

  
**XENICAL**<sup>®</sup>  
o r l i s t a t



# MONOGRAFIE

---

PRVNÍ INHIBITOR STŘEVNÍ LIPÁZY  
A JEHO UPLATNĚNÍ V LÉČBĚ OBEZITY

# OBSAH

---

Úvod	5
Obezita jako chronická nemoc: přehled	7
Epidemiologie, prevalence a etiologie	8
Definice a měření	8
Nemoci a zdravotní rizika související s obezitou	10
Vliv obezity na kvalitu života	11
Ekonomické důsledky obezity	11
Příznivé účinky redukce hmotnosti	11
Nutnost dlouhodobé léčby obezity	12
Chemie, farmakologie a toxikologie	15
Objev Xenicalu	16
Chemická struktura Xenicalu	16
Mechanismus účinku	16
Farmakodynamika	18
Farmakokinetika	19
Absorpce	
Distribuce	
Metabolismus	
Vylučování	
Lékové interakce	20
Toxikologie	21
Klinické studie	23
Optimální dávkování Xenicalu	24
Přehled klinických studií	24
Cíle a analýzy jednotlivých studií	26
Redukce hmotnosti	27
Prevence znovunabytí hmotnosti	30
Zlepšení profilu kardiovaskulárních rizik	31
Redukce hmotnosti a kompenzace diabetu u obézních pacientů	36
Změny tělesného tuku	40
Kvalita života	41
Bezpečnost a tolerance	43
Důvody přerušení léčby	44
Nežádoucí vedlejší účinky	45
Vitamíny rozpustné v tucích a beta karoten	47
Žlučové kameny	49
Shrnutí	51
Literatura	55

Obezita představuje zdravotní problém, jehož rozsah v poslední době dosahuje v Evropě, Spojených státech i dalších zemích<sup>1,2</sup> charakteru epidemie, zodpovídá za vysokou morbiditu a mortalitu<sup>3</sup> a má výrazný negativní vliv na kvalitu života.<sup>4</sup> Vzhledem k závažnosti zdravotních komplikací a následků byla ve Spojených státech obezita označena vedle kouření za druhou hlavní příčinu smrti, které lze vhodnou prevencí předcházet.<sup>5</sup>

Přestože definice vymezuje obezitu jednoduše jako nadměrné množství tělesného tuku, jedná se o komplexní stav, který je klinickými lékaři uznáván jako chronická nemoc spojená s řadou kardiovaskulárních a jiných onemocnění. Obézní pacienti, kterým se podařilo snížit hmotnost, potřebují i nadále nepřetržitou péči, aby si dosažený hmotnostní úbytek udrželi.<sup>6</sup> Při poskytování této nezbytné podpory hraje lékař rozhodující roli - povzbuzuje pacienta, posiluje jeho sebedůvěru, pečlivě sleduje příznivé či naopak nepříznivé vlivy na choroby související s obezitou a vytváří strategie postupů, které pomáhají pacientovi snížit a následně i udržet dosaženou hmotnost.

Poté, co lékaři zjistili zdravotní prospěšnost byť i jen mírné redukce hmotnosti, bylo jasné, že je třeba předávat tyto poznatky i obézním pacientům. Dobrou zprávou pro tyto nemocné představuje zjištění, že dokonce i mírné snížení o 5% až 10% původní tělesné hmotnosti je spojeno se snížením rizika chorob doprovázejících obezitu.<sup>7,8</sup> Co je však důležitější, lékaři sami mohou mít určující vliv na schopnost pacientů dosáhnout tohoto klinicky významného zdravotního zlepšení.

Často se ovšem stává, že pacienti i vzdor dobrému podpůrnému programu dosaženou sníženou hmotnost za čas opět zvýší. Přestože dieta a cvičení se obvykle doporučují jako základní prostředky pro snížení hmotnosti, při následném dlouhodobém udržování redukované hmotnosti nejsou již tolik účinné.<sup>9</sup> Pokud ovšem stravovací režim s omezeným přísunem kalorií doplníme farmakologickou léčbou, můžeme tím nejen usnadnit snižování hmotnosti, ale i předejít situaci, kdy pacient léčený pouhým omezením přísunu kalorií znovu zvýší svou hmotnost.<sup>9,10</sup> Vzhledem k tomu, že stávající farmakologická léčba má problematickou bezpečnost a omezenou účinnost, zesílila potřeba vývoje nových léků, které by byly bezpečné a účinné zejména při dlouhodobém užívání. Na základě tohoto požadavku byl vyvinut Xenical® (orlistat), jedinečný, nesystémově působící lék proti obezitě, který snižuje vstřebávání dietního tuku v zažívacím traktu.<sup>11</sup> Tento nový mechanismus účinku je přínosný ve dvou směrech: (1) zamezuje vstřebávání tuku ze stravy, který je primární příčinou obezity a (2) působí nesystémově, tj. v zažívacím traktu se vstřebává pouze v nepatrném množství.<sup>12</sup> Xenical díky tomu nemá žádné systémové vedlejší účinky, na rozdíl od předchozích vyvíjených léků.

V dosud provedených klinických studiích byl Xenical podán více než 4 800 pacientům, z nichž 2 153 užívalo lék nejméně 1 rok a 884 nejdéle dva roky.<sup>13</sup> Xenical představuje pro lékaře novou možnost volby při léčení pacientů ohrožených nadváhou a obezitou. Tato monografie přináší přehled o farmakologii Xenicalu a výsledcích série klinických studií, které prokazují účinnost, bezpečnost a toleranci Xenicalu při jeho dlouhodobém užívání.

# OBEZITA JAKO CHRONICKÁ NEMOC: PŘEHLED

---

- Prevalence obezity dosáhla v některých částech světa rozsahu epidemie
- Nadměrný příjem tuku ve stravě je hlavním faktorem přispívajícím ke vzniku obezity
- Se zvyšujícím se body mass indexem roste riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu, porušené glukózové tolerance, hyperinzulinemie, hyperlipidemie, hypertenze a dalších chorob souvisejících s obezitou
- Farmakologické přípravky podporují snižování hmotnosti i udržování dosaženého hmotnostního úbytku a umožňují tak léčit i nemoci související s obezitou; lékařům tak významně pomáhají při celkovém vedení léčby obézních pacientů

# Obezita jako chronická nemoc: přehled

Obezita se stala globální epidemií, s níž je spojeno zvýšené riziko výskytu klinicky významných chorob.

Prevalence obezity na celém světě roste.

Tuk přijatý ve stravě je klíčovým faktorem v patogenezi obezity.

Obezita může být definována jako nadměrný obsah tělesného tuku.

BMI =  $\text{kg}/\text{m}^2$

## Epidemiologie

V roce 1997 vyhlásila Světová zdravotnická organizace (SZO) obezitu jako globální epidemii, ohrožující zdraví lidské populace zvýšeným rizikem přidružených chorob, jako je hypertenze, kardiovaskulární onemocnění a diabetes mellitus 2. typu.<sup>14</sup> Ukazuje se, že například dramatický nárůst výskytu diabetu 2. typu v posledních letech úzce souvisí se zvýšenou prevalencí obezity.<sup>15</sup>

## Prevalence

V Anglii se prevalence obezity v letech 1980 až 1995 téměř zdvojnásobila, když z 8% stoupla na 15%.<sup>16</sup> V Evropě trpí více než polovina dospělých ve věku 35 až 65 let nadváhou nebo obezitou,<sup>1</sup> ve Spojených státech spadá do této kategorie přibližně třetina populace nad 20 let.<sup>2</sup> Výzkumy v obou výše uvedených zemích prokázaly u mužů i u žen stabilní nárůst prevalence obezity s věkem.<sup>17</sup> Prevalence obezity se liší podle rasy a socioekonomického statusu. Například u chudých Američanů afrického a mexického původu je riziko vzniku obezity vyšší.<sup>15</sup> Kromě genetických faktorů byl za viníka zvýšené prevalence obezity označen sedavý způsob života a snadná dostupnost potravin s vysokým obsahem tuku.<sup>16</sup>

## Etiologie

Obezita vzniká následkem dlouhodobě udržované tzv. pozitivní energetické bilance, kdy příjem kalorií ze stravy převyšuje jejich výdej. Tuk ze stravy hraje důležitou roli v patogenezi obezity díky svému vysokému obsahu kalorií a poměrně nižšímu pocitu nasycení například ve srovnání s glycidy.<sup>18</sup> U obézních jedinců navíc dochází k nepřiměřeně vysokému ukládání tuku.<sup>18</sup>

## Definice

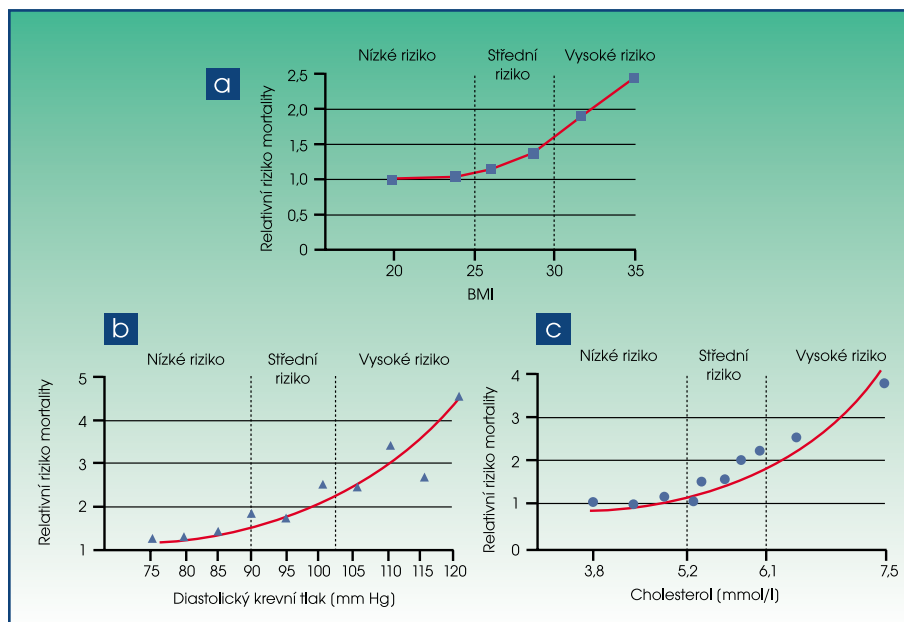
Body mass index silně koreluje s morbiditou a mortalitou nemocí spojených s obezitou. Obezita může být definována jako nadměrný obsah tělesného tuku. Body mass index (BMI: tělesná hmotnost v kg dělená čtvercem tělesné výšky vyjádřené v metrech) je nejčastěji používanou veličinou pro určení stupně obezity díky své jednoduchosti a korelaci s nemocemi spojenými s obezitou (např. diabetes mellitus 2. typu) (Tabulka 1) a mortalitou (Graf 1).<sup>19</sup>

## Měření

Měření obvodu pasu nebo poměru tohoto obvodu ku obvodu kyčlí poskytuje důležitou informaci o rozložení tuku.<sup>19</sup> Větší zdravotní rizika mnoha nemocí souvisejících s obezitou jsou spojena s abdominálním rozložením tuku (větší obvod pasu, "jablkovitá postava") než s rozložením periferním ("hruškovitá postava").<sup>14</sup>

## Graf 1:

Relativní riziko mortality v závislosti na (a) body mass indexu (BMI), (b) diastolickém krevním tlaku a (c) celkovém cholesterolu.



Upraveno se svolením autora (Bray et al.)<sup>19</sup>

## Tabulka 1:

Modifikovaná SZO klasifikace obezity a rizik podle BMI.\*

Klasifikace	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Riziko nemoci spojené s obezitou <sup>#</sup>
Pásmo normality	18,5–24,9	Běžné
<b>Preobesita</b>		
Nadváha I. stupně	25,0–29,9	Zvýšené
<b>Obesita</b>		
Nadváha II.a stupně	30,0–34,9	Mírné
Nadváha II.b stupně	35,0–39,9	Vážné
Nadváha III. stupně	≥ 40,0	Velmi vážné

\* BMI = body mass index, počítaný jako tělesná hmotnost v kilogramech dělená čtvercem tělesné výšky v metrech.

# Mezi nemocí související s obezitou patří diabetes mellitus 2. typu, porušená glukózová tolerance, hyperinzulinemie a hypertenze.

Upraveno se svolením SZO, 1997.<sup>24</sup>

# Obezita jako chronická nemoc: přehled

Obezita je obvykle spojena s rozvojem:

- diabetu mellitu 2. typu
- porušené glukózové tolerance
- hyperinzulinemie
- dyslipidemie
- hypertenze

Obezita je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárního onemocnění.

Zvýšený BMI je spojen se zvýšeným zdravotním rizikem.

## Nemoci a zdravotní rizika související s obezitou

U mnoha obézních pacientů zjišťujeme abnormality v působení inzulínu a poruchy metabolismu glycidů, lipoproteinů a triacylglycerolu.<sup>20</sup> Všechny tyto s obezitou související změny představují rizikové faktory kardio-vaskulárních chorob,<sup>3, 21</sup> přičemž jejich závažnost se zvyšuje s rostoucím BMI (Tabulka 1).<sup>14</sup> Například relativní riziko vzniku diabetu 2. typu je u obézních jedinců více než trojnásobně vyšší než u normální populace; obdobně i riziko koronárního onemocnění je u obézních dvojnásobné až trojnásobné.<sup>14</sup>

Obezita je rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních chorob. Tělesná hmotnost je významnějším předpokladem pro vznik koronárního onemocnění než výše krevního tlaku, kouření či glukózová intolerance. Obezita však zvyšuje i riziko rozvoje dalších zdravotních problémů, včetně vzniku některých typů rakoviny, zažívacích chorob, dýchacích poruch a kloubních onemocnění (Tabulka 2).<sup>14, 21-23</sup>

### Tabulka 2:

Relativní riziko zdravotních problémů obvykle spojených s obezitou.\*

Značně zvýšené (relativní riziko >3)	Mírně zvýšené (relativní riziko ~2-3)	Lehce zvýšené (relativní riziko ~1-2)
Diabetes mellitus 2. typu	Koronární onemocnění	Rakovina (rakovina prsu u žen po menopauze, rakovina endometria, rakovina tlustého střeva)
Onemocnění žlučníku	Hypertenze	Abnormality hladin pohlavních hormonů
Hyperlipidemie	Osteoartrida (kolenního kloubu)	Syndrom polycystických ovárií
Inzulínová rezistence	Hyperurikémie/dna	Poruchy plodnosti
Dušnost		Bolesti zad následkem obezity
Syndrom spánkového apnoe		Zvýšené riziko při anestezii
		Poškození plodu související s obezitou matky

Upraveno se svolením SZO, 1997.<sup>14</sup>

## Vliv obezity na kvalitu života

Mnoho obézních jedinců má omezenou pohyblivost, trpí bolestmi, nízkým sebevědomím, depresemi, emočním stresem a dalšími psychickými problémy vyvolanými společenskými předsudky, sociální diskriminací a izolací.<sup>6, 25, 26</sup>

Fyzické i psychické následky obezity mohou zhoršovat kvalitu života jedince.

