

Současné možnosti farmakoterapie obezity

Ľubica Cibičková

Diabetologické centrum, 3. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Interní a diabetologická ambulance AIDIN VK, s. r. o., Hranice

Antiobezitika jsou jednou z možností, jak podpořit úbytek hmotnosti, zvláště když dietní opatření a fyzická aktivita nepři-
nášejí očekávané výsledky. Nicméně jejich použití by mělo být vždy součástí komplexního přístupu k léčbě obezity, který
zahrnuje zdravou výživu, pohyb a psychologickou podporu. V posledních letech zažíváme nárůst možnosti farmakotera-
pie obezity, a tak můžeme léčbu individualizovat a snažit se „ušít pacientovi přímo na míru“. Relativně nedávno byl z trhu
stažen oblíbený preparát fentermin (Adipex), který působí na centrální nervový systém a pomáhá potlačit chuť k jídlu.
Ze starších léků zbyl tedy na trhu orlistat (Xenical) a nověji v léčbě obezity používáme naltrexon/bupropion (Mysimba),
liraglutid (Saxenda), tirzepatid (Mounjaro) a semaglutid (Wegovy).

Klíčová slova: obezita, antiobezitika, semaglutid, naltrexon/bupropion, tirzepatid, GLP-1 agonisté.

Current options for pharmacotherapy of obesity

Antiobesity medication are one of the options to promote weight loss, especially when dietary measures and physical activity
do not bring the expected results. However, their use should always be part of a comprehensive approach to obesity treatment
that includes a healthy diet, exercise and psychological support. In recent years, we have seen an increase in the availability
of pharmacotherapy for obesity, so that we can individualise treatment and try to 'tailor it to the patient'. The popular drug
phentermine (Adipex), which acts on the central nervous system and helps to suppress appetite, has been withdrawn from
the market relatively recently. Of the older drugs, orlistat (Xenical) remains on the market, and more recently naltrexone/
bupropion (Mysimba), liraglutide (Saxenda), tirzepatide (Mounjaro) and semaglutide (Wegovy) are used to treat obesity.

Key words: obesity, antiobesity drugs, semaglutide, naltrexone/bupropione, tirzepatide, GLP-1 agonists.

Pro léčbu obezity jsou v současné době v České republice dostupné
3 skupiny léků s rozdílným mechanismem účinku:

- léky omezující vstřebávání tuků ze zažívacího traktu (orlistat),
- léky působící centrální – tlumící chuť k jídlu (anorektika), snižující
uspokojení z přijímané potravy (naltrexon/bupropion),
- léky působící mechanismem střevních hormonů (liraglutid, sema-
glutid, tirzepatid).

Orlistat (Xenical)

Orlistat patří do skupiny tzv. lipstatinů, látek majících inhibiční
aktivitu proti lipázám trávicího traktu.

Působí v zažívacím traktu, kde zabraňuje vstřebávání asi 30 % tuku
přijaté stravy. Snižuje vstřebávání cholesterolu ze stravy. Orlistat
nepůsobí na jiné enzymy zažívacího traktu. Z požitého orlistatu se

vstřebá asi 1 % podané látky, vstřebaný lék neovlivňuje systémové
lipázy. Metabolity orlistatu jsou inaktivní. Bezpečnost orlistatu potvr-
dila řada toxikologických studií na zvířatech, neprokázaly se žádné
karcinogenní, mutagenní nebo teratogenní účinky orlistatu. Orlistat
také nezvyšuje obměnu epitelových buněk tlustého střeva v lidském
organismu, navzdory zvýšenému množství tuku a volných mastných
kyselin ve stolici. Orlistat je užíván ve formě kapslí a je dostupný na
lékařský předpis pod obchodním názvem Xenical a Orlistat Sandoz
v síle 120 mg anebo volně prodejný v síle 60 mg (Orlistat Teva anebo
Alli) (1). Doporučená dávka je obvykle 120 mg třikrát denně, během
nebo krátce po jídle. Pokud jídlo neobsahuje tuky, není nutné užít
dávku léku. Kontraindikací k užívání je chronický malabsorpční syn-
drom a cholestáza. Vzhledem k minimu kontraindikací je možné užít
orlistat i v případech, kdy jsou jiná antiobezitika kontraindikována.

