a skúsenosti s chronickou medikamentóznou liečbou obezity.

Pre chronickú liečbu obezity máme reálne v Európe k dispozícii iba jedno antiobezitikum – orlistat, dostupné v 2 silách: 120 mg (na preskripciu lekárom) a 60 mg (na voľný predaj). V Slovenskej republike je dostupný iba ako voľnopredajný. Orlistat pôsobí ako periférny inhibítor pankreatickej lipázy. Vedie k 30% redukcii vstrebávania tukov z čreva. Vedľajším efektom môžu byť: steatorea, gastrointestinálny diskomfort, ako aj znížené vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch. Steatorea a gastrointestinálny diskomfort sa však vyskytuje najmä u pacientov, ktorí nie sú schopní zredukovať denný príjem tukov. Pri používaní warfarínu je potrebné monitorovať koaguláciu aj pre zníženú absorpciu vitamínu K. Účinnosť v kombinácii s nízkotukovou hypokalorickou diétou, ako aj bezpečnosť orlistatu (v dávkach 3 × 120 mg) bola dokázaná v dlhodobých niekoľkoročných klinických štúdiách. V 1-ročnej štúdii s orlistatom došlo ku poklesu hmotnosti o 4,4 kg (- 10,6 kg u pacientov liečených orlistatom vs - 6,2 kg v skupine pacientov užívajúcich placebo). Dnes máme k dispozícii údaje s udržaním akceptovateľného poklesu hmotnosti o 2,8 kg (- 5,8 kg vs - 3,0 kg) aj po 4 rokoch liečby orlistatom oproti placebo. Orlistat má priaznivý účinok na krvný tlak, LDL-cholesterol, inzulínovú rezistenciu s ovplyvnením metabolizmu glukózy [11,12].

V súčasnosti sa najmä v USA používajú na krátkodobú liečbu obezity lieky zaradované medzi sympatikomimetiká (fentermín, dietylpropión, fendimetrazín, benzfetamín). Fentermín je najčastejšie predpisovaným antiobezitikom na krátkodobú liečbu obezity (3 mesiace) v USA, lebo je účinný a lacný. Na Slovensku bol v minulosti k dispozícii ako Adipex (nie je oficiálne dostupný v Európskej únii – EÚ).

Z vyššie uvedeného vidíme, že potreba efektívnej neinvazívnej liečby, ktorá by preklenula medzeru medzi modifikáciou životného štýlu v kombinácii s alebo bez orlistatu a chirurgickou intervenciou, je veľmi vysoká. Celosvetovo sa v klinických štúdiách testujú nové lieky na chronický manažment hmotnosti. Budúcnosť bude patriť kombináčnej terapeutickú strategii, ktorá by mohla byť v účinnosti, bezpečnosti a dosahovaní poklesu hmotnosti rivalom bariatrickej chirurgii.

Situácia na trhu antiobezitík sa mení. V súčasnosti je v USA na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválených FDA (US Food and Drug Administration) 5 liekov: orlistat (1997), lorkaserín, fentermín/topiramát ER (2012), naltrexon SR/bupropión SR (2014) a liraglutid 3,0 mg (2014). V EÚ máme momentálne schválené 3 lieky na chronickú liečbu obezity: spomínaný orlistat (1997), kombináciu naltrexonSR/bupropion SR (marec 2015) a liraglutid 3,0 mg (2015), tab. 2 [8–10].

Lorkaserín (Belviq®) – selektívny agonista 5-hydroxytryptamín 2C serotonínových receptorov (5-HT_{2c}) v hypotalame (2-krát denne 10 mg), reguluje príjem potravy (kontrola chuti do jedla, potlačenie hladu a posilnenie pocitu sýtosti). Na rozdiel od fenfluramínu lorkaserín má slabú afinitu ku receptorom 5HT_{2a} a 5HT_{2b}, čo s dlhodobým užívaním znižuje riziko srdcovej valvulopatie a pulmonálnej hypertenzie. U respondérov máme údaje o úbytku hmotnosti približne 10 kg po 1-ročnej liečbe [13,14].

Podľa stanoviska Výboru Európskej únie pre lieky na ľudské použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) na základe v súčasnosti dostupných dôkazov, benefit používania lieku neprevyšuje jeho riziká, preto nebol schválený v Európe.

