

Novinky ve farmakoterapii obezity

Jan Miroslav Hartinger

Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Farmakoterapie obezity u mnoha pacientů vede k významnému a dlouhodobě udržitelnému poklesu tělesné hmotnosti a tím i zlepšení komorbidit a celkové prognózy. V současné době jsou v ČR dostupné pro terapii obezity celkem 4 léky: fentermin, orlistat, liraglutid a bupropion/naltrexon. Ve sdělení se podrobněji věnujeme především relativně recentně registrovaným léčivům (liraglutid a bupropion/naltrexon). Krátce zmiňujeme i léky recentně stažené z trhu (lorkaserin a rimonabant) a uvádíme nejslibnější molekuly v klinickém vývoji (tesofensin a bimagrumab). Při nastavování terapie na míru konkrétnímu pacientovi trpícímu obezitou bychom pro terapii přidružených onemocnění (diabetes, deprese) měli volit léky, které nezvyšují tělesnou hmotnost, a naopak léky, které používáme k terapii obezity, by měly být vybrány tak, aby nezhoršovaly další choroby, kterými pacienti trpí.

Klíčová slova: liraglutid, semaglutid, bupropion/naltrexon, tesofensin, bimagrumab.

Novel drugs in pharmacotherapy of obesity

Obesity pharmacotherapy helps many patients to achieve significant and sustainable body weight reduction and improvement in comorbidities and overall prognosis. Four drugs to treat obesity are currently available in the Czech Republic: phentermine, orlistat, liraglutide and bupropion/naltrexone. Recently approved drugs (liraglutide and bupropion/naltrexone) are discussed in detail. Drugs recently withdrawn (lorkaserin and rimonabant) and most promising drugs in clinical studies (tesofensin and bimagrumab) are mentioned in brief. When tailoring the therapy for obese patient, drugs to treat comorbidities (e.g. depression, diabetes) should be carefully chosen so that they do not increase the body weight as a side effect. On the other hand pharmacotherapeutic modality for obesity treatment should be appropriately chosen so that it does not worsen any other disease of the patient as a side effect.

Key words: liraglutide, semaglutide, bupropion/naltrexone, tesofensine, bimagrumab.

Obezita je v současné době chápána jako chronické onemocnění se specifickou patogenezi ovlivněnou jak genetickou výbavou jedince, tak vlivy prostředí. Toto onemocnění je možné definovat jako stav, kdy nadměrné hromadění tukové tkáně zvyšuje zdravotní riziko pacienta a podle WHO lze rozdělit podle závažnosti do tří skupin na základě hodnoty body mass indexu (BMI). Formálně je za hranici nadváhy a obezity považována hodnota BMI 30 kg/m² (1). Díky mnoha léčebným modalitám s různou mírou efektivity a dlouhodobé udržitelnosti lze rovněž obezitu chápat jako chronické relaps-remitentní onemocnění,

kdy po období remise se snížením tělesné hmotnosti vlivem terapeutických postupů může následovat relaps v podobě opětovného nárůstu tělesné hmotnosti, který vyžaduje změnu či akcentaci stávající léčby.

V terapii obezity se v současné době uplatňuje několik vzájemně se doplňujících postupů. V první řadě je třeba vyvarovat se u polymorbidního pacienta s tendencí k rozvoji obezity podávání léků, které mohou vést ke zvýšení tělesné hmotnosti. Mezi takové patří např. některá psychofarmaka (mirtazapin, olanzapin), léky zvyšující hladinu inzulínu (deriváty sulfonylurey a glinidy), krátkodo-

bý humánní inzulín, který působí déle než inzulínová analoga (2), a další. Místo těchto léků je vhodné volit léky s neutrálním nebo příznivým vlivem na tělesnou hmotnost. V případě terapie diabetu mellitu (DM) jsou to především níže podrobněji popsána analoga glucagon-like peptidu 1 (GLP-1) a dále nejnovější skupina antidiabetik – glifloziny (3, 4). V terapii deprese/úzkosti se nabízí např. podávání venlafaxinu, případně bupropionu, který je v kombinaci s naltrexonem používán i jako antiobezitikum. Pokud je žádoucí zároveň hypnotický efekt, pak lze zvážit např. použití trazodonu (5). V některých případech, např.

při podávání kortikosteroidů, není dostupná vhodná terapeutická alternativa, která by nevedla k nárůstu tělesné hmotnosti. Snaha o redukci váhy v kontextu kortikoterapie by však mohla vést k akcelerované ztrátě svalové hmoty. V takovém případě je vhodné především dodržovat dietu s adekvátním (ne excesivním) obsahem proteinů a tělesnou aktivitu (6, 7). Platí však i opačný vliv – redukce obezity a fyzická aktivita zlepšují kompenzaci celé řady komorbidit a mění tak význam mnoha léků, které pacienti užívají. Je tedy třeba pravidelně revidovat potřebu antihypertenziv, aby nedocházelo k symptomatickým hypotenzím, potřebu antidiabetik atd. Při změnách tělesné hmotnosti se zpravidla uplatňují při vyšších stupních obezity i změny farmakokinetiky celé řady léků (8).

