

Minulosť, prítomnosť a budúcnosť farmakoterapie obezity

L. Fábryová

Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Bratislava, Slovenská republika, vedúci lekár MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Súhrn: Obezita ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) a nadhmotnosť ($\text{BMI} \geq 25$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) zvyšujú riziko rozvoja chronických ochorení, ako je diabetes mellitus 2. typu, artériová hypertenzia, dyslipidémia a kardiovaskulárne ochorenia. Prvou líniou v manažmente obezity je kombinácia nízkokalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a behaviorálnej terapie. V prípade, že tieto opatrenia nevedú v priebehu 3–6 mesiacov k redukcii hmotnosti o 5–10%, prichádza do úvahy farmakoterapia. Tento článok poskytuje krátku históriu farmakoterapie obezity, prehľad v súčasnej klinickej praxi používaných antiobezitík a načrtáva ďalší možný vývoj nových liekov. Vzhľadom na dramatický nárast nadhmotnosti a obezity stúpa požiadavka pre rozvoj nových alebo kombinácie v súčasnosti známych antiobezitík.

Kľúčové slová: obezita – farmakoterapia – orlistat – kombinovaná liečba – nové antiobezitiká

Past, present and future of obesity pharmacotherapy

Summary: Obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) and overweight ($\text{BMI} \geq 25$ and $< 30 \text{ kg/m}^2$) individuals are at high risk of developing serious chronic health problems, including type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, and cardiovascular disease. Caloric restriction, increased physical activity and behavioral therapy remain the primary treatment options for the management of body weight in these individuals. When a weight loss of 5–10% cannot be achieved in 3–6 months by lifestyle changes drug therapy might be indicated. This review will provide a brief history of obesity pharmacotherapy, discuss the status of currently available obesity drugs and outline the future drug development. A medical need exists for the development of novel weight loss therapies or combinations of known therapies.

Key words: obesity – pharmacotherapy – orlistat – combination therapy – new antiobesities

Úvod

Globálna prevalencia obezity neustále pokračuje vo svojom dramatickom náraste (zvyšuje sa najmä v detskej a adolescentnej populácii) a v súčasnosti môžeme hovoriť o pandémie obezity [1]. V roku 2005 bolo na svete viac ako 400 miliónov obéznych dospelých a je reálny predpoklad, že do roku 2015 sa ich počet zvýši na viac ako 700 miliónov.

Táto situácia predstavuje viac ako „estetickú“ krízu. Obezita spĺňa všetky kritériá pre akceptovanie tejto diagnózy ako ochorenia, vrátane etiológie, znakov a symptómov, štrukturálnych a funkčných zmien, ktoré vyúsťujú do patologických následkov [2].

Nadhmotnosť (body mass index – $\text{BMI} \geq 25$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) a obezita ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sú spojené s chronickými ochoreniami, najmä diabetes mellitus (DM) 2. typu a kardiovaskulárnymi (KV) komplikáciami [3]. Vedú k rozvoju komplikácií, ktoré sa dotý-

kajú každého orgánového systému (napr. artériová hypertenzia, nealkoholová steatohepatitída, ochorenia žľazy, osteoartritída, spánkové apnoe atď.).

Podľa v súčasnosti platných európskych odporúčaní pre liečbu obezity (EASO – European Association for Study of Obesity), ktoré boli aj s komentármi odborníkov preložené do českého aj slovenského jazyka a publikované v roku 2008 a 2009 – prvou líniou v liečbe obezity je kombinácia nízkokalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a behaviorálnej terapie [4,5].

Modifikácia životného štýlu býva zriedkavo dlhodobou (celoživotne) úspešná. U osôb, ktoré majú ťažkosti s dosahovaním a najmä udrzaním poklesu hmotnosti pri modifikácii životného štýlu, je na mieste farmakoterapia. Farmakoterapia antiobezitikami je indikovaná u pacientov s $\text{BMI} 27,0\text{--}29,9$ s komorbiditami alebo u pacientov, u ktorých

napriek dodržiavaniu diétnych a režimových opatrení zlyhal počas 6 mesiacov nefarmakologický manažment (nedosiahli pokles hmotnosti 5–10%). Farmakoterapia antiobezitikami je bezpochyby určená pre pacientov s $\text{BMI} \geq 30,0$ [4,5].

Bariatrická chirurgická liečba je selektívne určená pre pacientov s $\text{BMI} 35,0\text{--}39,9$ s prítomnými komorbiditami a pre pacientov s $\text{BMI} \geq 40,0$. Prevenciou pred nutnosťou využitia bariatrickej chirurgickej liečby je včasná predchádzajúca intervencia agresívnou a efektívnou nefarmakologickou a farmakologickou liečbou [6,7].

