Současnost a perspektivy farmakoterapie obezity

Štěpán Svačina

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Historie podávání antiobezitik je kontroverzní a mnoho léků není pro nežádoucí účinky již používáno. Dnes máme k dispozici 4 účinná antiobezitika, jejichž efekt začíná být srovnatelný s bariatrickou chirurgií. Bariatrické výkony mají vrchol efektu obvykle v prvním roce. Efekt inkretinových analogů na hmotnost pokračuje obvykle i v dalších letech. Vývoj nových antiobezitik pokračuje a brzy budou k dispozici nové léky působící centrálně i periferně a zahrnující pravděpodobně i tzv. biologickou léčbu.

Klíčová slova: antiobezitika, inkretinová léčba, biologická léčba.

Contemporary state and perspectives of obesity pharmacotherapy

The history of obesity pharmacotherapy is controversial. Many drugs are not used more due to severe side effects. Today we have four effective antiobesity drugs. The effect of some of them is comparable with bariatric surgery. Weight loss induced by bariatric surgery is culminating in the first year. The effect of incretine analogues is progressive in several years and culminating later. There are many antiobesity drugs in development. Both centrally or peripherally acting new drugs will be available soon. Even targeted therapy using antibodies will be used in obesity soon.

Key words: antiobesity drugs, incretine based therapy, targeted therapy.

Úvod

Obezita a nadváha jsou velmi častá, ale stále obtížně léčitelná onemocnění. Léčíme je kombinací některých z až 6 postupů – dieta, pohyb, psychoterapie, farmakoterapie, bariatrická chirurgie. První tři postupy, pokud mají být účinné, musí působit dlouhodobě nejlépe trvale a jsou pak výrazně personálně náročné. Šestým postupem je léčba přidružených onemocnění takovými postupy, které nevedou k vzestupu, ale vedou spíše k poklesu hmotnosti. K tomu bohužel je stále málo přihlíženo při indikaci antidiabetik, psychofarmak, antiastmatik a řady dalších skupin léků, které pozitivně či negativně ovlivňují hmotnost. V mnoha zemích je nepříznivá situace i bariatrické chirurgie. Ta je primárně podle studií excelentním postupem, který dokáže redukovat nejen hmotnost, ale navodit i remisi mnoha komorbidit včetně diabetu 2. typu. Pacienti jsou na chirurgické výkony relativně málo posíláni. V řadě zemí je situace taková, že když nabídnete pacientovi chirurgické řešení obezity, okamžitě reaguje odmítavým postojem. To je dáno především tím, že na rozdíl od klinických studií pacienti po bariatrických výkonech vypadávají z dispenzární péče, nechodí na kontroly a vytvářejí pak ve společnosti negativní obraz této metody a každý nový pacient musí být k výkonu obvykle

složité přesvědčován. Dobrých výsledků dosahují centra, která dokážou pacienta přesvědčit k trvalé dispenzarizaci. Naopak farmakoterapie, která byla v minulosti obvykle krátkodobá a provázená relapsem hmotnosti, se dnes stává dostupnou a účinnou a dlouhodobou léčbou obezity.

Historie farmakoterapie obezity

Pokusy léčit obezitu farmakologicky jsou známé po staletí a vždy zahrnovaly významný placebo efekt. Některé rostlinné výtažky uváděné například v českých lékařských kalendářích v druhé polovině 19. století se v neúčinných potravinových doplncích vyskytují dodnes.

První efektivní farmakoterapií byla starší centrálně působící antiobezitika – fenmetrazin, dexfenmetrazin, mazindol, dexfenfluramin, sibutramin, rimonabant a další. Tyto léky byly opuštěny či dokonce staženy z trhu pro závažné vedlejší účinky. Po většině z nich se po několika měsících užívání obracela hmotnost znovu vzhůru, i když léčba nebyla přerušena. Výskyt obezity a jejich komorbidit je však takový, že vývoj nových farmak je rozsáhlý a dnes máme u nás k dispozici 4 léky a ve světě ještě více. Ve vývoji jsou desítky molekul a nejméně 20 jich je ve fázi 2 či 3 klinického výzkumu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, MBA, DrSc., stepan.svacina@vfn.cz

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(8): 478–482

Článek přijat redakcí: 15. 9. 2020

Článek přijat po recenzích: 9. 11. 2020

Antiobezitika dnes

Jak bylo uvedeno, jsou dnes k dispozici 4 účinná antiobezitika (podrobně v 1):

