

## DiabezitaEDUC 2020

Projekt Slovenskej obezitologickej asociácie,  
Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej  
spoločnosti a časopisu Via Practica



### Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.

Prezidentka Slovenskej obezitologickej asociácie a predsedníčka Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti

## Antiobezitík v manažmente obézneho diabetika 2. typu

### MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.

MetabolKLINIK, s. r. o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava

Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Ústav zdravotníckych disciplín, Bratislava

Podľa súčasných štatistických údajov, ktoré pochádzajú z celého sveta, je veľmi malá pravdepodobnosť, že by miera obezity/diabezity klesala, práve naopak, neustále relatívne rýchlo narastá najmä v skupine pacientov s 3. stupňom obezity (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). Obezita/diabezita je v klinickej praxi nedostatočne liečená, dôvodom je aj to, že v mnohých krajinách sa obezita nepovažuje za chronickú celoživotnú chorobu, čím sa upiera pacientom právo na reálnu pomoc. Obezita generuje ďalšie chronické ochorenia, a to nielen kardiometabolické (diabetes mellitus 2. typu, artériová hypertenzia, adipozopatická dyslipidémia, infarkt myokardu, cievne mozgové príhody, poruchy srdcového rytmu...), ale aj nádorové a neurodegeneratívne (Alzheimerova a Parkinsonova choroba). Pri manažmente obezity nám v konečnom dôsledku ide o redukciu kardiovaskulárnych rizikových faktorov, kardiovaskulárnych príhod, ako aj o pokles kardiovaskulárnej aj celkovej mortality. Dopusiaľ realizované klinické štúdie ukázali, že pokles hmotnosti vedie síce k rapidnej redukcii kardiovaskulárnych rizikových faktorov, avšak zatiaľ nemáme k dispozícii žiadnu štúdiu, ktorá by jednoznačne dokázala, že pokles hmotnosti nezvyšuje, resp. vedie k zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality. V súčasnosti nám chýba ako primárna, tak aj sekundárna prevencia obezity s následnou kuratívou. Iba 1 % obéznych pacientov dostane reálnu pomoc pri manažmente obezity/diabezity a ešte dôležitejšom manažmente udržania už zredukovanej hmotnosti (diétne a režimové opatrenia, kognitívno-behaviorálna terapia, farmakoterapia, bariatrická/metabolická chirurgia).

**Kľúčové slová:** obezita, diabezita, farmakoterapia obezity/diabezity, liraglutid 3,0 mg, naltrexón SR/bupropión SR, semaglutid

### Antiobesity drugs in the management of obese type 2 diabetic patients

According to current statistics from around the world, the rate of obesity/diabetes is very unlikely to decrease, while the group of patients with BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> is growing relatively fast. Obesity/diabetes is insufficiently treated, due to the fact that in many countries, obesity is not recognized as a chronic lifelong disease, thus denying to obese patients the right to real help. Obesity generates other chronic diseases, not only cardiometabolic (type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, adiposopathic dyslipidemia, myocardial infarction, stroke, heart rhythm disorders...), but also cancer and neurodegenerative (Alzheimer's and Parkinson's disease). We are not only concerned with weight loss (glycaemia, adjustment of lipid spectrum, blood pressure), but ultimately a reduction in cardiovascular risk factors, cardiovascular events, as well as a decrease in cardiovascular and overall mortality. Clinical studies to date have shown that weight loss leads to a rapid reduction in cardiovascular risk factors, but so far, we do not have any study that would clearly show that weight loss does not increase, respectively leads to a reduction in cardiovascular morbidity and mortality. At present, we lack both primary and secondary prevention of obesity with subsequent curation. Only 1 % of obese patients receive real help in the management of obesity/diabetes and even more importantly the management of already reduced weight (diet and regimen measures, cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy, bariatric/metabolic surgery).

**Key words:** obesity, diabetes, pharmacotherapy of obesity/diabetes, liraglutide 3.0 mg, naltrexone SR/bupropion SR, semaglutide

Via pract., 2020;17(5):198-203

### Úvod

Obezita je chronické, progredujúce, relapsujúce metabolické ochorenie charakterizované zvýšenou akumuláciou tuku (nad 25 % telesnej hmotnosti u mužov a nad 30 % telesnej hmotnosti u žien),

so súčasným nárastom hmotnosti v dôsledku energetickej dysbalancie medzi príjmom a výdajom energie. Obezita má svoju etiológiu, príznaky a symptómy, vedie k štrukturálnym a funkčným zmenám, ktoré kulminujú mnohopočetnými

orgánovo-špecifickými patologickými komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, neoplastické, degeneratívne). Musíme ju teda chápať jednak ako chronické ochorenie, ale aj ako rizikový faktor rozvoja ďalších závažných

ochorenia (napr. diabetes mellitus 2. typu (DM2T), diabezita, 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou). Významne ovplyvňuje morbiditu a mortalitu na metabolické a kardiovaskulárne (KV), nádorové a neurodegeneratívne ochorenia, ako aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca. Celosvetovo sa považuje za globálnu epidémiu/pandémiu s rozsiahlymi zdravotnými a socioekonomickými dôsledkami.