Zatiaľ čo prevalencia nadhmotnosti a obezity dramaticky narastá, možnosti účinnej farmakoterapie ostávajú v súčasnosti obmedzené a vo svojej snahe pomôcť obéznym pacientom pomocou účinného a bezpečného antiobezitika ostávame aj na prahu 3. tisícročia viac menej bezradní.

Pre dlhodobé použitie máme dnes k dispozícii iba jedno antiobezitikum, avšak pozitívnu správou je, že mnohé nové lieky sú už v štádiu klinického skúšania.

História liečby obezity

História liečby obezity je veľmi zaujímavá a sprevádzaná dlhé roky mnohými problémami.

Hormóny štítnej žľazy boli prvýkrát použité v liečbe obezity v roku 1893. Stalo sa to pravdepodobne vďaka tomu, že manifestácia hypotyreózy bola sprevádzaná excesívnym ukladaním telesného tuku a následnej predstave možnosti využitia exogénnych hormónov štítnej žľazy na redukciu hmotnosti. Ich podávanie síce viedlo k rapídному poklesu hmotnosti, avšak po ukončení terapie došlo opäť k jej nárastu (čiasťočne aj vďaka atrofii štítnej žľazy pri dlhodobom podávaní tyreoidálnych hormónov). Najzávažnejšími dôsledkami excesívneho používania hormónov štítnej žľazy pri liečbe obezity boli tachykardia, srdcová arytmia a náhla smrť. Vzhľadom na tieto komplikácie je preto veľmi prekvapujúce, že hormóny štítnej žľazy boli široko používané v liečbe obezity až do 80. rokov 20. storočia [8].

Dinitrofenol bol zavedený do liečby obezity v roku 1933. V klinickej praxi bol používaný samostatne alebo v kombinácii s hormónmi štítnej žľazy. Viedol k rapídному poklesu hmotnosti spojenej so zvýšeným pocitom tepla, potenia alebo rozvoja horúčky. Tento liek užívalo asi 100 000 osôb. Závažné toxické účinky (dermatitída, agranulocytóza, hepatotoxicita, poškodenie zraku, úmrtia) viedli k ukončeniu jeho používania v klinickej praxi [9].

V roku 1938 dinitrofenol veľmi rýchlo vystriedal **amfetamín**, ktorý mal anorektický, sympatikomimetický a CNS stimulujúci efekt. Kombinácia amfetamínu s hormónmi štítnej žľazy, digitálisom a diuretikami bola predpisovaná od 40. až po 60. roky 20. storočia, pod názvom „dúhové tablety“. Takáto liečba obezity viedla k závislosti, arté-

riovej hypertenzii, myokardiálnej toxicite a náhlej smrti [10].

Aminorex (amfetamínu podobné sympatikomimetikum) s anorektickými vlastnosťami bol v roku 1965 uvedený v Európe ako medikament na liečbu obezity. Závažným dôsledkom liečby bola chronická pľúcna hypertenzia spôsobená prekapilárnou vaskulárnou obštrukciou (50% mortalita). Liek bol stiahnutý z trhu v roku 1968 [11].

Fenfluramín súčasne stimuluje uvoľňovanie a inhibuje presynaptické vychytávanie serotonínu bez sympatikomimetického alebo CNS stimulujúceho efektu. V roku 1992 bola do liečby chronickej obezity zavedená kombinácia fenfluramínu s phentermínom. „**Fen-phen**“ kombinácia mala demonštrovať nutnosť dlhodobého podávania liekov pre efektívnu liečbu obezity. V roku 1996 sa v Európe objavili prvé prípady s rozvojom primárnej pľúcnej hypertenzie v súvislosti s používaním fenfluramínu. V nasledujúcom roku boli podobné prípady (kombinácia „fen-phen“) publikované aj v USA (rekapituláciou sa zistilo, že tieto skúsenosti nie sú prekvapením vzhľadom na veľmi podobnú štruktúru oboch anorektík) [12]. Ešte väčšiu pozornosť vzbudili v roku 1997 údaje o vzťahu používania fenfluramínu k postihnutiu srdcových chlopní, čo viedlo v septembri 1997 k stiahnutiu fenfluramínu a dexfenfluramínu z trhu [13].

Phentermín – sympatikomimetikum predpisované ako pomocná liečba na redukciu hmotnosti u obéznych pacientov. Je najčastejšie predpisovaným antiobezitikom v USA, z európskeho trhu bol stiahnutý pred niekoľkými rokmi. Odporúčaný je na krátkodobé použitie (nie viac ako 12 týždňov v priebehu 12 mesiacov). Phentermín zvyšuje uvoľňovanie norepinefrínu v určitých oblastiach mozgu, čo vedie k redukcii príjmu potravy. Môže viesť k zvýšenej stimulácii CNS s rozvojom únavy, nespavosti, eufórie a dysfórie, zvýšeniu krvného tlaku. Z ďalších potenciálnych rizík je v popredí zvýšené riziko primárnej pľúcnej hypertenzie a postihnutia

srdcových chlopní pri už spomínanej kombinácii phentermínu s fenfluramínom alebo dexfenfluramínom. Pri podávaní phentermínu je treba venovať pozornosť pacientom s akýmkoľvek zvýšením krvného tlaku. Phentermín je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou stavov agitácie alebo závislosťou na drogách [14].