Nežádoucí účinky orlistatu se projevují zejména v gastrointestinálním traktu. Přechodné gastrointestinální obtíže – olejové skvrny na spodním prádle, flatulence, náhlé nucení na stolicí, mastná stolice, častější defekace, řídká stolice, průjem. U pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin a/nebo s hypovolemií může být užití orlistatu spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou nefropatií. Pokud je orlistat podáván s jídlem o vysokém obsahu tuků, může se zvýšit možnost výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků nebo jejich intenzita. Takto vlastně působní podávání léku autoedukativně – pomáhá vychovat pacienta k příjmu diety s nižším obsahem tuků. Je tedy vhodným typem antiobezitika u pacientů preferujících tučné pokrmy (1). Cena Xenicalu se pohybuje 1 000–1 200 Kč za 84 tobolek.

Byly publikovány čtyři randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie s orlistatem trvající 2 roky, jedna v trvání 4 let, tři roční studie u pacientů s diabetem, jedna roční studie kontrolující udržení tělesné hmotnosti a roční studie u adolescentů.

Výsledky prestižní 4leté klinické studie XENDOS ukázaly, že u 60 % pacientů léčených orlistatem a u 35 % pacientů na placebo byl po 12 týdnech prokázán hmotnostní úbytek o nejméně 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby. Redukce tělesné hmotnosti o 10 % a více po jednom roce léčby dosáhlo 41 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 21 % pacientů na placebo, průměrná hodnota rozdílu hmotnosti mezi těmito dvěma skupinami byla 4,4 kg. Po 4 letech léčby dosáhlo snížení tělesné hmotnosti o 10 % a více celkem 21 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 10 % pacientů na placebo, s průměrným rozdílem tělesné hmotnosti 2,7 kg mezi oběma skupinami. Výsledky z této studie také naznačily, že dosažený hmotnostní úbytek u pacientů léčených orlistatem oddálil rozvoj diabetu 2. typu v průběhu studie, především u pacientů s poruchou glukózové tolerance, kteří tvořili téměř čtvrtinu všech osob zařazených do studie. Studie XENDOS prokázala, že orlistat podávaný po dobu 4 let vyvolává statisticky významně vyšší hmotnostní pokles ve srovnání s placebem. Orlistat významně snižuje systolický i diastolický krevní tlak, zejména u pacientů s hypertenzí. Bylo prokázáno také zlepšení inzulinové rezistence a výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Byl prokázán pokles dávky inzulinu u diabetiků a pokles potřebné dávky perorálních antidiabetik (2).

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii bylo randomizováno 539 obézních adolescentních pacientů, kterým byl podáván buď orlistat, nebo placebo jako doplněk nízkokalorické diety a pohybové aktivity po dobu 52 týdnů. Výrazně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině s orlistatem (rozdíl v BMI o 0,86 kg/m² ve prospěch orlistatu). U 9,5 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 3,3 % pacientů na placebo došlo k váhovému úbytku o 10 % a více po 1 roce léčby, průměrný rozdíl mezi skupinami byl 2,6 kg. Výsledky studií lze shrnout tím, že většina pacientů po podávání orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost dlouhodobě udržuje. Orlistat má pozitivní vliv na lipidové spektrum (snížení poměru LDL/HDL cholesterolu), zlepšení kompenzace diabetu (poklesu inzulinemie a poklesu glykovaného hemoglobinu) i kontrolu krevního tlaku (2, 3).

Naltrexon/bupropion (Mysimba)

Lék Mysimba je vlastně kombinace dvou léků, naltrexonu a bupropionu. Bupropion je lék používaný od roku 1989 v terapii depresivních onemocnění a k odvykání kouření. Snižuje také příjem potravy. Jeho mechanismus účinku zahrnuje inhibici zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, a také aktivaci hypotalamické proopiomelanokortinové anorexigenní osy. Naltrexon je opioidní antagonist používaný od roku 1984 při léčbě závislosti na opioidech a alkoholu. Rovněž snižuje příjem potravy, a to cestou inhibice opioidních neuronů tlumících hypotalamickou melanokortinovou anorexigenní osu, a také inhibice systému „odměn“ v CNS (4).