## Ekonomické důsledky obezity

Hospodářské náklady spojené s obezitou a s ní souvisejícími nemocemi jsou značné. Zahrnují nejen přímé náklady na zdravotní péči,<sup>27</sup> ale i nepřímé náklady spojené se ztrátou pracovní schopnosti následkem onemocnění či invalidity.<sup>28, 29</sup> Výzkumné šetření více než 17 000 členů organizace pro udržování zdraví (health maintenance organization) ve Spojených státech ukázalo, že přímé náklady na zdravotní péči se zvyšují s rostoucím BMI. Náklady na zdravotnické služby byly u pacientů s hodnotami BMI 30–34,9 kg/m<sup>2</sup> o 25 % vyšší a u pacientů s BMI 35 a více dokonce o 44 % vyšší než u jedinců s normálním BMI (20–24,9 kg/m<sup>2</sup>).<sup>30</sup>

Přímé náklady na zdravotní péči se zvětšují se zvyšujícím se BMI

## Příznivé účinky redukce hmotnosti

Pro obézní pacienty je významně zdravotně prospěšné i takové snížení hmotnosti, které nevede k dosažení jejich ideální tělesné hmotnosti. Redukce hmotnosti může snížit zdravotní rizika související s obezitou, ale mnoho pacientů a dokonce i lékařů si nemusí být plně vědomo všech prokázaných příznivých vlivů, které toto snížení hmotnosti přináší. Zlepšení zdravotního stavu není omezeno pouze na pacienty, kterým se podaří dosáhnout ideální tělesné hmotnosti, což je cíl mnohdy nerealistický a nikoliv vždy nutný. Již snížení původní tělesné hmotnosti o nejméně 5 % je uznáváno jako dostačující pro dosažení klinicky významného zlepšení nemocí souvisejících s obezitou.<sup>7, 8</sup> U obézních pacientů je takové snížení hmotnosti spojeno s následujícími změnami:

Snížení hmotnosti o nejméně 5 % je spojeno s významným zlepšením zdravotního stavu

- Snížením celkové hladiny cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů a zvýšením hladiny HDL-cholesterolu u pacientů s hyperlipidemií<sup>7</sup>
- Zvýšením senzitivity na inzulín a snížením glykémie a inzulinémie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu<sup>7</sup>
- Významným poklesem krevního tlaku u pacientů s hypertenzí
- Prodloužením délky života<sup>7</sup>
- Zvýšením sebevědomí a pozitivních emocí.<sup>6</sup>

### **Nutnost dlouhodobé léčby obezity**

Obezita je v současné době považována za chronickou nemoc, která vyžaduje dlouhodobou lékařskou péči, cílenou na udržení redukované hmotnosti a snížení morbidity a mortality. Primárními cíli při vedení léčby obezity jsou:

- Snížení hmotnosti o nejméně 5 % pro dosažení zlepšení zdravotního stavu
- Prevence nebo minimalizace opětovného zvýšení hmotnosti
- Prevence nebo zlepšení nemocí souvisejících s obezitou
- Zlepšení kvality života.

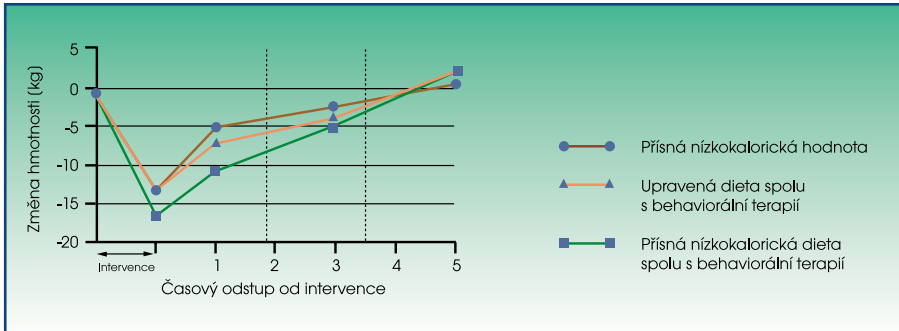
Krátkodobého snížení hmotnosti je možno relativně rychle dosáhnout pomocí diety a fyzického cvičení, většina lidí však již není schopna sníženou hmotnost dlouhodoběji udržet.<sup>9</sup> Předejít opětovnému zvýšení hmotnosti je obvykle úkol velmi náročný, protože proti němu působí fyziologické mechanismy, z nichž některé nejsou dosud uspokojivě objasněny.<sup>15</sup> Až 75 % jedinců, kteří drželi dietu (převážně dietu s velmi nízkým obsahem kalorií, tj. 400–800 kcal/den), zvýší opět svoji hmotnost během jednoho roku a to včetně těch, kteří zároveň s modifikovanou dietou absolvovali behaviorální terapii (Graf 2).<sup>31,32</sup>

Podávání Xenicalu současně s nízko-kalorickou dietou zajišťuje úspěšnou léčbu obezity lépe než samotná dieta

Vzhledem k tomu, že pouhá dieta a změna chování často nevede k cílenému snížení hmotnosti, přetrvává požadavek účinnějších postupů. Rozsáhlý program studií prokázal, že Xenical podávaný současně s mírně nízkokalorickou dietou vyvolává v porovnání se samotnou dietou signifikantní snížení hmotnosti, omezuje její opětovné zvýšení, snižuje nebezpečí přidružených onemocnění a zvyšuje kvalitu života. Tyto účinky zajišťují Xenicalu jedinečnou úlohu v rámci úspěšné dlouhodobé péče o obézní pacienty.

## Graf 2:

Dieta a behaviorální intervence: dlouhodobé opětovné zvyšování hmotnosti.



Upraveno se svolením autora (Wadden.<sup>35</sup>)

# CHEMIE, FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE

---

## **Klíčové poznatky**

- Xenical<sup>®</sup> (orlistat), první přípravek z nové třídy léků proti obezitě, působí jako selektivní inhibitor lipáz zažívacího traktu (tzv. "fat blocker")
- Xenical působí v zažívacím traktu, kde zabraňuje vstřebávání zhruba 30 % tuku přijatého ze stravy
- Xenical snižuje vstřebávání triglyceridů a cholesterolu ze stravy
- Xenical nepůsobí na jiné enzymy zažívacího traktu
- Z perorálně podané dávky Xenicalu se vstřebává pouze 1 %, přičemž vstřebaný lék neovlivňuje systémové lipázy
- Metabolity Xenicalu jsou prakticky inaktivní
- Při současném podávání Xenicalu s ostatními léky, obvykle předepisovanými obézním pacientům, většinou nedochází k jejich vzájemným interakcím
- V toxikologických studiích na zvířatech nebyly zjištěny žádné karcinogenní, mutagenní, embryotoxické nebo teratogenní účinky Xenicalu
- Xenical nezvyšuje obměnu epitelových buněk tlustého střeva v lidském organismu

## Objev Xenicalu

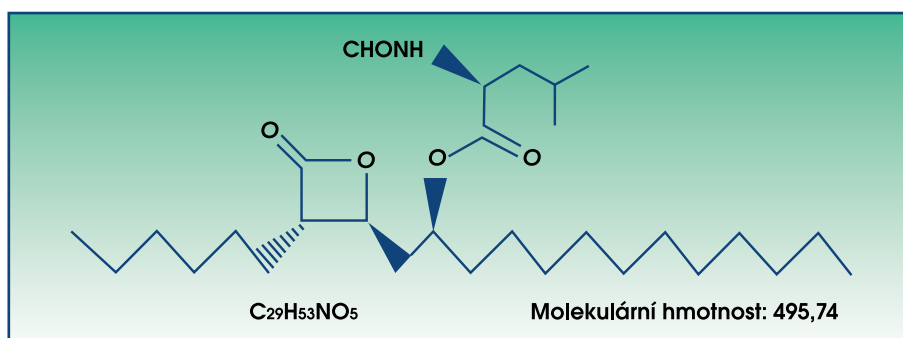
Vědečtí pracovníci firmy Roche začali před lety výzkum s cílem nalézt nové léky, které by byly vhodné pro léčení obezity. U 1 200 mikroorganismů získaných ze vzorků půdy z Mallorky a Španělska zkoumali inhibiční aktivitu proti lipázám zažívacího traktu. Nejvíce aktivní a stabilní byla látka s názvem lipstatin, kterou produkuje bakterie *Streptomyces toxytricini*. Poté, co se podařilo objasnit strukturu lipstatinu, syntetizovala firma Roche stabilnější, částečně hydrogenovaný derivát tetrahydrolipstatinu (orlistat; Xenical).

## Chemická struktura Xenicalu

Xenical ( $C_{29}H_{53}NO_5$ ) má molekulární hmotnost 495,74. Obsahuje ester N-formyl-L-leucin v postranním řetězci a beta-laktonovou kruhovou strukturu včleněnou do uhlovodíkové kostry<sup>33</sup> (Graf 3). Beta-laktonový kruh Xenicalu je rozhodující pro jeho inhibiční aktivitu lipázy<sup>34, 35</sup>. Xenical je vysoce lipofilní<sup>34</sup> a jeho rozpustnost ve vodě je extrémně nízká.<sup>34</sup>

### Graf 3:

Chemická struktura tetrahydrolipstatinu (Xenical, orlistat).



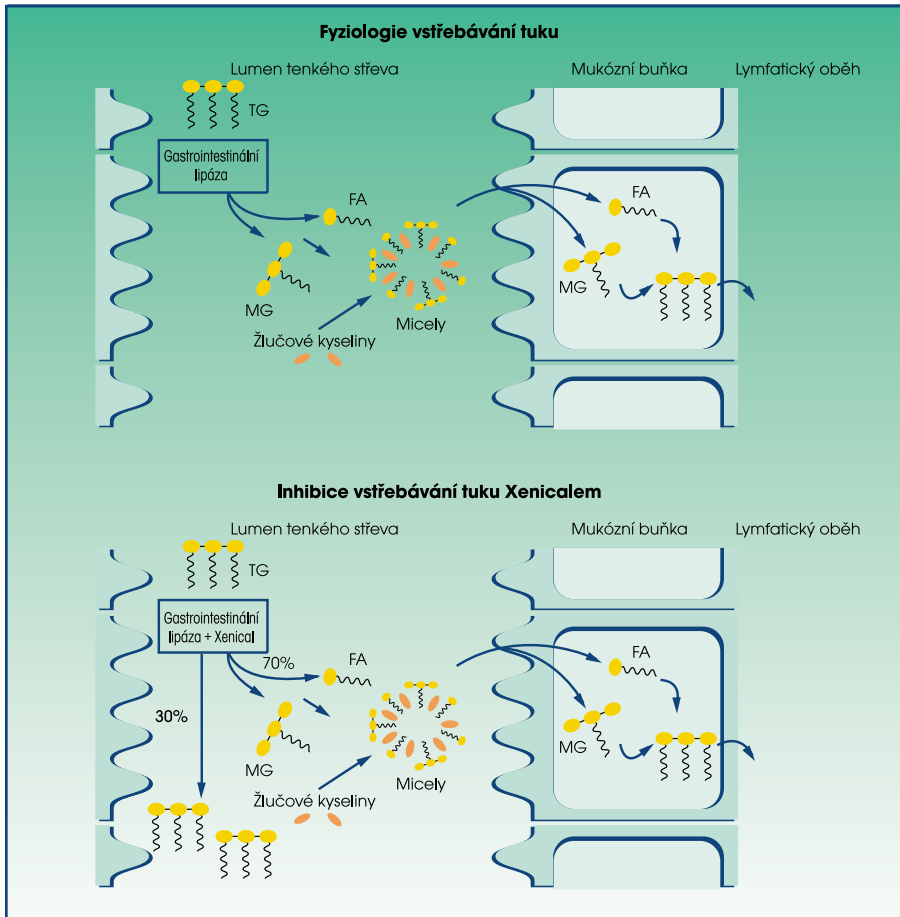
Xenical je účinný inhibitor gastrointestinálních lipáz, který snižuje vstřebávání tuků přijatých ve stravě zhruba o 30%

## Mechanismus účinku

**Specificky cílené působení na trávení tuků:** Gastrointestinální lipázy jsou klíčovými enzymy hydrolýzy triglyceridů přijatých ve stravě, při níž jsou uvolňovány mastné kyseliny a monoglyceridy, které jsou následně vstřebávány mukózní částí střevní stěny (Graf 4). Xenical, který má podobnou strukturu jako triglyceridy, nasedá na aktivní místa enzymů a váže se kovalentní vazbou na serínová vazebná místa. Tato vazba je pomalu reverzibilní, ale za fyziologických podmínek zůstává po dobu průchodu zažívacím traktem inhibiční účinek nezměněn. Následkem toho je zhruba 30 % triglyceridů ze stravy nestráveno a nevstřebáno a kalorický deficit je tak větší než při samotné dietě.<sup>36</sup>

**Graf 4:**

Horní obrázek: Proces trávení triglyceridů (TG) a vstřebávání jeho natrávených produktů, tj. mastných kyselin (MK) a monoglyceridů (MG).  
Dolní obrázek: Inhibice trávení tuků Xenicalem



**Vysoká selektivita:** Xenical má malý nebo žádný účinek na jiné gastrointestinální enzymy (např. amylázu, trypsin, chymotrypsin a fosfo-lipázy)<sup>34</sup>, a to i v případě, že podaná dávka 100krát převyšuje dávku potlačující aktivitu lipáz. Xenical nijak nezasahuje do hydrolýzy a vstřebávání glycidů, bílkovin, nebo fosfolipidů.<sup>34</sup>

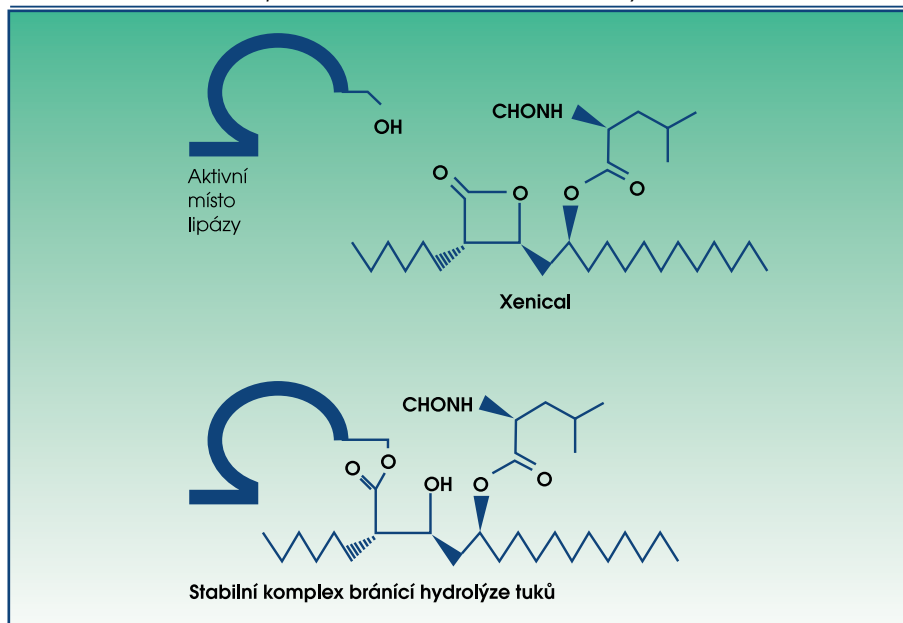
**Nesystémové působení:** Xenical zabraňuje lipáze ve štěpení triglyceridů na vstřebatelné monoglyceridy a mastné kyseliny tím, že blokuje aktivní místo molekuly lipázy (Graf 5). Tato inhibice lipázy probíhá v zažívacím traktu, nikoli systémově. Intaktní triglyceridy a jiné nevstřebažené lipidy proto procházejí zažívacím traktem a jsou vylučovány stolicí. Po přerušení léčby Xenicalem je aktivita lipáz díky nepřetržité sekreci enzymů rychle obnovena.

Inhibiční aktivita Xenicalu je vysoce selektivní

Působení Xenicalu je nesystémové, omezuje se pouze na zažívací trakt

## Graf 5:

Interakce Xenicalu s lipázou vedoucí k inaktivaci enzymu.



**Doporučení mírných dietních změn:** Nový terapeutický přístup k léčbě obezity využívá selektivního ovlivnění pouze jedné složky diety. V případě Xenicalu, který částečně zabraňuje vstřebávání tuku, odpadá požadavek přísného omezování množství tuku ve stravě, což usnadňuje dodržování dietních omezení.

Účinnost Xenicalu je optimální, je-li podáván do 1 hodiny po jídle, které obsahuje < 30% kalorií ve formě tuku

## Farmakodynamika

**Inhibice gastrointestinálních lipáz:** K tomu, aby se účinek Xenicalu projevil, je nezbytná přítomnost lipáz v zažívacím traktu. Vzhledem k tomu, že sekrece lipáz je vyvolána přítomností potravy v trávicím traktu, měl by být Xenical podáván během jídla. Podle výsledků několika studií zůstává farmakologický účinek Xenicalu nezměněn až do jedné hodiny po jídle. Po přerušení léčby Xenicalem dochází k rychlé normalizaci vstřebávání tuku přijatého ve stravě a rychlé úpravě gastrointestinálních vedlejších účinků, souvisejících s farmakologickým působením tohoto léku.<sup>13</sup>

Tolerance Xenicalu nepřímo koreluje s obsahem tuku ve stravě

**Tolerance ve vztahu k mechanismu působení:** Tolerance Xenicalu souvisí s jeho mechanismem působení. V řadě studií<sup>13</sup> byl při dané dávce Xenicalu zjištěn přímý vztah mezi obsahem tuku ve stravě a výskytem a intenzitou nežádoucích účinků v zažívacím traktu (viz odstavec Bezpečnost a tolerance). Celkové množství tuku vyloučeného stolicí narůstalo se zvyšujícím se množstvím tuku přijatého ve stravě, procento tuku ze stravy

vyložené stolicí (~ 30%) však zůstávalo nezměněno.<sup>13</sup>

**Hypolipidemický účinek Xenicalu:** Vedle očekávaného pozitivního vlivu samotného snížení hmotnosti přináší podávání Xenicalu další pozitivní účinek na hladiny lipidů. Rozpusťnost cholesterolu v solích žlučových kyselin je nízká, zvyšuje se však přímo úměrně k množství přítomných volných mastných kyselin a monoglyceridů. Inhibicí gastrointestinálních lipáz Xenical snižuje množství volných mastných kyselin a monoglyceridů ve střevě, čímž snižuje rozpustnost a následně i vstřebávání cholesterolu. Xenical navíc zvyšuje frakci neabsorbovaných lipidů ve střevě, a tím snižuje vstřebávání apolárních lipidů, jako je cholesterol.