Phenylpropanolamín, sympatikomimetikum nachádzajúce sa v mnohých liekoch znižujúcich chuť do jedla, ako aj v liekoch proti kašľu a nachladnutiu. Bol stiahnutý z trhu pre súvislosť s hemoragickými cievnyimi mozgovými príhodami [15].

Mnohé diétne doplnky zamerané na kontrolu hmotnosti obsahujúce **efedrínové alkaloidy** (neboli ešte stiahnuté z trhu) majú vzťah k hypertenzii, tachykardii, náhlým cievnyimi mozgovými príhodami, záchvatom a úmrtiami. Efedrín nie je schválený na liečbu obezity v USA [16].

Súčasná možnosti farmakoterapie obezity

Popri úprave životného štýlu máme v súčasnosti pre dlhodobý manažment obezity k dispozícii na farmakologickú liečbu už iba jeden liek schválený na používanie v Európskej únii (EÚ) – **orlistat** (inhibitor lokálnej absorpcie tukov). Donedávna do kategórie antiobezitík používaných pre dlhodobý manažment patrili aj ďalšie dva (**rimonabant** a **sibutramín**).

Uvedené medikamenty (rimonabant a sibutramín), hoci s rôznym mechanizmom účinku, viedli v dlhodobých štúdiách u obéznych pacientov, ale aj u obéznych diabetikov 2. typu k štatisticky významnému zníženiu hmotnosti, ako aj k zlepšeniu metabolickej kompenzácie (redukcia HbA_{1c}, redukcia glykémie nalačno i postprandiálne, ovplyvnenie lipidového spektra) [17].

Rimonabant (antagonista centrálnych a periférnych endokanabinoidných CB1 receptorov) bol zaregistrovaný v EÚ od júna roku 2006 ako doplnok diéty a fyzickej aktivity na liečbu obéznych pacientov alebo pa-

cientov s nadhmotnosťou s pridruženými rizikovými faktormi (DM 2. typu, dyslipidémia). V čase vydania rozhodnutia o registrácii boli v informáciách o lieku upozornenia týkajúce sa psychiatrických nežiadúcich účinkov (depresie, úzkosť, poruchy spánku, agresivita). V dokončených klinických štúdiách bolo dvojnásobne vyššie riziko psychiatrických porúch u pacientov užívajúcich rimonabant vs placebo. Objavil sa aj fakt, že depresie môžu viesť k samovražedným myšlienkam, či dokonca k pokusom o samovraždu. Koncom roka 2008 Komisia pre humánne lieky (CHMP) Európskej liekovej agentúry (EMA) na základe uvedených faktorov (bola zvážená aj možnosť vyššieho výskytu psychiatrických nežiadúcich účinkov v bežnej klinickej praxi) odporučila pozastaviť registráciu pre rimonabant. Zastavené boli aj klinické štúdie s niektorými ďalšími liekmi z tejto skupiny (napr. MK-0364 – taranabant). Avšak blokáda kanabinoidných receptorov má rozsiahle metabolické účinky a je veľmi pravdepodobné, že vývoj liekov pôsobiacich na tomto princípe nie je ešte úplne uzatvorený [14].

Koncom januára roku 2010 EMA rozhodla o pozastavení registrácie a predaja ďalšieho antiobezitika – **sibutramínu** (inhibitor vychytávania serotonínu a noradrenalinu, centrálnie tlmiači pocit hladu), bol dostupný u nás od roku 2000. Komisia pre humánne lieky rozhodla takto na základe dlho očakávaných záverov štúdie SCOUT (Sibutramin Cardiovascular Outcome Trial), v ktorej sledovali účinky lieku u starších pacientov, diabetikov so srdcovocievny komplikáciami. Aj na Slovensku bolo v štúdiu zaradených 775 z celkového počtu 9 000 pacientov. Toto rozhodnutie bolo urobené vzhľadom na závažné nežiaduce účinky a zvýšený výskyt cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu pri terapii sibutramínom a EMA uzavrela, že „prínosy sibutramínu už neprevyšujú možné riziká“ [18–20].

Najdlhšie používaným a predpisovaným liekom na dlhodobý manažment obezity je **orlistat** (dostupný od roku 1998,

Xenical tbl. po 120 mg firmy Roche). V súčasnosti (v USA od roku 2007, v 27 krajinách Európy od roku 2009) máme k dispozícii aj voľnopredajný orlistat (Alli tbl. po 60 mg firmy GSK).