Prognóza obézního pacienta se odvíjí nejenom od hodnoty BMI, nýbrž především od jeho fyzické zdatnosti, a platí známá poučka, že je lepší být fit-fat, než unfit-unfat. Proto v terapii obezity hraje významnou roli i kontrolovaná tělesná aktivita, která fyzickou zdatnost zvyšuje, a kontrolovaná dieta s přihlédnutím k fyzické zdatnosti a energetické spotřebě. Nikdy se nejedná o bezhlavé redukční diety s potenciálem ztráty svalové hmoty a rovněž nekontrolovaná fyzická aktivita může vést k přetížení a poškození kloubů (7, 9). Důležitou součástí terapie je dále opakovaná psychologická podpora a někdy i tlumení neadekvátních očekávání pacienta společně s jeho ujištěním, že i relativně malá změna hmotnosti má významný benefit vzhledem k prognóze (pokles hmotnosti o 5 % snižuje např. významně riziko rozvoje DM). Psychologický aspekt léčby hraje důležitou roli především pro dlouhodobou udržitelnost redukované tělesné hmotnosti (10).

Relativně stabilními a prokazatelně efektivními léčebnými modalitami jsou bariatrická, respektive metabolická chirurgie (11) a farmakoterapie (3, 12, 13), které mají překvapivě některé mechanismy podobné. Bylo např. popsáno, že p. o. podaná glukóza zvyšuje produkci inzulínu více než i. v. glukóza. Tento efekt zajišťují hormony produkované GIT, tzv. inkretiny (proto „inkretinový efekt“). Mezi tyto hormony patří např. glucagon-like peptid 1 (GLP-1), který působí rovněž anorekticky a jehož analoga se používají v terapii diabetu i v terapii obezity (viz níže). Ke zvýšení produkce GLP-1 a zlepšení kompenzace diabetu však dochází rovněž vlivem působení zčásti nestrávené potravy v duodenu po bariatrických operacích, jako je tubulizace žaludku (sleeve gastrectomy) či vytvoření žaludečního bypassu (např. Roux-en-Y bypass) (11). Obdobně můžeme dosáhnout malabsorpce tuků podáním orlistatu, ale můžeme ji zaznamenat i po některých malabsorpčních chirurgických výkonech.

Za efektivní antiobezitikum považuje FDA lék, který ve studii trvající 12 měsíců prokáže statisticky signifikantní pokles tělesné hmotnosti oproti placebo alespoň o 5 %, nebo pomůže snížit tělesnou hmotnost o minimálně 5 % alespoň u 35 % subjektů (počet efektivně léčených pacientů musí být přibližně 2× vyšší než v placebové větvi). Léčbu zahajujeme u pacientů s BMI > 30 kg/m² nebo při BMI > 27 kg/m² u pacientů s komorbiditami. Přehled léků dostupných v České republice uvádí tabulka 1. V rámci farmakoterapie obezity máme v současné době k dispozici dvě relativně starší léčiva (orlistat a fentermin) a dvě novější léčiva (bupropion/naltrexon a liraglutid), kterým bude věnován v tomto přehledu větší prostor. V zahraničí pak jsou dostupné i další léky, jako např. kombinace topiramát/

fentermin (13), které zmíníme pouze okrajově, stejně jako individuálně připravované léčivé přípravky s efedrinem, které jsou v dnešní době již obsoletní (14), a léky recentně stažené z trhu. Několik dalších nadějných molekul v současné době vstupuje do závěrečných fází klinického testování (15, 16).

Fentermin

Jedná se o centrálně působící antiobezitikum, které aktivuje adrenergní a dopaminergní transmisí v CNS, čímž vyvolává snížení chuti k jídlu a pocit nasycení. Podávání fenterminu v dávce 15 mg/den v krátkodobé terapii (2–24 měsíců) vedlo ke snížení tělesné hmotnosti o 6,3 kg, což je o 3,6 kg více než placebo. Terapie je však po přerušení podávání léku zatížena častým reboundem nárůstu tělesné hmotnosti a chybí dlouhodobé studie, které by sledovaly efekt monoterapie fenterminem (3, 12). SPC monokomponentního přípravku s fenterminem uvádí, že u pacientů s poruchami eliminačních orgánů nebylo jeho podávání zkoumáno, nicméně FDA package label (ekvivalent evropského SPC) pro kombinovaný přípravek obsahující topiramát/fentermin doporučuje pro pacienty s poklesem glomerulární filtrace pod 60 ml/min a pro středně závažnou poruchu jaterních funkcí (Child-Pugh B) dávkování 7,5 mg/den. Nežádoucí účinky fenterminu zahrnují především vliv na kardiovaskulární systém (zrychlení tepové frekvence) a CNS (úzkostné stavy, insomnie aj.). Vzhledem k potenciální návykovosti (chemická struktura je podobná amfetaminům) platí nutnost předpisu na recept s modrým pruhem a omezení délky užívání na 3 měsíce (17).