Xenical snižuje vstřebávání cholesterolu

**Nezvýšená obměna buněk tlustého střeva:** Vzhledem k tomu, že Xenical částečně inhibuje hydrolýzu a vstřebávání tuku ve střevě, zvyšuje se množství tuku, které se nabízí mukóze tlustého střeva. Názory na roli, jakou hraje vysoký příjem tuku při vzniku rakoviny tlustého střeva jsou kontroverzní a v poslední době široce diskutované.<sup>37</sup> Jeden z mnoha navrhovaných mechanismů předpokládá možnou toxicitu zvýšené koncentrace žlučových kyselin vůči mukóze tlustého střeva. Tato hypotéza si vyžádala zkoumání účinku Xenicalu na proliferaci buněk tlustého střeva. Bylo zjištěno, že podávání Xenicalu v léčebných dávkách (120 mg) neovlivnilo obměnu buněk tlustého střeva ve vzorcích získaných biopsií u obézních pacientů, navzdory zvýšenému množství tuku a volných mastných kyselin ve stolici.<sup>38</sup> Obsah žlučových kyselin ve střevě byl navíc signifikantně nižší. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi změnami v obsahu stolice a ukazateli obměny buněk tlustého střeva, ani zvýšení těchto ukazatelů.

Xenical neovlivňuje obměnu buněk tlustého střeva

### Farmakokinetika

Kdyby vstřebávání Xenicalu bylo systémové, byla by jeho působením díky strukturální podobnosti s lipázami inhibována i systémová lipoproteinová a jaterní lipáza. Potvrzení bezpečnosti Xenicalu proto vyžaduje především znalost absorpce Xenicalu a určení jeho systémové aktivity.<sup>12</sup>

### Absorpce

**Koncentrace v plazmě:** Koncentrace nezměněného Xenicalu v plazmě byly monitorovány radioaktivními izotopy u dobrovolníků s normální hmotností, s nadváhou i obézních. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků, kterým byla podávána jedna dávka (do 800 mg), byly zjištěné koncentrace aktivního léku v plazmě < 5 ng/ml.<sup>39</sup> Při zvýšení počtu podaných dávek nedocházelo k akumulaci léku a koncentrace nezměněného Xenicalu v plazmě představovaly méně než 1% celkové dávky.<sup>40</sup>

Systémová absorpce Xenicalu je zanedbatelná a nemá žádný měřitelný účinek na aktivitu systémových lipáz

V klinických studiích, zabývajících se monitorováním vzorků plazmy při podávání Xenicalu v léčebné dávce (tj. 120 mg) po dobu 1 nebo 2 let byl nezměněný lék v plazmě detekován pouze sporadicky, jeho koncentrace v plazmě byly extrémně nízké (< 10 ng/ml) a akumulace nebyla prokázána. Zjištěné výsledky svědčí o zanedbatelné absorpci tohoto léku.<sup>13</sup>

Xenical neovlivňuje aktivitu systémové lipázy

**Bez účinku na aktivitu systémové lipázy:** Léčebné dávky Xenicalu nemají u zdravých dobrovolníků žádný měřitelný účinek na aktivitu systémové jaterní lipázy nebo lipoproteinové lipázy.<sup>34</sup> Po podání léčebné dávky Xenicalu jsou maximální koncentrace tohoto léku v plazmě mnohem nižší než 50 % inhibiční koncentrace *in vitro*, které mají v případě pankreatické, jaterní a lipoproteinové lipázy hodnotu 120 mg/ml nebo vyšší.<sup>34</sup> Skutečnost, že Xenical není systémově absorbován a neovlivňuje aktivitu systémové lipázy, minimalizuje riziko systémových nežádoucích účinků, a to i při dlouhodobém podávání tohoto léku.

### Distribuce

Distribuční volem Xenicalu není možné určit, protože lék je minimálně vstřebáván a nemá žádnou definovanou systémovou farmakokinetiku.<sup>13</sup>

Metabolity Xenicalu nemají žádný farmakologický význam

### Metabolismus

Xenical je s největší pravděpodobností metabolizován především ve stěně gastrointestinálního traktu. V plazmě byly zjištěny v minimální koncentraci dva metabolity, označené jako M1 a M3, které odpovídají přibližně 42 % systémově absorbovaného Xenicalu.<sup>40</sup> M1 a M3 mají velmi slabou inhibiční aktivitu lipázy (M1 1000krát a M3 2500krát menší než Xenical)<sup>13</sup> a jsou považovány za farmakologicky bezvýznamné.

### Vylučování

Orálně podaná dávka Xenicalu je téměř celá (~ 97 %) vyloučena stolicí, z toho 83 % ve formě nezměněného Xenicalu.<sup>13</sup>

U Xenicalu nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce

### Lékové interakce

Byly provedeny studie, zkoumající účinky Xenicalu na běžně užívané léky, zejména přípravky s úzkým léčebným indexem a přípravky často užívané u obézních pacientů. V těchto studiích nebyly zjištěny žádné signifikantní interakce (Tabulka 3). Xenical navíc rovněž nevstupuje do interakce s alkoholem.<sup>34</sup>

### Tabulka 3:

Léky, u nichž bylo zjištěno, že nemají žádné klinicky významné interakce s Xenicalem.

Léky s úzkým léčebným indexem	Běžné doprovodné léky u obézních pacientů
<ul style="list-style-type: none"><li>• Digoxin<sup>41</sup></li><li>• Phenytoin<sup>42</sup></li><li>• Warfarin<sup>43</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glyburid<sup>39</sup></li><li>• Antihypertenzní přípravky (atenolol, captopril, furosemid, pomalu se uvolňující nifedipin)<sup>44, 45</sup></li><li>• Orální antikoncepce<sup>46</sup></li></ul>

### **Toxikologie**

Ve studiích prováděných na bakteriích a zvířatech nebyla prokázána u bakterií ani savců žádná mutagenicita, porucha syntézy DNA ani chromozomální aberace.<sup>13</sup> Tyto studie zkoumající genotoxicitu a karcinogenitu, ve kterých byl systémově podáván Xenical v dávkách mnohonásobně převyšujících dávky podávané v lidských studiích, neprokázaly karcinogenitu.<sup>13</sup> U myších a krysích samic, kterým byl Xenical aplikován, nebylo zjištěno zvýšené riziko vzniku nádorů ani karcinomu mléčných žláz.

U potomků zvířat, kterým byl podáván Xenical v mnohem vyšších dávkách, než jaké odpovídají doporučené dávce u člověka,<sup>13</sup> nebyly zjištěny žádné embryotoxické ani teratogenní účinky, což naznačuje, že Xenical nemá teratogenní účinky ani u lidské populace. Přesto by však Xenical neměl být užíván během těhotenství, neboť klinické studie nemohou být prováděny u těhotných žen.

Xenical nemá žádný karcinogenní ani genotoxický potenciál

Xenical nemá žádné teratogenní účinky

# KLINICKÉ STUDIE

---

## Klíčové poznatky

- Doporučená dávka Xenicalu je 120 mg. Podávání vyšších dávek nezvyšuje podstatným způsobem odpověď organismu, menší dávky nezvyšují významně toleranci.
- Tolerance Xenicalu je v nepřímém vztahu k množství tuku ve stravě.
- K dosažení účinnosti je třeba Xenical užívat během jídla nebo do jedné hodiny po jídle.
- Po jednom roce diety a současného užívání Xenicalu v dávkách 120 mg byla redukce hmotnosti o 70 % vyšší (-10,3 %), než při současném užívání placeba (-6,2 %).
- Více než 75 % pacientů léčených Xenicalem a současně dietou dosáhlo klinicky významného snížení hmotnosti po 1 roce léčby (> 5 % jejich původní tělesné hmotnosti)
- Po 1 nebo 2 letech léčby bylo množství pacientů, kteří dosáhli více než 10% snížení své původní hmotnosti, více než dvojnásobné ve skupině léčené dietou a Xenicalem oproti skupině pacientů léčených dietou a placebem.
- U pacientů s dobrou léčebnou spoluprací (compliance) (> 5% redukce hmotnosti za 3 měsíce) je možno předpokládat podstatné snížení hmotnosti (14 % za 1 rok).
- Redukce hmotnosti po 2 letech léčby byla u pacientů léčených dietou a Xenicalem signifikantně vyšší (8,1 %) než u pacientů s dietou a placebem (4,5 %).
- Po počátečním snížení hmotnosti byl její opětovný přírůstek ve skupině pacientů s dietou a placebem více než dvojnásobný ve srovnání se skupinou pacientů léčených dietou a Xenicalem.
- Podávání Xenicalu současně s dietou signifikantně snižuje hladiny celkového i LDL-cholesterolu a zlepšuje poměr LDL/HDL cholesterolu.
- Xenical má vedle očekávaného vlivu samotného snížení hmotnosti další přídatný účinek na hladinu celkového a LDL-cholesterolu.
- Podávání Xenicalu zvýšilo pozitivní účinky diety ve smyslu snížení krevního tlaku a zmenšení rizika kardiovaskulárních onemocnění.
- Léčba Xenicalem významně zmenšila obvod pasu.
- Xenical signifikantně snižuje hladinu glykémie nalačno, hladinu glykozylovaného hemoglobinu A<sub>1c</sub> a potřebné dávky perorální sulfonylurey u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.
- Xenical podávaný současně s dietou byl ve srovnání s dietou a placebem účinnější v prevenci manifestace a pozdního rozvoje diabetes mellitus 2. typu.
- Xenical zlepšuje kvalitu života obézních pacientů.

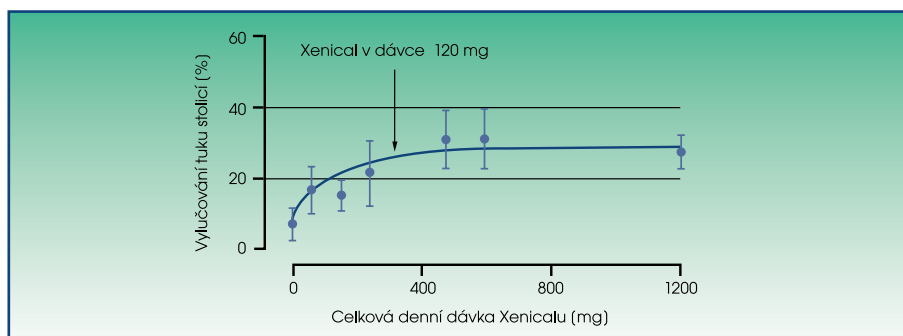
Doporučená dávka Xenicalu je 120 mg třikrát denně

### Optimální dávkování Xenicalu

Dávky Xenicalu podávané během jídla, které byly zkoumány v klinických studiích, se pohybovaly v rozsahu od 30 do 480 mg/den. Podle farmakodynamických kritérií bylo dosahováno optimálního vylučování tuku (přibližně 32 %) při dávkách 120 mg (Graf 6).<sup>36</sup> Vylučování tuku stolicí bylo měřeno ve dvojitě slepých, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích, prováděných u 169 obézních a dobrovolníků s normální hmotností, kterým byl orálně podáván Xenical v dávkách od 30 mg do 120 mg po dobu 9 až 10 dní. Závislost odezvy na dávce léku měla strmý průběh u dávek menších než 120 mg třikrát denně, od vyšších dávek pak nabývala podoby plató. Průměrné maximální procento tuku přijatého v potravě a vyloučeného stolicí bylo přibližně 32 %; dávky převyšující 120 mg toto procento nezvyšovaly.

#### Graf 6:

Vztah mezi dávkami Xenicalu a inhibicí vstřebávání tuku přijatého ve stravě (vylučování tuku stolicí).



Upraveno se svolením autora (Zhi et al.<sup>36</sup>)

Vyšší než doporučené dávky Xenicalu nezvýšily podstatně jeho účinnost, menší než doporučené dávky znatelně nezlepšily jeho toleranci

Ve dvanáctitýdenní studii zkoumající dávky od 10 do 120 mg<sup>13</sup> bylo zjištěno, že účinnou dávkou pro snižování hmotnosti je právě dávka 120 mg. Tento poznatek byl potvrzen studií,<sup>47</sup> která zkoumala široký rozsah dávek v hodnotách od 30 do 240 mg po dobu 24 týdnů na 676 obézních pacientech. Průměrné snížení hmotnosti bylo ve skupinách pacientů léčených Xenicalem v dávkách 60 mg ( $p < 0,002$ ), 120 mg ( $p < 0,001$ ) a 240 mg ( $p < 0,001$ ) významně lepší než ve skupině s placebem. Nejvyšší redukce hmotnosti bylo dosaženo při dávkování 120 mg (9,8 %), což potvrzuje předchozí zjištění. Tolerance Xenicalu v dávkách 120 mg byla shodná s tolerancí dávek 60 mg a lepší než u dávek 240 mg. Na základě těchto výsledků byla dávka 120 mg Xenicalu doporučena pro klinické použití.

Xenical představuje nejrozsáhleji zkoumanou léčebnou intervencí v oblasti léčby obezity

### Přehled klinických studií

Všeobecně se za odpovídající výsledek účinné léčby obezity považuje krátkodobé dosažení a udržení redukce hmotnosti v rozsahu od 5 % do 10 % původní tělesné hmotnosti a dlouhodobá prevence nebo minimalizace opětovného zvýšení hmotnosti. Současně nesmí být zdraví pacienta ohroženo vážnějšími či netolerovatelnými vedlejšími účinky této léčby.

Určit, jak dalece je podávání Xenicalu současně s dietou schopno naplnit tyto cíle, se pokoušelo v Evropě a ve Spojených státech sedm rozsáhlých, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných klinických studií (Tabulka 4).

**Tabulka 4:**

*III. fáze klinických zkoušek Xenicalu*

Číslo studie	Studie	Doba a místo trvání	Počet pacientů
119C	Redukce hmotnosti a její udržení (1. rok) a prevence zvýšení hmotnosti (2. rok)	2 roky Evropa	688
185	Redukce hmotnosti a její udržení (1. rok) a prevence zvýšení hmotnosti (2. rok)	2 roky US	892
149	Dlouhodobá kontrola hmotnosti s pravidelným dietním poradenstvím	2 roky Evropa	729
161	Dlouhodobá kontrola hmotnosti s poskytováním primární péče	2 roky US	642
119B	Snižování hmotnosti s pravidelnou kontrolou diety	1 rok Evropa	228
302	Prevence zvýšení redukované hmotnosti po šestiměsíční dietě	18 měsíců (12 měsíců léčby) US	729
336	Účinnost a tolerance u obézních diabetiků	1 rok US	322
			<b>4230</b>

Výše uvedený přehled studií představuje nejrozsáhlejší a nejdelší sérii kontrolovaných klinických zkoušek, jaká byla doposud v oblasti léčebných intervencí proti obezitě provedena. Celkový počet sledovaných obézních pacientů (BMI 28–43 kg/m<sup>2</sup>) přesáhl 4 000 jedinců. Léčebná fáze tří úvodních studií trvala 1 rok, další čtyři studie pak trvaly 2 roky. V souladu se standardní péčí o obézní pacienty byly klinické zkoušky prováděny v kontextu komplexního redukčního programu, který zahrnuje dietu, časté návštěvy lékaře a dietní poradenství (Tabulka 5):

## Tabulka 5:

Redukční program při podávání Xenicalu v klinických zkouškách.