Orlistat (tetrahydrolipstatín) je syntetizovaný z prírodného inhibítora lipázy – lipstatínu izolovaného zo *Streptomyces toxytricini*. Inhibuje gastrointestinálnu lipázu (predovšetkým pankreatickú lipázu), potrebnú na hydrolýzu diétnych tukov (triacylglycerolov) na absorbovateľné voľné mastné kyseliny a monoacylglyceroly v lúmene čreva, čím znižuje absorpciu tukov zo stravy približne o 30%. Tento mechanizmus vedie k zníženiu celkového energetického príjmu a v súčinnosti s diétnymi a režimovými opatreniami vedie k zníženiu hmotnosti. Orlistat sa podáva v dávke 120 mg v 3 denných dávkach pred jedlom, absorbuje sa iba v minimálnej miere, jeho systémové nežiaduce účinky sú zanedbateľné a osvedčil sa pri dlhodobom podávaní [21].

Niektorí autori sa domnievajú, že compliance s nízkotukovou diétou je potencovaná „nechcenými“ príznakmi malabsorpcie (urgentná defekácia, hnačky, abdominálny diskomfort) u pacientov, ktorí prijímajú 50–60 g tukov denne. Pre účinnosť tohto lieku však jeho vedľajšie účinky nie sú nutné. Pokiaľ sa uvedené ťažkosti vyskytujú, poukazujú skôr na non-compliance pacienta s liečbou. Pacienti majú byť pred začatím liečby informovaní o nutnosti dodržiavania požadovaných diétnych opatrení [22].

Účinnosť orlistatu v znižovaní hmotnosti bola preverená mnohými klinickými štúdiami. Dáta z týchto štúdií udávajú, že 70% pacientov dosiahlo zníženie hmotnosti viac ako o 5% a viac ako 70% si túto hmotnosť udržalo 2 roky. V súčasnosti máme dostupné dáta dokumentujúce používanie orlistatu dlhšie ako 4 roky (XENDOS study – Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects). Orlistat redukoval incidenciu DM 2. typu z 9% na 6,2% a hmotnosť na konci 4. roku liečby o 2,8 kg v porovnaní s placebom [23].

V štúdiu XENDOS orlistat v kombinácii s modifikáciou životného štýlu viedol k 37% redukcii progresie do DM 2. typu v porovnaní s placebovou skupinou na konci 4-ročného sledovania [24]. Zo štúdie XENDOS máme k dispozícii aj údaje o vplyve redukcie hmotnosti na hodnoty krvného tlaku pri liečbe orlistatom. Po jednom roku liečby došlo k markantnému poklesu systolického aj diastolického krvného tlaku u všetkých pacientov, hoci pokles bol vyšší v skupine liečených orlistatom v porovnaní s placebom pri rovnakom stupni redukcie hmotnosti [23]. Dvojročné štúdie s orlistatom [25] poukázali aj na markantné zníženie obvodu pásu ako markera abdominálnej obezity [26].

Analýzy dát zo štúdií s orlistatom potvrdzujú efekt na pokles LDL-cholesterolu, čo vyplýva z mechanizmu účinku lieku prostredníctvom blokovania absorpcie diétnych tukov [23–27].

Multicentrická štúdia testovala efekt orlistatu u 539 obéznych adolescentov, randomizovaných na podávanie orlistatu 3-krát 120 mg denne vs placebo pri hypokalorickej diéte obsahujúcej 30% tukov. Na konci štúdie sa BMI znížil o $-0,55 \text{ kg/m}^2$ v skupine liečenej orlistatom a zvýšil sa o $+0,31 \text{ kg/m}^2$ v placebovej skupine. Hmotnosť sa zvýšila iba o $+0,51 \text{ kg}$ v orlistatom liečenej skupine v porovnaní s $+3,14 \text{ kg}$ v placebom liečenej skupine.

Vzhľadom na iný mechanizmus účinku sibutramínu a orlistatu bol sledovaný efekt kombinácie týchto dvoch liekov na úbytok hmotnosti v skupine 34 obéznych žien. Tieto boli jeden rok liečené sibutramínom s 11,6% poklesom iniciálnej hmotnosti. Následne boli randomizované na 16-týždňovú liečbu sibutramín – placebo a sibutramín – orlistat. Štúdia demonštrovala, že kombinovaná liečba nevedla k ďalšej redukcii hmotnosti [28].

Budúcnosť farmakologickej liečby obezity

V súčasnosti je viac ako 30 rôznych potenciálnych antiobezitík v rôznych štádiách vývoja a výskumu a mnohé nové

lieky sa nachádzajú v rôznych fázach klinického skúšania.