Fixní kombinace naltrexon/bupropion ovlivňuje tedy jak hypothalamickou, tak hédonickou složku regulace hladu. Ve výše uvedené studii byla tato kombinace použita u jedinců s fenotypem obezity nazvaným emoční hlad. Z uvedeného mechanismu účinku těchto látek ale vyplývá, že lze jejich kombinaci použít u tří ze čtyř definovaných fenotypů. Kromě potlačení chutí a hladu u fenotypu emočního hladu dovede kombinace naltrexon/bupropion navodit v hypothalamu pocit sytosti po jídle, a může se tak uplatnit i u fenotypu nazvaného hladový mozek, díky čemuž je použitelná u fenotypu pomalé spalování (4).

Na základě souhrnných dat z klinických studií fáze III bylo hodnoceno, jak kombinace naltrexon/bupropion ovlivní hédonickou složku příjmu potravy. U více než 3 000 obézních účastníků byl použit dotazník zahrnující 6 otázek, který hodnotil kontrolu hladu a chutí k jídlu. Již po 8 týdnech udávali pacienti léčení kombinací naltrexon/bupropion významně lepší kontrolu nad svými chutěmi než pacienti ve skupině s placebem (5). Jednalo se o zmiřnění hladu, síly a frekvence bažení po konzumaci jídla a o lepší kontrolu nad jídlem (5). Léčebný úspěch tedy významně závisí na tom, jak se dotyčnému podaří dostat hédonický hlad a chutě pod kontrolu. S tím souvisí i doporučení pokračovat v léčbě obezity naltrexonem/bupropionem po 16 týdnech pouze u těch pacientů, u nichž je dosaženo efektu definovaného jako nejméně 5 % úbytek tělesné hmotnosti (6). V porovnání s placebem bylo u těchto pacientů s odpovědí na léčbu naltrexonem/bupropionem dosaženo po 56 týdnech léčby významně větší procentuální redukce hmotnosti (-12,4 % vs. -3,4 % u placeba, $p < 0,001$) (7). To znamená, že pacienti, kteří sniží tělesnou hmotnost během prvních 4 měsíců léčby naltrexonem/bupropionem alespoň o 5 %, dosahují po roce úbytku tělesné hmotnosti o více než 12 %.

Přípravek Mysimba je indikován dle SPC jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (≥ 18 let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze) (6). Léčba přípravkem Mysimba musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacienti neztratili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. Po zahájení léčby by dávka měla být zvyšována v průběhu 4 týdnů, postupně vždy o jednu tabletu více. Toto je však dle zkušeností velmi individuální. Maximální doporučená denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety dvakrát denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu.

Během léčby by měl být monitorován krevní tlak a tepová frekvence, léčba může zvyšovat riziko duševní poruchy nebo snížit toleranci alkoholu. Kontraindikací jsou stavy akutního vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů, léčba opioidy, bipolární porucha i v anamnéze, epilepsie, těžší porucha funkce jater a ledvin, neuspokojivá kompenzace arteriální hypertenze (6). U pacientů již léčených antidepresivy je vhodné vyjádření ošetřujícího psychiatra (riziko serotoninového syndromu). Mezi nežádoucí účinky patří nauzea nebo zácpa, někteří pacienti popisují bolesti hlavy. Při výskytu některého z nežádoucích účinků doporučujeme snížení dávky o 1 tbl a o další navýšení se pak pokusit za týden. Co se týče dávkování, ze zkušeností vyplývá, že někteří pacienti redukují hmotnost i při užívání dávek nižších, např. 1–3 tbl denně. Důležité bývá i načasování podání tablety léku podle toho, kdy má pacient největší sklony k přejídání (účinek přetrvává 6–8 hod.). K udržení poklesu hmotnosti pak někomu postačuje i dávka 1–2 tbl denně. Léčba má být ukončena po 16 týdnech, pokud nedošlo k redukci alespoň 5 % výchozí hmotnosti (6). Z užívání preparátu Mysimba profitují pacienti, u nichž jídlo slouží jako nástroj k vyrovnání se s negativními či pozitivními emocemi nebo bojují s nezvladatelnými chutěmi (tzv. emoční jedlíci). Cena se pohybuje okolo 2 700 Kč za 112 tbl balení, při úvodní titraci dávkování vystačí na 6 týdnů, dále pak po dobu 4 týdnů (1).