V některých zahraničních zemích je fentermin již delší dobu registrován v kombinaci s topiramátem, který rovněž způsobuje snížení tělesné hmotnosti. Tato kombinace je

Tab. 1. Přehled antiobezitik dostupných v České republice (12–14, 25).

Látka	Rozdíl oproti placebo	Nežádoucí účinky	Poznámka
Fentermin	-3,6 kg	tachykardie, úzkost, insomnie, závislost	prokázáno pouze v krátkodobých studiích, nepodávat déle než 3 měsíce, rebound fenomén, recept s modrým pruhem
Bupropion/naltrexon	-4,4 kg (2,5 kg při intention to treat)	nauzea, zvracení, zácpa, bolest hlavy, sucho v ústech	nelze podávat s opioidními analgetiky
IPLP efedrin + kofein („Elsinorské prášky“)	-0,6 kg	nervozita, insomnie, bolest hlavy, nauzea, zvracení, reflux, palpitace, hypertenze	obsoletní
Orlistat	-3,1 kg	steatorrhea a bolesti břicha po ingestci tučné stravy	snížené vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích a lipofilních léčiv, riziko zvýšení účinku warfarinu
Liraglutid	-5,2 kg	nauzea, zvracení	s výhodou u pacientů s DM, s. c. podání

určena i pro terapii delší než 12 týdnů (13, 18). Podávání topiramát/fenterminu vede k největšímu průměrnému úbytku tělesné hmotnosti ze všech dostupných farmakologických modalit (průměrně -9,77 kg oproti placebu). Terapie je však riziková kvůli potenciálním neuropsychiatrickým nežádoucím účinkům a teratogenitě topiramátu. Rovněž počet studií s touto kombinací léčiv je menší než v případě dalších antiobezitik. Je zajímavé, že při této kombinaci docházelo u pacientů k poklesu krevního tlaku (TK) i přes známý sympatomimetický efekt fenterminu (13).

Bupropion/naltrexon

Dalším, relativně novým, centrálně působícím přípravkem je kombinace antidepressiva bupropionu (inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, NDRI) a antagonisty opioidních receptorů naltrexonu. Bupropion zvyšuje uvolňování anorekticky působícího α -melanocyty stimulujícího hormonu (α -MSH) a β -endorfinu. β -endorfin následně přes opioidní receptory zpětnově vazebně snižuje produkci α -MSH a brání tak dlouhodobému efektu bupropionu na snížení tělesné hmotnosti. Z toho důvodu je v kombinovaném přípravku přítomen naltrexon, který sám o sobě efekt na snížení tělesné hmotnosti nemá, nicméně bloádou opioidních receptorů blokuje efekt β -endorfinu, a umožňuje tak silnější a delší účinek α -MSH uvolněného vlivem bupropionu. European Public Assessment Report (19) shrnuje dostupné údaje použité při registraci přípravku v Evropské unii a popisuje, že při stoupající dávce naltrexonu v kombinaci s bupropionem se synergický efekt vytrácí. Při dávce 42 mg naltrexonu (na rozdíl od dávek 16 mg a 32 mg) již nebyl prokázán signifikantní rozdíl oproti samotnému bupropionu (studie NB-303) – efekt naltrexonu má tedy přesně definované terapeutické okno.

Naltrexon je metabolizován nezávisle na cytochromu P450 především na farmakologicky aktivní β -naltrexol, který se z velké míry vytváří po perorálním podání již při prvním průchodu játry, a přestože má slabší účinek než parentní látka, dosahuje díky delšímu poločasů vyšších koncentrací a pravděpodobně zprostředkovává větší část klinického efektu. Aktivní metabolit i parentní látka jsou následně glukuronidovány a vyloučeny