Z liekov s **centrálnym mechanizmom účinku** sú to napr. selektívny agonista 5-hydroxytryptamín 2C serotoninových receptorov (5-HT_{2c}) v hypotalame (**Lorcaserín**) [29], **antagonisti CB1 receptorov** (CP-945598 – otenabant, MK-0364 – taranabant) [30], **Qnexa** (kombinácia phentermínu a topiramínu) [31], **Contrave** (kombinácia bupropionu – inhibítora spätného vychytávania dopamínu a norepinefrínu a naltrexonu – antagonistu opioidných receptorov) [31,32]. Po ukončení jednoročných štúdií v 3. fáze klinického skúšania boli Lorcaserín, Qnexa a Contrave zaradené do schvaľovacieho procesu FDA a pravdepodobne na trh by sa mali dostať začiatkom roku 2011.

Z liekov s **periférnym mechanizmom účinku** sú vo vývoji: **inhibítori lipázy** – zabráňujú absorpcii diétnych tukov z tráviaceho traktu, resp. kombinácia inhibítora lipázy s polymérom viažúcim nestrávené triacylglyceroly (Cetlistat A – ATL-962, GT389-255) [33], **látky modulujúce metabolizmus lipidov** – syntetický fragment ľudského rastového hormónu, zvyšujúci stratu tukov a znižujúci syntézu nových tukov (AOD9604), z **adipokínov** – leptín (inhibuje syntézu a uvoľňovanie apetít stimulujúcich faktorov ako napr. hypotalamický neuropeptid Y; zvyšuje aktivitu apetít znižujúcich neuropeptidov, napr. melanocyty stimulujúci hormón). Z **črevných hormónov** – glukagón-like peptid-1 (GLP-1) – pôsobiaci prostredníctvom viacerých mechanizmov (znižuje chuť do jedla cestou GLP-1 receptorov v centrálnom nervovom systéme, znižuje glykémiu prostredníctvom stimulácie sekrécie inzulínu, inhibuje sekréciu glukagónu a spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka) [34–37], peptid YY(3-36) – syntetická forma peptidu YY(3-36), ktorý znižuje apetít cestou Y2 receptorov v nucleus arcuatus v hypotalame, 3 TM30338 – agonista Y2 a Y4 receptorov – znižuje apetít. Z **pankreatických hormónov** – pramlintid – syntetická verzia pan-

kreatického hormónu amylinu, znižujúceho apetít a zvyšujúceho pocit sýtosti cestou spomalenia motility tráviaceho traktu.

Biologické účinky serotoninu (5-HT) sú sprostredkované prinajmenšom 14 podtypmi receptorov. 5-HT_{2c} podtyp serotoninového receptora si vyslúžil pozornosť vďaka jeho vzťahu ku rôznym ochoreniam (obezita, diabetes, schizofrénia). 5-HT_{2c} receptory sa nachádzajú v mozgu, vrátane oblastí hypotalamu zasahujúcich do kontroly apetítu a metabolizmu. Prvým selektívnym agonistom 5-HT_{2c} receptorov je **Lorcaserín (APD-365)** [28].

Štúdie v 3. fáze klinického skúšania BLOOM (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) and BLOSSOM (Behavioral modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) zahŕňali spolu 7 200 pacientov s nadhmotnosťou alebo obezitou, liečených 2 roky. V obidvoch štúdiách liečba lorcaserínom viedla k štatisticky významnej redukcii hmotnosti a liek bol veľmi dobre tolerovaný. Ďalšou štúdiou, ktorej výsledky budú k dispozícii koncom roka 2010, je štúdia u obéznych diabetikov 2. typu BLOOM-DM (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus) [29].

V októbri roku 2008, po stiahnutí rimonabantu z trhu, sa rozhodli aj ďalšie farmaceutické firmy ukončiť klinické skúšanie selektívnych blokátorov endokanabinoïdnych (CB1) receptorov nachádzajúcich sa už v 3. fáze klinického skúšania **otenantu** (CP-945598 – Pfizer) a **taranabantu** (MK-364 – Merck). Alternatívou do budúcnosti by mohol byť vývoj parciálnych agonistov alebo inverzných agonistov CB1 receptorov (so zachovaním poklesu hmotnosti ako pri kanabinoïdnych antagonistoch, ale bez psychiatrických vedľajších účinkov) [30].

Qnexa je kombinovaný preparát phentermínu s topiramátom. Topiramát je látka s mnohopočetnými farmakologickými mechanizmami účinku,

určená na liečbu epilepsie a prevenciu migrén. V mnohých štúdiách viedol u obéznych pacientov k redukcii hmotnosti, ale s neakceptovateľne vysokým výskytom psychiatrických vedľajších účinkov, čo limitovalo jeho ďalší rozvoj v liečbe obezity.