Liraglutid (Saxenda)

Liraglutid je prvním GLP-1 analogem schváleným v České republice k léčbě obezity. Patří do skupiny GLP-1 analog, které se vážou na receptor GLP-1, aktivují ho a mají stejný účinek jako přirozený GLP-1. Liraglutid vykazuje 97% homologii s lidským GLP-1. Pomalu se vstřebává z podkoží, je rezistentní k účinkům DPP-4, má dlouhý biologický poločas ($T_{1/2}$ = 13 h). Podává se jednou denně v subkutánní injekci.

Všechna analoga GLP-1 sdílejí společný mechanismus účinku snižující glykemii, který zahrnuje: na glykemii závislé zvýšení sekrece inzulínu, potlačení sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení postprandiální glykemie, stejně jako snížení chuti k jídlu a snížení kalorického příjmu a tělesné hmotnosti (1). Podobně jako endogenní GLP-1 snižují glykemii v závislosti na koncentraci glukózy tím, že stimulují sekreci inzulínu a snižují sekreci glukagonu při vysoké glykemii. Při hypoglykemii snižují sekreci inzulínu a neovlivňují sekreci glukagonu (1). Vzhledem k svým dalším benefitům jsou GLP-1 agonisté stále více preferovány a doporučovány nejen v léčbě obezity, ale také v léčbě DM 2. typu. Například u pacientů, kteří mají zároveň přítomno aterosklerotické kardiovaskulární (KV) onemocnění nebo vysoké KV riziko, a také u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, protože byl prokázán přínos na KV a renální endpointy. Tyto přínosy byly prokázány ve studii LEADER, kde liraglutid signifikantně snižoval riziko úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (kompozitní parametr), riziko úmrtí z jakýchkoli příčin a nesignifikantně rovněž riziko hospitalizace pro srdeční selhání (8).

Liraglutid byl původně vyvinut pro léčbu DM2t (přípravek Victoza), až následně byl pod jiným názvem (Saxenda) schválen pro léčbu obezity. Přípravek určený k léčbě obezity (Saxenda s. c. inj. 3,0 mg) se od antidiabetika Victoza inj. liší pouze dávkou účinné látky. Využití liraglutidu jako antiobezitika bylo studováno v klinickém programu

SCALE, který byl poprvé prezentován na EASD 2014 ve Vídni. Po 56 týdnech podávání 3,0 mg liraglutidu bylo dosaženo váhového úbytku 8,4 kg ($\pm$ 7,3 kg), což představovalo rozdíl -5,6 kg ve srovnání s placebem ($p < 0,0001$). Léčba liraglutidem měla i velmi dobrý bezpečnostní profil, nejčastější nežádoucí účinek pozorovaný ve studii byla nauzea přechodného charakteru (9). Při srovnání efektu léčby liraglutidem v dávce 1,8 mg vs. 3 mg na redukci váhy a kardiometabolické parametry došlo po 56 týdnech léčby k průměrnému poklesu hmotnosti o 5,9 % pro liraglutid 3,0 mg a o 4,6 % pro liraglutid 1,8 mg ($p < 0,0001$). Léčba liraglutidem vedla v závislosti na dávce k signifikantnímu poklesu váhy, příznivému ovlivnění kardiometabolických rizikových faktorů, glykemie i kvality života (9). Dále byla v programu SCALE Obesity and Prediabetes zkoumána účinnost a bezpečnost liraglutidu v dávce 3,0 mg po dobu 160 týdnů v oddělení progresu do DM2 u pacientů s obezitou/nadváhou, kteří měli na začátku studie prokázaný prediabetes. Zde opět podávání liraglutidu v dávce 3,0 mg vedlo k většímu hmotnostnímu úbytku oproti placebu (po roce léčby rozdíl hmotnosti -9,2 %) a navíc také k redukci rizika rozvoje DM2 o 80 % (10). Ve studii srovnávající liraglutid s placebem a orlistatem po dobu 20 týdnů dosáhl pokles hmotnosti 7,2 kg po liraglutidu v dávce 3,0 mg (placebo 2,8 kg, orlistat 4,1 kg), navíc také došlo k poklesu krevního tlaku. Nejčastějším vedlejším účinkem byla opět přechodná nevolnost a zvracení (11).

