PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.05.2003**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2005**

(Věstník č. 2/2005)

(21) Číslo dokumentu:

2003-1530

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A 61 K 31/223
A 61 K 31/205
A 61 K 31/135
A 61 K 33/18
A 61 P 3/04

(71) Přihlašovatel:

POLÁK Jiří MUDr., Klatovy, CZ

(72) Původce:

Polák Jiří MUDr., Klatovy, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Pavel Reichel, Lopatecká 14, Praha 4, 14700

(54) Název přihlášky vynálezu:

Léčivo k prevenci a léčení obezity

(57) Anotace:

Řešení se týká použití směsi, zahrnující inhibitor enterolipáz, tvořený orlistatem, kterým je chemicky (-)1- [(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-dodecylester N-formy-L-leucinu, spalovače tuků, vybrané ze skupiny obsahující L-karnitin nebo acetyl-L-karnitin v kombinaci s cholinem, lecitinem, inositolem, L-methiononem, L-taurinem, L-lysinem, L-tyrosinem, kyselinou linolovou, kyselinou olejovou, kyselinou pantothenovou, kyselinou listovou, betainem, vitaminem B1, B2, B3, B6, B12, C a E, dále zahrnující anorektikum, tvořené fenterminem s účinnou látkou phenterminum resinatum, a jodid draselný, pro přípravu léčiva pro léčení obezity u savců. Tato směs zahrnuje v denní dávce 100 až 360 mg inhibitoru, enterolipáz, tvořeného orlistatem, dále 150 až 1500 mg spalovačů tuků, dále 15 až 30 mg anorektika a 100 až 200 μm jodidu draselného.

CZ 2003 - 1530 A3

Léčivo k prevenci a léčení obezity

Oblast techniky

Předložený vynález se týká léčiva pro prevenci a léčení obezity u savců.

Dosavadní stav techniky

Obezitou se rozumí stav nadměrné akumulace tukové tkáně, u mužů se jedná o zmnožení tukové tkáně nad 30 %, u žen nad 25%. Obezita je všeobecně považována za jeden z hlavních problémů zdraví veřejnosti a je spojena s podstatně zvýšeným výskytem různých chorob, zvýšenou úmrtností, s psychologickými problémy, diskriminací a sníženým ekonomickým uplatněním. Příklady zdravotních a sociálních problémů, které jsou způsobovány nebo zhoršovány obezitou, zahrnují koronární nemoci srdce, mrtvice, dočasné zástavy dýchání, diabetes mellitus (cukrovku), dnu, nadbytek tuků v krvi, osteoartritidu, sníženou plodnost, narušené psychosociáiní funkce, sníženou fyzickou čilost a zvětšené riziko nehod, zhoršený průběh porodů, předpojatost.

Příčiny obezity nejsou dosud zcela jasné, ať už je genetického původu nebo je vyvolána interakcí genotypu a prostředí, případně oběma těmito vlivy, je však nepochybné, že energetický příjem musí převyšovat výdaje fyzické energie (práce) a metabolismu, protože je k dispozici přebytečná energie k ukládání tuků. Zůstává nejistota ohledně relativní důležitosti různých mechanismů, které jsou zaměřeny na dosažení vyváženosti této energetické bilance.

Snižování nadměrné hmotnosti by se mělo týkat pouze tukové tkáně a ne všech tkání, jako je tomu u dosavadních metod redukce založených na redukčních postupech s dietními režimy (omezení živin). Dietním omezením, zvláště u drastických dietních omezení trvajících týdny, dochází nejen k redukci tukové tkáně, ale i všech dalších, to je svalové, kosterní, lymfatické, posléze nervové. Je známo, že po skončení dietních režimů dochází na základě adaptačních mechanismů k většímu přírůstku hmotnosti, než byla původní hmotnost. Není zanedbatelné, že tyto mnohdy drastické způsoby vedou k nevratným změnám organizmu a úbytku funkční tkáně či k metabolickým poruchám, které velmi ztíží zdravotní stav pacienta. Ve výčtu všech dosavadních způsobů tento aspekt, respektující fyziologické funkce organismu, není naplněn.

Dosavadní způsoby léčení obezity a přípravků pro léčení jsou popsány nebo zmíněny v řadě patentových dokumentů, například US patentových spisech 6 548 666, 6 528 507, 6 509 443, 6 506 874, 6 469 024, 6 444 816, 6 440 961, 6 420 518, 6 413 994, 6 399 617,

6 369 067, 6 361 818, 6 344 548, 6 331 627, 6 306 430, 6 303 620, 6 300 487, 6 281 247, 6 274 584, 6 274 550, 6 265 401, 6 235 286, 6 251 865, 6 129 685, 5 422 352, 5 418 160, 5 263 480, 5 188 104, 4 659 731 a dalších. Přes veškeré úsilí však obezita nadále zůstává problémem a nebyla dosud nalezena žádná spolehlivá metoda jejího vyléčení. Existuje proto potřeba nových léčiv a léčebných režimů.

Cílem tohoto vynálezu je dosáhnout při léčení nebo prevenci obezity úbytku čistě tukové tkáně se snížením hmotnosti organismu, a to bez zpětného náběru a vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

Neočekávaně bylo zjištěno, že určitá skupina samo o sobě známých látek, použitá v nové sestavě a dávkování, je zvláště výhodná pro použití při léčení obezity.
Neočekávaně bylo zjištěno, že určitá skupina samo o sobě známých látek, použitá v nové sestavě a dávkování, je zvláště výhodná pro použití při léčení obezity. Podstata předloženého vynálezu spočívá v použití směsi, zahrnující inhibitor enterolipáz, tvořený orlistatem, kterým je chemicky (-)1-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-dodecylester N-formyl-L-leucinu, spalovače tuků, vybrané ze skupiny obsahující L-karnitin, nebo acetyl-L-karnitin v kombinaci s cholinem, lecitinem, inositolem, L-methiononem, L-taurinem, L-lysinem, L-tyrosinem, kyselinou linolovou, kyselinou olejovou, kyselinou pantothenovou, kyselinou listovou, betainem, vitamínem B1, B2, B3, B6, B12, C a E, dále zahrnující anorektikum, tvořené fenterminem s účinnou látkou phenterminum resinatum, a jodid draselný, pro přípravu léčiva pro léčení obezity u savců. Týká se člověka, ale i zvířat, například dostihových koní, psů a tak dále. Ověřované a prokázané účinky vynálezu spočívají v tom, že se dosahuje většího úbytku tukové tkáně v kratším časovém intervalu bez mnohdy riskantních a nefyziologických zásahů jako je tomu u dietních redukčních režimů.Tato metoda, respektující fyziologické potřeby jedince, není ani výrazně ovlivněna věkem. Užité přípravky mohou být užívány od věku 12 let až do věku 70 let i více, u obou pohlaví.

Inhibitor enterolipáz je tvořen orlistatem, kterým je chemicky (-)1-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-dodecylester N-formyl-L-leucinu. Nejedná se o snížení chuti k jídlu, je to účinný, specifický a dlouhodobě působící inhibitor enzymů zažívacího traktu – enterolipáz a pankreatických lipáz, takže enzym inaktivovaný orlistatem, není schopen štěpit tuk, obsažený ve stravě. Dochází ke sníženému vstřebávání tuku ve střevech (až o třetinu) a tak se snižuje dostupnost tuků organismu. Tím se snižuje i množství tuku a cholesterolu v krvi.

Spalovače tuků mohou být tvořeny L-karnitinem, případně látkou, vybranou ze skupiny, zahrnující L – karnitin nebo acetyl-L-karnitin v kombinaci s cholinem, lecitinem, inositolem, L-

-methiononem, L-taurinem, L-lysinem, L-tyrosinem, kyselinou linolovou, kyselinou olejovou, kyselinou pantothenovou, kyselinou listovou, betainem, vitamínem B1, B2, B3, B6, B12, C a E. Tyto látky, které mohou být doplňovány minerálními látkami, vedou ke zvýšenému odbourávání tuků, resp.mastných kyselin v cyklu tak zvané beta oxidace. Zintensivňují tento proces odbourávání. Účinek těchto látek je zaměřen na metabolismus tuků, jejich odbourávání, které probíhá v mitochondriích buněk, tukových, svalových a dalších tkání, ve kterých probíhají metabolické pochody, které zajišťují buňce energii z energeticky bohatých látek, kterými jsou především mastné kyseliny. Podkožní tuk se bez pocitu hladovění transformuje na využitelnou energii.

Anorektikem je fentermin s účinnou látkou phenterminum resinatum. Snižuje chuť k jídlu ovlivněním center, řídících příjem potravy. Katecholaminergním účinkem dochází k blokádě tak zvaného centra hladu v hypothalamu a tedy ke snížení kvantitativního množství potravy se současně sníženým energetickým příjmem. Kombinované užití anorektik s orlistatem v léčbě obezity vede, na rozdíl od jejich izolovaného použití, k výrazným hmotnostním úbytkům při nižší frekvenci nežádoucích účinků, týkajících se pouhého použití anorektika.

Směs pro použití při léčení obezity u savců podle výše uvedeného složení zahrnuje v denní dávce 100 mg až 360 mg inhibitoru enterolipáz, 150 mg až 1500 mg spalovačů tuků, 15 až 30 mg anorektika a 100 až 200 µg jodidu draselného. Jodid draselný je zdrojem jódu, který je součásti hormonu štítné žlázy, thyroxinu, a který významně zasahuje do cyklů metabolismu v oblasti energetické bilance. Působením thyroxinu na mitochodriích buněk se zvyšuje permeabilita buněčných membrán. Thyroxin stimuluje specifické reakce v mitochondriích, vede k rozpojení normálně sdružených reakcí, respirace (oxidace) a tvorby ATP. Metabolickým účinkem thyroxinu je při snižování hmotnosti pacienta snížení jeho tukové tkáně urychlením oxidace a její zvýšenou intenzitou v organismu. Dále dochází ke snížení cholesterolu a lipidů.

