

Inkretinový analog liraglutid byl schválen před 2 lety jako antiobezitikum u nediabetiků. Používaná dávka je 2–3× vyšší dávky používané u diabetu a vystoupat lze až na dávku 3 mg 1× 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 redukuje 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. Gastrointestinální 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 antiobezitiků 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 antiobezitiků – 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 redukuje 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 evropským SPC.

S ohledem na úhradu pojišťovnou dnes platí, že je pro diabetiky 2. typu redukce hmotnosti antiobezitiky dosažitelnější než u nediabetiků 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 1× týdně je u nás k dispozici diabetiků v dávkách 0,25, 0,5 mg a nově i v dávkách 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 cannabinoidních 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. Váhuový 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 redukuje 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 antiobezitiků 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