Přípravné období 4-5 týdnů	1. rok	2. rok
Mírně hypokalorická dieta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mírně hypokalorická: dieta (kalorický deficit 500–800 kcal/den; 30 % tuku)</li> <li>Časté návštěvy lékaře (každý měsíc)</li> <li>Dietní poradenství a úprava stravovacích návyků pro snížení hmotnosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eukalorická dieta přírůstek 200–300 kcal; 30 % tuku)</li> <li>Méně časté návštěvy lékaře (každé 2 měsíce)</li> <li>Dietní poradenství a úprava návyků pro prevenci zvýšení hmotnosti</li> </ul>

Na počátku série klinických studií se u sledovaných pacientů nejčastěji vyskytovaly následující rizikové faktory:

- Zvýšené nebo vysoké hladiny inzulínu nalačno ~40 %
- Zvýšené hladiny LDL-cholesterolu ~45 %
- Obvod pasu  $\geq 100$  cm ~59 %<sup>13</sup>

Xenical byl zkoumán v Evropě i Spojených státech u více než 4 000 pacientů s nadváhou a obezitou, díky čemuž dnes představuje nejrozsáhleji zkoumanou léčebnou intervenci v oblasti terapie obezity

Americká studie primární péče (US Primary Care Study) byla prováděna praktickými lékaři, z nichž většina působila na klinikách. Americká studie Xenicalu u diabetiků (US Xenical Diabetic Study) byla prováděna ve specializovaných diabetologických centrech. Všechny ostatní studie probíhaly v centrech, jejichž zaměstnanci byli zaškoleni v léčbě obezity a jejích komplikacích.

### Cíle a analýzy jednotlivých studií

**Změna tělesné hmotnosti jako primární parametr účinnosti:** Všech sedm studií sledovalo jako primární měřítko účinnosti změnu tělesné hmotnosti za pevně stanovenou dobu od počátku studie. Největší pozornost byla věnována pacientům, kteří dosáhli snížení o více než 5 % nebo 10 % jejich počáteční hmotnosti, protože bylo prokázáno, že právě tato redukce je klinicky signifikantní.<sup>7</sup> Cílem prvního roku léčby bylo snížení a udržení snížené hmotnosti; cílem druhého roku léčby bylo zabránit opětovnému zvýšení hmotnosti dosažené v prvním roce. Celkově bylo cílem dvouleté léčby prokázat dlouhodobou úpravu hmotnosti. Prezentovaná data se týkají populace pacientů, kteří studii dokončili, tj. náhodně vybraných účastníků studie, kteří dokončili nejméně 52 nebo 104 týdnů léčby a neměli žádné protokolární nedostatky.

### Souhrnný vliv na rizikové faktory obezity a celkové zhodnocení bezpečnosti:

Jako sekundární pro stanovení účinnosti byly hodnoceny ty parametry, jejichž výskyt nebo zhoršování prokazatelně souvisí s obezitou: sérové lipidy, krevní tlak, obvod pasu, hladina inzulínu nalačno, glukózová tolerance, kom-

penzace diabetu u diabetiků 2. typu a kvalita života (QOL).

Pro vypracování souhrnu a stanovení závažnosti těchto účinků v celé populaci a za účelem zhodnocení dlouhodobé bezpečnosti Xenicalu byla vypracována metaanalýza dat ze souhrnné databáze. Tato metaanalýza byla rovněž použita pro testování rozdílů mezi podáváním léčebného přípravku a placebo u pacientů, u nichž byly na počátku studie přítomny rizikové faktory související s obezitou (randomizace), protože při utváření jednotlivých studií se výhledově nepočítalo s kapacitou dostačující pro testování zmíněných rozdílů v léčbě vysoce rizikových populací.

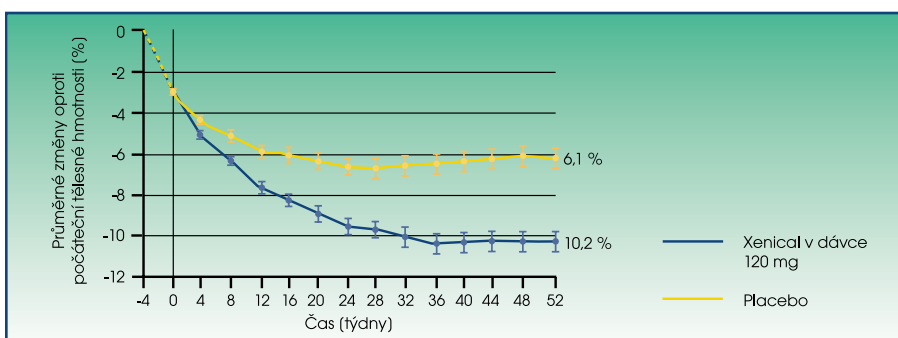
### Redukce hmotnosti

**Redukce hmotnosti a udržení snížené hmotnosti po dobu 1 roku:** V jednoleté, dvojitě slepé studii byl hodnocen účinek Xenicalu v dávkách 120 mg na redukci hmotnosti a udržení snížené hmotnosti u obézních pacientů. Během úvodního čtyřtýdenního období podávání placebo dosáhly všechny léčebné skupiny obdobného snížení hmotnosti. Krátce po randomizaci však bylo snižování hmotnosti rychlejší ve skupině léčené Xenicalem v dávkách 120 mg, než ve skupině s placebem (Graf 7). Zatímco pacienti ve skupině s placebem přestali snižovat svou hmotnost po 28 týdnech a dokonce ji začali opět zvyšovat, pacienti léčení Xenicalem snižovali svou hmotnost přibližně do 36. týdne.

Xenical významně snižuje hmotnost a snižuje rizikové faktory související s obezitou

#### Graf 7:

Údaje o účinnosti Xenicalu po jednom roce léčby v rámci Evropské multicentrické studie (skupina pacientů, kteří studii dokončili).<sup>54</sup>



**O 70 % vyšší redukce hmotnosti než při samotné dietě:** Po jednom roce léčby Xenicalem byli obézní pacienti schopni udržet dosažené průměrné snížení své původní tělesné hmotnosti o 10,3 % (10,3 kg), zatímco odpovídající snížení hmotnosti ve skupině s placebem dosahovalo pouze 6,2 % (6,1 kg). Uvedený rozdíl představuje nárůst redukce hmotnosti při léčbě Xenicalem přibližně o 70 %. Nejmenší rozdíl průměru čtverců mezi skupinou s Xenicalem a s placebem byl 4,2 kg, což je statisticky signifikantní ( $p < 0,0001$ ).<sup>13</sup>

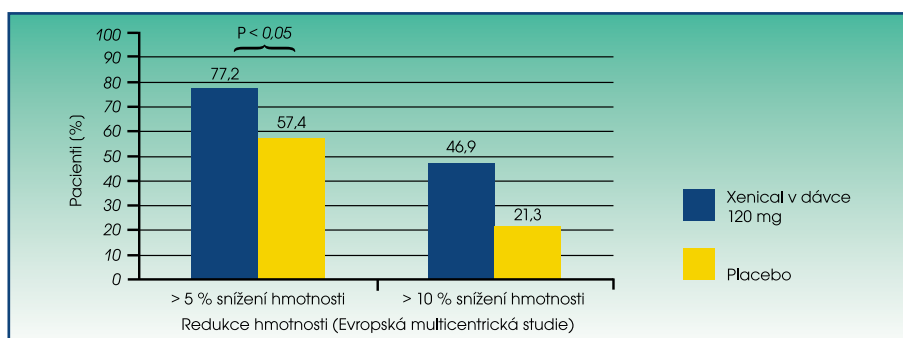
Redukce hmotnosti byla po jednom roce léčby Xenicalem zhruba 70 % vyšší než při léčbě samotnou dietou

V Evropské multicentrické studii (European Multicentre Study) dosáhlo více než 75 % pacientů léčených Xenicalem po dobu 1 roku signifikantního snížení hmotnosti (> 5 % jejich počáteční hmotnosti). Průměrná hodnota redukce činila 10,3 % původní tělesné hmotnosti.

Dvojnásobné množství pacientů, kteří snížili svou hmotnost o více než 10 % ve skupině léčené Xenicalem oproti pacientům se samotnou dietou: V Evropské multicentrické studii (European Multicentre Study) dosáhlo po 1 roce klinicky signifikantního snížení hmotnosti (> 5 % počáteční hmotnosti) 75 % pacientů ze skupiny léčené Xenicalem a 55 % pacientů ze skupiny s placebem (Graf 8). Snížení počáteční hmotnosti o více než 10 % dosáhlo ve skupině léčené Xenicalem více než dvojnásobné množství pacientů (46,9 %) oproti skupině s placebem (21,3 %) (pro obě srovnání  $p < 0,05$ ).<sup>13</sup>

### Graf 8:

Evropská multicentrická studie: procento pacientů, kteří dosáhli po jednom roce léčby > 5% a > 10% snížení své počáteční hmotnosti.

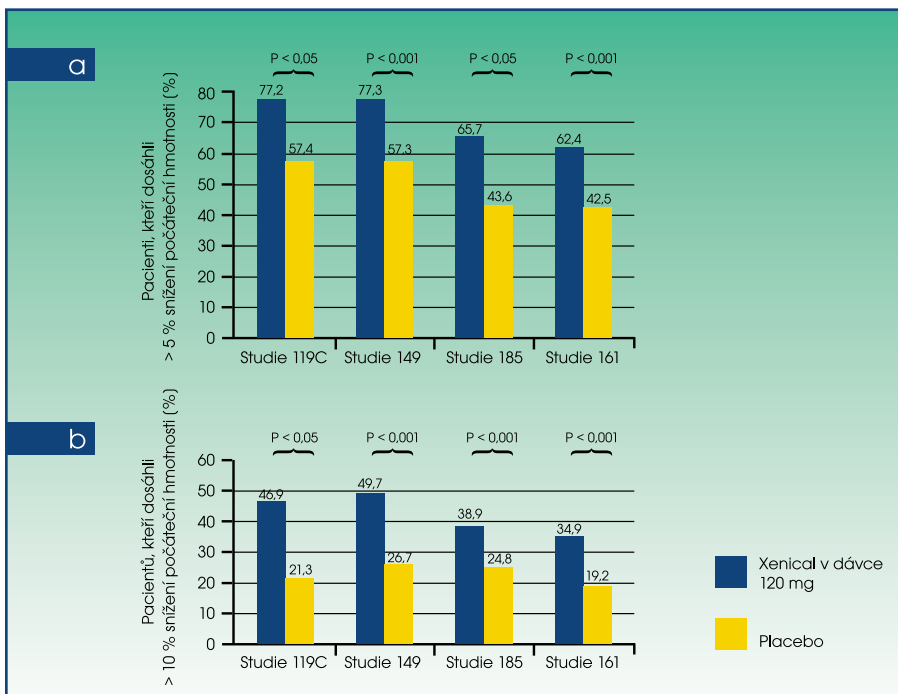


### Redukce hmotnosti byla ve všech studiích konzistentní

Ve všech jednoletých analýzách bylo zjištěno, že procento pacientů, kteří dosáhli snížení hmotnosti (5 % počáteční hmotnosti), bylo signifikantně rozdílné ve skupinách pacientů léčených Xenicalem a skupinách s placebem (Graf 9). Pacienti léčení Xenicalem, kteří snížili svou hmotnost o více než 5 % za tři měsíce, dosáhli po jednom roce v průměru 14,2% snížení počáteční hmotnosti (Graf 10).

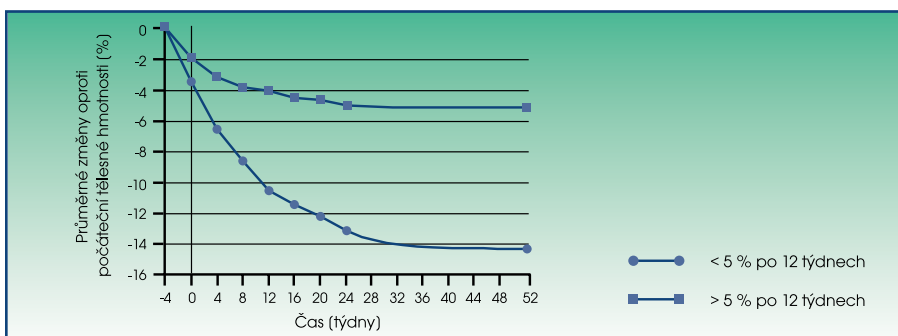
**Graf 9:**

Procento pacientů, kteří dosáhli > 5% (a) a > 10% (b) snížení své počáteční hmotnosti po jednom roce léčby v Evropské multicentrické studii (European Multicentre Study) (119C); Evropské studii s orlistatem u obézních pacientů (European Orlistat Obesity Study) (149); Americké multicentrické studii (US Multicentre Study) (185); a Americké studii primární péče (US Primary Care Study) (161) (skupina pacientů, kteří studie dokončili).



**Graf 10:**

Redukce hmotnosti po 1 roce léčby Xenicalem u pacientů, kteří po 12 týdnech snížili svou počáteční hmotnost o < 5% a ≥ 5%.



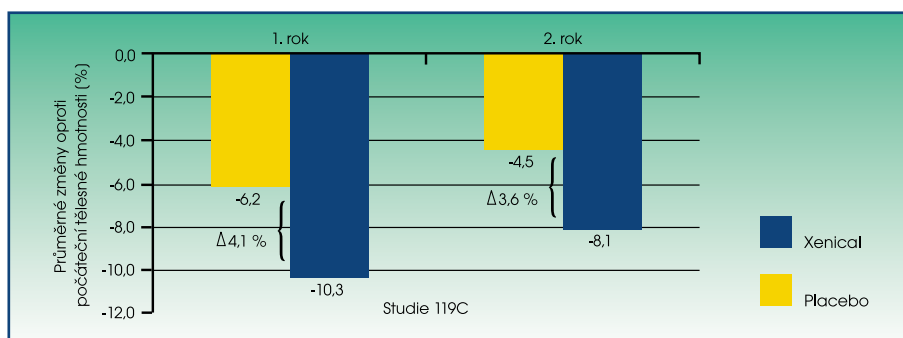
## Xenical pomáhá udržet dlouhodobou kontrolu hmotnosti

Ve čtyřech dvouletých, dvojitě slepých studiích byl po dobu 104 týdnů léčby zkoumán účinek Xenicalu (v dávkách 120 mg) na dlouhodobou kontrolu hmotnosti. Výsledky dosažené ve všech studiích byly konzistentní. Pacienti léčení Xenicalem snížili za dva roky svou hmotnost signifikantně více než pacienti, kterým bylo podáváno placebo (Graf 11). Rozdíl ve výši redukované hmotnosti, který byl mezi skupinami s Xenicalem a s placebem zjištěn na konci 1. roku, se udržoval i nadále a přetrval až do konce 2. roku léčby. Lehké zvýšení hmotnosti, ke kterému došlo v obou skupinách během 2. roku, bylo zapříčiněno přechodem z hypokalorické diety 1. roku na eukalorickou dietu 2. roku léčby, ale i nižší frekvencí návštěv lékaře a tím i slabší podporou dodržování nových návyků (viz tabulka 5).

### Graf 11:

Změna počáteční tělesné hmotnosti po 2 letech léčby u pacientů sledovaných v rámci Evropské studie s orlistatem u obézních pacientů (skupina pacientů, kteří studii dokončili).

Signifikantně vyšší snížení hmotnosti přetrvává i po 2 letech ve srovnání s placebem



Pacienti, kterým bylo podáváno placebo, zvýšili svou redukovanou hmotnost dvojnásobně oproti pacientům, kteří byli léčení Xenicalem.

### Prevence zvonabytí hmotnosti

Obezitologové se shodují, že řízená kontrola hmotnosti by měla zahrnovat i prevenci opětného zvýšení redukované hmotnosti.<sup>14</sup> V rámci programů kontroly hmotnosti, které sestávají z diety a/nebo modifikace nežádoucích návyků a chování, došlo ve většině případů během 1 až 2 let k opětnému zvýšení redukované hmotnosti. Xenical byl zkoumán v podmínkách běžného života, kde byla v 2. roce léčby dieta méně přísná a četnost konzultací byla nižší. Opětovné zvýšení hmotnosti po jednom roce bylo konzistentně ve všech studiích u pacientů s placebem dvojnásobně vyšší, než u pacientů léčených Xenicalem (Tabulka 6).