Obézní jedinec je společným působením výše uvedených látek ovlivňován na několika úrovních tukového metabolismu, a to ve zvýšeném výdeji tukových složek potravy (orlistat), ve výrazně intenzívním spalování tukových látek v organismu, ovlivnění příjmu potravy přes centrální regulační mechanismy (anorektika) a substitucí jódu a normalizací hormonálním poměrům na úrovní štítné žlázy. Tímto synergickým účinkem dochází k efektu redukce v daleko vyšším počtu obézních pacientů než při použití dosavadních známých způsobů. Přitom je to bez drastických zásahů do organismu za opětného nastolení fyziologických hormonálních regulací a vazeb, které tento stav doprovázejí. Výsledkem je stálé a stabilizované nastolení fyziologických poměrů příjmu a výdeje energie s výrazným zlepšením

klinického stavu, subjektivním i objektivním, dále zlepšením a snížením rizik, vyplývajících z obezity v celém širokém spektru, to je snížení cévních rizik, rizik vzniku novotvarů, snížené hybnosti na základě degenerativních poruch pohybového ústrojí, zlepšení ventilačních poměrů pulmonálních a generačních a imunologických funkcí. Ověřené výsledky této metody mají výraznou převahu a nejsou srovnatelné s dosavadními známými metodami, které využívají pouze jediného mechanismu ovlivnění tukového metabolismu. Bylo zjištěno, že tato metoda je účinná u 95 % zúčastněných subjektů.

Výhodná je především skutečnost, že přípravky je možno použít v širokém věkovém spektru bez rizika závažnějších vedlejších účinků. Použitá metoda není spojena s drastickým omezováním přívodu živin, což je pro některé věkové kategorie pacientů zvlášť nevhodné (osteoporóza u starších obézních). Překvapivé je rovněž, že při tělesné zátěži dochází k úbytku tukové tkáně v závislosti na délce a intenzitě svalové aktivity, ale tento hmotnostní pokles byl pozorován také po skončení déle trvající svalové aktivity po určitou dobu. Předností je rovněž skutečnost, že se dosahuje většího úbytku tukové tkáně v kratším časovém intervalu bez mnohdy riskantních a nefyziologických zásahů jako je tomu u dietních redukčních režimů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Pacient ve věku 27 let, hmotnost 87 kg, výška 168 cm: Užíval inhibitor enterolipáz (orlistat) 2x denně v denní dávce 240 mg, spalovač tuků 3x denně (v celkové denní dávce 150 mg L-karnitin komplex s přídavkem 300 mg L-lyzinu, 3000 mg cholin komplexu, 1500 mg inositolu, 600 mg di-methioninu, 600 mg betainu, 300 mg lecitinu, 180 mg vitaminu C, 120 mcg chromium piccolinatu, 150 mg olejové kyseliny, 300 mg linolové kyseliny), anorektikum v denní dávce 15 mg phenterminum resinatum a 130,8 mcg jodidu draselného v denní dávce.

Příklad 2

Pacient ve věku 62 let, hmotnost 115 kg, výška 168 cm: Užíval inhibitor enterolipáz (orlistat) 3x denně v denní dávce 360 mg, spalovač tuků 3x denně (v celkové denní dávce 252 mg L-karnitinu s přídavkem 516 mg L-lyzinu, 516 mg linolové kyseliny, 5160 mg cholin komplexu, 2580 mg inositolu, 1032 mg L-methioninu, 516 mg betainu, 774 mg L-taurinu, 250 mg olejové kyseliny, 258 mg dřišťálu, 129 mg kyseliny pantothenové, 20,6 mg železa, 3096 mg l-argininu, 1290 mg l-citrulinu), anorektikum v denní dávce 15 mg phenterminum resinatum a 130,8 mcg jodidu draselného v denní dávce.

Příklad 3

Pacientka ve věku 56 let, hmotnost 100 kg, výška 165 cm: Užívala inhibitor enterolipáz (orlistat) 2x denně v denní dávce 240 mg, spalovač tuků 3x denně (v celkové denní dávce 150 mg L-karnitin komplex s přídavkem 300 mg L-lyzinu, 3000 mg cholin komplexu, 1500 mg inositolu, 600 mg di-methioninu, 600 mg betainu, 300 mg lecitinu, 180 mg vitaminu C, 120 mcg chromium piccolinatu, 150 mg olejové kyseliny, 300 mg linolové kyseliny), anorektikum v denní dávce 15 mg phenterminum resinatum a 130,8 mcg jodidu draselného v denní dávce.

Způsob léčení obezity s využitím nové sestavy a dávkování přípravků při léčení obezity podle předloženého vynálezu respektuje potřeby organizmu, nestresuje jej dietami, to znamená odnětím či snížením přívodu živin, a plně respektuje potřeby organizmu v každé situaci u obézních pacientů bez klinických známek nemoci i s komplikacemi (u diabetiků a dalších). Redukce tukové tkáně je docileno kombinací dvou přírodních a dvou chemických přípravků, v současné době registrovaných a schválených k použití. K jednotlivým přípravkům je v následujícím textu uveden jejich podrobný popis.

Orlistat

Je komerčně dostupný pod obchodním názvem XENICAL firmy Roche a obsahuje v jedné kapsli 120 mg orlistatu, dále obsahuje jako pomocné látky mikrokrystalickou celulozu, sodnou sůl karboxymetylškrobu, povidon, laurylsulfát sodný a mastek. Obal kapsle obsahuje želatinu, indigokarmín a oxid titaničitý. Preparát nesnižuje chuť k jídlu, je to účinný, specifický, dlouhodobě působící inhibitor enzymů zažívacího traktu – enterolipáz a pankreatických lipáz, čímž enzym inaktivovaný orlistatem není schopen štěpit tuk, obsažený ve stravě; proto odchází 30 % tuku nestráveno stolicí. Tudíž toto množství není možno využít ke stavbě tukové tkáně organizmu.

Dávkování preparátu půl hodiny před hlavními jídly do jedné hodiny po jídle, dostačuje 2 krát denně. Preparát se nevstřebává ze zažívacího traktu. Někdy popisované nežádoucí účinky jako flatulence, zvýšené nucení na stolici a nekontrolované vyprazdňování olejové stolice lze ovlivnit sníženou konsumací tučných jídel, zde je výchovný efekt preparátu. Vlivem zvýšeného vyprazdňování tuků se uvádí i možný vliv na úbytek vitaminu E, uváděn je i synergický účinek i s warfarinem na srážlivost krevní, ale i možný aditivní účinek s perorálními antidiabetiky. I při výčtu těchto vedlejších účinků v použitých souborech, čítajících několik set pacientů, vážnější vedlejší účinky nebyly zaznamenány.

Rychlost hubnutí při užití Xenicalu, v kombinaci s dalšími přípravky předložené metody hubnutí, není spojeno s rizikem opětovného přibírání na váze, jak je tomu u dietních režimů. Klinicky se projevil účinek Xenicalu v nové kombinaci přípravků podle předloženého vynálezu především efektem snižujícího se obvodu pasu a obvodu boků v prvních 14 dnech užívání i dále, a to u obou pohlaví. Následující skutečnosti byly pozorovány v průběhu použití této metody. Docházelo k regresi tukového polštáře na břiše, jakož i tukových depozit hýždí a stehen. Současně s tím docházelo ke snížení subjektivních obtíží, dušnosti omezené hybnosti, únavy a dalších fenomenů plynoucích z obezity.

Lze předpokládat, že snížením hladiny LDL cholesterolu dochází i ke zlepšení prokrvení, a krevní cirkulace se zlepšuje úměrně snížení hmotnosti, respektive snížení množství tukové tkáně navozenou redukcí. Tento efekt, jak se uvádí u preparátu xenical v literatuře, je plně odpovídající k onomu klinickému zlepšení, které uvádí. S tímto souvisí i diskutovaná otázka možného vlivu na proces vzniku a rozvoje aterosklerózy v cévním řečišti, centrálním i končetinovém. Jelikož proces aterosklerózy ve svém vývoji je reverzibilní , mohl by xenical významně ovlivnit i regresi aterosklerotických plátů. Faktem je, že obezita je spojena s non inzulin dependentního diabetu mellitu nejen etiopatickogeneticky, ale ovlivňuje i klinický průběh diabetu. Pokles hmotnosti je zde spojen s prodloužením života diabetika. Snížením množství tukové tkáně a hmotnosti diabetiků se zlepšovaly i laboratorní hodnoty cukru, diabetici vlivem redukce hmotnosti přecházeli na nižší dávky perorálních antidibetik. Léčba diabetiků 1. typu byla příznivě ovlivněna snížením hmotnosti jedince jak laboratorně, tak i klinicky. I riziko kardiovaskulárních komplikací bylo sníženo, při poklesu tělesné hmotnosti docházelo ke snížení krevního tlaku průměrně o 7 mm Hg, při redukci tělesné hmotnosti o pět kilogramů. Popisovaný pokles snížení celkového cholesterolu a triglyceridů byl laboratorně rovněž zaznamenán. Tím, že dochází ke ztrátě 30 % požitého tuku v potravě na základě blokády enterolipáz, buňka z tohoto množství nemůže, jak bylo uvedeno, vytvořit vlastní tukovou tkáň. Tento efekt se významně projeví v součinnosti s ostatními přípravky, které se v léčbě obezity podle předloženého vynálezu použily (spalovače tuků). Xenical je významným jednak v prevenci vzniku diabetu, jednak v léčbě a pozitivním ovlivnění inzulinové rezistence. Z tohoto důvodu lze jeho podání považovat i za důležitou prevenci komplikací, plynoucí z této rezistence.

Snížením hmotnosti dochází ke snížení výskytu hypertense diabetu mellitu II. typu, ischemické choroby srdeční, snížení frekvence vzniku mozkových cévních příhod, určitých typů nádorů v oblasti gastrointestinálního traktu, prsu,dělohy. Výrazně je ovlivněn i pohybový aparát ve smyslu snížení frekvence výskytu artrózy především nosných kloubů, se zlepšením funkce kloubů i již artrózou postižených. Klinicky se tento fakt projevil

snížením bolestivosti kloubní i tak zvané startovací bolesti, pocitu ztuhlosti v kloubech a objektivně zlepšenou funkcí kloubů. Systém kloubů páteře vlivem snížení hmotnosti, jakož i komplex zádového svalstva vykazují zlepšení funkce v oblasti skeletu páteře i snížení stupně osteoporózy. Důsledkem užití Xenicalu organismus ztrácí 30 % přijatých tuků potravou, tudíž z tohoto množství organismus nevytváří žádnou vlastní tkáň. Známou klinickou zkušeností je to, že pokud jedinec užívá potravu s vyšším obsahem tuků, stolice obsahuje i větší podíl těchto tuků a frekvence stolic je častější, tento fakt je výchovným prvkem, který pacienta usměrňuje v konsumaci tukem bohatých složek potravy. Tento preparát se též osvědčil v léčbě obezity u dětí, karence vitaminů v obvyklém užití 3x denně po dobu několika měsíců nebyla pozorována. Bylo by možno uvažovat i o preventivním podání tohoto preparátu rizikovým skupinám pacientů, v jejichž klinickém obraze se vyskytuje obezita nebo je podstatnou částí jejich obtíží. Vzhledem k masivnímu nárůstu obezity celosvětově, zvyšující se prevalenci tohoto onemocnění ve všech věkových kategoriích, preventivní podání tohoto preparátu by mělo svůj význam. Vzhledem k charakteru preparátu je možno zvažovat i jeho užití jako geriatrika, antisklerotika a, jak již bylo uvedeno, jako antidiabetika.