Dle SÚKL je přípravek Saxenda indikován k dosažení hmotnostního úbytku jako doplňková léčba k dietě a cvičení u dospělých ve věku 18 let a starších, kteří mají: BMI 30 kg/m² nebo vyšší nebo BMI 27 kg/m² a nižší než 30 kg/m² (nadváha) a trpí zdravotními problémy souvisejícími s tělesnou hmotností (např. diabetes, arteriální hypertenze, dyslipidemie anebo obstrukční spánková apnoe). V léčbě přípravkem Saxenda je doporučeno pokračovat pouze, pokud došlo k minimálně 5% úbytku počáteční tělesné hmotnosti, a to po 12 týdnech užívání dávky 3,0 mg denně. Léčba byla schválena již u dětí ve věku od 6 let (12).

Při terapii liraglutidem začínáme nízkou dávkou, kterou dle tolerance a účinnosti postupně zvyšujeme. Počáteční dávka je 0,6 mg jedenkrát denně po dobu minimálně jednoho týdne a následně lze postupně zvyšovat dávku o 0,6 mg (ne rychleji než každý týden) až po maximální doporučenou dávku 3,0 mg jedenkrát denně. Co se týče snášenlivosti a nežádoucích účinků, léčba může být doprovázena gastrointestinálními obtížemi, jako je nauzea, zvracení, průjem či zácpa. Incidence nevolností bývá největší zejména při zahájení léčby a pak dále s navyšováním dávkování. Je potřeba pacienta upozornit, že tyto účinky bývají přechodného rázu a dají se zmírnit pravidelným stravovacím režimem (menší porce častěji, omezit tučné výrobky, v praxi se osvědčila i aplikace ve večerních hodinách). V případě nežádoucích účinků při navyšování dávek můžeme doporučit setrvání na stávající nižší dávce delší dobu s pozvolnějším titrováním. Je vhodné pacienta v aplikaci edukovat a rozptýlit případné obavy z injekčního podání (např. demonstrační pero). Co se týče kontraindikací, užívání liraglutidu není doporučeno pacientům s anamnézou pankreatitidy, opatrnosti se doporučuje pacientům s cholelithiázou či gastroparézou. Další kontraindikací je pozitivní rodinná či osobní anamnéza medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) a u pacientů se syndromem mnohočetné endokrinní neoplázie typu 2 (MEN-2) (1, 12).

Cena za 3 předplněná pera (3×3 ml, jedno balení) se pohybuje okolo 2 990 Kč. Při maximálním dávkování odpovídající 3 mg/den vydrží recept na 18 dní, pokud však vystačí dávka nižší, tak déle. Od toho se pak odvíjí cena za den léčby. Při maximální dávce to je cca 160 Kč/den.

Semaglutid (Ozempic, Rybelsus, Wegovy)

Semaglutid je další lék z rodiny GLP-1 receptorových agonistů. Jedná se o analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1, který je vyroben rekombinantní DNA technologií v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*. V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas eliminace přibližně na jeden týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně (13). Základní mechanismus prodloužení délky účinku je vazba na albumin, což vede ke snížené renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4 (13). Semaglutid je jako jediný GLP-1 receptorový agonista dostupný jak v injekční, tak i v perorální formě. Subkutánní forma je k dispozici v předplněných perech jako preparát Ozempic. Počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně, po 4 týdnech se dávka zvyšuje na 0,5 mg jednou týdně a minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může dávka zvýšit na 1 mg jednou týdně (14). V případě, že je semaglutid přidán k léčbě deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Perorální forma semaglutidu je u nás distribuována pod názvem Rybelsus. Technologie k podání tohoto peptidu perorální formou je unikátní, a sice aby se předešlo degradaci proteolytickými enzymy v gastrointestinálním traktu, byl semaglutid doplněn o enhancer – sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)kaprylát (SNAC) (15). Jde o derivát mastné kyseliny, který brání rozložení účinné látky díky lokálnímu zvýšení a udržení pH, čímž se snižuje aktivita proteolytických enzymů. Také se zvyšuje rozpustnost semaglutidu, což akceleruje jeho mezibuněčný přenos přes epitel žaludeční sliznice do systémové cirkulace. Účinek SNAC je časově omezen, závisí na koncentraci a je plně reverzibilní. Tento efekt a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci (16).