**Tabulka 6:**

Procento pacientů, kteří 1 rok po dosažení redukce opět zvýšili svou hmotnost

Počáteční režim Číslo studie	Xenical		Placebo		P hodnota
	% znovu nabyté hmotnosti	n	% znovu nabyté hmotnosti	n	
Počáteční snížení hmotnosti při samotné dietě (studie 302)*	32 %	181	56 %	188	< 0,001
Počáteční snížení hmotnosti při léčbě Xenicalem (studie 119C) (studie 185)	26 %	135	52 %	126	< 0,001
	35 %	153	63 %	133	< 0,001

\* Tato studie dále sledovala opětné zvyšování hmotnosti pouze u těch pacientů, kteří za dobu 6 měsíců snížili svou hmotnost při samotné dietě o > 8 %

**Zlepšení profilu kardiovaskulárních rizik**

**Zmenšení obvodu pasu:** Bylo zjištěno, že obvod pasu silně koreluje s metabolickými komplikacemi obézních pacientů.<sup>20</sup> V průběhu 1. roku léčby došlo u pacientů léčených Xenicalem k signifikantně většímu zmenšení obvodu pasu ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. U pacientů s počátečním obvodem pasu nad 100 cm, bylo zmenšení dokonce ještě výraznější (-7,3 cm u pacientů s Xenicalem oproti -4,5 cm u pacientů s placebem;  $p < 0,05$ ). Tyto rozdílné hodnoty a uvedená významnost se udržely po 2 roky trvání léčby ( $p < 0,05$ ).<sup>13</sup>

**Dyslipidemie při obezitě:** Dyslipidemie, která představuje hlavní rizikový faktor kardiovaskulárního onemocnění, úzce souvisí s obezitou.<sup>3,21</sup> Snížení hmotnosti, byť i jen mírné, je u obézních pacientů doprovázeno snížením hladin celkového i LDL-cholesterolu a triglyceridů a zvýšením hladin HDL-cholesterolu.<sup>7</sup>

**Xenical signifikantně snižuje hladiny LDL:** Hladiny celkového a LDL-cholesterolu, které se v průběhu přípravné fáze léčby v obou skupinách snížily, se během 52 týdnů léčby ve skupině s placebem zvýšily, a to bez ohledu na výši redukované hmotnosti. Ve skupině pacientů léčených Xenicalem se hladiny celkového i LDL-cholesterolu snižovaly až do 12. týdne a poté setrvaly na snížených hodnotách během celého sledovaného období dvojité slepé studie. U pacientů, kteří měli na počátku studie abnormální hladiny LDL-cholesterolu ( $LDL \geq 3,362$  mmol/l), se po 52 týdnech léčby

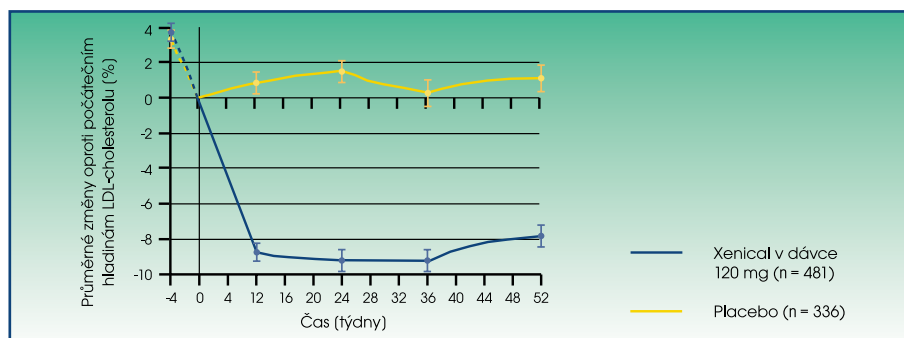
Xenical významně snižuje hodnotu obvodu pasu, která slouží jako zástupný ukazatel viscerální adiposity

Zlepšení hladin cholesterolu je při léčbě Xenicalem větší než očekávané zlepšení plynoucí ze samotného snížení hmotnosti

tyto hladiny oproti počátečním hodnotám snížily u pacientů léčených Xenicalem o 10,9 % a u pacientů s placebem o 2,4 % (Graf 12). Množství pacientů, jejichž hladiny LDL-cholesterolu se vrátily k normálním hodnotám (LDL < 3,362 mmol/l), bylo ve skupině léčené Xenicalem dvojnásobně vyšší než ve skupině s placebem (31,8 % oproti 14,1 %;  $p < 0,001$ ). Ve 2. roce se u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, hladiny LDL-cholesterolu vrátily k počátečním hodnotám (-0,5 %); pacienti léčení Xenicalem si však udrželi své zlepšení (-8,7 %). Rozdíl mezi těmito dvěma léčebnými skupinami byl po dvouletém období léčby statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

**Graf 12:**

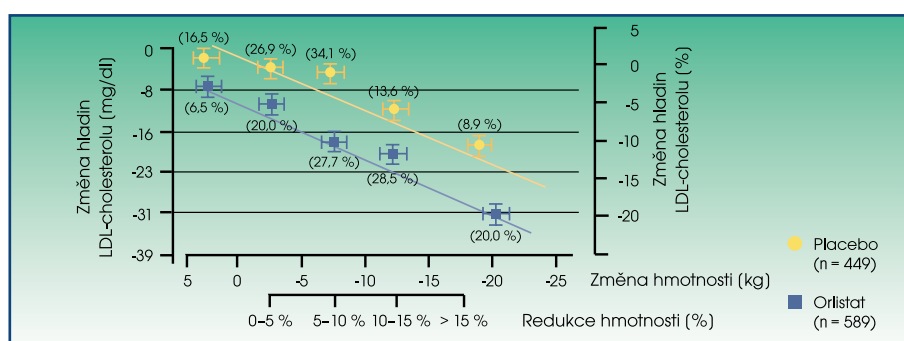
Průměrné % změny hladin LDL-cholesterolu u pacientů, kteří měli na počátku studie zvýšené hodnoty ( $\geq 3,362$  mmol/l) (skupina pacientů indikovaných k léčbě).



Vedle účinku na snížení hmotnosti Xenical ovlivnil i hladiny LDL-cholesterolu, což je pravděpodobně způsobeno tím, že Xenical inhibuje absorpci cholesterolu (díky snížení rozpustnosti a oddělením cholesterolu v olejové fázi (Graf 13).

**Graf 13:**

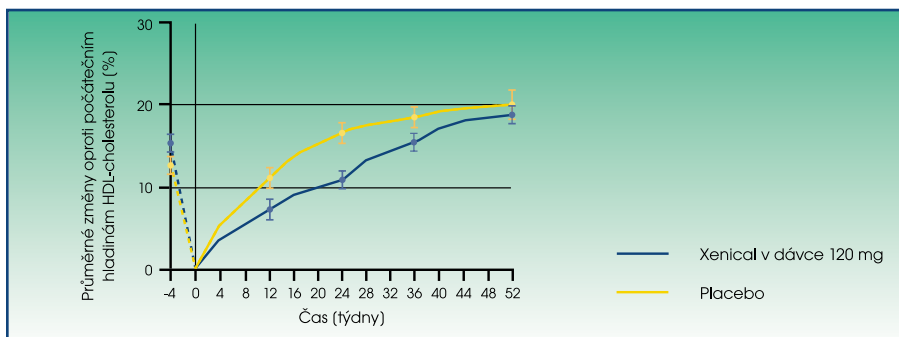
Změna hladin LDL-cholesterolu (% a mg/dl) v závislosti na změně hmotnosti;  $p < 0,001$  pro redukci hmotnosti i léčbu.



**Změny hladin HDL:** Hladiny HDL-cholesterolu, snížené v průběhu přípravné fáze léčby, se u pacientů s abnormálními hladinami ( $\text{HDL} \leq 0,905 \text{ mmol/l}$ ) počátku studie zvýšily oproti těmto počátečním hodnotám v obou léčebných skupinách obdobně, a to po 1 roce (20,0 % ve skupině s placebem a 18,8 % ve skupině s Xenicalem;  $p = 0,647$ ) (Graf 14) i po 2 letech léčby ( $p = 0,908$ ).

**Graf 14:**

Průměrné % změny hladin HDL-cholesterolu u pacientů, kteří měli na počátku studie abnormální hodnoty ( $\leq 0,905 \text{ mmol/l}$ ).

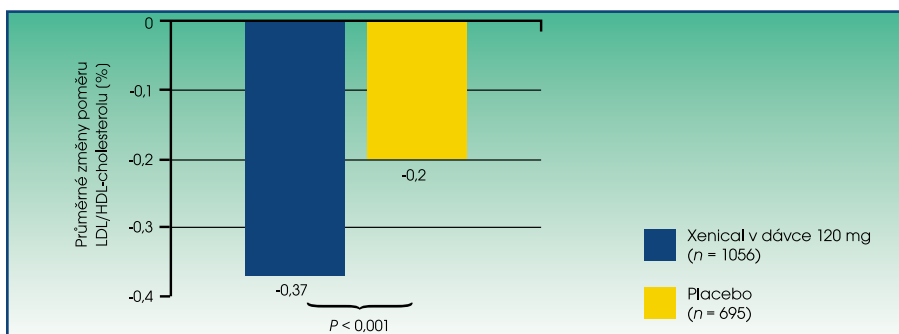


**Xenical významně zlepšuje poměr HDL/LDL:** Poměr HDL/LDL, který je známým ukazatelem rizika kardiovaskulárních chorob, se ve skupině pacientů léčených Xenicalem oproti pacientům s placebem významně zlepšil po 1 roce ( $p < 0,001$ ) (Graf 15) i po 2 letech léčby ( $p < 0,001$ ).

Xenical významně zlepšuje poměr HDL/LDL-cholesterolu

**Graf 15:**

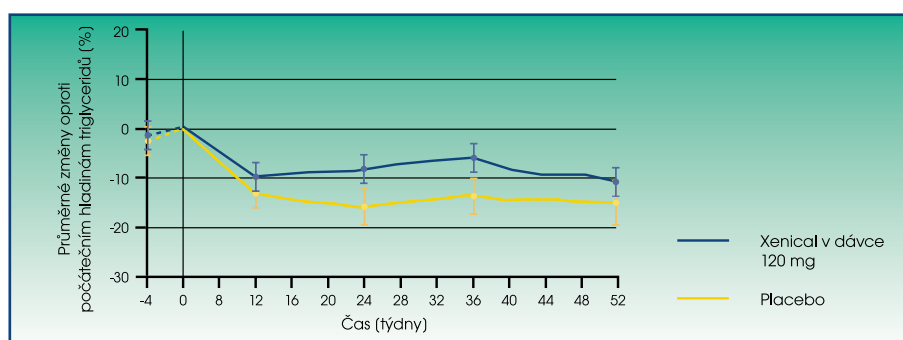
Průměrné % změny poměru LDL/HDL-cholesterolu po 1 roce léčby Xenicalem (skupina pacientů indikovaných k léčbě).



**Změny hladin triglyceridů:** Hladiny triglyceridů se u pacientů s abnormálními hodnotami ( $\geq 2,54$  mmol/l) po 1 roce léčby v obou skupinách shodně snížily na úroveň před randomizací (-14,8 % u pacientů s placebem a -10,6 % u pacientů s Xenicalem;  $p = 0,531$ ) (Graf 16). Po druhém roce léčby bylo toto zlepšení ještě výraznější (-23,0 % ve skupině s placebem a -23,4 % ve skupině s Xenicalem;  $p = 0,535$ ). U pacientů léčených Xenicalem navíc došlo k signifikantnímu snížení postprandiální lipémie (-27 % AUC;  $p < 0,05$ ).<sup>52</sup>

**Graf 16:**

Průměrné % změny hladin triglyceridů u pacientů, kteří měli na počátku studie abnormální hodnoty ( $\geq 2,54$  mmol/l).



Xenical zlepšuje apolipoprotein B a lipoprotein(a)

**Xenical zlepšuje apolipoprotein B a lipoprotein(a):** Po 2 letech léčby Xenicalem bylo též zjištěno signifikantní zlepšení apolipoproteinu B a lipoprotein(a), což jsou dva známé rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění (Tabulka 7).

**Tabulka 7:**

Změny apolipoproteinu B a lipoprotein(a) v průběhu 2 let léčby.

Parametry	1. rok		2. rok	
	Npč* Rozdíl proti placebu	P hodnota	Npč* Rozdíl oproti placebu	P hodnota
ApoB (mg/l)	-81,7	< 0,001	-47,8	< 0,05
Lipoprotein(a) (mg/l)	-8,8	< 0,079	-15,3	< 0,016

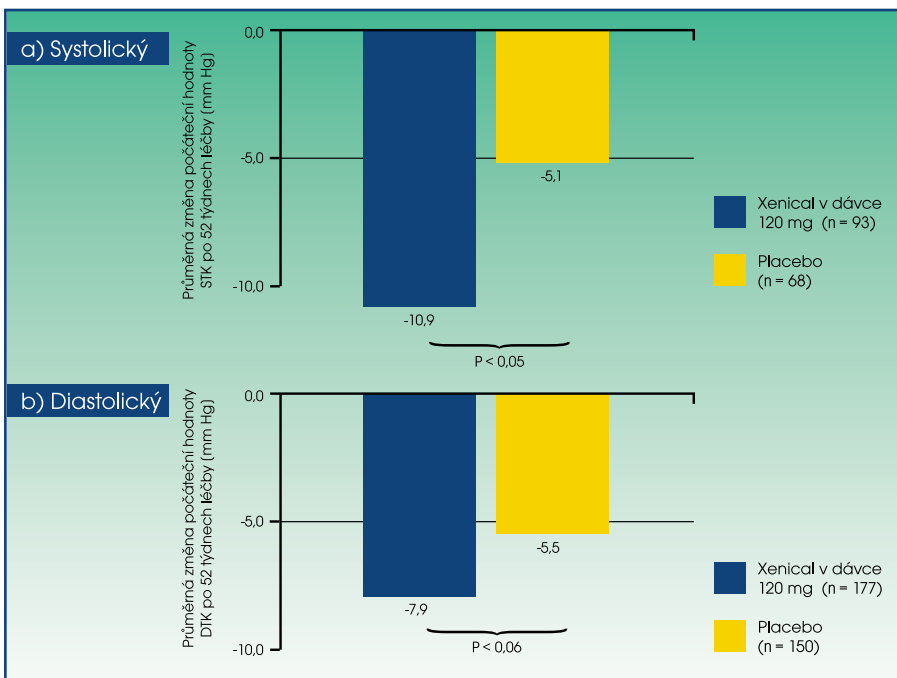
\* Nejmenší průměry čtverců (Npč).

**Xenical zlepšuje krevní tlak:** Snížení hmotnosti po 1 a 2 letech léčby Xenicalem bylo spojeno se zlepšením systolického (STK) i diastolického (DTK) krevního tlaku. Mezi vysoce rizikovými pacienty (počáteční DTK > 90 mm Hg) došlo na konci 1. roku u pacientů léčených Xenicalem ke snížení DTK o 7,9 mm Hg, zatímco u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, se DTK snížil o 5,5 mm Hg ( $p = 0,06$ ). Podobné výsledky byly zjištěny v případě STK, který se u vysoce rizikových pacientů (počáteční STK  $\geq 140$  mm Hg) po randomizaci snížil ve skupině užívající placebo o 5,1 mm Hg a ve skupině léčené Xenicalem o 10,9 mm Hg ( $p < 0,005$ ) (Graf 17). Tyto výsledky tedy ukazují, že Xenical v kombinaci s dietou vede u obézních pacientů s hypertenzí k většímu snížení krevního tlaku než samotná dieta. Snížení krevního tlaku pak zmenšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění.

**Xenical významně snižuje zvýšený krevní tlak**

### Graf 17:

Průměrné % změny (a) DTK po jednom roce léčby u pacientů, kteří měli na počátku studie vysoký DTK ( $\geq 90$  mm Hg) a (b) STK po jednom roce léčby u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí (STK  $\geq 140$  mm Hg a DTK  $\leq 90$  mm Hg).