Spektrum dávkování u Xenicalu je zpočátku 2x denně jednu kapsli před jídlem, nejdéle jednu hodinu po jídle, v případě potřeby je možno zvýšit až na 3x denně jednu kapsli, toto množství není doporučeno dále zvyšovat. Již patnáctiprocentní pokles hmotnosti zlepšuje kontrolu glykémie, snižuje u obézních pacientů 2.typu potřebu hypoglykemických léků a zmírňuje závažnost kardiovaskulárních rizikových faktorů. Tento preparát oproti perorálním diabetikům poklesu hmotnosti je daleko výhodnější vzhledem k možné návratnosti tělesné hmotnosti při užívání perorálních diabetik. Podle velké multicentrické randomizované dvojitě slepé, placebem kontrolované studie po pětitýdenním intervalu, kdy byla předepsána mírně hypokalorická dieta u diabetiků 2. typu (denní deficit 500 kcal 30 % energetického příjmu v podobě tuků) byli pacienti rozděleni podle velikosti dosaženého hmotnostního úbytku a kontroly glykémie a randomizovaně rozděleni do dvou skupin. První pak po dobu jednoho roku užívala orlistat (120 mg, 3x denně) a druhá placebo. Během dvojitě slepé fáze studie pokračovali nemocní v konzumaci středně hypokalorické diety.

Do studie bylo zařazeno celkem 391 pacientů, z nichž k léčbě mohlo být randomizováno a analyzováno 321 (162 léčených orlistatem, 159 ve skupině placebové). Po jednom roce byl u pacientů z aktivně léčené skupiny zaznamenán významně vyšší hmotnostní úbytek než ve skupině placebové (6,2 % oproti 4,3 % iniciální hmotnosti; $p<0,001$), a také poklesu hmotnosti o více než 5 % dosáhlo více aktivně než placebem léčených (52 % oproti 26 %;

p<0,05).

Ve srovnání s placebem vedl orlistat rovněž k významně lepší kontrole glykemie. Změna průměrné glykemie nalačno byla mezi oběma skupinami významně odlišná (orlistat - 0,02 mmol/l; placebo +0,54 mmol/l; p=0,0004), a totéž se týkalo i změn HbA1C (-0,2 až +0,3 %; p=0,002). Pokles HbA1C byl markantnější u pacientů s HbA1C přibližně 8 % při vstupu do studie (od -0,5 do -0,1 %). Zlepšená kontrola glykemie vedla u pacientů léčených orlistatem ve srovnání s placebem rovněž k významnému poklesu spotřeby sulfonylurey (pokles potřebné dávky o 23 až 9 %; p<0,05).
Ve srovnání s placebem mělo podávání orlistatu za následek také zlepšení řady lipidových parametrů, včetně koncentrace celkového a LDL cholesterolu, apolipoproteinu B a poměru LDL:HDL cholesterolu.

Účinek léčby orlistatem na rozvoj zhoršené tolerance glukózy a NIDDM u obézních byl hodnocen v souhrnné analýze souhrnu dat ze tři multicentrických, randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studií, provedených v Evropě a v USA. V době randomizace a po 1 a 2 letech léčby byl hodnocen orální glukózový toleranční test, a pacienti byli klasifikováni podle výsledků do tří skupin: normální (< 7,7 mmol/l), zhoršená glukózová tolerance (7,7 až 11,1 mmol/l) a diabetes mellitus (přibližně 11,1 mmol/l).

Mezi pacienty s normálním nálezem při OGTT v době randomizace se následně během prvního roku vyvinula zhoršená glukózová tolerance u významně nižšího počtu aktivně léčených než mezi pacienty placebové skupiny. Zatímco v prvním roce nebyl tento rozdíl statisticky významný, po dvou letech byl počet pacientů se zhoršenou glukózovou tolerancí v aktivně léčené skupině oproti skupině placebové poloviční (od 6,2 do 12,4 %; p=0,005). Jako diabetik nebyl po dvou letech léčby orlistatem klasifikován žádný z pacientů, v placebové skupině to bylo 1,5 % (p=0,005). Kromě toho po jednom a dvou letech léčby došlo k progresi od zhoršené glukózové tolerance k NIDDM u čtyřikrát většího počtu pacientů z placebové skupiny než u nemocných léčených Orlistatem (od 10,4 do 2,6; p=0,0006, respektive 7,5 až 1,7 %; p=0,05). Ve srovnání s placebem vedlo podávání orlistatu rovněž k zlepšení výsledků orálního glukózového tolerančního testu u většího počtu těch, kdo byli již při randomizaci klasifikováni jako nemocní s diabetem. Z původních diabetiků měla po dvou letech léčby orlistatem ve srovnání s placebem významně více nemocných pouze zhoršenou glukózovou toleranci (43,8 až 11,1 %; p = 0,05) nebo normální výsledek testu (18,8 až 11,1; p=0,05).

Uvedené výsledky tedy nasvědčují, že podáváním orlistatu lze u obézních zabránit vzniku nebo oddálit nástup NIDDM, a že tak lze u obézních pacientů s již přítomnou zhoršenou glukózovou tolerancí nebo časným diabetem 2. typu zlepšit glukózovou toleranci.

Dlouhodobá léčba orlistatem a zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů u obézních.

Jedním z nejvýznamnějších přínosů léčby orlistatem je významné zlepšení s obezitou souvisejících kardiovaskulárních rizikových faktorů a komplikací, jakož i kardiovaskulární morbidity a mortality. Obezita souvisí s celou řadou především metabolických rizikových faktorů a poruch, přispívajících ke vzniku a rozvoji jak non-inzulin dependentního diabetu, tak i kardiovaskulárních onemocnění. Patří k nim dyslipidemie a ateroskleróza, inzulinová rezistence a hypertenze, a v důsledku toho i zvýšená morbidita a předčasná mortalita. Proto i když základním cílem léčby obezity je vlastní snížení tělesné hmotnosti, primárním kritériem úspěšnosti kontroly hmotnosti musí být právě pokles morbidity a mortality dosažený prostřednictvím zlepšení základních metabolických poruch. A nejvýznamnějším zjištěním posledních let bylo, že toho lze dosáhnout už relativně malým poklesem hmotnosti, o 5 až 10 %. Účinek Orlistatu byl proto hodnocen i z tohoto hlediska. Ve studii, do níž bylo zařazeno 1187 pacientů, bylo nejprve po dobu čtyř týdnů v jednoduše slepém uspořádání podáváno placebo (třikrát denně) spolu s hypokalorickou dietou (denní deficit 500 až 800 kcal). Tuto fázi ukončilo 892 pacientů, kteří pak byli randomizovaně a dvojitě slepě rozděleni do skupiny, léčené po dobu jednoho roku orlistatem (třikrát denně 120 mg) nebo placebem, a to současně s dodržováním stejné diety. Po ukončení prvního roku byli pacienti, léčení předtím orlistatem, randomizovaně rozděleni do tří skupin, z nichž první nadále užívala orlistat v dávce 120 mg třikrát denně, další 60 mg třikrát denně a poslední placebo, zatímco původní placebová skupina byla nadále léčena placebem. V průběhu druhého roku měli všichni pacienti dodržovat eukalorickou dietu, a zúčastňovali se rovněž programu behaviorální modifikace a bylo jim doporučováno zvýšení tělesné aktivity. Již během vstupní čtyřtýdenní placebové fáze došlo u obou skupin ke zlepšení lipidového profilu. Nicméně po jednom roce bylo u pacientů léčených orlistatem ve srovnání s pacienty placebové skupiny zjištěno významně větší zlepšení lipidových parametrů, včetně koncentrace celkového a LDL-cholesterolu, a tento rozdíl se projevoval i po dvou letech léčby. Příznivý účinek Orlistatu na koncentraci LDL-cholesterolu byl prokázán rovněž u obézních pacientů s významně vysokým rizikem v důsledku zvýšených hodnot této koncentrace (přibližně 3,362 mmol/l) na počátku léčby. V souhrnné analýze dat z pěti rozsáhlých, randomizovaných, dvojitě slepých a placebem kontrolovaných studií, do nichž bylo zahrnuto více než 3000 pacientů, byly v době randomizace zjištěny zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu. U těchto pacientů vedla jednoroční léčba orlistatem k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu o 7,83 mmol/l (na + 1,14

mmol/l u placeba; p < 0,001). Na normální hodnoty poklesly po roce léčby koncentrace LDL-cholesterolu u dvakrát vyššího počtu aktivně léčených pacientů než u těch, jimž bylo podáváno placebo (z 31,8 na 14,1 %). Naopak u těch, kteří měli v době randomizace normální koncentrace LDL-cholesterolu, byly po jednom roce zjištěny zvýšené hodnoty u většího počtu osob v placebové než v aktivně léčené skupině (z 24,7 na 11,6 %).

Zajímavé přitom je, že podávání orlistatu vedlo k většímu poklesu LDL-cholesterolu než by vyplývalo ze samotného úbytku tělesné hmotnosti, což je pravděpodobně důsledkem snížené absorpce tuků orlistatem navozené. Podávání orlistatu mělo pozitivní účinek také na hodnoty krevního tlaku. Souborná analýza souboru dat z několika studií ukázala, že po jednom roce léčby došlo u pacientů, kteří měli v době randomizace hypertenzi (dTK > 90 mm Hg), k poklesu diastolického tlaku o 7,9 mm Hg (5,5 mm Hg u placeba). Rovněž u pacientů, u nichž byla v době randomizace zjištěna izolovaná systolická hypertenze (sTK asi 140mm Hg a dTK přibližně 90 mm Hg), došlo po jednom roce v důsledku podávání orlistatu k většímu poklesu systolického tlaku než po placebu (z 10,9 na 5,1 mm Hg). Uvedené nálezy potvrzují, že přidání Orlistatu k dietním a behaviorálním změnám má za následek významné zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů, jež jsou s obezitou spojeny.