Starší centrálně působící fentermin (Adipex), který smí být u nás podáván bez přerušení jen 3 měsíce a po přerušení léčby se hmotnost obvykle vrací k původní a vzniká tzv. jojo efekt. Lék byl u nás registrován před naším vstupem do EU. V řadě zemí EU byl později stažen z trhu. U nás je stále pokládán za účinné jen krátkodobě použitelné antiobezitikum. Již téměř 10 let ale mají lékaři v USA a ve světě povolenu podávat fixní kombinaci nazývanou Qnexa či Qsymia (fentermin + topiramát). Fentermin je v menší dávce v kombinaci s antiepileptikem topiramatem (v minulosti neúspěšně testovaným v monoterapii obezity) podáván dlouhodobě s velmi dobrým efektem. Pravděpodobně bude brzy registrován i v Evropské unii.

Relativně novým centrálně působícím antiobezitikem dostupným u nás od roku 2016 je Mysimba (kombinace naltrexon SR – bupropion SR). Bupropion je antidepresivum, které bylo v minulosti pod názvem Welbutrin u obézních s depresí a u pacientů s rizikem vzestupu hmotnosti preferováno, protože nevede k vzestupu hmotnosti. Pod názvem Zyban byl bupropion využíván i v léčbě závislosti na tabáku. Forma SR je účinná a vede k vyrovnaným hladinám léku a nižšímu výskytu vedlejších účinků. Naltrexon je antagonist opiatových receptorů, který se používal při léčbě závislosti na alkoholu nebo na opiátech. Jeho působení je podobné naloxonu, od kterého se však liší dlouhodobějším účinkem a pozdějším nástupem účinku. Mechanismus účinku kombinace naltrexon-bupropion na redukci hmotnosti je jasný jen částečně. Proopimalanokortinové neurony v nucleus arcuatus hypotalamu uvolňují alfa melanocyty stimulující hormon (alfa MSH) a beta endorfiny. Alfa MSH působí anorekticky a beta endorfiny vytvářejí zpětnou inhibiční vazbu. Váhový úbytek je působen alfa MSH. Přidání naltrexonu blokuje inhibiční efekt beta endorfinů. S kombinací bylo provedeno mnoho studií (jejich přehled s citacemi v 1) ukazující efekt na hmotnost i složky metabolického syndromu, u diabetiků pak i pokles glykemie a HbA_{1c}. Dávkování je podle efektu od 1× 1 tbl až po 2× 2 tbl.

V mnoha provedených studiích (Tab. 1) se ukázalo, že efekt je trochu jiný u diabetiků a u nediabetiků. U obou skupin snižuje hmotnost. U nediabetiků má pozitivní efekt na prakticky všechny složky metabolického syndromu, ale neovlivňuje glykemie a HbA_{1c} a není tedy prevencí diabetu. U diabetiků naopak ovlivňuje zejména glykemie a HbA_{1c} a méně složky metabolického syndromu. Ve studii s touto kombinací byl během studie

prokázán i pozitivní kardiovaskulární efekt (2). Randomizovaná zaslepená studie zahrnovala 4544 pacientů s podáním placeba a 4456 pacientů, kteří dostávali naltrexon 32 mg a bupropion 360 mg denně. Zjištěná redukce kardiovaskulárních příhod byla za léčby antiobezitikem signifikantní, tedy na 0,59, resp. 0,89 po dosažení 25 %, resp. 50 % předpokládaného počtu kardiovaskulárních příhod. Autoři uzavírají, že bude třeba upřesnění ještě dalšími studiemi, protože studie nedosáhla předpokládaného počtu příhod a část průběžných výsledků byla nesprávně uveřejněna předčasně.