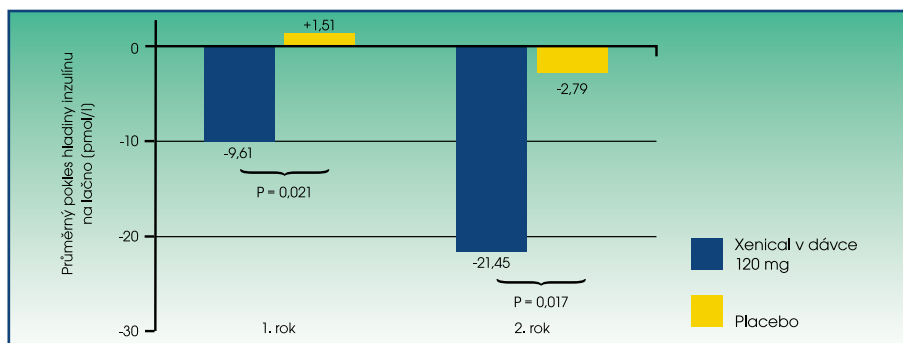


Xenical snižuje hladinu inzulínu o více než 30 %

**Xenical zlepšuje hladinu inzulínu nalačno:** Na konci čtyřtýdenního přípravného placebového období došlo mezi pacienty s rizikovými hodnotami inzulínu nalačno ( $\geq 90$  pmol/l na počátku studie) k průměrné změně  $-9,4$  pmol/l u pacientů náhodně přidělených do skupiny užívající placebo a  $-17,8$  pmol/l u pacientů přidělených do skupiny užívající Xenical. Po randomizaci byl ve skupině pacientů léčených Xenicalem zjištěn další signifikantní pokles hladin inzulínu nalačno. Statistická významnost rozdílu (Npč) byla  $-19,7$  pmol/l ( $p = 0,021$ ), na konci 2. roku se pak ještě zvýraznila ( $-30$  pmol/l;  $p < 0,017$ ) (Graf 18).

### Graf 18:

Průměrná změna hladiny inzulínu nalačno (v pmol/l) po randomizaci u pacientů s vysoce rizikovými hodnotami (na počátku studie  $\geq 90$  pmol/l a  $\leq 120$  pmol/l).



Obézní pacienti s diabetem 2. typu, kteří jsou léčeni perorálně podávanou sulfonylureou nebo inzulínem, mají tendenci ke zvyšování hmotnosti

### Redukce hmotnosti a kompenzace diabetu u obézních pacientů

Pacienti s diabetem 2. typu, léčení sulfonylureou nebo inzulínem, mají tendenci ke zvyšování tělesné hmotnosti.<sup>48, 51</sup> Proto i obézní pacienti, jejichž diabetes je léčen sulfonylureou, mají potíže se snížením hmotnosti. U těchto diabetiků má však jakákoli redukce velmi příznivý klinický vliv, zejména ve smyslu zlepšení citlivosti na inzulín a kompenzace diabetu.<sup>7</sup>

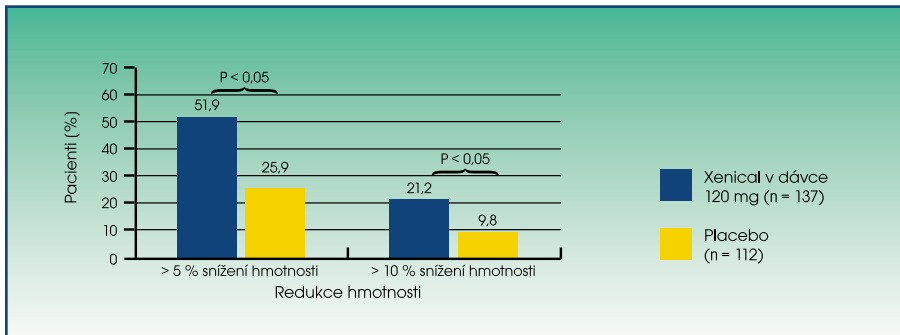
Americká studie Xenicalu u diabetiků (US Xenical Diabetic Study) měla za cíl zjistit, zda obézní pacienti s diabetem 2. typu, léčení deriváty sulfonylurey, dosáhnou po 1 roce léčby mírnou hypokalorickou dietou při současném podávání Xenicalu většího snížení hmotnosti a zlepšení kompenzace diabetu, než při současném podávání placebo.

U obézních pacientů s diabetem 2. typu, léčených perorálně podávanou sulfonylureou, zajišťuje léčba Xenicalem signifikantně větší redukci hmotnosti než samotná dieta

**Xenical významně snižuje hmotnost u obézních pacientů s diabetem 2. typu:** Průměrné procento redukce počáteční tělesné hmotnosti bylo na konci 52. týdne ve skupině pacientů léčených Xenicalem signifikantně vyšší ( $6,3$  % nebo  $6,3$  kg;  $n = 137$ ), než ve skupině s placebem ( $4,2$  % nebo  $4,2$  kg;  $n = 112$ ) ( $p = 0,0034$ ).<sup>13</sup> Mezi pacienty, kteří snížili svou počáteční hmotnost o  $5$  % nebo  $10$  %, bylo signifikantně více ve skupině léčené Xenicalem, než ve skupině s placebem, bez ohledu na větší rezistenci diabetiků 2. typu ke snižování hmotnosti (Graf 19).<sup>19</sup>

**Graf 19:**

Americká studie s orlistatem u obézních pacientů (US Orlistat Obesity Study): procento pacientů s diabetem 2. typu, kteří po jednom roce léčby dosáhli > 5% a > 10% snížení své počáteční hmotnosti (skupina pacientů, kteří studii dokončili).



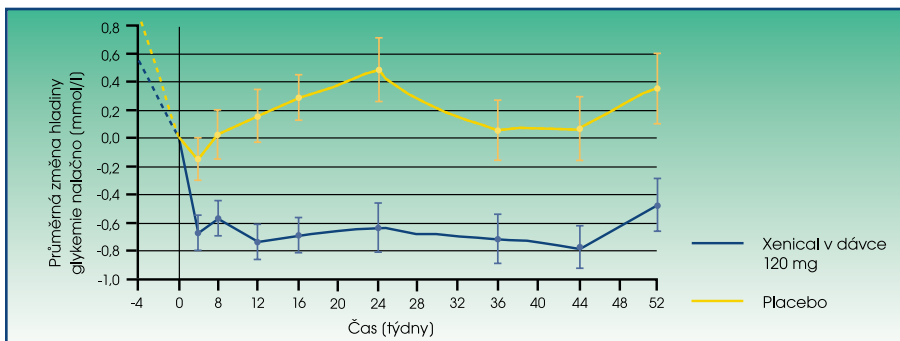
**Xenical zlepšuje kompenzaci diabetu u obézních diabetiků**

Xenical významně snižuje hladinu glykémie nalačno: V průběhu přípravného pětítýdenního období před randomizací došlo ve skupině léčené Xenicalem i ve skupině s placebem ke snížení hladiny glykémie nalačno.<sup>13</sup> Mezi pacienty, kteří měli na počátku studie vysoké hodnoty ( $\geq 7,77$  mmol/l), došlo ve skupině léčené Xenicalem k poklesu hladiny glykémie nalačno (-0,47 mmol/l), zatímco ve skupině s placebem k jejímu zvýšení (+0,36 mmol/l) (Graf 20).<sup>13</sup> Uvedený rozdíl byl statisticky významný ( $p < 0,05$ ).

Xenical je ve srovnání se samotnou dietou signifikantně účinnější při snižování hladiny glykémie nalačno a hladiny glykozylovaného HbA<sub>1c</sub>

**Graf 20:**

Průměrná změna hladiny glykémie nalačno v období po randomizaci u pacientů s vysokými hodnotami na počátku studie ( $\geq 7,77$  mmol/l) (skupina pacientů indikovaných k léčbě).<sup>55</sup>

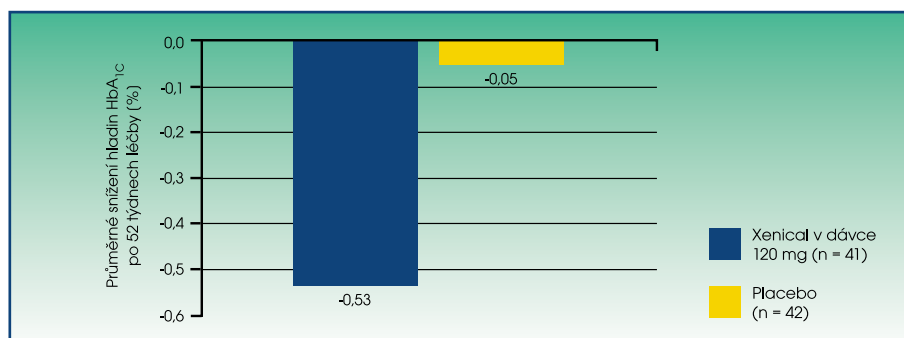


Podávání Xenicalu významně snižuje potřebné dávky sulfonyley

**Xenical významně zlepšuje HbA<sub>1c</sub>:** Účinek Xenicalu na hladinu HbA<sub>1c</sub>, která představuje měřítko dlouhodobé kompenzace diabetu, byl zkoumán u pacientů, kteří měli na počátku studie vysoké hodnoty HbA<sub>1c</sub> (> 8 %), a u kterých je tedy vysoké riziko diabetických komplikací. Mezi těmito vysoce ohroženými diabetiky došlo po jednom roce léčby Xenicalem ke snížení průměrné hladiny HbA<sub>1c</sub> o 0,53 %, což je snížení významně vyšší, než ve skupině s placebem (0,05 %) (Graf 21). Obdobné zlepšení bylo zjištěno v celkové populaci (Rozdíl Npč oproti placebo byl -0,45; p = 0,0002).<sup>13</sup>

### Graf 21:

Americká studie s orlistatem u diabetiků (US Orlistat Diabetic Study): průměrné % změny hladin glykozylovaného hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) po 1 roce léčby u pacientů, kteří měli na počátku studie zvýšené hodnoty (> 8 %) (skupina pacientů indikovaných k léčbě).<sup>55</sup>

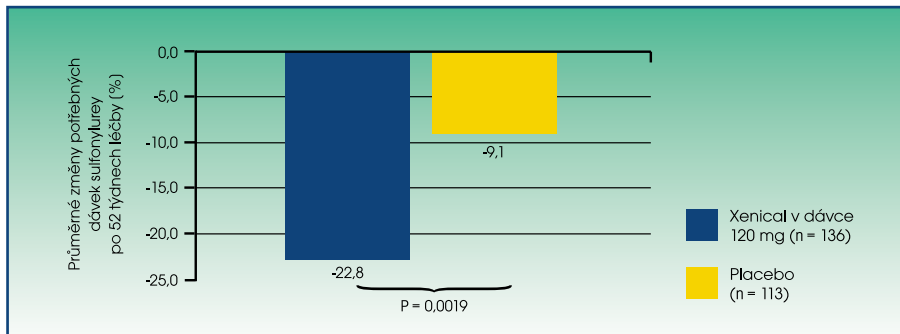


Xenical zlepšuje kompenzaci diabetu u diabetiků 2. typu

**Xenical významně snižuje potřebné dávky sulfonyley:** V průběhu studie došlo v obou léčebných skupinách k velmi významnému zlepšení kompenzace diabetu, které bylo doprovázeno snížením potřebných dávek sulfonyley. Toto snížení bylo významně vyšší ve skupině pacientů léčených Xenicalem (p = 0,0019), než ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo (Graf 22).

**Graf 22:**

Průměrné % změny potřebných dávek sulfonylurey po 1 roce léčby (skupina pacientů indikovaných k léčbě).<sup>55</sup>



**Xenical po 1 roce léčby významně zlepšuje lipidový profil u diabetických pacientů:** Po jednom roce léčby Xenicalem došlo k signifikantnímu snížení hladin celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů, což jsou známé rizikové faktory kardiovaskulárních chorob (Tabulka 8).

**Tabulka 8:**

Změny v lipidových parametrech u obézních diabetických pacientů.

Lipidy	Npč rozdíl (%) proti placebo	P hodnota
Celkový cholesterol (mmol/L)	-9,1	< 0,001
LDL-cholesterol (mmol/L)	-12,8	< 0,001
HDL-cholesterol (mmol/L)	-1,2	0,486
Triglycerid (mmol/L)	-10,6	0,036

**Xenical může působit preventivně proti diabetu 2. typu:** U obézních jedinců je zvýšené riziko manifestace diabetes mellitus 2. typu.<sup>14</sup> Ve III. fázi klinických studií v souboru pacientů s diabetem 2. typu a bez diabetu sloužil jako indikátor manifestace a rozvoje diabetu orální glukózotoleranční test (OGTT).

U pacientů s normální hodnotou OGTT na počátku studie a léčených placebem došlo po 2 letech léčby k manifestaci diabetu u 1,5 % pacientů, zatímco ve skupině pacientů léčených Xenicalem k žádnému případu manifestaci diabetu nedošlo ( $p < 0,01$ ). Ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo, bylo navíc oproti pacientům léčeným Xenicalem dvojnásobné množství těch, u nichž se rozvinula porušená glukózová tolerance (12,4 % oproti 6,2 %;  $p < 0,01$ ). Mezi pacienty, kteří měli již na počátku studie porušenou glukózovou toleranci, došlo ve skupině s placebem více než čtyřikrát častěji k manifestaci diabetu, než ve skupině léčené Xenicalem (7,5 % oproti 1,7 %;  $p < 0,05$ ) (Tabulka 9).

Xenical může působit preventivně proti manifestaci nebo oddálit rozvinutí diabetu 2. typu u obézních pacientů

**Tabulka 9:**

Změny v OGTT od randomizace do konce 2. roku léčby.

OGTT na počátku studie	Konec léčby	Placebo (% pacientů)	Xenical (% pacientů)	P hodnota
Diabetický	Normální	11,1	18,8	NS
Diabetický	Porušený	11,1	43,8	
Porušený	Diabetický	7,5	1,7	< 0,05
Porušený	Normální	47,5	71,7	
Normální	Porušený	12,4	6,2	< 0,01
Normální	Diabetický	1,5	0,0	

OGTT glykemie (mmol/l) podle kritérií SZO: Normální: < 7,77 po 120 a 0 minutách; Porušená: ≥ 7,77 a < 11,1 po 120 minutách; Diabetická: ≥ 11,1 po 120 minutách.

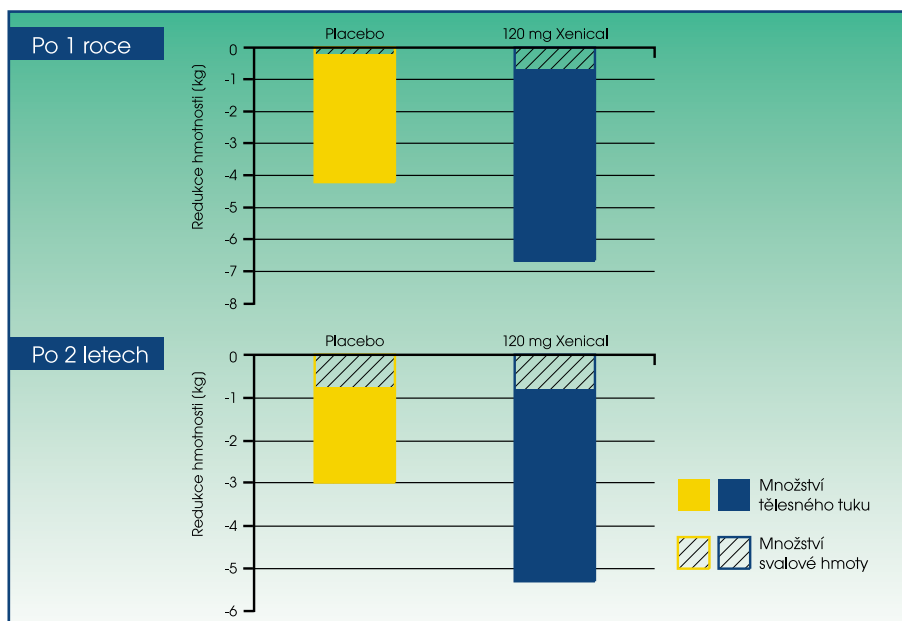
Xenical snižuje množství tělesného tuku

### Změny tělesného tuku

Po 1 a 2 letech léčby byla většina změn hmotnosti způsobena snížením množství tělesného tuku (Graf 23). Tato redukce byla významná ve skupině pacientů léčených Xenicalem, nikoli však ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

**Graf 23:**

Změny složení tělesné hmoty (kg) metodou DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) po 1 roce léčby (horní graf) a po 2 letech (dolní graf).



### **Kvalita života**

Ve všech studiích byl zjištěn konzistentní vzorec tří hlavních výsledných měřítek kvality života (stres z nadváhy, deprese, spokojenost s léčbou). Podávání Xenicalu po 1 a 2 letech léčby významně zlepšovalo stres z nadváhy ( $p = 0,003$ ) a spokojenost s léčbou ( $p < 0,0001$ ). Mezi pacienty, kteří byli na počátku léčby hodnoceni jako depresivní, se skóry deprese zlepšily ve skupině léčené Xenicalem podstatně více, než ve skupině s placebem ( $p < 0,05$ ). Tyto výsledky studií prokazují, že snížení hmotnosti, spojené s léčbou Xenicalem, nejen přímo pozitivně ovlivňuje klinické rizikové faktory, ale projevuje se dále i ve zlepšení kvality života obézních pacientů. Pacienti, kteří společně s dietou užívají Xenical, jsou spokojenější s léčbou obezity než ti, jejichž léčba se opírá o samotnou dietu.