Orlistat v klinické praxi

Ve snaze zhodnotit účinek nově zavedeného inhibitoru pankreatické lipázy orlistatu na snižování tělesné hmotnosti i bez současných výraznějších dietních a režimových opatření byla v 17 centrech primární péče v USA provedena multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, do níž bylo zařazeno celkem 796 pacientů. Po čtyřtýdenní vstupní placebové fázi s hypokalorickou dietou bylo 642 pacientů randomizovaně rozděleno do tří skupin. První byla po dobu dvou let léčena orlistatem v dávce 120 mg třikrát denně, druhá orlistatem v dávce 60 mg třikrát denně, a třetí dostávala placebo (v každé ze skupin bylo zařazeno 214 pacientů). Po dobu prvního roku léčby pokračovali pacienti v hypokalorické dietě, zatímco ve druhém byli převedeni na dietu eukalorickou, cílenou k udržení stabilní tělesné hmotnosti. Výsledky ukázaly, že po jednom roce léčby vedl orlistat v dávce 120 mg třikrát denně k významně většímu úbytku hmotnosti než placebo (z 8,7 % na 4,3 %; p<0,001). Ukázalo se též, že mezi pacienty léčenými orlistatem v dávce 120 mg třikrát denně bylo oproti placebové skupině významně více těch, u nichž po jednom roce léčby došlo k poklesu tělesné hmotnosti o více než 5 nebo 10 % (62,4 oproti 42,5 %, respektive 34,9 oproti 19,2 %). Tento rozdíl zůstal zachován i v druhém roce léčby. Orlistat v dávce 120 mg třikrát denně vedl též k významně většímu poklesu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu i poměru LDL:HDL cholesterolu.

Je nutno zdůraznit, že tato studie jako první dlouhodobě sledovala reálné přínosy orlistatu v klinické praxi. Praktická péče o obézní zahrnuje iniciální posouzení stupně obezity a rizikového profilu, po němž pak následuje léčba zaměřená k snížení hmotnosti, jejímu dlouhodobému udržování na žádoucí úrovni a konečně k snížení komorbidity.
O farmakoterapii je vhodné uvažovat u pacientů s BMI asi 30 kg/m2 nebo s BMI přibližně 27 kg/m2 a současně přítomnými dvěma či více dalšími chorobnými stavy.
Klinická zkušenost autorů ukazuje, že pacienti s gastrointestinálními nežádoucími účinky v důsledku konzumace potravy s vyšším obsahem tuků (30 %) se naučí mnohem lépe rozlišovat potraviny s větším obsahem tuků a dlouhodobě se jich vyvarovat. V uvedených výsledcích amerických studií je prezentován orlistat jako dominantní prvek v léčbě obezity, výsledky laboratorní a statistická hodnocení ukazují na význam podání tohoto preparátu, ale přes všechna uvedená pozitiva v ovlivnění organizmu obézního jedince je použití tohoto preparátu jen dílčím efektem v komplexní léčbě obezity dle mé moderní metody hubnutí.

V kontextu použití dalších preparátů, které se užívají podle předloženého vynálezu, tento preparát vede, jak udává jeho výrobce, k asi 30 % vyloučení celkově přijatého tuku, tudíž toto množství nemůže být organizmem zužitkováno. Je to v celkovém množství přijatého tuku významná část, kterou organizmus eliminuje.

Spalovače tuků

Spalovači tuků se nazývají chemické látky, které vedou ke zvýšenému odbourávání tuků, resp. mastných kyselin v cyklu tak zvané beta oxidace. Obsahují chemické substance, které zintensivňují tento proces odbourávání. Jsou podobného složení a z řady z nich uvádíme například následující:

Spalovače tuků firmy California Fitness ve složení:
Cholin komplex (500 mg), inositol (250 mg), Di- Methionon (100 mg), betain Hcl (100 mg), L-karnitin komplex (25 mg), L-Lyzin (50 mg), lecitin (50 mg), vitamin C (30 mg), Chromium picolinate (20 mcg), kyselina olejová (25 mg), kyselina linolová (50 mg).

Spalovače firmy Profitness mají toto složení :
Aminokyseliny l- arginin (516 mg), l-citrulin (215 mg).
Lipotropové a detoxikační faktory :
L–methionon (172 mg), L-taurin (129 mg), L- karnitin (43 mg), Betain HCL (86 mg), L– lyzin (86 mg), kyselina linolová (86 mg), kyselina olejová (43 mg), dřišťál (43 mg), Inozitol (430 mg), cholin komplex (860 mg).

Jiné látky : Kyselina pantothenová (21,5 mg), železo (3,44 mg).

Spalovače tuků TRIM 4 LIFE:
1 odměrka (25 g) obsahuje :
Betakarotén (0,5 mg), vitamín B1 (0,38 mg), vitamín B2 (0, 43 mg), niacin (vitamín B3 - 5 mg), vitamín B6 (0,5 mg), kyselina pantotenová (vitamín B5 - 2,5 mg), kyselina listová (100 mcg), biotin (75 mcg), vitamín B12 (0,9 mcg), vitamín C (15 mg), vitamín E (10,5 mg), draslík (99 mg), sodík (50 mg), vápník (300 mg), hořčík (100 mg), chróm (chelát - 50 mcg), mangan (chelát - 3,5 mg), molybden (chelát - 50 mcg), selen (chelát - 20 mcg), měď (chelát - 0,5 mg), zinek (chelát - 4 mg), cholin (100 mg), citrimax (50 mg), L- karnitin (25 mg), inositol (25 mg).

Tento přípravek obsahuje všechny složky potřebné k hubnutí v příznivém poměru. Jeho účinkem se podkožní tuk transformuje na využitelnou energii. TRIM 4 LIFE obsahuje vitaminy a minerální látky , které v průběhu hubnutí jsou velmi výhodné. Obsahuje lipotropní látky : carnitin, cholin, inositol a chrom. Tyto látky podporují spalování tuků a jejich proměnu v energii, čili zabezpečují organizmu přídavnou energii. Užíváním koktejlu k hubnutí TRIM 4 LIFE docílí se toho, že bez pocitu hladovění při dvou hlavních jídlech a denní dávce jedné či dvou rozpuštěné ve dvou až třech dcl. vody se zvýší energetický výdej v organizmu. Určeno i pro sportovce.

Účinek těchto látek je zaměřen na metabolismus tuků, jejich odbourávání, probíhající v mitochondriích buněk tukových, svalových a dalších tkání, ve kterých probíhají metabolické pochody, které zajišťují buňce energii z energeticky bohatých látek, kterými jsou především mastné kyseliny. Jejich odbouráváním v beta-oxydázovém cyklu se z těchto energeticky bohatých látek energie získává.

Anorektika

Jsou to chemické látky snižující chuť k jídlu. V popisovaném léčivu podle tohoto vynálezu pro hubnutí se používá preparátu fenterminu (obchodní název Adipex retard firmy Gerot Vídeň, Rakousko). Účinnou látkou je Phenterminum resinatum - 75 mg v 1 tobolce s prodlouženým uvolňováním, což odpovídá 15 mg čistého fenterminu. Adipex se užívá jako lék při obezitě ke snížení tělesné hmotnosti dle výrobce od 12 let, není vhodný u žen v laktaci, u těhotných je kontraindikován při vysokém diastolickém tlaku a při přecitlivělosti na

uvedenou látku. Z nežádoucích účinků nebyly zaznamenány jiné než bolesti hlavy, které byly dočasné u ojedinělých případů. V dávce 15 mg fenterminu, to je 1 tableta denně, nebyly zaznamenány žádné interakce s léky ani psychotropními, ani jiných farmakologických skupin. V komplexu nové kombinace jednotlivých složek léčiva podle tohoto vynálezu Adipex retard tlumí chuť k jídlu, jak je uvedeno v oblasti hypotalamických center (centra hladu), která farmakologicky blokuje. V širokém spektru pacientů, kteří se podrobili redukční léčbě popisovaným způsobem, tato chemická látka omezila příjem kaloricky bohatých substancí, ze kterých tedy organizmus nemohl vytvořit vlastní tukovou tkáň a zvětšit tuková depozita. Fyziologický mechanizmus řízení chuti k jídlu je komplikovaný, zejména hypotalamický proces, který je ovlivňován jednak hormonálními a metabolickými signály z periferie (tuková tkáň a trávicí trakt), jednak hormonální regulací na úrovni hypotalamu. Hypotalamická centra řídící chuť k jídlu stojí pod vlivem řady signálů. Tuková tkáň je endokrinně aktivní orgán, který vylučuje řadu hormonů a působků. Ty ovlivňují nepřímo působení látek regulujících chuť k jídlu (leptin a adipsin) .

Centeální regulace příjmu potravy zejména v hypotalamu má hormonální povahu. Proti sobě stojí řady působků, snižujících (anorexigenních), či zvyšujících (orexigenních) chuť k jídlu. Topicky jde o nucleus arcuatus, ventromediální a laterální hypotalamus, dorzomediální jádro, paraventrikulární jádro, suprachiazmatické jádro a také centra ovlivňující měření a vnímání času. Za signály zvyšující chuť k jídlu se považují neuropeptid Y, endogenní opioidy, melanin koncentrující hormon, glutamát a g-aminomáselná kyselina, tzv. orexiny, v nižších dávkách somatostatin. Za anoreksigenní působky se považují peptidy z rodiny corticotropin releasing hormonu, tzv. neurotenziny glukagon- like- peptid 1,Melanokortin a melanokotinový receptor, tzv. agouti protein, kokain, amfetamin, cholescystokinin, inzulin, kalcitonin a kalcitonin – gen – related peptid oxytocin, vazopresin. Leptin je vytvářen v tukové tkáni a je hlavní látkou tlumící chuť k jídlu. Jeho výzkum však zatím nepřinesl očekávaný efekt ve vývoji nových léků na obezitu. Neuropeptid Y je peptid s třiceti šesti aminokyselinami, je to nejmohutnější stimulátor příjmu jídla. Stimuluje přímo příjem sacharidů a jeho efektorová složka je schopna tlumit sympatomimetickou aktivitu na hnědé tukové tkáni. Obsah neuropeptidu Y (NPY) v nucleus arcuatus hypotalamu tlumí leptin. Leptin působí i přímo nukleus dorsomedialis. Sledování mutací NPY a jeho receptorů u morbidně obézních nezjistilo žádné vazby na obezitu. NPY tedy přece jen nemá klíčovou, ale jen modifikující polohu. Nedávno popsané látky orexin A a B stimulují chuť asi šestinásobně. Je zajímavé, že některé hormony jsou závislé na převládající přijímané živině, anorektický efekt insulinu např. funguje při příjmu sacharidů a nefunguje při příjmu tuků. NPY není jedinou efektorovou cestou působení leptinu. Leptin stimuluje tvorbu pro opiomelanokortinu a tlumí sekreci tzv. agouti - related peptidu. Těmito cestami je propojen leptin s orexiny i

s regulací releasing hormonu. Dalšími anorektiky katelochaminergními je dnes již nedostupný Mazindol, jehož registrace byla ukončena.