Semaglutid je indikován k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kompenzovaným DM2t jako doplněk k dietním opatřením a cvičení, jednak jako monoterapie (pokud je metformin nevhodný anebo kontraindikován) anebo jako doplněk k ostatním antidiabetikům. Úskalím pro širší využití semaglutidu v praxi jsou potenciální nežádoucí účinky. Nejčastěji se setkáváme (a také nejčastěji hlášené) s gastrointestinálními poruchami, včetně nauzey (velmi časté), průjmem (velmi časté) a zvracením (časté) (16). Co se týče jejich prevence, platí totéž, jak bylo zmíněno u liraglutidu. Dále si při použití semaglutidu (jako i ostatních GLP-1 receptorových agonistů) musíme dát pozor na výskyt akutní pankreatitidy v anamnéze. V tomto případě je doporučena opatrnost, protože tato komplikace se může při použití GLP-1 agonistů vyskytnout.

Semaglutid, jako GLP-1 receptorový agonista, patří dnes v diabetologii k preferovaným lékům v léčbě DM2t. Jednak se jedná o účinný lék, co se týče poklesu hodnoty HbA_{1c}, a sice při monoterapii analogem GLP-1 je to o 0,5–1,5 % (účinnost vysoká až velmi vysoká), a navíc je

léčba spojena s celou řadou mimoglykemických účinků. Tyto pozitivní účinky celé skupiny GLP-1 agonistů byly ověřeny celou řadou studií. Mezi nejdůležitější řadíme studie LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, HARMONY a AMPLITUDE-O (17), které hodnotily účinnost a bezpečnost GLP-1 RA u diabetiků, prokázaly sekundární preventivní efekty u diabetiků s KV onemocněním a onemocněním ledvin. V metaanalýze randomizovaných studií GLP-1 RA redukovaly MACE o 14 % a také všechny příčiny mortality o 12 %, odeslání k hospitalizaci pro srdeční selhání o 11 % a složený renální výstup o 21 %, a to bez rizika těžkých hypoglykemií, retinopatie a vedlejších efektů na pankreas (17). Perorální semaglutid ve studii PIONEER 6 oproti placebo ve skupině diabetiků s anamnézou KV komplikací, anebo nad 50 let s vysokým KV rizikem měl dokumentovanou KV bezpečnost, tedy noninferioritu, na základě sledování kombinovaného kardiovaskulárního ukazatele (18), výsledky větší KV studie SOUL jsou očekávány. V post hoc analýze ze studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 se prokázala signifikantní redukce incidence první cévní mozkové příhody při terapii subkutánním a orálním semaglutidem oproti placebo u diabetiků 2. typu ve vysokém KV riziku ($p = 0,048$), a dokonce signifikantní redukce rizika malých cévních okluzí ($p = 0,017$) (19).