Dalším lékem používaným úspěšně více než 20 let je orlistat. Působí na principu blokády vstřebávání tuku inhibicí střevní lipázy. Je dostupný jak na recept v dávce 3× 120 mg denně, tak bez receptu jako tzv. OTC v poloviční dávce. Může být podáván i po několik let bez přerušení a jedinou jeho nevýhodou je, že pacienti, kteří nedokáží držet dietu s omezením tuku mají po léku průjemy a bolesti břicha. Lék má tak vlastně dva efekty: 1. Omezuje množství přijímané energie (nevstřebává se energeticky bohatý tuk); 2. Podávání léku vychovává pacienta k příjmu diety s nižším obsahem tuku. Bylo prokázáno, že spontánně klesne příjem pacienta k dietě o nižším obsahu energie. Lék je velmi vhodný pro diabetiky, u kterých snižuje glykemie, zlepšuje inzulinovou senzitivitu a dokonce redukuje dávky antidiabetik a inzulinu (podrobně v 3). Bylo prokázáno, že 50% dávka v přípravku má 85 % efektu plně dávkovaného orlistatu (podrobně v 3). Ve studii Xendos byl orlistat podáván bez přerušení 4 roky a bylo prokázáno, že jeho podání je výraznou prevencí rozvoje diabetu 2. typu (podrobně v 3). Vysoká bezpečnost orlistatu je dána tím, že se nevstřebává a neovlivňuje tedy oběhový systém ani centrální nervový systém. Z hlediska lékárníka je prodej OTC bez rizik, lékové interakce jsou minimální a k posouzení bezpečnosti stačí jediná otázka, zda pacient není warfarinizován. Warfarinizovaný pacient by orlistat neměl užívat.

Dalším principem užívaným v léčbě obezity je ovlivnění organismu hormony trávicího traktu, tzv. inkretinovým principem. S tzv. inkretinovými analogy či analogy glukagon-like peptidu-1 (GLP-1) jsou v diabetologii zkušenosti již téměř 15leté (podrobně v 4). První z nich exenatid se podává 2× denně a další, např. liraglutid a lixisenatid, 1× denně a další dulaglutid, semaglutid a depotizovaný exenatid 1× týdně (podrobně v 4). Diabetici 2. typu po těchto léčbách redukují hmotnost, i když primární indikace je anti-diabetická. U nás je v úhradě pojišťovnou přihlíženo k BMI a diabetici s HbA_{1c} nad 60 mmol/mol a s BMI nad 35 kg/m² mají lék hrazen v tzv. zvýšené úhradě. Tyto léky nevyvolávají na rozdíl od mnoha jiných antidiabetik hypoglykemie.

Tab. 1. Efekty kombinace naltrexon-bupropion na složky metabolického syndromu (podle 1 – kde jsou i citace jednotlivých studií)

Složka metabolického sy	Nediabetici (+ signif. efekt na p 0,05)	Diabetici (+ signif. efekt na p 0,05)
BMI	+	+
Obvod pasu	+	+
Glykemie na lačno		+
HbA _{1c}		+
Inzulinemie	+	
HOMA inzulinová senzitivita	+	
triglyceridy	+	+
HDL cholesterol	+	+
LDL cholesterol	+	
CRP	+	
Systolický TK	+	
Diastolický TK		

Inkretinový analog liraglutid byl schválen před 2 lety jako antiobezitikum u nediabetiků. Používaná dávka je 2–3x vyšší dávky používané u diabetu a vystoupat lze až na dávku 3 mg 1x denně v sc. injekci (5). Komplexně se zlepšuje i profil lipidů a krevní tlak. Dodáván je pod názvem Saxenda narozdíl od antiobezitika stejného složení – Victoza. Efekt na redukci hmotnosti i u nediabetiků byl u liraglutidu prokázán již před více než 10 lety v klasické dvojité slepé studii, která byla prováděna i v ČR (6). Pokles hmotnosti po liraglutidu byl dvojnásobný oproti větvi studie, kde byl podáván orlistat.

Následovala řada studií v programu SCALE (podrobně v 1). Zde byl ukázán výrazný efekt liraglutidu na řadu komorbidit včetně syndromu spánkové apnoe a rovněž efekt na hmotnost u diabetiků 2. typu v dávkách vyšších až do 3 mg /den. Inkretinová analoga redukují hmotnost progresivně tedy i po prvním a druhém roce léčby, zatímco efekt bariatrické chirurgie obvykle kulminuje v 1. roce (např. studie SOS, podrobně v 3). Navíc roční efekt liraglutidu a dále zmíněného semaglutidu u nediabetiků je srovnatelný s restriktivními bariatrickými výkony. Gastrotestinální nežádoucí účinky inkretinových analog jsou obvykle přechodné a dá se jim vyhnout postupným navyšováním dávky – u liraglutidu od dávky 0,6 mg denně s navyšováním podle tolerance po několika týdnech až do maximální dávky 3 mg denně.