Ve spektru dalších anorektik, která jsou v současné době na trhu, jsou léky ovlivňující dostupnost serotoninu. Byl to v České republice používaný dexfenfluramin-Isolipan Servier. Neměl katecholaminergní účinky, nemohl být použit u depresivních pacientů pro možné zesílení depresí. Byl efektivní u diabetiků, byl však stažen z oběhu pro suspektní vztah ke změnám nesrdečních chlopních a plicní hypertenzi. Uvedené komplikace mohly vyvolávat i současně podávané léky jiných kategorií a farmakologických účinků. Dexfluramin byl transformován na d norfenfluramin, který zejména uvolňoval a serotonin z nervových zakončení a zároveň blokoval zpětné vychytávání serotoninu. Novým ve světě prověřeným lékem, blízkým této skupině, je sibutramin firmy Knoll. Byl testován v mnoha studiích včetně všech pacientů s komplikacemi, provázejícími obezitu, tj. hypertensí a hyperlipoproteinemií. V západní Evropě je znám pod jménem Reductil. V České republice byl zaregistrován pod názvem Meridia 10 mg a 15 mg. Mechanizmus účinků spočívá v inhibice zpětného vychytávání nordadrenalinu a serotoninu na nervových zakončeních CNS. Přirozeným posílením funkce obou neurotransmiterů způsobuje sibutramin pokles příjmu potravy zvýšením pocitu nasycení. Kontraindikací je podání inhibitorů MAO a dále ischemická choroby srdeční a nekontrolovaná hypertenze. Vedlejší účinky byly mírné a přechodné ve smyslu sucha v ústech nespavosti a nevelkého zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. Byl prokázán jeho efekt na signifikantní pokles glykémie, zlepšení hladin lipidů u diabetiků a nesignifikantní pokles glykovaného hemoglobinu u diabetiků. Celkem lze však očekávat , že u diabetiků bez komplikací bude efekt léků podobný jako v zahraničí. Byla zmíněna častost depresivní symptomatologie u obézních pacientů. Některá moderní antidepresiva mají anorektický efekt.

Tak zvaná antidepresiva třetí generace selektivně inhibují zpětné vychytávání serotoninu. Uvedený anorektický efekt je možno v indikovaných případech dosáhnout např. fluoxetinem (Deprex 20 mg, firma Léčiva). Podání však není na místě jen u obézních pacientů s depresivní symptomatologií a ne tedy u všech obézních. Centrální nervový systém je u pacientů s obezitou, diabetem II. typu a metabolickým syndromem významně postižen pravděpodobně ve vztahu k fenoménu inzulinorezistence. Přítomny jsou odchylky v sympatikotonii serotoninergním a dopaminergním systému a dalších centrálních mechanizmech řízení chuti k jídlu. Anorektika jsou významnými léky ovlivňujícími chuť k jídlu, v popisovaném způsobu hubnutí zaujímají místo ovlivňující množství přijaté potravy respektive redukující její příjem v objemu i kaloricky, pokud nejsou přítomny kontraindikace,

především ty, které byly uvedeny u preparátu fenterminu (Adipex retard), to je gravidita, laktace, systémová i plicní hypertenze. U systémové hypertenze nelze podávat u tlaku vyššího než 160/110 mm Hg. Široké spektrum pacientů, u kterých tato skupina byla použita v rámci popisovaného způsobu hubnutí, byla bez obtíží během užívání těchto léků. I současné užívání antihypertensiv u pacientů s korigovanou hypertensí bylo dobře tolerováno a pacienti byli bez výkyvů krevního tlaku. Ani frekvence nežádoucích účinků, jak popisuje výrobce, nebyla pozorována v uvedené frekvenci (10 %). Izolované použití anorektik v léčbě obezity podle kriterií farmakoterapie obezity nevede, na rozdíl od použití této skupiny léků v kombinaci, která je užívána v této metodě společně s Xenicalem a spalovači tuků, k tak výrazným hmotnostním úbytkům při relativně vyšší frekvenci nežádoucích účinků uváděných v literatuře týkající se pouhého použití této anorektické látky. Mezi přírodní látky, které mají anorektický účinek se současnou inhibicí lipogenezi vedoucí ke snížení produkce cholesterolu a mastných kyselin, patří přírodní látka obsahující hydroxycitronovou kyselinu – HCA, která je obsažena v rostlině Garcinia cambogia. Fyziologickým mechanizmem je dosud jednak anorektický účinek, jak výše uvedeno, HCA působením hypotalamu v centru příjmu potravy. Dále je známo, že HCA redukuje mastnou kyselinu a cholesterol, jejich syntézu v játrech.

Některé ověřené vlastnosti HCA jsou následující. Redukuje tempo přeměny potravinových sacharidů na tuk, zlepšuje a reguluje úroveň energie zvyšováním produkce glykogenu (hlavní zásobní látka živočišných organizmů) v játrech a okolní tkáních, které uvolňují více energie, potlačuje chuť k jídlu a dává pocit nasycení z menšího množství jídla, tlumí apetit bez ovlivňování centrálního nervového systému, zvyšuje produkci tepla v těle aktivací termogeneze, čímž zrychluje metabolizmus. Výzkum ukázal, že HCA získaná z garcinie zabraňuje ukládání tuků, snižuje tvorbu jak cholesterolu, biosyntézu mastných kyselin a přirozenou cestou potlačuje chuť k jídlu tím, že vyšle v předstihu do mozku signál . Zvyšuje spalování kalorií, a to bez jakýchkoli známých negativních vedlejších účinků.
Použití této látky je možné v případě, že není možno užít katecholaminergních anorektik (adipex retard). Je možné v kombinaci s L- carnitinem, jehož účinek potencuje inhibicí tvorby malonyl COA, který je inhibitorem enzymu carnitinacetyltransferázy a který je nezbytný k oxidaci tuků, jak uvedeno u spalovačů tuků.

Jodid draselný

Preparát firmy Merk SRN (Jodid 100) ve složení Kalii jodidum (130,8 mikrogramů), což odpovídá 100 mikrogramům jódu v jedné tabletě.
Charakteristika : anorganický jodid potřebný k tvorbě hormonů štítné žlázy.

Indikace : jodid 100 se používá při prevenci zvětšení štítné žlázy a její poruchy z nedostatku jódu ve všech věkových skupinách. Kontraindikace : přípravek se nesmí užívat při přecitlivělosti na jód a při zvýšené činnosti štítné žlázy. Z nežádoucích účinků , které jsou řídké, je možno málokdy pozorovat náznaky, které se shodují se zvýšenou činností štítné žlázy (jako při předávkování preparátu).

Tento přípravek byl použit jako zdroj prvku jódu, který je součástí hormonu thyroxinu, hormonu štítné žlázy, který významně zasahuje do cyklů metabolismu v oblasti energetické bilance. Hormon thyroxin je tvořen aminokyselinami, obsahujícími jód. V buňkách štítné žlázy se tvoří dva blízce příbuzné hormony thyroxin a trijodthyronin, který je pětkrát účinnější. Jak uvedeno chemickou povahou, jsou to aminokyseliny, obsahující stopový prvek jód. Základní sloučeninou, neobsahující jód, je thyronin. Tyroxin je označován jako 3,3'.5,5'- tetrajodthyronin, druhý důležitý hormon štítné žlázy je 3,3',5-trijodthyronin.

Protože hormony štítné žlázy obsahují jód, je k jejich syntéze nutný dostatečný přísun anorganického jodidu. Vzhledem k nedostatečné přítomnosti jódu v potravě i vodě je nutno dodávat jód k prevenci nedostatečné činnosti funkce štítné žlázy. Oxidace jodidu na jód a spojení dvou aromatických kruhů, jsou pravděpodobně katalyzovány jediným proteinem peroxydázou. Thyreoglobulin obsahuje několik thyroxinových zbytků, které se hromadí uvnitř folikulu štítné žlázy.

Jód je jedním z životně důležitých stopových prvků, jestliže je jeho nedostatek v potravě, dochází ke vzniku hypothyreozy s obezitou. Thyroxin či trijódthyronin se váže na protein v krvi. S nedostatkem tohoto hormonu v dětství je spojena porucha vývoje osobnosti (kretenismus). V dospělosti hypothyreoza může probíhat pod obrazem řady subklinických forem a tak vzniká problém včasné diagnostiky a léčby těchto stavů. Z důležitých metabolických poruch doprovázejících stav hypothyreozy je porucha metabolismu lipidů a obezita. Základním účinkem tyroxinu je stimulace celkového metabolismu v tkáních, zvýšení spotřeby kyslíku a tvorby tepla. Stimulační účinek tyroxinu na metabolismus lze nejlépe studovat u nemocného s hypothyreozou. Každý miligram thyroxinu zvyšuje metabolismus o hodnotu rovnou 250 gramům glukozy (to je tisíce kilokalorií). Působením thyroxinu na mitochondriích buněk se zvyšuje permeabilita buněčných membrán. Thyroxin stimuluje specifické reakce v mitochondriích, vede k rozpojení normálně sdružených reakcí, respirace (oxidace) a tvorby ATP. Tím se vytváří potřeba vyššího množství oxidací i tvorby této ATP pro vytvoření daného kvanta utilizované energie. Thyroxin působí stimulačně na centrální nervový systém. Metabolickým účinkem tyroxinu, který je využíván v předloženém vynálezu,

je snížení tukové tkáně urychlením oxidace a její zvýšenou intenzitou v organizmu, dále dochází ke snížení cholesterolu a lipidů.

Fyziologickým účinkem tohoto hormonu je zvýšená produkce tepla, která je způsobena zvýšením aktivity ATPasy, závislé na Na+ / K+ . Enzym je indukován thyroxinem. Též jiné proteiny se tvoří ve zvýšené míře. Zvýšená syntéza proteinů potřebuje mnoho ATP a přispívá tak podstatně ke zvýšené potřebě O_2. Hormonem štítné žlázy se stimuluje syntéza RNA a proteosyntéza. Podstatnou část nově syntézované RNA tvoří ribosomální RNA, teprve později se tvoří též mRNA. Thyroxinem se stimuluje biosyntéza, a u jiných proteinů, zvláště glycerolfosfátdehydrogenázy, cytochromu c, glukosa-6-fosfátdehydrogenázy a mnoha jiných, je stimulována též mitochondriální proteosyntéza.