predominantně močí (17, 20). Bupropion je odbouráván mj. CYP 2B6, jeho metabolity jsou aktivní a jsou vylučovány rovněž především močí. Obě látky jsou relativně málo ovlivněné dalšími podávanými léčivy, do případných farmakokinetických interakcí vstupuje především bupropion, který inhibuje enzym CYP 2D6. Hrozí tak vzestup hladin celé řady dalších psychofarmak (např. amitriptylinu, používaného v léčbě neuropatické bolesti, dále SSRI, haloperidolu aj.). Naltrexon bude přirozeně antagonistovat efekt opioidů podávaných v terapii bolesti, případně v dalších indikacích (17, 21). Bupropion, stejně jako další antidepressiva ze skupiny blokátorů zpětného vychytávání monoaminů, nesmí být podáván souběžně s inhibitory monoaminoxidáz. Z klinických studií je známo, že renální insuficience zvyšuje expozici jak naltrexonu, tak bupropionu. Proto je přípravek kontraindikován u pacientů s terminálním renálním selháním a pro pacienty s poklesem glomerulární filtrace pod 60 ml/min je doporučeno poloviční dávkování. Naltrexon/bupropion je kontraindikován při závažném poškození jater (Child-Pugh C) a nedoporučuje se pro pacienty s Child-Pugh B. Pro pacienty ve stadiu Child-Pugh A byla zaznamenána větší variabilita farmakokinetiky a je možné podávat poloviční dávkování (17). Kombinace se podává ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním, které obsahují 90 mg bupropionu a 8 mg naltrexonu. Terapie začíná titrační fází, kdy v průběhu 4 týdnů postupně dospějeme až k cílové dávce 16/180 mg 2× denně (tedy 2× denně 2 tablety). Přípravek se má užívat s jídlem pro zajištění adekvátní biologické dostupnosti naltrexonu (17, 21).

Efektivita na snížení hmotnosti byla v době registrace potvrzena ve čtyřech velkých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích. Bylo zjištěno, že účinnost léku je nižší (i když statisticky stále významně lepší oproti placebu) u pacientů s DM (studie NB-304) (22) a analýza podskupin ukazuje, že nižší efektivita léčby se projevuje již u pacientů s vyšší glykemií nalačno (tedy ve fázi prediabetu) (19). Neznamená to ovšem, že u těchto pacientů má léčba menší význam. Naopak, dochází k poklesu glykovaného hemoglobinu a glykémie nalačno a zlepšení lipidogramu. U pacientů bez diabetu dochází kromě toho také

ke snížení hladiny CRP (marker chronického zánětu indukovaného obezitou) a zlepšení inzulinové senzitivity (22–24). Recentní metaanalýza popisuje cca 2× vyšší počet pacientů s poklesem hmotnosti o $\geq 5\%$ oproti placebu, nicméně průměrný pokles hmotnosti činil oproti placebu pouze 2,5 kg. Toto zjištění je však platné pro „intention to treat“ analýzu – zahrnuje tedy rovněž pacienty, kteří studii nedokončili, což představovalo ve všech zmiňovaných studiích velký počet (25). Individuální benefit u compliantního pacienta s dobrou tolerancí léčby tedy může přesahovat tuto hodnotu, jak ukazují některé další studie a metaanalýzy (13). Byla provedena rovněž malá (N = 30) nezaslepená studie, která naznačuje, že kombinace bupropion/naltrexon může snižovat vzestup tělesné hmotnosti u obézních kuřáků, kteří se snaží zanechat kouření (26), a dále nezaslepená studie (N = 25) u obézních žen s unipolární depresí, která popisuje při této terapii snížení závažnosti depresivních příznaků (27). Právě pro tyto skupiny pacientů může být terapie buprenorfinem výhodná, neboť odvykání kouření a deprese patří mezi jeho další indikace.

Hlavní popisované nežádoucí účinky kombinace bupropion/naltrexon jsou přechodný výskyt nauzey, zvracení, zácpa (přestože se jedná o terapii opioidním antagonistou), bolest hlavy a sucho v ústech (24). Lék také může mírně zvyšovat TK (o 1,1–2,6 mmHg systolického TK) (13). Kromě výše zmíněných kontraindikací z důvodu lékových interakcí a poruchy eliminačních orgánů nesmí být přípravek podáván pacientům s bipolární afektivní poruchou pro riziko přesmyku do mánie, dále u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, epilepsií (bupropion snižuje křečový práh), mozkovými nádory, pacientům v odvykací léčbě od alkoholu a benzodiazepinů, případně u pacientů závislých na opioidech nebo s recentně přerušovanou opioidní terapií (riziko hyperalgie) (17).

Další léčiva s centrálním mechanismem účinku

Centrálně působícím lékem, který nebyl nikdy schválen pro použití v Evropě, je serotoninový agonista lorkaserin. Pokles hmotnosti po podání lorkaserinu je podobný jako u orlistatu (13). Evropská léková agentura lék

neschválila v roce 2013 z důvodu obavy z rizika rozvoje depresí, chlopenních vad a potenciálního rizika rozvoje nádorů při chronickém užívání (28). V USA byl z důvodu vyššího rizika rozvoje nádorů (především tlustého střeva, slinivky a plic) stažen z trhu v únoru 2020 (29). S podobnými problémy se dříve potýkal i rimonabant, antagonist kanabinoidních receptorů, který byl pro terapii obezity naopak registrován v EU, ale nikoliv v USA a krátce po uvedení na trh byl v roce 2008 celosvětově stažen z užívání z důvodů závažných depresogenních a anxiogenních nežádoucích účinků (30).