Do klinickej praxe vstupuje aj **kombinačná antiobezitická liečba** (fentermín/topiramát ER a naltrexon SR/bupropión SR), ktorá podobne ako kombinácia liečba v manažmente iných chronických ochorení (arteriálnej hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia, nádorové ochorenia) má svoje opodstatnenie. Kombinácia antiobezitická liečba vedie cestou aditívnych a synergických efektov rôznych liekov ku zvýšeniu účinnosti antiobezitickej liečby. Výhodou je prekonávanie prirodzených kompenzačných mechanizmov v energetickej homeostáze (prevencia alebo oddialenie „plateau“

Tab. 2 | Antiobezitická schválené na chronický manažment obezity

účinná látka/ názov lieku USA/EÚ	mechanizmus účinku	schválený	
		USA (FDA)	EÚ (EMA)
orlistat/ Xenical/Alli	inhibítor pankreatickej lipázy	1997	1997
lorkaserín/ Belviq	selektívny agonista 5-HT _{2c} serotonínových receptorov	2012	-
fentermín/topiramát ER/ Qsymia/Qnexa	sympatikomimetikum/ agonista GABA	2012	-
naltrexon SR/bupropion SR/ Contrave/Mysimba	antagonista opioidných receptorov/inhibítor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalínu	2014	3/2015
liraglutid 3,0 mg/ Saxenda/Saxenda	agonista GLP1-receptora	2014	2015

počas redukcie hmotnosti). Používanie nižších dávok účinnej látky vedie ku redukcii výskytu nežiaducich udalostí, čo zlepšuje tolerabilitu liečby a následne komplianciu pacienta.

Druhým antiobezitikom (**Qnexa**, **Qsiva** v EÚ, **Qsymia** v USA) je kombinácia dvoch dobre známych liekov **fentermínu** a **topiramátu** (kombinácia dávok 23/46 a 92 mg topiramátu a 3,75/7,5 a 15 mg fentermínu). Vedie k potlačeniu chuti do jedla, k zvýšeniu pocitu sýtosti.

Fentermín je schválený v USA od roku 1959 na krátkodobú liečbu obezity (maximálna odporúčaná dávka je 30 mg/deň). V USA je aj najčastejšie predpisovaným antiobezitikom.

Topiramát je látka s mnohopočetnými farmakologickými mechanizmami účinku (agonista GABA – gamma-aminobutyrovej kyseliny), používa sa ako antiepileptikum (v EÚ od roku 1995, v USA od roku 1996, v maximálnej odporúčanej dávke 400 mg/deň), antidepresívum a na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy (v EÚ od roku 2003, v USA od roku 2004, v dávke 100 mg/deň). V mnohých štúdiách viedlo podávanie topiramátu u obéznych pacientov ku zníženiu chuti do jedla a ku redukcii hmotnosti (mechanizmus účinku nie je jasný), ale s neakceptovateľne vysokým výskytom psychiatrických vedľajších účinkov. Kombinácia liečba umožňuje použiť nižšie dávky s nižším výskytom nežiaducich vedľajších psychiatrických udalostí. Vedie k redukcii hmotnosti o približne 10 %, s efektom na kardiometabolické rizikové faktory, pokles krvného tlaku, ako aj prevenciu rozvoja ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T) v prediabetickej populácii [15–17]. V roku 2012 a 2013 Výbor Európskej únie pre lieky na humánne použitie hlasoval proti schváleniu používania kombinácie fentermín/topiramát v EÚ. Dôvodom bolo neúplné a nedostatočné definovanie dlhodobej kardiovaskulárnej a psychiatrickej bezpečnosti tejto kombinácie. Postmarketingové sledovanie kardiovaskulárnych príhod by malo rýchlo zodpovedať otázku kardiovaskulárnej bezpečnosti pri tejto kombináčnej antiobezitickej liečbe. Po stiahnutí rimonabantu z trhu by podľa EMA mali byť revidované všetky centrálné pôsobiace lieky s cieľom zlepšiť odhalenie vzácných a závažných psychiatrických udalostí.

Kombinácia naltrexonSR/bupropión SR (Contrave – USA, Mysimba – EÚ) je antiobezitikum s centrálnym mechanizmom účinku. Synergizmus naltrexonu SR (antagonista opioidných receptorov) a bupropiónu SR (inhibitor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalinu)

v dopamínových oblastiach mozgu vedie ku redukcii príjmu potravy. Zatiaľ čo bupropión SR vedie k miernemu poklesu hmotnosti, naltrexon SR pridaný k bupropiónu zvyšuje pokles hmotnosti. V 1-ročných sledovaniach táto kombinácia viedla ku 4,8% poklesu hmotnosti a redukcii obvodu pásu. K dispozícii máme výsledky COR (Contrave Obesity Research) programu, do 3. fázy klinického skúšania COR-I, COR-II a COR-Diabetes bolo zaradených 4 500 pacientov. Kombinácia naltrexon SR/bupropión SR viedla v týchto štúdiách, okrem poklesu hmotnosti a obvodu pásu, ku zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov (priaznivé ovplyvnenie lipidového spektra, pokles glykémie a inzulinémie nalačno, pokles systolického aj diastolického krvného tlaku) [9,18–22]. Podľa aktuálnych údajov sa zdá byť účinnosť tejto kombinácie nižšia ako pri kombinácii fentermín/topiramát a vyššia ako pri použití monoterapie orlistatom alebo lorkaserínom [23]. Pred schválením uvoľnenia antiobezitika do klinickej praxe mala pripomienky FDA (riešenie vzácných závažných nežiaducich psychiatrických udalostí) a výbor CHMP požiadal o ďalšie informácie týkajúce sa bilancie prínosov a rizík liečby.