Vzhledem k faktu, že nedostatek jódu je stále výraznějším problémem, je tudíž i hypothyreóza častěji diagnostikována, zvláště ve vnitrozemských oblastech. Přímořské oblasti, kde je konzumace ryb v jídelníčku častější, je tato situace co se týče jódu v potravě příznivější. V případě léčby hypothyreozy pacientů syntetickými hormony štítné žlázy se užívání jódu v těchto případech neindikuje. Přívod jódu je dostatečně zajištěn v syntetických preparátech.

Obezita je součástí mnoha klinických syndromů a nemocí. Zvlášť úzký vztah je mezi obezitou a endokrinopatií. Jak je uvedeno výše, je jedním z možných příznaků hypothyreozy, dále hypogonadismů a Cushingova syndromu. Obezita je endokrinopatií s narušením řady hormonálních cyklů. Objev hormonu tukové tkáně leptinu – proteinu o 167 aminokyselinách - a jeho tlumivý vliv na příjem potravy, je významným faktorem korelujícím s BMI. Při snížení hmotnosti leptin rychle klesá a při zvýšení objemu potravy stoupá. Tím BMI koreluje aktuálním stavem tukových buněk. Hladina leptinu v krvi se mění s výchylkami až 40% v rytmu 24 hodin. Leptin a jeho sekrece je ve vztahu např. k hormonu inzulinu, který jeho hladinu zvyšuje. Leptin též koreluje s hladinou HDL cholesterolu, triglyceridy a viscerálním tukem a tato korelace mizí při normalizaci tuku v organizmu. Praktické využití leptinu v redukci hmotnosti organismu není zatím klinicky přínosné. Vztahy obezity a diabetu 2. typu byly již zmíněny. Hormony kůry nadledvin – kortikoidy - vedou při zvýšené hladině k ukládání abdominálního tuku. Zajímavou skutečností je i to, že většina estrogenních hormonů se postklimakterický tvoří v tukové tkáni, s čímž souvisí i možnost vyššího výskytu tumoru u obézních. Při redukci hmotnosti tento fenomén mizí. Hormony dřeně nadledvin – katecholaminy - se významně podílejí na patogenezi obezity, stimulací tonusu sympatiku ovlivňují chuť k jídlu. Sympatický nervový systém reguluje energetický výdej. Hormon adrenalin ovlivňuje hladinu lipoproteinové lipázy a lipolýzu přes systém

specifických receptorů, tzv. betaadrenoreceptorů. Je zajímavý i fakt, že aktivitu sympatiku zvyšuje i fyzická činnost a tudíž na znalosti této skutečnosti je doporučována i u předloženého vynálezu jako významný podpůrný faktor, zvyšující efektivitu redukce hmotnosti, pravidelná fyzická aktivita. Z kasuistiky jsou známy případy, kdy během časového intervalu užívání léčiva podle předloženého vynálezu nedocházelo u některých jedinců k výraznému hmotnostnímu poklesu, pravidelná fyzická aktivita navodila mnohdy výrazný redukční efekt během nebo i po například rekreační činnosti, spojené se sportovní aktivitou (lyže, kolo, plavání). Ve vztahu k obezitě je i dehydroepiandosteron (DHEA), jehož účinek antiobézní, antidiabetický,antisklerotický a antikancerogenní je široce diskutován a vztahy k androidní obezitě a dalším poruchám metabolizmu byly potvrzeny. Užití tohoto hormonu v praxi v podobě různých preparátů však opět nezaznamenalo výrazných klinických efektů. Vliv pohlavních hormonů na vznik obezity je rovněž v literatuře zmiňován zvláště ve vztahu k výskytu obezity ve vyšším věku.

Při hladovění, které není součástí aplikace předloženého vynálezu a je výrazně nefyziologickým pokusem o redukci hmotnosti, dochází k řadě hormonálních změn, které však nejsou trvalé a mizí po skončení hladovky . Vztahy obezity a diabetu jsou rovněž zmiňovány a skutečnosti, že u obézních je zmíněna inzulinová sekrece a citlivost buněk na inzulin je častým faktem mnohokráte potvrzeným. Není nepodstatné, že i na úrovni buněčné existují tzv. uncoupling proteiny (nevazební proteiny), které oddělují procesy fosforylace od oxidací v mitochondriích a tak zvyšují energetický výdej a zbavují organismus energie. Použití těchto proteinů je v úrovni experimentální v klinice zatím nepoužitelné. Podstatnou část regulací příjmu potravy reguluje hypothalamus , kde existuje oblast orexigenní a anorexigenní, kterou ovlivňuje řada působků, jejichž výslednou funkcí je příjem potravy pro organizmus. Jak je výše zmíněno, impulsy pro zvýšení chuti k jídlu jsou neuropeptid Y, galamin, endogenní opoidy, melanin koncentrující hormon, gamaaminomáselná kyselina a glutamát. Za anorexigenní působky se označují CRA , kortikotropin releasing hormon, glukagon – like- peptid 1, melanokortin, agountiprotein, inzulin, amfetamin, cholecystokinin, oxytocin, vazopresin,TRH a další peptidy. Nejmohutnější stimulátorem příjmu potravy je neuropeptid Y, se svým stimulačním účinkem na sacharidy a tlumícím sympatikomimetickým účinkem na tukovou tkáň.

Uvedené hormonální regulace příjmu potravy a výdeje energie jsou ve zdravém organizmu v neobézním jedinci schopny zajistit optimální přísun energie v potravě a rovněž její výdej. V případě nadměrného příjmu kalorií v potravě dochází k poruše této optimálně fyziologické reakce s následnými změnami hormonálními a metabolickými, které tento rovnovážný stav mezi příjmem a výdejem energie se snaží vykompenzovat a nadbytečnou saturaci kaloriemi

v potravě využít v podobě energeticky bohatých zásobních tukových tkání. V případě redukce tukových zásob v redukčních režimech dochází k opětovnému znovunastolení fyziologických poměrů s odrazem v hladinách hormonů regulujících příjem a výdej energie. Dochází tedy k znovunastolení fyziologického stavu a obnovení znormalizovaných hormonálních a metabolických poměrů. Vlivem redukční terapie dochází jak známo ke snížení hladiny cholesterolu, lipidů, glykémie, k ovlivnění inzulinové rezistence i prolomení metabolického syndromu. Tímto efektem je možno vysvětlit, že při současném užívání preparátů podle předloženého vynálezu dochází k trvalé normalizaci hmotnostní bez dalších přírůstků hmotnosti, jak je tomu u ostatních metod včetně diet. Tento fenomén je nastolen fyziologickými mechanizmy, které na základě výrazného katabolizmu tukové tkáně s příslušným hormonálním a metabolickým korelátem, znovu navozují stav obdobný fyziologickému normohmotnostnímu jedinci a vlivem adaptačních systémů, výše zmíněných, je tento stav znovu nastolen a hormonálně i metabolicky kodifikován. Z klinických pozorování je patrno, že se normalizují nejen poměry laboratorní a obnovují se funkce organizmu zmíněné obezitou (snížení krevního tlaku, snížení přetížení levé komory srdeční, změny kardiovaskulární hemodynamiky), dochází i ke snížení rizikových faktorů aterosklerózy, snížené trombogenitě krevní a dalším velmi významným úpravám, které jsou podstatou snížené morbidity a mortality na tzv. civilizační choroby. Výhodou předloženého vynálezu je ovlivnění obézního jedince na několika úrovních tukového metabolizmu současně, se synergickým působením, a to:

1. ve zvýšeném výdeji tukových složek potravy (Orlistat),
2. ve výrazně intenzivním spalování tukových látek v organizmu,
3. v ovlivnění příjmu potravy přes centrální regulační mechanizmy nervové (anorektika),
4. substitucí jódu a normalizací hormonálních poměrů na úrovni štítné žlázy.

Tímto synergickým účinkem dochází k efektu redukce v daleko vyšším procentu obézních, nežli při použití jakýchkoli dosavadních známých způsobů, a to bez drastických zásahů do organizmu a za znovunastolení fyziologických hormonálních regulací a vazeb, které tento stav doprovázejí. Výsledkem je stálé a stabilizované nastolení fyziologických poměrů příjmu a výdeje energie s výrazným zlepšením klinického stavu, subjektivním i objektivním, zlepšením a snížením rizik, vyplývajícím z obezity v celém širokém spektru, to je snížení cévních rizik, rizik vzniku novotvarů, snížené hybnosti na podkladě poruch degenerativních pohybového ústrojí ,zlepšení ventilačních poměrů pulmonálních a funkcí generačních a imunologických. Tato metoda má výraznou převahu v dosažených výsledcích, které nejsou srovnatelné s žádnou dosavadní metodou využívající pouze jediného mechanizmu ovlivnění tukového metabolizmu a dle statistických zjištění je účinná v 95 % všech zúčastněných subjektů. Výhodné je především to, že preparáty je možno použít v široké věkové spektru

bez rizika závažnějších vedlejších účinků a není spojena s drastickým omezováním přívodu živin, které pro některé věkové kategorie jsou zvláště nevhodné (osteoporóza u starších obézních).
Vhodná je fyzická aktivita u obézních, kterou se potencuje úbytek tukové tkáně na vrub zvýšeného metabolizmu svalových tkání (spalování mastných kyselin a současně zvýšení tonusu sympatiku při svalové zátěži). Zajímavé je to, že při tělesné zátěži dochází k úbytku tukové tkáně v závislosti na délce intenzitě svalové zátěže, ale tento hmotnostní pokles byl pozorován též po skončení déle trvající svalové aktivity v určitém časovém intervalu. Fenomén přírůstku hmotnosti na účet tukové tkáně je pozorován často u sportovců, kteří zanechali pravidelného tréninku a změnili tak životosprávu s výrazným posunem k energetickému příjmu.