Kombinácia topiramát/phentermín (100 mg/15 mg) bola porovnávaná s topiramátom (100 mg), phentermínom (15 mg) alebo placebom v 24-týždňovej randomizovanej klinickej štúdiu u 200 obéznych pacientov. Kombinovaná liečba viedla k redukcii hmotnosti o 11,4 kg, čo bolo štatisticky významne viac ako strata hmotnosti dosiahnutá pri topiramáte (6,6 kg), phentermíne (5,3 kg) alebo placebe (2,2 kg). V ďalšej randomizovanej klinickej štúdiu (7 ramien) bolo 756 obéznych osôb randomizovaných do placebovej skupiny alebo skupín s vyššou alebo nižšou dávkou phentermínu (15,0 mg, 7,5 mg), topiramátu (92 mg, 46 mg) alebo ich kombináciu (15 mg/92 mg, 7,5 mg/46 mg) na obdobie 28 týždňov. Vyššia dávka kombinovanej liečby viedla k 9,2% poklesu hmotnosti v porovnaní so 6,4% vyššej dávky topiramátu, so 6,1% pre vyššiu dávku phentermínu a 1,7% poklesu hmotnosti pre placebo. Nižšie dávky boli rovnako efektívne, avšak s nižším výskytom vedľajších účinkov (parestézie, sucho v ústach, obštipácia).

V rámci 3. fázy klinického skúšania bolo do jednoročnej klinickej štúdie OB-302 (EQUIP study) zaradených 1 264 morbidne obéznych pacientov s BMI ≥ 35 (priemerné BMI 42,1), ktorí dostávali liečbu nízkymi dávkami Qnexy (3,75 mg phentermín/23 mg topiramát CR), liečbu plnou dávkou Qnexy (15 mg phentermín/92 mg topiramát CR) alebo placebo (v pomere 1 : 2 : 2). Publikované výsledky poukázali na konzistentný efekt v celom spektre pacientov podľa BMI, s poklesom hmotnosti o 11,0% u pacientov na plnej dávke Qnexy v porovnaní s 1,6% poklesom v placebovej skupine.

Druhou štúdiou bola štúdia CONQUER (OB-303), do ktorej boli za-

radení pacienti (2 485) s nadhmotnosťou alebo obezitou a BMI 27–45 a prinajmenšom s dvomi komorbiditami (artériová hypertenzia, dyslipidémia alebo DM 2. typu). V obidvoch štúdiách bol nízky výskyt nežiadúcich účinkov (< 1,0%) [31].

Contrave je kombináciou bupropionu a naltrexonu. Bupropion sa používa v liečbe depresie a závislosti na nikotíne, efekt na pokles hmotnosti u obeznych pacientov bol demonštrovaný v 3 randomizovaných klinických štúdiách. Naltrexon, antagonist opioidných receptorov, používaný v liečbe alkoholizmu a závislosti na opiátoch, avšak zlyhal v randomizovaných klinických štúdiách v dosahovaní poklesu hmotnosti. Podkladom pre kombinovanie týchto dvoch liekov sú sledovania, že pridanie naltrexonu k bupropionu zvyšuje aktiváciu hypotalamických pro-opiomelanocortin (POMC) neurónov. Aktivácia POMC neurónov vedie k uvoľneniu apetítu potláčajúceho a katabolického neuropeptidu α -melanocyty stimulujúceho hormónu (α -MSH) [31].

Jednoročné štúdie v 3. fáze klinického skúšania (32 mg naltrexon/360 mg bupropion, NB-301, NB-303, NB-304) s počtom 4 500 pacientov viedli k redukcii hmotnosti o 6,1%, 6,4%, a 5% v uvedených štúdiách v porovnaní s 1,3%, 1,2% a 1,8% v skupinách s placebom, resp. 48%, 56,3% a 44,5% pacientov dosiahlo pokles hmotnosti o 5,0% pri kombinácii naltrexon/bupropion v porovnaní s 16,4%, 17,1% a 18,9% v placeboových skupinách. V štúdii NB-304 kombinácia naltrexon/bupropion viedla k redukcii glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) o 0,6% v porovnaní s 0,1% v placeboovej skupine. U pacientov s $HbA_{1c} > 8\%$ na kombinácii naltrexon/bupropion bola redukcia HbA_{1c} štatisticky signifikantne vyššia (1,1%). Naltrexon/bupropion štatisticky signifikantne zlepšili kardiometabolické rizikové faktory (obvod pása, viscerálny tuk, HDL-cholesterol, triacylglyceroly). Pacientom na aktívnej liečbe sa zvýšila schopnosť kontroly príjmu jedla, zlepšila sa kvalita života [32].

Cetilistat-A (ATL-962) je inhibítor pankreatickej lipázy s polymérom viažúcim nestrávené triacylglyceroly. Liek je momentálne v 3. fáze klinického skúšania, pracuje na podobnom mechanizme účinku ako orlistat alebo s menším počtom gastrointestinálnych nežiadúcich účinkov [33].