Klinický program zahŕňal aj štúdiu LIGHT (10 400 pacientov), ktorá bola iniciovaná v júni 2012. Jej primárnym cieľom bolo vyhodnotiť výskyt veľkých kardiovaskulárnych (KV) príhod (MACE) u dospelých s nadhmotnosťou a obezitou s rizikovými KV-faktormi užívajúcimi naltrexon SR/bupropión SR. EMA mala k dispozícii predbežnú analýzu štúdie LIGHT, vrátane 94 MACE. Štúdia však bola ukončená pre predčasné nepovolené zverejnenie týchto výsledkov. Druhá štúdia navrhnutá tak, aby splnila požiadavky v Európe aj v USA, so zameraním na ďalšie vyhodnotenie KV-príhod, práve prebieha, ale ukončenie klinického skúšania je momentálne ešte v nedohľadne.

Ďalším sľubným medikamentom schváleným na chronickú liečbu obezity je **liraglutid** 3,0 mg – agonista GLP1 (glucagon-like peptide 1) receptora (**Saxenda**). Indikáciou je chronický manažment hmotnosti u osôb s BMI ≥ 30 kg/m² alebo BMI ≥ 27 kg/m² pri prítomnosti najmenej 1 komorbidity. Liraglutid bol doposiaľ schválený v nižších dávkach ($\leq 1,8$ mg) na liečbu obéznych diabetikov 2. typu. Niektorí pacienti vykazovali nežiaduce udalosti, najmä nevoľnosť na začiatku liečby (čo mohlo viesť k jej prerušeniu), avšak bezpečnostný profil liraglutidu z dlhodobého hľadiska je vynikajúci.

Tab. 3 | Možné vedľajšie nežiaduce účinky antiobezitik

orlistat	lorkaserín	fentermín/topiramát ER	naltrexon SR/ bupropion SR	liraglutid 3,0 mg
steatorea	bolesti hlavy únava závraty	parestézie únava sucho v ústach skreslenie chuti	nauzea zvracanie bolesti hlavy únava nespavosť	nauzea zvracanie obstipácia hnačky dyspepsia abdominálne ťažkosti

Vzhľadom na úzke prepojenie obezity a DM2T bolo len otázkou času rozšírenie jeho indikácie u obéznych ne-diabetikov alebo pacientov s prediabetom.

1-ročné používanie liraglutidu v dávke 3,0 mg 1-krát denne viedlo k poklesu hmotnosti o 5,8 kg, s ďalším poklesom hmotnosti po 2 rokoch sledovania. Výsledky 3. fázy klinického skúšania (the SCALE™ Maintenance randomized study) priniesli údaje o efekte liraglutidu 3,0 mg na ostatné kardiometabolické rizikové faktory, ako aj na schopnosť oddialiť vznik prediabetu (hyperglykémia na lačno, porucha tolerancie glukózy) a oddialiť prechod do DM2T u pacientov s metabolickým syndrómom. Podávanie liraglutidu viedlo k zlepšeniu závažnosti obštrukčného syndrómu spánkového apnoe, zlepšeniu dĺžky a kvality spánku [9,23–27].

Saxenda je podľa údajov z decembra 2015 reálne dostupná na manažment obéznych pacientov iba v 2 krajinách EÚ – v Taliansku a Dánsku.

Veľmi dôležitou otázkou súvisiacou s týmito novými liekmi na chronickú dlhodobú liečbu obezity je ich reálna bezpečnosť a účinnosť. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti v súvislosti s medikamentami využívanými na chronickú liečbu obezity sú uvedené v tab. 3 [9].

Nedávno publikovaný prehľad účinnosti jednotlivých antiobezitík uvádza, že ich najdôležitejším klinickým prínosom by mohla byť prevencia opätovného nárastu hmotnosti po strate hmotnosti indukovanej efektívnou nefarmakologickou liečbou (VLCD v kombinácii s úpravou životného štýlu a behaviorálnou terapiou). Práve takéto komplexné prístupy majú potenciál priniesť veľký a dlhotrvajúci efekt pre pacienta. Avšak súčasné regulačné prostredie sa zameriava skôr na úbytok pôvodnej hmotnosti, ako prevenciu návratu k pôvodnej hmotnosti [28]. Uvidíme, ako rýchlo (a či vôbec) sa tieto antiobezitiká dostanú do našej slovenskej reality.