Pro úplnost uvedme, že v lékařské praxi je možno se ještě dnes setkat i s magistraliter termogenními přípravky pod názvem „Elsinorské prášky“, které obsahují podle zvyklostí různé množství efedrinu a kofeinu. I tato léčebná modalita je popsána v klinických studiích a metaanalýza z roku 2003 popisuje velice mírný a přechodný pokles tělesné hmotnosti (cca -0,6 kg vs. placebo). Nežádoucí účinky jsou psychiatrické (nervozita, insomnie, cefalea), gastrointestinální (nauzea, zvracení, gastroezofageální reflux) a kardiovaskulární (palpitace, hypertenze) (14). Benefit pro pacienty je tedy velice malý, lék by neměl být používán dlouhodobě a kontraindikace by měly být přinejmenším stejné jako u fenterminu. Celkově lze uzavřít, že ač se jedná o stále předepisovanou kombinaci, nepatří do moderní obezitologické léčby.

Orlistat

Oproti předchozím léčivům je orlistat lékem s čistě lokálním účinkem ve střevním lumen, kde blokuje účinek lipázy a snižuje tak množství rozštěpených a vstřebaných tuků. Orlistat (podobně jako např. akarbózu při léčbě diabetu) lze považovat za tzv. edukativní léčivo, neboť v případě stravy bohaté na tuky vede k rozvoji steatorrhey a bolestí břicha. Ve studii Sjöströma et al. bylo cca 700 účastníků s BMI 28–47 kg/m² rozděleno do dvou skupin. Obě skupiny měly v prvním roce snížen kalorický příjem (cca o 2 400 kJ/den), v aktivní větvi byl pak podáván orlistat v dávce 120 mg 3× denně. V aktivní větvi došlo k úbytku hmotnosti o 10,3 kg/rok oproti 6,1 kg/rok v placebové větvi. Důležité však je, že druhý rok studie po přechodu na eukalorickou dietu

byl opětovný váhový přírůstek ve skupině s orlistatem pouze 0,9 kg/rok oproti 2,5 kg/rok v placebové větvi (31). Studie Xendos prokázala při stejném dávkování u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí o 52 % nižší pravděpodobnost rozvoje DM po 4 letech (32) a bylo prokázáno i zlepšení lipidogramu. Ve srovnání s liraglutidem, bupropion/naltrexonem a topiramát/fenterminem vede podávání orlistatu k menší redukci tělesné hmotnosti, která je srovnatelná s lorkaserinem. V metaanalýze bylo prokázáno snížení o 3,07 kg oproti placebo. Zároveň procento pacientů, kteří na léčbu neodpovídají, je vyšší než u ostatních antiobezitik (13). Nakonec nutno poznamenat, že jsou dostupné i menší studie s polovičním dávkováním, které odpovídá dávkování volně prodejných přípravků s orlistatem. Tyto studie naznačují rovněž statisticky významné snížení hmotnosti (cca o 2 kg oproti placebo) s pozitivní změnou tělesného složení (větší úbytek tukové tkáně) (33), nicméně právě zde je třeba si uvědomit, že samotný orlistat bez úpravy životního stylu nebude mít významný vliv na hubnutí a kardiovaskulární prognózu pacientů (34). Toto by také mělo být opakováno při výdeji tohoto přípravku v lékárně. Pokud je pacient motivován, měl by podstoupit komplexní léčbu a v případě významnější obezity by měla jak farmakoterapie, tak i fyzioterapie být vedena odborníkem, aby nedošlo např. k poškození přetěžovaného pohybového aparátu při nevhodném cvičení. Podrobné doporučení pro expedici volně prodejných orlistatu lze nalézt na stránkách České lékárnické komory (<https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/PORADENSTVI-KONZULTACE/PORADENSTVI--KONZULTACE/OTC-ORLISTAT.aspx>).

S navozením malabsorpce tuků souvisí i problém sníženého vstřebávání vitaminů rozpustných v tucích. To je rizikové především u warfarinovaných pacientů, neboť při snížené absorpci vitaminu K může dojít k zesílení antikoagulačního účinku. Doporučuje se suplementovat vitaminy rozpustné v tucích s dvouhodinovým odstupem od podání orlistatu (13). Rovněž některá lipofilní léčiva se méně vstřebávají při malabsorpci tuků. Interakce byly popsány např. s cyklosporinem a některými antiepileptiky (např. lamotriginem). Teoreticky platí riziko

i pro antiretrovirotika a další látky, i když zde nebyly provedeny farmakokinetické studie. Problémem může vzácně být i oxalátová nefropatie. Volné mastné kyseliny z nestrávených tuků v tlustém střevě vyváží vápník a uvolní tak kyselinu šťavelovou z jinak nevstřebatelného šťavelanu vápenatého. Ta následně v moči vypadává opět jako krystaly šťavelanu a může poškodit ledviny. K tomuto projevu dochází rovněž po malabsorpčních (bariatrických) operacích (13, 35, 36). Přestože je tedy orlistat volně prodejným lékem, je třeba si uvědomovat možná úskalí terapie v podobě nežádoucích účinků a především lékových interakcí.