Jak již bylo výše zmíněno, je semaglutid v preparátech Ozempic a Rybelsus indikován a hrazen pouze u pacientů s DM2t a nemá úhradu ani schválenou indikaci na redukci hmotnosti. Přímou k terapii obezity máme od 1. 6. 2025 k dispozici semaglutid v přípravku Wegovy. Byl uveden na trh v pěti různých silách s postupnou titrací od iniciační dávky 0,25 mg po udržovací dávku 2,4 mg v indikaci: pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně redukce a udržení hmotnosti, u dospělých s počátečním BMI ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) a alespoň jednou komorbiditou související s hmotností a také pro kontrolu tělesné hmotnosti u dospívajících (ve věku ≥ 12 let) s obezitou a tělesnou hmotností > 60 kg. Jedná se o první a jediné antiobezitikum s prokázaným kardiovaskulárním přínosem, které je doporučeno kardiologem v ESC guidelines z roku 2024. Vzhledem k tomu by mělo být nasazení preparátu Wegovy zváženo ke snížení úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody u pacientů s chronickým koronárním syndromem, kteří mají nadváhu nebo obezitu a netrpí diabetem. Toto doporučení vychází z výsledků klinické studie SELECT (21), ve které byl hodnocen semaglutid u osob s nadváhou nebo obezitou a s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním, avšak bez diabetu. Ve skupině se semaglutidem došlo ke snížení rizika výskytu primárního endpointu (kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) o 20 % (HR = 0,80; 95 % CI 0,72–0,90; $P < 0,001$). Subanalýzy pak prokázaly také signifikantní trend v poklesu rizika infarktu myokardu, srdečního selhání i celkové úmrtnosti. Tyto výsledky byly konzistentní napříč podskupinami (věk, pohlaví, BMI, přítomnost srdečního selhání, hladina glykovaného hemoglobinu). Co se týče nežádoucích účinků, tak opět se nejčastěji objevují potíže související s trávicím traktem (nevolnost, zvracení, průjem, zácpa, nadýmání), ale možné jsou i vážnější komplikace (např. pankreatitida, žlučové kameny a hypoglykemie při kombinaci s jinými antidiabetiky). K prevenci nežádoucích účinků se doporučuje pomalé navyšování dávky, jezení menších porcí, omezení tučných a těžko stravitelných pokrmů, omezení příjmu alkoholu a sycených nápojů.

INZERCE

Cena za 1 předplněné pero o síle 0,25 mg, 0,5 mg a 1 mg (v každém peru jsou 4 dávky) se pohybuje okolo 3 690 Kč. Při této síle pak je cena na den léčby cca 120 Kč/den. Vyšší síly (1,7 mg a a 2,4 mg) stojí pak od 5 500 do přibližně 6 500 Kč a denní léčba pak může vycházet kolem 220 Kč/ den.

Tirzepatid (Mounjaro)

Od podzimu roku 2024 máme v ČR k dispozici další dlouho očekávané antiobezitikum – velice potentní duální receptorový agonista tirzepatid (Mounjaro), který stimuluje nejen receptory pro GLP-1, ale také receptory pro další inkretin, a to glukózodependentní inzulinotropní polypeptid (GIP) (1).

Tirzepatid byl zkoumán jak v populaci nediabetiků, tak pacientů s DM 2. typu. Pacientům s DM 2. typu byl věnován program klinických studií SURPASS a pacientům bez diabetu pak další klinická studie SURMOUNT-1. Jedná se o 72týdenní multicentrickou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno 2 539 dospělých bez diabetu, ale s nadváhou (index tělesné hmotnosti BMI ≥ 27 kg/m²) s alespoň jednou komplikací související s hmotností (hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe nebo kardiovaskulární onemocnění), nebo obézní (BMI ≥ 30 kg/m²). Primárním cílem bylo prokázat superioritu nad placebem v procentuálním poklesu váhy a v procentu účastníků, kteří dosáhnou poklesu více nebo rovno 5 % tělesné hmotnosti. V 72. týdnu dokázali pacienti zredukovat až 20,9 % (19,9–21,8 %) při léčbě 15 mg týdně ($p < 0,001$). V 72. týdnu mělo 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné hmotnosti o ≥ 20 % ve srovnání s 3 % s placebem (20).

Přípravek Mounjaro je indikován jako doplněk k nízkokalorické stravě a zvýšené fyzické aktivitě pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně snížení a udržení tělesné hmotnosti u dospělých s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti alespoň jednoho komorbidního stavu souvisejícího s tělesnou hmotností (např. hypertenze, dyslipide-

mie, obstrukční spánková apnoe, kardiovaskulární onemocnění, prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu). Kontraindikace a nežádoucí účinky jsou prakticky stejné jako u výše zmiňovaných GLP-1 receptorových agonistů. Z klinické zkušenosti lze říct, že tirzepatid ve srovnání s liraglutidem lépe tolerován, má méně gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Lék Mounjaro disponuje 6 silami a na českém trhu jsou již dostupné všechny, a to jak v jednoměsíčním balení, tak některé i v trojměsíčním balení. Konkrétně jsou dostupné síly Mounjaro KwikPen 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg i 15 mg, vždy jsou v peru obsažené 4 dávky. Přípravek nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění a cena úvodního balení (2,5 mg pero) se pohybuje kolem 4,5 tis. korun, 5 mg kolem 6 tisíc korun a 7,5mg a 10mg balení stojí 8–9 tisíc korun na měsíc.