Předloženého vynálezu by bylo možno využit i v balneoterapii, která je zaměřena na redukci hmotnosti účastníků. Zkrátila by se tak i výrazně doba pobytu s výrazným redukčním efektem. Je možné uvažovat o využití předloženého vynálezu i v některých sportovních disciplínách (dostihových sportech), nejen v humánní medicíně, ale využití i u zvířat, dostihoví koně, psi, laboratorní využití, kosmická medicína. Zvláštní skupinou indikovanou u aplikace tohoto vynálezu, jsou pacienti rizikových skupin: obézní kardiaci, bronchitici, arthrotici, stavy po centrálních mozkových příhodách, před a po operacích ortopedických, chirurgických, plastických, hormonálně léčení pacienti. Zvláštním souborem jsou pak psychiatricky nemocní, užívající kupř. antidepresiva a další preparáty. Výrazný efekt snížení morbidity a mortality při snížení o 5 až 10 % hmotnosti je zde násoben dosaženým výsledkem a z toho profitují všechny věkové skupiny. Zvláště významným efektem tohoto vynálezu na organizmus by byla i možnost ovlivnění procesu atherosklerózy ve smyslu jejího zastavení na základě snížení atherogenních složek lipidového spektra (LDL,VLDLlipoproteinů).
V kombinaci s některými přírodními preparáty charakteru antioxydantů (gingko biloba) by bylo možno nastolit i regresivní změny procesu atherosklerózy. Tím se otevírá prostor pro využití vynálezu v oblasti civilizačních chorob s civilizačním dopadem, ve smyslu zisku v širokém měřítku. Význam vynálezu se znásobuje za situace, které jsme svědky v současnosti, kdy neobyčejně rychle eskalující prevalence obezity v současném světě začíná být závažným zdravotnickým problémem a nabývá rozměrů epidemie až pandemie. V řadě rozvinutých zemí, včetně USA, již počet osob s BMI vyšším než 30kg na m^2 představuje 20 až 25 % u mužů a 25 až 45 % u žen.

Na konto obezity připadají statisíce předčasných úmrtí, takže se po kouření stává druhou nejčastější příčinou předčasné úmrtnosti. Enormní rozšíření obezity a komplikací s ní spojených, včetně významně zvýšené morbidity a mortality, znamená pro každou společnost

zároveň i významný ekonomický problém - odhaduje se, že na tyto účely se spotřebovává 2 až 7 % celkových zdravotnických výdajů. V řadě zemí dosahuje počet osob s obezitou či nadměrnou hmotností takových rozměrů, že se zdrojů na léčbu všech potřebných už dnes nedostává, a do budoucna tak hrozí situace ještě katastrofálnější. Masivní vzestup prevalence obezity v uplynulých dvou až třech dekádách mají na svědomí především výrazné změny dietních zvyklostí a životního stylu obyvatel vyspělých, ale stále více i rozvojových zemí. Jde zejména o příjem energeticky nadměrně bohaté potravy s velkým zastoupením tuků (především živočišných) na straně jedné, a o trvalý pokles tělesné aktivity jak v pracovním procesu, tak i ve volném čase. V uplynulých letech se však zároveň ukázala i obtížnost účinného snižování tělesné hmotnosti, a zejména pak dlouhodobého udržování tohoto poklesu a snižovaní morbidity a mortality s obezitou spojených. Ukázalo se přitom, že usilovat o dosažení tzv. "ideální hmotnosti," která je do značné míry určována módními trendy, je málo reálné, a zejména to, že již mírné snížení hmotnosti o 5 až 10 % vede ke klinicky relevantnímu poklesu komorbidity a rizika řady závažných onemocnění, především kardiovaskulárních. Z toho také vycházejí současná doporučení, která navíc také zdůrazňují význam prevence opětovného nabývání tělesné hmotnosti po jejím snížení. Ostatně vzhledem k tendenci tělesné hmotnosti zvyšovat se s přibývajícím věkem lze často již samo udržování stabilní hmotnosti považovat za dostatečný terapeutický cíl a úspěch. V léčbě obezity se zkoušelo a užívá celá řada terapeutických přístupů a strategií, včetně psychobehaviorálních přístupů, dietních opatření i programů zvyšování tělesné aktivity. A i když se jimi relativně často dosahuje krátkodobého poklesu hmotnosti, jejich dlouhodobá účinnost se v dosud provedených studiích ukázala jako velmi omezená. Právě to vedlo a vede ke snahám doplnit tato v zásadě režimová opatření také přídatnou účinnou farmakoterapií. Výsledný komplexní přístup by měl být účinnější nejen v dosažení poklesu nadměrné tělesné hmotnosti, ale také v udržení dosažené nižší hodnoty v dlouhodobé perspektivě, neboť jen tak lze dosáhnout snížení souvisejících zdravotních rizik, jakož i zvýšené morbidity a předčasné mortality. Ukazuje se ovšem, že dietní opatření sama o sobě ke snížení tělesné hmotnosti a zejména k dlouhodobému udržení dosaženého úbytku a stabilní hmotnosti nestačí. K neuspokojivým výsledkům přispívá zejména nízká adherence k doporučenému dietnímu režimu a kompenzatorní fyziologické změny, k nimž v organismu dochází. Právě nedostatečná dlouhodobá efektivnost konvenčních dietních a behaviorálních opatření, spolu se stále hlubším porozuměním negativním zdravotním rizikům obezity a pozitivním zdravotním efektům redukce tělesné hmotnosti soustřeďuje stále větší pozornost na perspektivní možnosti farmakologické intervence.

Tato statistická konstatování jsou předmětem diskuzí obezitologů a jsou výsledkem faktu zhoršující se úrovně životosprávy obyvatel civilizovaných zemí, ale nejen těch,

k zvyšováním prevalence obezity dochází i v rozvojových zemích a u přistěhovalců z těchto zemí na území Evropy a Ameriky. Za velmi výhodný fenomén tohoto vynálezu lze považovat ovlivnění viscerální obezity, která určuje přežití jedince, event. výskyt komplikací mnohdy fatálních. Akcent na účinnou farmakoterapii v léčbě obezity je vlastně výzvou a voláním po nutnosti ovlivnění lipidového metabolizmu jako celku na jednotlivých úrovních. Není však v síle jediného preparátu ovlivnit hned několik úrovní látkové přeměny tuků, jaký představuje tento vynález.

Kasuistika

Z kasuistiky, vážící se k této skupině léků, se zde uvádí případ pacienta J.B., 58 let, aplikujícího si insulin ve třech denních dávkách, původní hmotnosti 127 kg, výška 170 cm, diabetika insulindependentního, s aplikovanou dávkou rozdělenou ke třem hlavním jídlům. Jmenovaný trpěl syndromem námahové anginy pectoris jako projevem formy ischemické choroby srdeční, která byla spojena s námahovou dušností, provokovanou námahou spojenou s výstupem do druhého patra domu. V průběhu použití této skupiny léků podle vynálezu v průběhu jednoho měsíce v dávce spalovačů tuků 3x1 tableta došlo k redukci hmotnosti resp. redukci tukové tkáně o 27 kg. Pozoruhodné je, že tento pacient insulindependentní diabetik, při vysokých hladinách glykémie 25 mmol/l, neměl žádné klinické příznaky uhlohydrátové rozlady, ani dekompenzace glycidového metabolismu, jakož i žádné jiné frakce metabolické. Během krátké doby jednoho měsíce došlo k vymizení klinických příznaků výše uvedených bolestí na hrudi i dušnosti. Pacient toleroval vyšší tělesnou námahu bez obtíží a dokonce nebylo nutno provést ani operaci na koronárních tepnách, ke které byl pacient indikován před redukcí. Výkonnost kardiovaskulárního aparátu byla zlepšena velmi výrazně, což bylo dokumentováno i funkčními testy.

Pacientka A.K., 27 let, 80 kg, 168 cm, během léčby spalovači tuků v dávce 3 x 1 tableta denně během jednoho měsíce nemohla zredukovat tělesnou hmotnost. Jelikož se toto odehrávalo v zimním období, jmenovaná absolvovala zájezd do hor spojený s lyžováním, v průběhu kterého během 14 dnů došlo k výraznému snížení hmotnosti na účet tukové tkáně asi o 6 kg. Tímto lze demonstrovat výhodnost aktivního pohybu, spojeného s přiměřenou fyzickou zátěží, jako podpůrného faktoru redukce hmotnosti na účet tukové tkáně při aktivaci svalové hmoty, která takto rychleji spaluje tukové částice rozložené spalovači.

Pacient E.M., 62 let, 115 kg, 168 cm, trpící artrózou nosných kloubů (kolenních a kyčelních) a spondylartrózou s výraznými klidovými i startovacími bolestmi, se podrobil terapii obezity výše uvedenou skupinou léků podle tohoto vynálezu. V období dvou měsíců užití léků této skupiny zhubl o 15 kg s výrazným zlepšením funkce kloubů, snížením až vymizením bolestí,

v důsledku čehož nastalo u něho i snížení nutnosti užití analgetik a nesteroidních antiflogistik. Bez nutnosti lázeňské léčby a dalších terapeutických postupů indikovaných u této skupiny onemocnění nastalo výrazné zlepšení zdravotní stavu bez nutnosti dalších terapeutických zásahů.

Pacientka Š. M., 56 let, 100 kg, 165 cm, vyzkoušela nejrůznější dietní postupy redukce hmotnosti s opětovným zpětným náběrem tukové tkáně v predisponovaných oblastech pro ženskou obezitu; v průběhu dvou měsíců zhubla o 10 kg s výrazným zlepšením celkového stavu bez dalšího zpětného náběru.

Pacient J. Z. po aloplastice kyčelního kloubu vpravo před levostrannou totální endoprotézou vlevo, doporučen k redukční léčbě ortopedem, používal skupinu léků podle tohoto vynálezu v dávce 3 x denně 1 tableta; během dvou měsíců došlo k redukci 10 kg hmotnosti na účet tukové tkáně a pacient byl připraven k operaci která proběhla bez komplikací.

Pacientka M. N., 26 let, 98 kg, 163 cm, po porodu přibrala 15 kg. Redukcí touto skupinou léků podle předloženého vynálezu během tří měsíců dosaženo poklesu hmotnosti o 12 kg s výrazným subjektivním i objektivním zlepšením.

Pacient H. J., 49 let, 110 kg, 179 cm, hypertonik, léčený betablokátory, trpící námahovou anginou pectoris léčenou nitropreparáty, zhubl o 14 kg hmotnosti v oblasti tukové tkáně (abdominální typ obezity); kombinace s výše uvedenými léky podle tohoto vynálezu bez problémů, hodnoty tlaku krevního, které před léčbou dosahovaly 160/100 mm Hg, při stejné léčbě dosáhly hodnot 130/80 mm Hg, s výrazným zlepšením subjektivním i objektivním.