Liraglutid a další analoga glucagon-like peptidu 1 (GLP-1)

GLP-1 je postprandiálně produkovan buňkami tenkého střeva, především v odpovědi na ingesci sacharidů a tuků. Jak bylo uvedeno výše, jeho působení zvyšuje produkci inzulínu v odpovědi na vzestup glykémie, potlačuje produkci glukagonu a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Prostřednictvím vagových vláken působí GLP-1 i centrálním efektem a snižuje chuť k jídlu (4, 37) a nedostatečná endogenní produkce GLP-1 je spojena s rozvojem obezity (38). Vzhledem k velice krátkému biologickému poločasu endogenního GLP-1 byla do terapie zavedena jeho analoga s výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi. Tyto látky našly uplatnění nejprve jako antidiabetika a v diabetologických studiích byl opakovaně zaznamenán pokles tělesné hmotnosti. Proto byl GLP-1 analog liraglutid ve změněném dávkování registrován jako antiobezitikum i u nediabetiků (4).

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s různými dávkami liraglutidu (1,2–3,0 mg/den) měřila účinek liraglutidu oproti orlistatu (120 mg 3× denně) a prokázala, že podávání liraglutidu po dvaceti týdnech léčby vedlo k signifikantně většímu snížení tělesné hmotnosti než v placebové větvi nebo větvi s orlistatem. Tento efekt byl lineárně závislý na dávce s mediánem poklesu -7,2 kg u pacientů ve větvi s nejvyšší dávkou (3 mg/den) oproti -2,8 kg v placebové větvi. Nejčastějšími, ale nezávažnými a přechodnými nežádoucími účinky byly nauzea

a zvracení (39). Přínos terapie liraglutidem přetrvával po dobu dalších dvou let, kdy bylo sledováno celkem 268 pacientů z původní studie. Všichni pacienti z větvi s placebem a liraglutidem byli převedeni na dávku liraglutidu 2,4 mg a posléze 3,0 mg a studie tak zkoumala efektivitu této dávky liraglutidu proti orlistatu. Výsledky ukazují zřetelný pokles hmotnosti u pacientů převedených z placeba na liraglutid. Hmotnost pacientů v aktivní větvi se na konci studie ustálila na hodnotách okolo -5,3 kg, zatímco podávání orlistatu vedlo k poklesu pouze o -2,3 kg. Liraglutid rovněž snížil prevalenci prediabetu a metabolického syndromu a způsobil vzestup HDL a pokles triacylglyceridů, TK a lačné glykemie (40). Efekt liraglutidu byl následně ověřen i v dalších studiích a v metaanalýze dostupných studií (N = 4,978) byl prokázán pokles tělesné hmotnosti o cca 5,2 kg (13). Kardiovaskulární bezpečnost liraglutidu je popsána ve studii LEADER (41). V této studii užívali pacienti s diabetem mellitem II. typu 3,5 až 5 let liraglutid v dávce 1,8 mg. I u těchto pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku nebo již s anamnézou kardiovaskulární příhody oproti placebo liraglutid významně snížil výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod o 13 %. Samotné riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo sníženo až o 22 % a významně bylo sníženo i riziko celkové mortality (o 15 %). K podobným závěrům dospěla také metaanalýza dat ze studií SCALE (42), tj. že léčba liraglutidem v dávce 3 mg je bezpečná (43). Vyšlo rovněž najevo, že dlouhodobá efektivita léčby koreluje s počátečním efektem na pokles tělesné hmotnosti (44), a že tedy v případě nedostatečného efektu po 12 týdnech podávání plné dávky nemá být v terapii pokračováno (17).

Liraglutid se podává subkutánní injekcí pomocí předplněného pera, podobně jako inzulin. Dávka léku by měla být postupně titrována (pro zajištění lepší GIT snášenlivosti) až na dávku 3 mg/den, která překračuje maximální doporučovanou dávku v terapii diabetu. Vzhledem k tomu, že inkretinovým efektem dochází ke zvýšení sekrece inzulinu pouze v odpovědi na glykemický podnět, a nikoliv automaticky po podání léku (jako např. u derivátů sulfonylurey), není podávání liraglutidu spojeno s významným rizikem

hypoglykemie (17). Na tomto místě znovu připomínáme, že jedním ze základních principů terapie obezity je i výběr léčiv, která nezvyšují tělesnou hmotnost. Jako neinzulinové antidiabetikum liraglutid přirozeně přispívá ke snížení glykovaného hemoglobinu a glykemie na lačno (45) a právě v terapii obézních diabetiků jsou GLP-1 analoga výhodná, neboť nezpůsobují hypoglykemie spojené s pocitem hladu (naopak vyvolávají pocit plnosti žaludku, vzácně mohou vyvolat gastroparézu) (4). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, průjem, zácpa a zvracení z počátku léčby. Zajímavé je, že přechodný rozvoj nauzey v počátku terapie liraglutidem byl spojen s následným větším poklesem tělesné hmotnosti (46). Dále může dojít k mírnému zrychlení tepové frekvence a tvorbě žlučových kamenů (13, 17).