Glucagon-lipé peptide 1 (GLP-1) je inkretín, produkt L buniek distálnej časti tenkého čreva. Jeho hladiny sa zvyšujú počas jedla a zohráva dôležité úlohy v tráviacom trakte ako aj v homeostáze glukózy. Inhibuje sekreciu glukagónu, znižuje produkciu žalúdočných kyselín a spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, vedie k redukcii apetítu, čo vedie k redukcii hmotnosti. GLP-1 zohráva svoju úlohu v ochrane masy B-buniek pankreasu (prevaha regenerácie nad apoptózou), vo zvýšenej odpovedi B-buniek na stimuláciu glukózou. Exogénne dodávaný, ako aj endogénne uvoľňovaný GLP-1 je rýchlo degradovaný enzýmom dipeptyl peptidázou IV (DPP-IV). **Exenatid** (Byeta) bol prvým inkretínom schváleným na liečbu DM 2. typu aj so známym efektom na redukcii hmotnosti. Ďalším GLP-1 analógom, ktorý pribudol nedávno do našej klinickej praxe, je **liraglutid** (Victoza). Obidva inkretíny sa podávajú injekčne (exenatid 2-krát denne, liraglutid 1-krát denne) a sú vsúčasnosti schválené pre liečbu diabetikov 2. typu, avšak nie sú momentálne indikované pre liečbu obezity. Vo vývoji sú dlhoúčinkujúce GLP-1 analógy, ktoré sa budú podávať 1-krát do týždňa (Eli Lilly má LAR-exenatid v 3. fáze klinického skúšania, Novo Nordisk taktiež vyvíja LAR-liraglutid, ktorý by mohol byť na trhu v 2. polovici roku 2011) [34,35].

V roku 2008 bola publikovaná štúdia s podávaním exenatidu 299 pacientom s metabolickým syndrómom bez DM 2. typu. V priebehu 16 týždňov podávania došlo k štatisticky významnému poklesu BMI, hmotnosti, obvodu pása, celkového cholesterolu a triacylglycerolov, ako aj systolického a diastolického krvného tlaku a vzhľadom

na stimuláciu inzulínu v závislosti od hladín glykémie nevyvolával hypoglykémie [36,37].

Na jeseň v roku 2006 Novo Nordisk ohlásil rozhodnutie odštartovať 3. fázu klinického skúšania liraglutidu v liečbe obezity. Už v roku 2007 boli vydané správy o doposiaľ nepublikovaných úspešných výsledkoch štúdií u obeznych nediabetikov. Novo Nordisk plánuje reštartovať program 3. fázy (približne 5 000 pacientov) klinického skúšania liraglutidu v liečbe obezity v prvej polovici roku 2011.

Peptid YY (PYY) je podobne ako GLP-1 vylučovaný intestinálnymi L bunkami. Hladina PYY sa zvyšuje pomaly počas jedla, vrcholí v čase ukončenia jedla a ostáva zvýšená niekoľko hodín. PYY cirkuluje v 2 formách, PYY (1-36) a PYY (3-36), s konverziou na PYY (3-36) katalyzovanou cez DPP-IV. Podanie syntetického PYY (3-36) vedie k zníženiu príjmu jedla, redukcii veľkosti jedla a k zvýšeniu pocitu sýtosti s predĺžením intervalu medzi jedlami ako u chudých, tak aj u obeznych ľudí. Placebom kontrolovaná 12-týždňová štúdia s použitím intranazálneho PYY (3-36) nepreukázala štatisticky významný pokles hmotnosti oproti placebovej skupine. Vyššie dávky viedli k pocitu na zvracanie a k zvracaniu, s nízkym počtom pacientov, ktorí ukončili štúdiu [38].

Amylín je uvoľňovaný z pankreasu spolu s inzulínom. Podávanie syntetickej verzie amylínu-pramlintidu v dlhodobých štúdiách u diabetikov 2. typu (prídavná liečba k inzulínu) viedlo k zníženiu príjmu potravy a k redukcii hmotnosti. Tieto údaje viedli k uvažovaniu o potenciáli tohto analógu ako antiobezitika. Tri denné dávky s.c. podávaného pramlintidu viedli k zníženiu kalorického príjmu a hmotnosti počas 6-týždňového trvania štúdie. V 12-mesačnej štúdii s rôznymi dávkami pramlintidu alebo placeba so súčasnými diétnymi a režimovými opatreniami bol pokles hmotnosti väčší ako 10% dosiahnutý u viac ako 40%

liečených pacientov, čo je viac ako udávajú výsledky zo štúdií s exenatidom. Nepeptidový agonista amylinu momentálne ešte nie je dostupný [39,40].