Záver

Globálna obezita je reálnym problémom súčasnosti. V EÚ, aj na Slovensku, čelíme nepriaznivej situácii, pri ktorej na jednej strane neustále narastá počet osôb s nadhmotnosťou a obezitou, na druhej strane nemáme dostupnú efektívnu farmakoterapiu obezity. Veľmi dobre vieme, že pokiaľ budeme schopní úspešne zasiahnuť proti epidémii obezity, dokážeme zablockovať aj progresiu ďalších chronických ochorení. Uplatnenie farmakoterapie v manažmente obezity by mohlo mať obrovský sociálny, ekonomický, ale aj osobný význam pre milióny obéznych jedincov a ich rodiny, ktorí hľadajú u nás pomoc.

Literatúra

1. World Obesity Federation. Dostupné z WWW: <<http://www.worldobesity.org>>.
2. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E et al. Obesity: the gateway to ill health – an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2013; 6(2): 117–120.
3. Avdičová M, Francisciová K, Ďateľová M et al. Monitorovanie rizikových faktorov chronických chorôb v SR. Regionálny úrad verejného

zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici za podpory Svetovej zdravotníckej organizácie – regionálnej úradovne v Kodani, 2012. ISBN 978–80–971096–0–8.

4. Národné centrum zdravotníckych informácií. Štatistická ročenka 2012. Dostupné z WWW: <<http://www.nczisk.sk>>.

5. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM et al (for the Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity). An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts* 2014; 7(2): 96–101.

6. Fábryová L. Farmakologická liečba obezity. In: Krahulec B, Fábryová L, Holéczy P et al (eds). *Klinická obezitológia*. Facta Medica: Brno 2013: 132–144. ISBN 978–80–904731–7–1.

7. Fried M, Yumuk V, Oppert JM et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts* 2013; 6(5): 449–468.

8. Toplak H, Woodward E, Yumuk V et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts* 2015; 8(3): 166–174.

9. Fábryová L. Weight loss pharmacotherapy of obese non-diabetic and type 2 diabetic patients. *J Obes Weight Loss Ther* 5: 277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2165-7904.1000277>>.

10. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311(1): 74–86.

11. McClendon K, Rich DM, Uwaifo GI. Orlistat: current status in clinical therapeutics. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(6): 727–744.

12. Sjöström L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects). *Endocr Pract* 2006; 12(Suppl 1): S31–S33.

13. Colman E, Golden J, Roberts M et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012; 367(17):1577–1579.

14. Smith SR, O'Neil PM, Astrup A et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(10): 2137–2146.

15. Sweeting AN, Tabet E, Caterson ID et al. Management of obesity and cardiometabolic risk – role of phentermine/extended release topiramate. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 35–44.

16. Garvey WT. Phentermine and topiramate extended-release: a new treatment for obesity and its role in a complications-centric approach to obesity medical management. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12(5): 741–756.

17. Garvey WT, Ryan DH, Henry R et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014; 37(4): 912–921.

18. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9741): 595–605.

19. Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexoneSR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*.2013;21:935–943. Erratum in *Lancet* 2010; 376(9750): 1392. *Lancet* 2010; 376(9741): 594.

20. Hollande P, Gupta AK, Plodkowski R et al. COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone/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. Erratum in *Diabetes Care* 2014; 37(2): 587.

21. Ornellas T, Chavez B. Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave) A New Approach to Weight Loss in Obese Adults. *PT* 2011; 36(5): 255–262.

22. 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.

23. Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(6): 831–841.

24. Iepsen EW, Torekov SS, Holst JJ. Therapies for inter-relating diabetes and obesity – GLP-1 and obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(17): 2487–2500.
25. Ng SY, Wilding JP. Liraglutide in the treatment of obesity. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(8): 1215–1224.
26. Wadden T, Hollander P, Klein S et al (NN8022–1923 Investigators). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(11): 1443–1451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.120>>. Erratum in *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(1): 187. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(11): 1514.
27. Lorenz M, Evers A, Wagner M et al. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(14): 4011–4018.

28. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5(3): 135–148.

MUDr. Ľubomíra Fábryová, Ph.D

✉ lfabryova@metabolklinik.sk

Metabol KLINIK s.r.o., Bratislava

www.metabolklinik.sk

Doručené do redakcie 1. 2. 2016

Prijaté po recenzii 15. 2. 2016