**Xenical zlepšuje  
míru kvality života  
u obézních pacientů**

# BEZPEČNOST A TOLERANCE

---

## **Klíčové poznatky**

- Profil bezpečnosti a tolerance Xenicalu byl stanoven v I.-III.a fázi klinických studií, kterých se zúčastnilo 4 800 pacientů, z nichž 2 153 užívalo Xenical po dobu nejméně 1 roku, 884 po dobu více než 2 roky a více než 2 000 z nich užívalo doporučenou dávku (120 mg).
- Poměr pacientů, kteří předčasně ukončili studii (statistická úmrtnost) z důvodů nežádoucích účinků Xenicalu byl v 1. roce nízký a ve 2. roce se dokonce ještě snížil, což ukazuje na možnost dlouhodobého podávání Xenicalu.
- Při léčbě Xenicalem nebyly zjištěny žádné systémové nežádoucí účinky.
- Nežádoucí vedlejší účinky Xenicalu se díky jeho nesystémovému působení omezovaly především na zažívací trakt. Gastrointestinální nežádoucí účinky u pacientů léčených Xenicalem souvisely se zvýšeným vylučováním tuku ve stolici, jako následek působení Xenicalu.
- Většina nežádoucích gastrointestinálních účinků Xenicalu se objevila na počátku léčby a měla mírný a individuální charakter.
- Výskyt nežádoucích účinků v zažívacím traktu může u pacientů užívajících Xenical přispět k pečlivějšímu dodržování dietních omezení.
- Průměrné hladiny vitamínů rozpustných v tucích a beta-karotenu v plazmě zůstaly během dvouletého období léčby v rámci normálních hodnot, přičemž pacienti přijímali stravu bohatou na ovoce a zeleninu. Je ponecháno na úsudku lékaře, zda vedle těchto dietních opatření doporučí užívání vitamínových doplňků.
- Podávání Xenicalu nezvyšuje riziko vzniku žlučových kamenů, které může být zvýšené díky redukci hmotnosti.

### Důvody přerušení léčby

Xenical má vynikající profil bezpečnosti a tolerance. Studii s Xenicalem se zúčastnilo celkem 7 027 pacientů a dobrovolníků, přičemž více než 4 800 z nich byla podána alespoň jedna dávka. Z pacientů, kteří užívali Xenical, se více než polovina (2 847) zúčastnila jednoletých a dvouletých studií ve III. fázi klinických studií: 2 153 z nich užívalo Xenical po dobu nejméně 1 roku, 884 více než 2 roky a 2 000 z nich užívalo doporučenou dávku (120 mg). Následující přehled bude zaměřen na výsledky analýz těchto dlouhodobých klinických zkoušek.

Parametry hodnocené v klinických zkouškách III. fáze zahrnovaly nežádoucí vedlejší účinky, laboratorní testy (např. hematologické a biochemické vyšetření včetně hladin vitamínů, analýza moči), anamnézu, fyzikální vyšetření, rentgen hrudníku, elektrokardiogram (EKG) a ultrazvukové vyšetření žlučníku a ledvin. Mezi skupinou pacientů léčených Xenicalem a skupinou pacientů, kterým bylo podáváno placebo, nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly v četnosti výskytu abnormalit u většiny z výše uvedených parametrů.

V průběhu 1. roku léčby byly poměry statistické úmrtnosti nižší u pacientů léčených Xenicalem, než u pacientů léčených placebem

Poměry dlouhodobé statistické úmrtnosti byly při léčbě Xenicalem nízké

### Poměry dlouhodobé statistické úmrtnosti jsou při léčbě Xenicalem nízké:

Poměr statistické úmrtnosti v klinických studiích Xenicalu byl ve srovnání s publikovanými výsledky jednoletých studií jiných lékových přípravků proti obezitě celkově nízký (29–35 %).<sup>49,50</sup> V průběhu 1. roku léčby byl poměr statistické úmrtnosti u pacientů léčených placebem vyšší, než u pacientů léčených Xenicalem, což svědčí o dobré toleranci a účinnosti Xenicalu. Uvedený poměr navíc v obou zmiňovaných skupinách pacientů silně poklesl v průběhu 2. roku léčby (Tabulka 10).

#### Tabulka 10:

Poměry statistické úmrtnosti v klinických zkouškách III. fáze s Xenicalem.<sup>13</sup>

Důvod odstoupení	1. rok		2. rok	
	Placebo (n = 1466)	Xenical 120 mg	Placebo (n = 524) (n = 1913)	Xenical 120 mg (n = 613)
Odstoupení pacienta (všechny příčiny)	35,3 %	29,1 %	18,7 %	18,6 %
Nežádoucí účinky	4,9 %	8,8 %	2,5 %	3,6 %
Selhání léčby	2,6 %	1,0 %	2,1 %	1,0 %
Ztráta kontaktu s pacientem	9,8 %	7,7 %	3,6 %	5,2 %
Jiné*	18,0 %	11,6 %	10,5 %	8,8 %

\* Zahrnují odmítnutí léčby, smrt, nedostatek spolupráce ze strany pacienta, poškození písemných záznamů, poškození datových záznamů a administrativní důvody.

**Nežádoucí vedlejší účinky**

**Tolerance ve vztahu k mechanismu působení:** Díky své minimální absorpci a nezjištěné akumulaci byl Xenical podle očekávání dobře tolerován. Výskyt závažných nežádoucích vedlejších účinků byl nízký a v obou skupinách obdobný (6 %). Většina nežádoucích účinků Xenicalu postihovala zažívací trakt a souvisela přímo s farmakologickým působením tohoto léku (inhibice lipázy a následné snížení absorpce tuků). Častěji se vyskytující nežádoucí účinky jsou uvedeny v Tabulce 11. Výskyt těchto vedlejších účinků se zvyšoval s rostoucím množstvím tuku obsaženého ve stravě. Obecně však byly tyto nežádoucí účinky mírné a vyskytovaly se pouze přechodně. Většina pacientů udávala zkušenost s izolovanými epizodami, které se většinou objevovaly v průběhu prvních 12 týdnů léčby Xenicalem. Přibližně polovina všech zjištěných epizod trvala méně než jeden týden. Tyto vedlejší účinky tedy nebyly hodnoceny jako překážka v pokračování léčby (Tabulka 11).<sup>13</sup>

Většina gastrointestinálních nežádoucích účinků spojených s léčbou Xenicalem se objevila na počátku léčby a měla mírný a individuální charakter

**Tabulka 11:**

Výskyt (%) gastrointestinálních nežádoucích účinků souvisejících se sníženou absorpcí tuku při léčbě Xenicalem.<sup>13</sup>

Nežádoucí účinky	1. rok (n = 1913)		2. rok (n = 613)	
	Výskyt (%)	Nedokončení studie (%)	Výskyt (%)	Nedokončení studie (%)
Olejové skvrnky při defekaci	26,6	1,7	4,4	0,2
Únik stolice při flatulenci	23,9	0,6	2,1	0,2
Náhlé nucení na stolici	22,1	0,3	2,8	0,0
Masťná stolice	20,0	0,1	5,5	0,3
Olejovité vyprazdňování	11,9	0,0	2,3	0,0
Častější defekace	10,8	0,3	2,6	0,0
Inkontinence stolice	7,7	1,1	1,8	0,2

Nežádoucí vedlejší účinky v zažívacím traktu mohou pacienty povzbudit ke svědomitějšímu dodržování dietních omezení, vyžadujících snížené množství tuků ve stravě

Další nežádoucí vedlejší účinky v ostatních tělesných systémech byly v obou léčebných skupinách obdobné (Tabulka 12).

**Tabulka 12:**

*Další nežádoucí vedlejší účinky.*

Nežádoucí účinky	1. rok		2. rok	
	Placebo (n = 1466) %	Xenical 120 mg (n = 1913) %	Placebo (n = 524) %	Xenical 120 mg (n = 613) %
Chřipka	32,7	36,6	27,5	27,6
Bolesti hlavy	25,6	29,4	15,1	13,4
Infekce HCD	13,4	16,0	8,2	10,1
Bolesti zad	10,8	12,8	6,7	6,7
Sinusitida	10,3	12,0	10,1	8,8
Faryngitida	7,5	8,6	6,7	5,9
Dysmenorea	5,3	7,2	3,2	2,1
Alergická rýma	6,0	7,0	3,2	4,1
Bronchitida	5,0	6,5	7,4	6,7
Močové infekce	6,2	6,3	4,0	4,9

V průběhu studií prováděných v rámci III. fáze a v následných katamnestických šetřeních bylo zjištěno 11 případů rakoviny prsu u žen  $\geq 45$  let, které užívaly Xenical v dávkách 120 mg po dobu do 2 let, zatímco ve skupině pacientek, kterým bylo podáváno placebo, byly zaznamenány pouze 3 případy. Uvedená nepříznivá bilance si vyžádala důkladný rozbor velikosti každého nádoru, jeho histologických charakteristik a zjištění výskytu metastáz v lymfatických uzlinách. Odborná komise složená ze sedmi nezávislých expertů v oblasti histopatologie, mamografie a onkologie vyslovila jednohlasný názor, že 8 z uvedených případů existovalo již před zahájením studie a 1 případ byl hodnocen jako karcinom in situ. Závěr odborné komise tedy zněl, že 3 případy ze skupiny pacientů léčených Xenicalem v dávkách 120 mg a 2 případy ze skupiny s placebem "se s určitou pravděpodobností rozvinuly po zahájení léčby". To znamená, že výskyt rakoviny prsu ve skupině pacientů léčených Xenicalem a ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo, nebyl rozdílný (0,4 % a 0,35 % z populace žen  $\geq 45$  let; v populaci žen  $< 45$  let nebyl zjištěn žádný případ této nemoci).

Studie na zvířatech zkoumající genotoxicitu a karcinogenitu navíc neprokázaly, že by Xenical mohl iniciovat nebo stimulovat růst prsního nebo jiného nádoru. Zvířata v těchto studiích byla zároveň vystavena mnohem většímu systémovému působení tohoto léku, než k jakému dochází u lidí.

Odborné posouzení shromážděných dat nezjistilo, že by Xenical, ani jeho metabolity, jakkoli (přímo nebo nepřímo) iniciovaly, podporovaly nebo zvyšovaly růst zhoubného nádoru prsu.<sup>53</sup>

**Vitamíny rozpustné v tucích a beta-karoten**

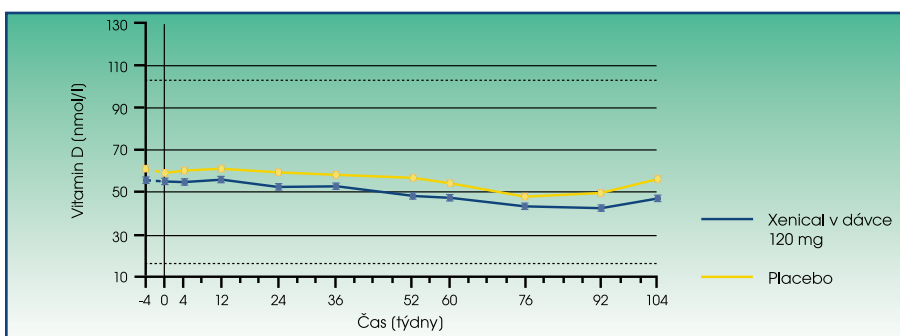
Vzhledem k tomu, že Xenical zabraňuje vstřebávání tuku přijatého ve stravě, byla zvažována možnost jeho vlivu na absorpci vitamínů rozpustných v tucích (vitamínů A, D, E, K) a následně i exaktně zkoumán účinek dlouhodobé léčby Xenicalem na hladinu vitamínů rozpustných v tucích a beta-karotenu (prekurzoru vitamínu A) v plazmě.

Bylo zjištěno, že dvouletá léčba Xenicalem měla za následek pouze menší změny hladin výše uvedených vitamínů; všechny průměrné hodnoty setrvaly v rozmezí normálních hodnot. Mírný pokles hladin vitamínů nebo beta-karotenu se ve všech případech objevil do 1 měsíce po začátku léčby, poté se hodnoty až do konce studie již dále nesnižovaly a udržovaly se na nově dosažené stabilní rovině. Žádné klinické následky těchto změn nebyly prokázány.<sup>13</sup>

Přestože v průběhu léčby Xenicalem v rámci klinických studií došlo ke slabému poklesu hladin vitamínu D (25-OH-D), nebyly zjištěny žádné metabolické nebo klinické změny v metabolismu kostí či vápníku (Graf 24). Hladiny vápníku a parathyreoidálního hormonu (PTH) v plazmě zůstaly nevyššené, což vzhledem k přímému vlivu PTH na metabolismus kostí a jeho vysoké citlivosti na změny hladin vápníku napovídá, že by léčba Xenicalem nemusela mít žádný nepříznivý vliv na metabolismus kostí. V souladu s těmito zjištěními jsou i výsledky dalších vyšetření malé populace pacientů, která nezjistila žádné zvýšení kostního metabolismu ani úbytek kostní hmoty.

**Graf 24:**

*Průměrná změna hladin vitamínu D v čase: američtí pacienti (rozsah normálních hodnot = od 19,97 do 102,3 nmol/l).*

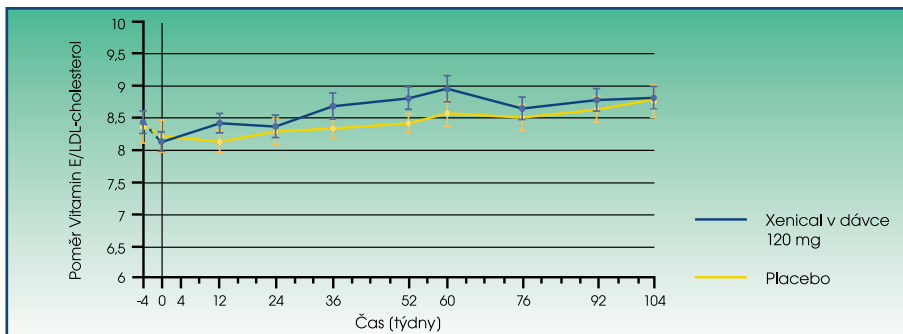


Byla vyslovena hypotéza o protektivním účinku vitamínu E proti aterosogenezi, vznikající následkem oxidace LDL-cholesterolu. Poměr vitamínu E ku LDL-cholesterolu pak představuje indikátor tohoto předpokládaného protektivního účinku. Při sledování uvedeného poměru v klinických studiích bylo zjištěno, že v průběhu léčby se jeho hodnota zvyšovala obdobně v obou léčebných skupinách (Graf 25), a to bez ohledu na minimální pokles vitamínu E.