Záver

Farmakologická liečba obezity vedie k zníženiu telesnej hmotnosti a k redukcii kardiometabolických rizikových faktorov spojených s obezitou s následným znížením mortality. Doposiaľ však chýbajú dlhodobé klinické štúdie, ktoré by dokázali zníženie mortality pri podávaní antiobezitík. V súčasnosti máme na dlhodobú liečbu obezity k dispozícii iba orlistat. Prísľub nových liekov v nás živí nádej, že niektorý z nich bude účinný a najmä bezpečný v dlhodobej liečbe obezity vo všetkých vekových kategóriách.

Literatúra

- World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet No. 311. September 2006. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL et al. Obesity as a disease state: a new paradigm for diagnosis and treatment. *Clin Cornerstone* 2009; 9: 9–29.
- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2583–2589.
- Tsigos K, Hainer V, Basdevant A et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts* 2008; 1: 106–116.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A et al. Obesity Management Task Force Európskej obezitologickej spoločnosti (European Association for the Study of Obesity) Liečba obezity u dospelých: Európske odporúčania pre klinickú prax. *Diabetes a obezita* 2009; 17: 10–20.
- Fried M, Hainer V, Basdevant A et al. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg* 2007; 17: 260–270.
- Fried M, Hainer V, Basdevant A et al. Interdisciplinárne európske odporúčania pre chirurgickú liečbu ťažkej obezity. *Diabetes a obezita* 2009; 17: 22–28.
- Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2462–2469.
- Council on Pharmacy and Chemistry 1935. Dinitrophenol not acceptable for N. N. R. *JAMA* 1935; 105: 31–33.
- Smith HJ, Roche AH, Jausch MF et al. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J* 1976; 91: 792–797.
- Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa* 1985; 27: 160–171.
- Mark EJ, Patalas ED, Chang HT et al. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 602–606.
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581–588.
- Addy C, Jumes P, Rosko K et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of phentermine in healthy participants receiving taranabant, a novel cannabinoid-1 receptor (CB1R) inverse agonist. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1228–1238.
- Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826–1832.
- Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833–1838.
- Payer J, Hainer V, Ondrejka P et al. Sibutramine in obesity treatment (multicenter, open, prospective 12-month-long study). *Vnitř Lék* 2004; 50: 825–829.
- James WP. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high risk cardiovascular patients. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7 (Suppl L): L44–L48.
- Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W et al. SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 2915–2923.
- Weeke P, Andersson C, Fosbøl EL et al. The weight lowering effect of sibutramine and its impact on serum lipids in cardiovascular high risk patients with and without type 2 diabetes mellitus – an analysis from the SCOUT lead-in period. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 3.
- Finer N. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Impact of anti-obesity agents on cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl L): L32–L38.
- McClendon K, Riche DM, Uwaifo GI. Orlistat: current status in clinical therapeutics. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 724–744.
- 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.
- Sjöström L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects). *Endocr Pract* 2006; 12 (Suppl 1): 31–33.
- Rössner S, Sjöström L, Noack R et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000; 8: 49–61.
- Bray GA. Medications for weight reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 923–942.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71–77.
- Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG et al. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial. *Obes Res* 2000; 8: 431–437.
- Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ et al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity* 2009; 17: 494–503.
- Akbas F, Gasteyger A, Sjödin A et al. A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management. *Obes Rev* 2009; 10: 58–67.
- Gadde KM, Allison DB. Combination pharmaceutical therapies for obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 921–925.
- Adis Data Information BV. Naltrexone/Bupropion Contrave; Naltrexone SR/Bupropion SR. *Drugs RD* 2010; 10: 25–32.
- Kopelman P, Bryson A, Hickling R et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 494–499.
- Siddiqui NI. Incretin mimetics and DPP-4 inhibitors: new approach to treatment of type 2 diabetes mellitus. *Mymensingh Med J* 2009; 18: 113–124.
- Lee M, Aronne LJ. Weight management for type 2 diabetes mellitus: global cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 68B–79B.
- Svačina Š. Léčba obezity u metabolického syndromu. *Vnitř Lék* 2009; 55: 622–625.

37. Bhushan R, Elkind-Hirsch KE, Bhushan M et al. Exenatide use in the management of metabolic syndrome: a retrospective database study. *Endocr pract* 2008; 14: 993–999.
38. Moran TH, Dailey MJ. Minireview: Gut peptides: targets for antiobesity drug development? *Endocrinology* 2009; 150: 2526–2530.

39. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity* 2009; 17: 1736–1743.

40. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM et al. Sustained weight loss following 12-months pramlintide treatment as an adjunct to life-

style intervention in obesity. *Diabetes Care* 2008; 31: 1816–1823.

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

www.metabolklinik.sk

e-mail: lfabryova@metabolklinik.sk

Doručeno do redakcie: 12. 7. 2010

www.klinickaonkologie.cz