Velmi perspektivní látkou se zdál být lorcaserin (podrobně v 1) ze skupiny agonistů serotoninových receptorů blízký u nás kdysi užívanému dexfenfluraminu. Byl již v USA používán téměř 10 let, ale v minulém roce byl zachycen vyšší výskyt nádorů a lék byl již stažen z trhu v USA a v Evropě nikdy schválen nebyl.

Farmakoterapie obézního diabetika 2. typu

Většina antiobezitik podávaných v minulosti zvyšovala hmotnost. Hmotnostně neutrální byl pouze metformin, který dokonce mohl redukovat hmotnost u prediabetiků a u diabetiků 2. typu s krátkým trváním nemoci (4). Výhodná se později ukázala skupina DPP-4 inhibitorů, která je hmotnostně neutrální. Z inzulínu u diabetiků 1. typu jsou obvykle hmotnostně neutrální či dokonce lehce snižující hmotnost inzulínová analoga. Redukovat je možno i za citlivé léčby inzulínovou pumpou. U diabetiků 2. typu je vzestup hmotnosti obvyklý při léčbě inzulínem menší při použití inzulínových analog. Nejmenší je pravděpodobně při použití detemiru.

Redukovat hmotnost lze dnes u diabetiků 2. typu dvěma skupinami antiobezitik – inkretinovými analogy zmíněnými výše a glifloziny.

Glifloziny – SGLT2 inhibitory jsou již více než 5 let užívanými blokátory vstřebávání glukózy v ledvině. U nás jsou používány empagliflozin, dapagliflozin a kanagliflozin, které mají výrazný antiobezitický efekt a redukují i hmotnost. Pokles hmotnosti je navozen pravděpodobně zejména ztrátou energie při glukosurii.

Inkretinová analoga i glifloziny mají, jak bylo opakovaně prokázáno, v řadě studií i pozitivní kardiovaskulární efekt u diabetiků (4). V případě inkretinových analog zatím není jasné, zda to platí i u obézních nediabetiků. U dapagliflozinu a empagliflozinu byl pozitivní efekt na selhání prokázán i u nediabetiků se sníženou ejekční frakcí levé komory. V době korektury tohoto článku byla tato indikace u dapagliflozinu schválena i evropském SPC.

S ohledem na úhradu pojišťovnou dnes platí, že je pro diabetiky 2. typu redukce hmotnosti antiobezitiky dosažitelnější než u nediabetika léčba antiobezitiky.

U diabetiků je možno podávat i všechna výše zmíněná antiobezitika. U liraglutidu pak můžeme přidávat k Victoze v diabetologické a pojišťovnou částečně hrazené indikaci 1,2 až 1,8 mg denně přidávat v další injekci Saxendu na úhradu pacientem do dávky 3 mg/denně.

Perspektivy farmakoterapie obezity

Jak již bylo uvedeno, jsou perspektivy léčby antiobezity značné. Dnes používaná moderní antiobezitika se stanou v první polovině příštího desetiletí generickými, a to povede k poklesu cen. Podobně měsíční dávka sibutraminu stála původně kolem 3 000 Kč na měsíc a končila cenou 250 Kč na měsíc.

Nejperspektivnějším antiobezitikem je dnes semaglutid (podrobně v 6). Toto antiobezitikum podávané injekčně 1x týdně je u nás k dispozici diabetiků v dávce 0,25, 0,5 mg a nově i v dávce 1 mg. Již před více než rokem byly ukončeny studie fáze 2 u nediabetiků, kde pokles hmotnosti byl v průměru 15 kg za rok při nejvyšší dávce (podrobně v 1). Další studie včetně studií se sledováním kardiovaskulárních cílů probíhají. Od podzimu 2019 je v USA k dispozici i v tabletové formě. Schválení indikace pro léčbu obezity nediabetiků lze očekávat do 2 let.

Ve farmakologické léčbě obezity bude ale používáno mnoho principů (7, 8): Využívána pravděpodobně budou amylinová analoga (pramlintide a další), možná i leptinová analoga (metreleptin), další GLP-1 analoga (TTP-054), agonisté melanokortikoidních receptorů (RM-493), analoga oxyntomodulinu, antagonisté neuropeptidu Y (velneperit), blokátory canabinoidních a dalších centrálních receptorů či další inhibitory střevní lipázy (cetlistat).

Velmi blízká uvedení do praxe je molekula tesofensinu (9) – inhibitor zpětného zachytu noradrenalinu, dopaminu a serotoninu, byl zprvu zkoušen jako možné léčivo pro Parkinsonovu a Alzheimerovu chorobu. Váhový úbytek je až 15 kg za rok a probíhají již studie fáze 3.