Xenical nemá dlouhodobý klinický vliv na hladiny vitamínů rozpustných v tucích

**Graf 25:**

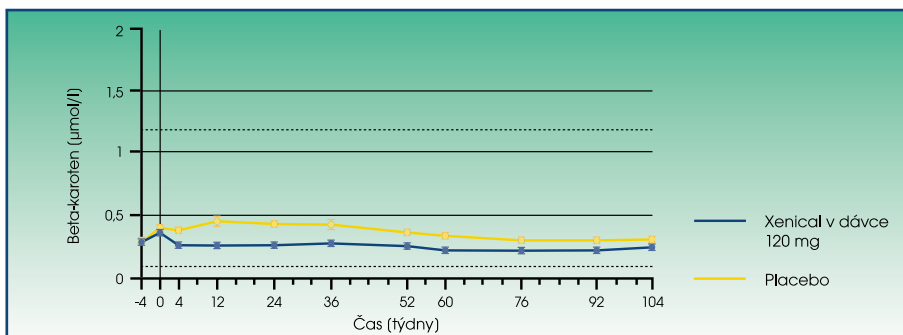
*Průměrný poměr vitamín E/LDL-cholesterol: američtí pacienti.*



Průměrné hladiny beta-karotenu v plazmě se v průběhu přípravné dietní fáze zvyšovaly, poté během 1. měsíce léčby poklesly na novou stabilní úroveň, pohybující se v rámci normálních hodnot, kterou si udržely až do konce dvouletého léčebného období (Graf 26). Protrombinový čas (který představuje nepřímou míru aktivity vitamínu K) a hladina vitamínu A (Graf 27) zůstaly v obou léčebných skupinách během dvouletého období sledování nezměněny.<sup>13</sup>

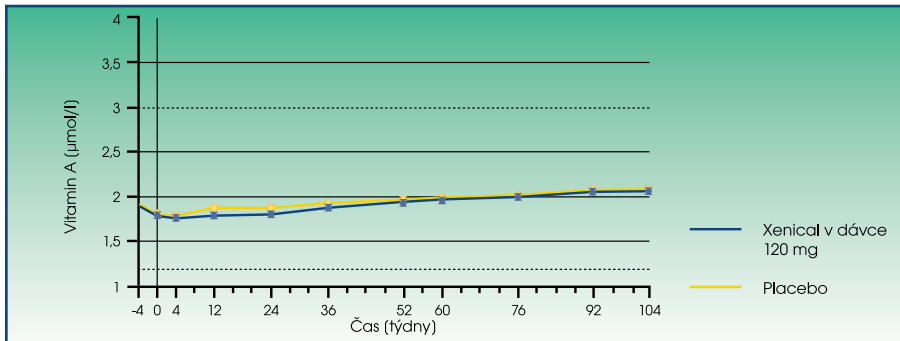
**Graf 26:**

*Průměrná změna hladin beta-karotenu v čase: američtí pacienti (rozsah normálních hodnot = od 0,056 do 1,289 (µmol/l)).*



**Graf 27:**

Průměrná změna hladin vitamínu A v čase: američtí pacienti  
(rozsah normálních hodnot = od 1,12 do 2,93 ( $\mu\text{mol/l}$ )).

**Žlučové kameny**

Vzhledem k tomu, že rychlé snížení hmotnosti je spojeno se zvýšeným rizikem tvorby žlučových kamenů<sup>3</sup> a omezená absorpce tuku může ovlivňovat sekreci žluči, byli ze III. fáze studií Xenicalu vyloučeni pacienti se symptomatickou cholelitiázou a u všech zúčastněných pacientů bylo před začátkem a po skončení léčby provedeno ultrazvukové vyšetření žlučníku.

Při léčbě Xenicalem nebylo prokázáno zvýšené riziko tvorby žlučových kamenů. Ve skupině léčené Xenicalem v dávkách 120 mg i ve skupině s placebem udávalo pouze 1 % pacientů nežádoucí vedlejší účinky týkající se jaterního nebo žlučového systému.<sup>13</sup> V řadě studií bylo rovněž zjištěno, že Xenical nezpůsobuje klinicky významné poruchy fyziologických procesů v zažívacím traktu (vyprazdňování a kyselost žaludku, motilitu žlučníku, sklon k tvorbě žlučových kamenů, sekreci slinivky a dobu průchodu zažívacím traktem).<sup>13</sup>

Nový mechanismus působení odpovídá za to, že nežádoucí vedlejší účinky Xenicalu jsou omezené a nezávažné. Rozsáhlé klinické zkoušky neodhalily žádné systémové účinky, které by bylo možné přisoudit působení Xenicalu. Ti pacienti, u nichž se objevily nežádoucí účinky v zažívacím traktu, se díky jejich přechodnému výskytu necítili nijak znepokojeni. Pro některé z nich tato zkušenost dokonce sloužila jako upozornění na potřebu omezit příjem tuku ve stravě a přiměla je uvědomit si důležitost dodržování diety s nízkým obsahem tuku.

Krátce řečeno, lékaři se mohou spolehnout na to, že jejich pacienti budou při léčbě Xenicalem motivováni dodržovat zdravou dietu, budou dále snižovat svou hmotnost a zlepšovat nebo oddalovat manifestaci nemocí spojených s obezitou.

**Xenical nezvyšuje  
riziko tvorby  
žlučových kamenů**

## SHRNUTÍ

---



Obezita je v současné době uznávána jako chronická nemoc, která vyžaduje dlouhodobou péči, cílenou na dosažení trvalé redukce hmotnosti a prevenci či snížení výskytu přidružených onemocnění souvisejících s obezitou. U většiny obézních pacientů, trpících těmito nemocemi, není pro docílení klinicky významného zlepšení třeba nijak velkého snížení hmotnosti. Značná část pacientů, ale i lékařů, však stále podceňuje příznivý vliv byť i malé redukce hmotnosti na zdravotní stav obézního pacienta.

Úsilí snížit a poté udržet tělesnou hmotnost na snížené úrovni pomocí pouhé diety a tělesného cvičení se často setkává s frustrujícím nezdarem. Tato skutečnost vyvolává potřebu vyvinout nové metody léčby obezity, např. s pomocí léků. Každá farmakologická léčba, která představuje základní kámen redukčního programu, musí být v první řadě prokazatelně účinná a bezpečná; musí nezbytně vést k dlouhodobému snížení hmotnosti, které signifikantně sníží výskyt či závažnost nemocí spojených s obezitou. Zároveň však nesmí být spojena s rizikem závažných či netolerovatelných nežádoucích vedlejších účinků v populaci reprezentativní pro potenciální pacienty.

Xenicalu, jako novému lékovému přípravku pro léčbu obezity, byly věnovány klinické studie takového rozsahu, který jej staví na místo dosud nejdůkladněji prozkoumaného léku proti obezitě. Klinických zkoušek Xenicalu se účastnilo více než 4000 obézních pacientů a pacientů s nadváhou, včetně vysokého počtu pacientů s diabetem mellitem 2. typu či prediabetickými symptomy nebo dalšími nemocemi souvisejícími s obezitou, které mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních onemocnění.

Klinické studie III. fáze ukázaly, že Xenical podstatně zvyšuje účinek mírně hypokalorické diety a tím přispívá ke snížení hmotnosti. V jednoletých studiích snížili pacienti léčení Xenicalem svou hmotnost signifikantně více, než pacienti, kterým bylo podáváno placebo. Ve skupině pacientů léčených Xenicalem bylo oproti skupině s placebem dvojnásobné množství těch, kteří dosáhli více než 10% snížení své počáteční hmotnosti. Výsledky dvouletých studií, které měly za cíl zhodnotit účinek Xenicalu na udržení hmotnosti dosažené v prvním roce léčby, prokázaly, že opětovné zvýšení hmotnosti v průběhu druhého roku léčby bylo u pacientů léčených Xenicalem ve srovnání s pacienty léčenými placebem signifikantně menší. Výsledkem léčby, která zahrnovala v 1. roce hypokalorickou a ve 2. roce eukalorickou dietu, bylo po dvou letech signifikantně větší snížení hmotnosti ve skupině léčené Xenicalem oproti skupině s placebem. Konečně, studie zaměřená specificky na prevenci zvýšení hmotnosti, následujícím po období úspěšné redukce pomocí samotné diety ukázala, že pacienti, kteří byli následně léčení Xenicalem, znovu zvýšili svou hmotnost signifikantně méně než pacienti, kteří pokračovali v léčbě pouze samotnou udržovací dietou.

Redukce hmotnosti při léčbě Xenicalem byla navíc úzce spojena s významným zlepšením rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění, včetně profilu lipidů v séru, krevního tlaku, a hladiny glykémie. Snížení hmotnosti dosažené během přípravného období (tj. období léčby samotnou dietou), mělo za následek zlepšením profilu těchto rizikových faktorů. Léčba Xenicalem však byla spojena s dalším významným zlepšením, které nebylo zjištěno ve skupině s placebem. Trvalé snižování hladin cholesterolu bylo při léčbě Xenicalem větší, než bylo očekáváno v souvislosti se samotnou redukcí hmotnosti.

Prediabetické symptomy, jako je porušená glukózová tolerance a zvýšené hladiny inzulínu, se u pacientů léčených Xenicalem zlepšily, což vedlo v této skupině ke snížení procenta pacientů, u nichž se v průběhu dvouleté studie manifestoval diabetes mellitus 2. typu. Vyšší redukce hmotnosti ve skupině pacientů léčených Xenicalem byla vedle nediabetických pacientů zjištěna i u pacientů s diabetem 2. typu. U pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených Xenicalem došlo k většímu zlepšení krátkodobé i dlouhodobé kompenzace diabetu a výraznějšímu snížení potřebných dávek sulfonylurey, než u diabetiků, kterým bylo podáváno placebo.

Klinické studie Xenicalu neprokázaly žádný specifický problém týkající se bezpečnosti tohoto léku. Koncentrace vitamínů rozpustných v tucích a beta-karotenu v plazmě zůstaly v rozsahu normálních hodnot a nebyla prokázána zvýšená tvorba žlučových kamenů ani vyšší obměna buněk tlustého střeva.

Profil nežádoucích vedlejších účinků a poměr statistické úmrtnosti byl ve skupině léčené Xenicalem i ve skupině léčené placebem obdobný, s výjimkou zvýšeného výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků při léčbě Xenicalem. Tyto nežádoucí vedlejší účinky byly většinou mírné a vyskytovaly se izolovaně, převážně na počátku léčby.

Závěrem lze shrnout, že léčba Xenicalem vede k signifikantnímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti a zlepšení nemocí souvisejících s obezitou, zároveň však není doprovázena zvýšenými bezpečnostními riziky. V současné době není k dispozici jiný lék proti obezitě, který by měl natolik cílený, nesystémový mechanismus působení a který by byl schopen dosahovat srovnatelných zlepšení při srovnatelném riziku. Xenical má všechny předpoklady pro to, aby se stal významným nástrojem na podporu úspěšného snižování hmotnosti i jejího dalšího udržení u obézních pacientů. Tím může přispět k tomu, aby obézní pacienti žili zdravější a delší život, zbavený nepříjemných stavů a nemocí, které jsou nevíтанými, bohužel však častými následky obezity.

# LITERATURA

---



1. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull.* 1997;53:238–252.
2. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA.* 1994;272:205-211.
3. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med.* 1993;119 (7 pt 2):655-660.
4. Fontaine KR, Cheskin LJ, Barofsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. *J Fam Pract.* 1996;43:265-270.
5. McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA.* 1993;270:2207–2212.
6. Stunkard AJ, Wadden TA. Psychological aspects of severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:524S–532S.
7. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obesity.* 1992;16:397-415.
8. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obesity Res.* 1995;3(suppl 2):211S-216S.
9. Brodoff BN, Nathan C. Pharmacologic treatment of obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN, eds. *Obesity.* Philadelphia: J. B. Lippincott; 1992:745-750.
10. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA.* 1996;276:1907–1915.
11. Guerciolini R, Pace D, Zhi J. The effect of orlistat (Xenical™) on systemic lipase activities. Poster presented at the North American Association for the Study of Obesity (NAASO) Annual Congress, Cancun, November 1997. *Obesity Res.* 1997;5(suppl 1):Abstract P52.
12. Zhi J, Melia AT, Eggers H, *et al.* Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in health human volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:1103-1108.
13. Data on file. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland.
14. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3–5 June, 1997). Geneva: WHO.
15. Björntorp P. Obesity. *Lancet.* 1997;350:423-426.
16. Wilding J. Obesity treatment. *BMJ.* 1997;315:997-1000.

17. Millar WJ, Stephens T. The prevalence of overweight and obesity in Britain, Canada and the United States. *Am J Public Health*. 1987;77:38-41 (published erratum appears in *Am J Public Health*. 1987;77:818).
18. Golay A, Bobbioni E. The role of dietary fat in obesity. *Int J Obesity*. 1997;21(suppl 3):S2-S11.
19. Bray GA, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classification of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of Obesity*. New York, NY: Marcel Dekker; 1998:31-40.
20. Després J-P, Krauss RM. Obesity and lipoprotein metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of Obesity*. New York, NY: Marcel Dekker; 1998:651-675.
21. Anderson KM, Kannel WB. Obesity and disease. In: Björntorp P, Brodoff BN, eds. *Obesity*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992:465-473.
22. Vanitallie TB. Body weight, morbidity and longevity. In: Björntorp P, Brodoff BN, eds. *Obesity*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1992:361-369.
23. Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Intern Med*. 1985; 103:1034-1036.
24. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet*. 1998;351:853-856.
25. Rothblum ED, Miller CT, Garbutt B. Stereotypes of obese job applicants. *Int J Eating Disord*. 1988;7:277-283.
26. Stunkard AJ, Sobal J. Psychosocial consequences of obesity. In: Brownell KD, Fairburn CG, eds. *Eating Disorders and Obesity. A Comprehensive Handbook*. New York: Guildford Press, 1995:417-421.
27. Wolf AM, Colditz GA. Social and economic effects of body weight in the United States. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(suppl):466S-469S.
28. Narbro K, Jonsson E, Larsson B, et al. Economic consequences of sick-leave and early retirement in obese Swedish women. *Int J Obesity*. 1996;20:895-903.
29. Rissanen A. The burden of overweight – a challenge for whom? *Int J Obesity*. 1992;16(suppl 1):4-5.
30. Quesenberry CP Jr, Caan B, Jacobson A. Obesity, health services use and health care costs among members of a health maintenance organization. *Arch Intern Med*. 1998;158:466-472.
31. Safer DJ. Diet, behaviour modification and exercise: a review of

- obesity treatments from a long-term perspective. *South Med J.* 1991;84:1470–1474.
32. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restrictions: results of clinical research trials. *Ann Intern Med.* 1993;119:688–693.
  33. Hochuli E, Kupfer E, Maurer R, *et al.* Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by *Streptomyces toxytricini*. II. Chemistry and structure elucidation. *J Antibiot.* 1987;40:1086-1091.
  34. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obesity.* 1997;21 (suppl 3):S12–S23.
  35. Weibel EK, Hadvary P, Hochuli E, *et al.* Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by *Streptomyces toxytricini*. I. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity. *J Antibiot.* 1987;40:1081–1085.
  36. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, *et al.* Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56:82–85.
  37. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, *et al.* The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control.* 1997;8:215-228.
  38. Guerciolini R, Pace D, Zhi J. Lipase inhibition and colonic cell turnover in obese subjects. Poster presented at 8th European Congress on Obesity, Dublin, June 1997.
  39. Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG, *et al.* The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in health volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:521-525.
  40. Zhi J, Melia AT, Funk C, *et al.* Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:1006–1011.
  41. Melia AT, Zhi J, Koss-Twardy SG, *et al.* The influence of reduced dietary fat absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:840–843.
  42. Melia AT, Mulligan TE, Zhi J. The effect of orlistat on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:654–658.

43. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, *et al.* The effect of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:659–666.
44. Weber C, Tam YK, Schmidtke-Schrezenmeier G, *et al.* Effect of the lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four different antihypertensive drugs in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51:87–90.
45. Melia AT, Mulligan TE, Zhi J. Lack of effect of orlistat on the bioavailability of a single dose of nifedipine extended-release tablets (Procardia XL) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:352-355.
46. Hartmann D, Güzelhan C, Zuiderwijk PBM, Odink J. Lack of interaction between orlistat and oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50:421-424.
47. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, *et al.* Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. *Eur J Clin Pharmacol.* In press.
48. Reitsma JB, Cabezas MC, de Bruin TWA, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism.* 1994;43:293-298.
49. Marsiaj HI, Catalano C, Sum CF, *et al.* Management of newly diagnosed non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus: a retrospective audit. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;12:129-136.
50. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care.* 1990;13:1240-1264.
51. Ryan DH, Kaiser P, Bray G. Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. *Obes Res.* 1995;3(suppl 4):5535-5595.
52. Guy-Grand B, Crepaldi G, Lefebvre P, Appelbaum M, Gries A, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet.* 1989;2:1142-1145.
53. Roche 1998. Xenical® (orlistat) Advisory Committee briefing document. Presented at the Advisory Committee. 1998 March 13.
54. L. Sjöström, A. Rissanen, T. Andersen, *et al.* Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet.* 1998;352:167-172.
55. P. Hollander, S. Elbein, I. Hirsch, *et al.* The role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year randomized, double-blind study. *Diabetes Care.* 1998;21;8:1288-1294.

Copyright © 1998

Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7,

tel.: 02 / 203 82 111, fax: 02 / 203 82 138

Všechna práva vyhrazena.

Translation: Simona Perušičová

Graphic Design: Grifart, spol. s r.o., Zeleného 53, 616 00 Brno

tel.: 05 / 4124 7334, fax: 05 / 4124 7335

1. vydání

Náklad 3 000 ks



## Pharmaceuticals

Roche s.r.o.  
Dukelských hrdinů 52  
170 00 Praha 7  
Tel.: 02 / 203 82 111  
Fax: 02 / 203 82 138