Výše uvedené skutečnosti dokumentují v literatuře udávaný fakt, že již snížení o 5 až 10 % hmotnosti organizmu vede k výraznému zlepšení ve smyslu redukce vzniku obtíží plynoucích z obezity, se současným snížením zdravotního rizika a úmrtnosti u obezity, jakož i snížení frekvence komplikací obezity. I při rychlém hmotnostním poklesu, za který lze považovat pokles hmotnosti o 6 a více kilogramů v období jednoho až dvou měsíců, nenastalo v klinickém spektru vyšetřovaných pacientů, trpících nejrůznějšími klinickými obtížemi a léčených na nejrůznější onemocnění, jejichž omezený výčet je uváděn v kasuistice (hypertonici, diabetici, psychiatricky nemocní, nemocní s hormonální terapií – ženy v klimakteriu , nemocní užívající estrogenní preparáty, nemocní před či po ortopedických operacích, pacienti, jejichž hmotnostní pokles byl nezbytný pro výkon jejich zaměstnání, hasiči , vojáci, modelky a další), jasně dokumentuje fakt, že ani tento výrazný úbytek hmotnosti na účet tukové tkáně na rozdíl od diet s trvalým efektem nevede k výskytu

nežádoucích účinků a není spojen s žádným rizikem plynoucím ze zdravotního stavu i u pacientů polymorbidních, trpících více chorobnými jednotkami a užívajících i několik a více léků pro tato onemocnění.

Ke zlepšení došlo i v psychickém stavu pacientů. Důsledkem snížení hmotnosti došlo ke zvýšení pohyblivosti, sebevědomí, angažovanosti, mnohdy i životního stylu, kdy pacienti převážnou dobu sedící zařadili do denního programu pohybovou aktivitu, která jak výše uvedeno, je i výrazně protektivním faktorem v redukci hmotnosti a promítá se i do jejího udržení v následné době. Dále došlo i k zlepšení sexuální aktivity, rodinné pohody, estetické stránky redukovaných jedinců; u několika pacientek bylo po redukci popisovanou metodou možno zaznamenat snazší otěhotnění a donošení těhotenství. V souboru několika set pacientů, kteří absolvovali popisovanou metodu hubnutí s kombinací preparátů podle tohoto vynálezu, který byl statisticky zhodnocen, došlo k redukci hmotnosti o dva až 6 kg za 1 měsíc, 6 až 8 kg za 40 dní četnosti 95 % všech zúčastněných.

Léčivem podle tohoto vynálezu byly úspěšně léčeny stovky pacientů ve věku od 10 do 70 roků bez vedlejších účinků a zpět náběru tuku (jo – jo efektu). Důležitým poznatkem je, že kombinací výše uvedených přípravků na základě fyziologického působení v organizmu, bez drastických dietních postupů dochází k trvalému snížení hmotnosti. Úbytek hmotnosti na účet tukové tkáně se zprvu manifestuje ve většině případů zmenšením obvodu pasu a boků a posléze i dalších tukových depozit, zvláště v oblasti abdominální (fáze účinku spalovačů tuku). Úbytek tukové tkáně zvláště v abdominální oblasti, který nastává vlivem výrazného katabolického působení na tukovou tkáň vlivem nové kombinace přípravků, suverénně ovlivňuje přežití pacientů (snižuje výskyt cévních komplikací, mnohdy fatálních). Ve spektru obézních dochází v úvodní fázi (trvající asi jeden měsíc) k úbytku tukové tkáně od 2 do 6 kg s výrazným efektem snížení obvodu pasu a boků o 4 až 6 i více centimetrů. Vlivem působení anorektik a úpravy metabolizmu jódu v organizmu dochází k úpravě metabolizmu lipidů v delším časovém intervalu. Výraznější úbytek tukové tkáně v časovém intervalu nepozorován mnohdy u jedinců s vyšší hmotnosti, nežli u těch, kteří trpí pouze nadměrnou hmotností (BMI 25 až 30 kg / m^2). U těch, kteří jsou fyzicky aktivní, dochází k výraznějšímu úbytku v kratším časovém intervalu. Co se týče pohlaví a jednotlivých věkových dekád, lze konstatovat, že výraznější úbytek tukové tkáně je pozorován v mladší a střední věkové kategorii vlivem větší tělesné aktivity a možnosti snáze ovlivnit metabolismus lipidů, nežli u starších věkových dekád. Je známo totiž, že pravidelná fyzická aktivita přináší řadu pozitiv. Tato lze kvalifikovat jako krátkodobá i dlouhodobá. Následkem fyzické aktivity se zvyšuje energetický výdej organizmu, snižuje se množství tělesného tuku, rovněž dochází během tělesné aktivity ke krátkodobému anorektickému účinku s následnou redukcí příjmu tuku a

stimulací termogeneze včetně dietou indukované. Dochází ke změnám biochemickým, ale i strukturálním ve svalstvu, kde ubývá tuk. Dochází rovněž k poklesu glykémie u diabetika, snížení krevního tlaku, zlepšení lipidového spektra, včetně vzestupu HDL cholesterolu, dochází ke zvýšení citlivosti na inzulin a v neposlední řadě se zlepšuje fyzická kondice a zlepšuje se sebevědomí redukovaného jedince. Během fyzické zátěže dochází k poklesu hladiny inzulinu v krvi, tento pak vyvolává vzestup volných mastných kyselin a jejich zužitkování organismem. Po zátěži se zlepšuje i využití glukózy organizmem vlivem hormonu inzulinu a tudíž má celkově příznivý efekt u obézních s viscerální obezitou, kde vlivem fyzické aktivity a popisovaných metabolických změn dochází k význačnému prospěchu pro pacienta ve smyslu snížení frekvence komplikací obezity jak cévní, tak zlepšení kondice. Současně dochází i k prodloužení doby přežití takto redukovaného pacienta. Je známo, že u obézních dochází i k horší utilizaci tuku, který se během zátěže, zvláště pravidelné, lépe spaluje. Na úrovni buněčné u obézních dochází k nižšímu vzestupu draslíku během fyzické aktivity, dále k větší tvorbě laktátu. Lze shrnout, že fyzická aktivita vede ke zlepšení metabolických i klinických parametrů obézního jedince bez nutnosti jakýchkoli drastických opatření ve smyslu nízkoenergetických diet či jiných zákroků, které by si vyžádal stav obézního léčeného klasickými prostředky dle standardního algoritmu současných obezitologických pracovišť. Není bez povšimnutí, že dochází vlivem tělesné aktivity i k důležitému psychologickému momentu, který navozuje vhodné životní stereotypy takového jedince, které celoživotně po dosažení úbytku tělesné hmotnosti bez jejího zpět náběru metodou hubnutí podle tohoto vynálezu významně pomáhají udržet znovu nastolený stav se všemi výhodami, které z toho plynou. Tento postredukční stav má výrazný odraz v hladinách hormonů a neuropeptidů mozkových (leptinu, ghrelinu a dalších), jakož i v metabolické oblasti (spektrum lipidů a cholesterolu, jakož i zvýšení hladiny HDL cholesterolu).

Redukční léčba podle tohoto vynálezu má :
Okamžitý efekt - jedná se o snížení hmotnosti na účet tukové tkáně v rozmezí měsíců trvající léčby uvedenými preparáty;
Efekt dlouhodobý, spojený s normalizací metabolických i fyziologických parametrů organizmu, který již nevyžaduje léčby těmito preparáty, který je fází adaptace na znovunastolení fyziologických hmotnostních poměrů, kde se velmi příznivě projeví faktory změněné životosprávy (doba fyzické aktivity, změna životních návyků ve prospěch větší angažovanosti ve sféře osobních zájmů, jakož i společenské – hobby). Velmi významným je doprovodný fenomén zvýšené sebedůvěry s tendencí k seberealizaci, větší angažovanost, mnohdy zasahující další členy kolektivu s pocitem nastolení sebedůvěry, možnost účinně pozitivně zasáhnout do svého zdravotního stavu a tudíž tuto situaci sám kontrolovat a zlepšovat. Ze statistických dat, získaných při sledování redukovaných pacientů metodou

podle tohoto vynálezu plyne především i to pozitivní, že mnozí, kteří nebyli úspěšně léčeni klasickými metodami či způsoby léčby dle současných algoritmů, získali na základě úspěšného absolvování této metody znovu důvěru v redukční mechanizmy, které nejsou v rozporu s fyziologickými potřebami organizmu a dosahují na trvalých výsledků. Často i při zvýšeném energetickém přívodu či snížené tělesné aktivitě se příznivé výsledky této metody hubnutí projevily hmotnostním úbytkem u takových profesí jako jsou pracovníci u počítačů, administrativní pracovníci, manažeři, herci. Dále je možno využít této metody v některých specializovaných profesích, kde je nutno dodržet hmotnostní limit jedince pro výkon tohoto zaměstnání: hasiči, vojáci z povolání, policisté, herci, baletky, kteří především profitovali na okamžitém efektu této metody rychlého zhubnutí, často v časovém limitu .

I některé sportovní disciplíny, vyžadující optimální hmotnostní poměry, jsou vhodné pro popisovanou metodu. Především žokejové v koňských dostihových závodech, kde jsou často vyžadovány přísné hmotnostní limity. Ve veterinární medicíně použití této metody je zaměřeno na ta zvířata, kde je vyžadována aktivní funkční svalová hmota bez přítomnosti zmnožené tukové tkáně (dostihoví koně, redukce psů). Využití této metody je možno též u horolezců, potápěčů a podobně.

Průmyslová využitelnost vynálezu

Předložený vynález je určen k přípravě léčiva pro léčení obezity u savců, u člověka, ale i dostihových koní, psů a podobně.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití směsi, zahrnující inhibitor enterolipáz, tvořený orlistatem, spalovače tuků, vybrané ze skupiny obsahující L-karnitin, nebo acetyl-L-karnitin v kombinaci s cholinem, lecitinem, inositolem, L-methiononem, L-taurinem, L-lysinem, L-tyrosinem, kyselinou linolovou, kyselinou olejovou, kyselinou pantothenovou, kyselinou listovou, betainem, vitamínem B1, B2, B3, B6, B12, C a E, dále zahrnující anorektikum, tvořené fenterminem s účinnou látkou phenterminum resinatum, a jodid draselný, pro přípravu léčiva pro léčení obezity u savců.

2. Směs pro použití pro léčení obezity u savců, vyznačující se tím, že zahrnuje v denní dávce 100 až 360 mg inhibitoru enterolipáz, tvořeného orlistatem, dále 150 až 1500 mg spalovačů tuků, vybraných ze skupiny obsahující L-karnitin, nebo acetyl-L-karnitin v kombinaci s cholinem, lecitinem, inositolem, L-methiononem, L-taurinem, L-lysinem, L-tyrosinem, kyselinou linolovou, kyselinou olejovou, kyselinou pantothenovou, kyselinou listovou, betainem, vitamínem B1, B2, B3, B6, B12, C a E, dále 15 až 30 mg anorektika, tvořeného fenterminem s účinnou látkou phenterminum resinatum, a 100 až 200 µg jodidu draselného.