Velmi perspektivní se zdá být biologická léčba obezity podáváním protilátek blokujícími hormony, cytokiny či receptory. Bimagramab je monoklonální protilátka vyvíjená pro léčbu obezity a časté komplikace metabolického syndromu – sarkopenie (10)

Glutazumab (11) je kombinovaná blokační i stimulační protilátka proti receptoru GLP-1/anti-GLP-1R redukující hmotnost. Vyvíjeny jsou i protilátky proti receptoru FGF 21 s komplexním efektem na obezitu a složky metabolického syndromu (12)

Mnoho studií probíhá s molekulami, které jsou kombinací peptidů efektem GLP-1, glukagonu a dalších inkretinů.

Velmi pravděpodobně se uplatní i cílená léčba obezity, kdy na podkladě genetické analýzy budeme aplikovat léky vhodné pro konkrétního pacienta (13).

Závěr

Jak bylo uvedeno, lze dnes k redukci hmotnosti vybírat ze 4 antiobezitik a u diabetiků z téměř 10 látek, po kterých byla prokázána redukce hmotnosti. S ohledem na úhradu pojišťovnou je dnes léčba obézního diabetika bezproblémová, pokud má HbA_{1c} nad 60 mmol/mol. Podle celosvětově

INZERCE

uznávaného algoritmu (14) léčby diabetu je ale tato léčba indikována u diabetiků 2. typu zcela bez ohledu na HbA_{1c}. Snad bude tato indikace možná na úhradu pojišťovnou i u nás.

U nediabetiků je situace složitější a léčbu všemi 4 antiobezitiky si pacient u nás hradí. Léčení pacienti jsou však nejméně 3 typů:

- Pacienti, kde efekt je nepochybně zejména kosmetický.
- Pacienti s počínajícími komorbiditami, kde léčba antiobezitiky by nepochybně vedla k úspoře na zdravotním pojištění v horizontu více let.
- Pacienti se závažnými komorbiditami neschopní již podstoupit bariatrický výkon. Lékař na první pohled vidí, že vývoj obezity

a i dalších doprovázejících onemocnění spěje k fatálnímu konci. Tito pacienti by nepochybně významně profitovali z léčby antiobezitiky. U některých těchto pacientů je možná již dnes úhrada ze zdravotního pojištění např. v Norsku či Portugalsku.

Celý svět hledá z hlediska úhrady antiobezitik jasné definování vhodných pacientů. Celkově lze očekávat, že léčba vážněji nemocných pacientů bude efektivní nejen z hlediska lidského (prodloužení života a zlepšení jeho kvality), ale i z hlediska ekonomické efektivity zdravotnictví. Proto lze očekávat tak bouřlivý vývoj antiobezitik a zvýšení jejich dostupnosti v budoucnu.

LITERATURA

1. Svačina Š. Léčba obézního diabetika, Mladá Fronta, Praha, 2018.
2. Nissen SE, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(10): 990–1004.
3. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu, Triton, Praha 2015.
4. Svačina Š. Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy. Axonite, Praha, 2016.
5. Svačina Š. Semaglutid – zlom v léčbě obezity *Acta medicae*, 2020; (1) 1: 37–39.
6. Astrup A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374: 1606–1616.
7. Sangeeta P Bhat, Current Drug Targets in Obesity Pharmacotherapy – A Review *Curr Drug Targets*. 2017; 18(8): 983–993.
8. Gitanjali Srivastava, Caroline Apovian 2Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Curr Obes Rep* 2018; 7(2): 147–161.
9. Nicholas T Bello, Matthew R. Zahner Tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor for the treatment of obesity *Tesofensin Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10(10): 1105–1116.
10. Garito T, et al. Bimagrumab improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(1): 94–102.
11. Caina Li. Glutazumab, a novel long-lasting GLP-1/anti-GLP-1R antibody fusion protein, exerts anti-diabetic effects through targeting dual receptor binding sites *Biochem Pharmacol* 2018;150:46–53.
12. Wu AL, et al. Amelioration of type 2 diabetes by antibody-mediated activation of fibroblast growth factor receptor 1. *Sci Transl Med*, 2011; 3(113): 113.
13. Locke AE, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology *Nature* 2015; 518(7538): 197–206.
14. Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669–2701.