Závěr

Léčbě obezity se vzhledem k její narůstající prevalenci věnuje čím dál tím více pozornosti. V terapii se v posledních letech vedle perorálních antidiabetik (orlistat, naltrexon/bupropion) uplatňují GLP-1 receptorový agonisté, jejichž škála se rozrůstá. Navíc nové léky necílí pouze na GLP-1 (liraglutid, semaglutid), ale i na další receptory, jako je GIP (tirzepatid) a glukagonový receptor (ve vývoji je survodutid). Další vědecký výzkum na poli inkretinové léčby nám v budoucnu přinese do praxe agonisty cílené na různé kombinace receptorů. Pro léčbu obezity jsou to tak příznivé vyhlídky, protože se jedná o onemocnění, které je spojeno s kardiovaskulárním, renálním a metabolickým rizikem a představuje velkou terapeutickou výzvu celosvětově. Na závěr je však důležité si uvědomit, že antiobezitika jsou pouze účinným pomocníkem, ale nikoliv řešením obezity samo o sobě. Nutná je dlouhodobá kombinace s režimovými opatřeními, která zůstávají základním pilířem v léčbě. V případě, že se pacienti upínají pouze na farmakoterapii a zapomínají na úpravu stravování a pohybovou aktivitu, hrozí rozvoj sarkopenické obezity. Tento stav je obzvlášť rizikový, protože se snižuje funkční kapacita, zvyšuje riziko pádů, kardiometabolických komplikací i celkové mortality.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MH CZ-DRO (FNOL, 00098892) a IGA LF UP_2025_003. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Karnosova P. Současné možnosti a praktické aspekty terapie antiobezitiky v ordinaci praktického lékaře. Med. Praxi. 2025;25(1):316–321.
- 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 1 January 2004;27(1):155–161.
- Brychta T, Brychťová S. Orlistat v terapii obezity. Med. Pro Praxi 2010; 7(3): 145–148.
- Zafarova Z. Med. Praxi. 2024;21(3):170–176.
- Glider K, Dalto, M, Halseth A, et al. PP5.13 Food craving and weight loss: An integrated analysis of the effects of prolonged release naltrexone/bupropion on the cravings and mood subscales of the Control of Eating Questionnaire. Obesity Facts. 2016;9(suppl 1):80–80.
- SPC Mysimba. www.sukl.cz.
- Walsh B, Plodkowski RA, Shan K, et al. T8:PO.108 Early achievement of significant weight loss with prolonged release naltrexone/bupropion is associated with additional weight loss at one year – an integrated analysis of four phase 3 trials. Obesity Facts. 2015;8(suppl 1):240–240.
- Arturi F, Succuro E, Micelli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. Endocrine. 2017 Sep;57(3):464–73.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):11–22.
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389:1399–409.
- Fried M, Svačina Š. Moderní trendy v léčbě obezity a diabetu. Mlečice (CZ): Axonite CZ; 2018. 136 p. Czech.
- Saxenda 6 mg/ml inj sol pep 3 x 3 ml. Souhrn údajů o přípravku. (www.sukl.cz).
- Račická E. Současné možnosti léčby diabetes mellitus 2. typu pomocí agonistů GLP-1. Farmakoter Revue 2019;4(1):74–82.
- Haluzík R. Semaglutid. Remedia 2019;26:25–31.
- Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. Diab etol Int 2020 Jan 4;11(2):76–86.
- Račická E. Semaglutid – první perorální agonista receptorů GLP-1 a jeho postavení v léčbě diabetu. Farmakoter revue 2022;7(1):51–56.

17. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-662.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841-851.
19. Strain DW, Frenkel O, James MA, et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke.* 2022;53:2749-2757.
20. Prosecký R, Vítovec J. Tirzepatid – nová naděje v léčbě obezity a nové antidiabetikum. *Klin Farmakol Farm* 2023;37(2):68-71.
21. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, et al.; SELECT Trial Investigators. Effect of Semaglutide on Regression and Progression of Glycemia in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in the SELECT Trial. *Diabetes Care.* 2024 Aug 1;47(8):1350-1359.