Dalším nadějným GLP-1 analogem pro terapii obezity je semaglutid, který v dávce 2,4 mg s.c. 1× týdně prokázal v recentní studii po 68 týdnech terapie pokles tělesné hmotnosti průměrně o 12,7 kg oproti placebo, což ho řadí mezi nejefektivnější antiobezitika vůbec. Dávkování bylo zahájeno velice pomalou titrací z dávky 0,25 mg 1× týdně po dobu 4 týdnů s následným zvyšováním dávky vždy po 4 týdnech do cílové dávky 2,4 mg 1× týdně. Efekt terapie byl zaznamenán již po prvních 4 týdnech, nicméně největšího poklesu bylo dosaženo šedesátý týden terapie, což je pravděpodobně způsobeno i pomalou titrací. Vzhledem k dávkování 1× týdně se jedná o lék s potenciálně velice dobrou adherencí k léčbě, přestože se podává parenterálně (47). Navíc se jedná o první GLP-1 analog, který je možno podávat (zatím pouze v terapii diabetu) p.o. Pro jeho nízkou biologickou dostupnost (cca 1 %) je však třeba jej při perorálním podání užívat denně a ve vyšších dávkách, což činí výhodu této aplikační cesty oproti s.c. injekcím poněkud relativní. Perorální biologická dostupnost je navíc významně ovlivněna potravou (17).

Léky v klinickém vývoji

Slibným lékem ze skupiny centrálních antiobezitik je tesofensin, který inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu a efektivně snižuje tělesnou hmotnost. Ve studii fáze 2 prokázal dob-

rou toleranci, očekávanými nežádoucími účinky bylo zvýšení TK a zrychlení tepové frekvence. Lék je nyní testován ve studiích fáze 3 (16). Zcela nový mechanismus účinku přináší bimagrumab, který ukončil úspěšně 2. fázi klinického testování u obézních diabetiků. V rámci této studie byly i.v. aplikovány dávky 10 mg/kg každé 4 týdny po dobu 48 týdnů. Jedná se o monoklonální protilátku, která blokuje aktivinové receptory typu II, jejichž prostřednictvím je mimo jiné zpomalován růst kosterního svalstva. Bimagrumab ve zmíněné studii kromě snížení tukové hmoty rovněž zvýšil množství tukuprosté váhy (svalové tkáně) a mohl by tedy být vhodným lékem proti rozvoji sarkopenické obezity (15).

Závěr

Farmakoterapie obezity je velice rychle se rozvíjející oblast. Postupně se ukazuje několik možných farmakodynamických mechanismů, kterými lze excesivní nárůst tělesné hmotnosti ovlivnit. Kromě centrálně působících léčiv a lokálně působícího orlistatu, který blokuje vstřebávání tuků v GIT, se dostávají do popředí látky ovlivňující některé cytokinové mechanismy účastnící se v patogenezi obezity (GLP-1, aktivinové receptory). Při terapii obezity je vždy třeba léčit i přidružená onemocnění (diabetes mellitus, psychiatrická onemocnění) a volit přitom léky, které pokud možno nemají negativní vliv na nárůst tělesné hmotnosti. Naopak i v nabídce léčiv v terapii obezity je vhodné vybírat lék, který přispěje k terapii případných komorbidit (GLP-1 analog pro diabetika, bupropion/naltrexon pro pacienty trpící depresí atd.) a přizpůsobit tak farmakoterapii na míru konkrétnímu pacientovi. Pro rychlejší orientaci lékařů při výběru vhodného antiobezitika bylo Českou obezitologickou společností za podpory ostatních společností vypracováno odborné stanovisko k farmakologické léčbě obezity (43) dostupné např. na <https://www.csgh.info/cs/clanek/spolecne-stanovisko-odbornych-spolecnosti-k-farmakologicke-lecbe-obezity-11179>. S případnými lékovými interakcemi nebo úpravou dávek u pacientů se sníženými eliminačními funkcemi může pomoci konzultace klinického farmaceuta.

INZERCE

LITERATURA

1. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al., Hrsg. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000–2021, MDText.com, Inc.; 2000:
2. Davies M, Khunti K. Insulin management in overweight or obese type 2 diabetes patients: the role of insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 Suppl 2: 42–49. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00844.x
3. Svachina S. Soucasnost a perspektivy farmakoterapie obezity. *Vnitřní lékařství* 2020; 66: 478–482.
4. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr* 2017; 30: 202–210. DOI: 10.2337/ds16-0026.
5. Gill H, Gill B, El-Halabi S et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity* 2020; 28: 2064–2072. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.22969>
6. Klein GL. The effect of glucocorticoids on bone and muscle. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2015; 1: 39–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2015.07.008>
7. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md) 2017; 8: 511–519. DOI: 10.3945/an.116.014506.
8. Pilikova A, Hartinger MJ. Změny farmakokinetiky lečiv u obezních pacientů. *Vnitřní lékařství* 2020; 66: 465–471.
9. Matoulek M, Cibulková N, Kade O et al. Fyzická aktivita v léčbě obezity v praxi. *Vnitřní lékařství* 2020; 66: 483–488.
10. Williamson DA, Perrin LA. Behavioral therapy for obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 943–954. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70363-7.
11. Kasalický M. Chirurgická léčba těžké obezity – bariatrické. *Vnitřní lékařství* 2020; 66: 472–477.
12. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama* 2014; 311: 74–86. DOI: 10.1001/jama.2013.281361.
13. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2020; 13: 53–64. DOI: 10.1080/17512433.2020.1698291.
14. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *Jama* 2003; 289: 1537–1545. DOI: 10.1001/jama.289.12.1537
15. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R et al. Effect of Bimabumab vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2021; 4: e2033457–e2033457. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33457
16. Bello NT, Zahner MR. Tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor for the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 1105–1116.
17. (Anonym). Platná SPC uváděných přípravků. In:
18. Lonneman DJ, Jr., Rey JA, McKee BD. Phentermine/Topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss. P & T: a peer-reviewed journal for formulary management 2013; 38: 446–452.
19. EMA_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use_(CHMP). Mysimba, Assessment report for an initial marketing authorisation application. In: 2014:
20. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. *Drugs* 1988; 35: 192–213. DOI: 10.2165/00003495-198835030-00002.
21. Svačina Š. Naltrexon/bupropion. *Remedia* 2017; 27: 127–131.
22. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4022–4029. DOI: 10.2337/dc13-0234.
23. Svačina Š. Naltrexon/bupropion. *Remedia* 2017; 2: 127–131.
24. Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring) 2013; 21: 935–943. DOI: 10.1002/oby.20309.
25. Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR et al. Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 646–667. DOI: 10.1111/bcp.14210.
26. Wilcox CS, Oskooilar N, Erickson JS et al. An open-label study of naltrexone and bupropion combination therapy for smoking cessation in overweight and obese subjects. *Addict Behav* 2010; 35: 229–234. DOI: 10.1016/j.addbeh.2009.10.017
27. McElroy SL, Guerdjikova AI, Kim DD et al. Naltrexone/Bupropion combination therapy in overweight or obese patients with major depressive disorder: results of a pilot study. *The primary care companion for CNS disorders* 2013; 15: PCC.12m01494. DOI: 10.4088/PCC.12m01494.
28. Evropská_léková_agentura. Questions and answers: Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (locaserin); EMEA/H/C/002579. In: 2013:
29. Sharretts J, Galescu O, Gomātām S et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin — The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 1000–1002. DOI: 10.1056/NEJMp2003873.
30. Moreira FA, Crippa JAS. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2009; 31: 145–153.
31. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multi-centre Orlistat Study Group. Lancet* 1998; 352: 167–172. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)11509-4.
32. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
33. Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL et al. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Obesity* (Silver Spring) 2011; 19: 1796–1803. DOI: 10.1038/oby.2011.143.
34. Williams G. Orlistat over the counter. *BMJ* (Clinical research ed) 2007; 335: 1163–1164. DOI: 10.1136/bmj.39385.347049.80.
35. Kwan TK, Chadban SJ, McKenzie PR et al. Acute oxalate nephropathy secondary to orlistat-induced enteric hyperoxaluria. *Nephrology* (Carlton) 2013; 18: 241–242. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01649.x
36. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008; 31: 53–65. DOI: 10.2165/00002018-200831010-00005.
37. Hainer V. Liraglutid v léčbě obezity. *Remedia* 2016.
38. Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World journal of diabetes* 2016; 7: 572–598. DOI: 10.4239/wjcd.v7.i20.572
39. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606–1616. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)61375-1.
40. Astrup A, Carraro R, Finer N et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* (Lond) 2012; 36: 843–854. DOI: 10.1038/ijo.2011.158.
41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 311–322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
42. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
43. Martin F, Dana M, Martin H et al. Společné stanovisko odborných společností k farmakologické léčbě obezity. *Gastroent Hepatol* 2020; 74: 499–512. DOI: 10.48095/ccgh2020499
44. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity* (Silver Spring, Md) 2016; 24: 2278–2288. DOI: 10.1002/oby.21629.
45. Park JH, Kim JY, Choi JH et al. Effectiveness of liraglutide 3 mg for the treatment of obesity in a real-world setting without intensive lifestyle intervention. *International Journal of Obesity* 2021. DOI: 10.1038/s41366-021-00739-z.
46. Lean ME, Carraro R, Finer N et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes* (Lond) 2014; 38: 689–697. DOI: 10.1038/ijo.2013.149.
47. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.