„Globezita/diabezita“ si preto vyžaduje komplexný preventívny, diagnostický, terapeutický a najmä dlhodobý kontrolovaný postup zameraný na konkrétneho jedinca, ale súčasne si vyžaduje aj celospoločenský preventívny prístup (1). V klinickej praxi by bolo výhodné prejsť čo najskôr z paradigmy centrovanej na manažment komorbidít obezity (DM2T, artériová hypertenzia (AHT), adipozopatická/aterogénna dyslipidémia (aDLP) na paradigmu zameranú na prevenciu a manažment obezity, s ktorou sa spája aj prevencia uvedených kardiometabolických komorbidít (2).

### Manažment obezity/diabezity

Prvou líniou v komplexnej liečbe obezity (diabezity) je kombinácia nízko-kalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a kognitívno-behaviorálnej terapie (KBT). Avšak modifikácia životného štýlu býva zriedkavo dlhodobou (celoživotne) úspešná. U osôb, ktoré majú ťažkosti s dosahovaním a najmä udržaním poklesu hmotnosti pri modifikácii životného štýlu, si úspešný manažment obezity/diabezity vyžaduje prídanie účinnej farmakologickej intervencie s cieľom udržať negatívnu energetickú bilanciu.

Farmakoterapia antiobezitíkami je indikovaná u pacientov s BMI  $\geq 27$  a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> s komorbiditami (DM2T, AHT, aDLP, syndróm spánkového apnoe (OSA)) alebo u pacientov, u ktorých napriek dodržiavaniu diétnych a režimových opatrení počas 6-mesačného obdobia zlyhal nefarmakologický manažment (nedosiahli pokles hmotnosti 5 – 10 %). Farmakoterapia antiobezitíkami je určená pre pacientov s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> aj bez prítomnosti komorbidít. Vzhľadom na nárast obezity/diabezity nie je prekvapivé, že sa stáva dôležitou súčasťou personalizovaného manažmentu obéz-

**Tabuľka 1.** Súčasné odporúčania pre liečbu obezity a reálne ciele pre redukciiu hmotnosti (4)

Liečba	Kategória BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
	$\geq 25 < 27$	$\geq 27 < 30$	$\geq 30 < 35$	$\geq 35 < 40$	$\geq 40$
<b>Diétne a režimové opatrenia</b>	áno + komorbidity	áno + komorbidity	áno	áno	áno
<b>Farmakoterapia</b>		áno + komorbidity	áno	áno	áno
<b>Bariatrická/metabolická chirurgia</b>			áno + DM2T (individuálne)	áno + komorbidity	áno
<b>Reálny cieľ redukcie hmotnosti</b>	5 – 10 %	5 – 10 %	5 – 15 %	> 20 %	> 20 %

**Tabuľka 2.** Antiobezitická schválená v súčasnosti na chronický manažment obezity/diabezity

Účinná látka	Mechanizmus účinku	Schválený		RCT DM2T
		USA (FDA)	EÚ (EMA)	
<b>Orlistat</b>	inhibitor pankreatickej lipázy	1997	1997	x
<b>Lorcaserin</b>	selektívny agonista 5-HT <sub>2c</sub> sérotonínových receptorov	2012 13/2/2020 stiahnutý z trhu		x
<b>Fentermín/topiramát ER</b>	sympatikomimetikum/agonista GABA	2012		x
<b>Naltrexón SR/bupropión SR</b>	antagonista opioidných receptorov/inhibitor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalínu	2014	2015	x
<b>Liraglutid 3,0 mg</b>	GLP-1 RA	2014	2015	x

5-HT<sub>2c</sub> – 5-hydroxytryptamín<sub>2c</sub>, EMA – European Medicine Agency, GABA – gama aminobutyric acid/gama-aminolomaslová kyselina, GLP-1RA – glucagon-like peptide-1 receptor agonists/agonista GLP-1 receptorov, RCT DM2T – randomizované klinické štúdie realizované u diabetikov 2. typu, SR – slow-release/s pomalým uvoľňovaním

nych pacientov. U obéznych diabetikov 2. typu je veľmi dôležitou súčasťou aj správna voľba antiobezitického liečiva, ktorá nevedie k nárastu hmotnosti (3). Ďalším krokom v algoritme liečby obezity/diabezity je bariatrická/metabolická chirurgia. Progresia algoritmom sa deje podľa klinickej potreby (u obéznych diabetikov 2. typu väčšinou začíname už na úrovni zmeny životného štýlu pod dohľadom profesionálov).

Odporúčanie „normalizácie“ telesnej hmotnosti pri liečbe obezity/diabezity je pre väčšinu pacientov nereálne. Určenie reálnych cieľov pre redukciiu hmotnosti zdôrazňuje skôr redukciiu kardiovaskulárnych/kardiometabolických rizikových faktorov a zdravotných rizík spojených s obezitou ako výšku poklesu hmotnosti (tabuľka 1) (4).

### Farmakologická liečba obezity/diabezity

V nedávnej minulosti sme zažili niekoľko antiobezitík, ktoré boli stiahnuté z trhu pre výskyt závažných nežiaducich udalostí: fenfluramín, dexfenflu-

ramín (výskyt valvulopatií), rimonabant (nárast počtu suicidií, úzkostí a depresií), sibutramín (zvýšenie krvného tlaku a nárast KV rizika), čo prispelo k vybudovaniu negatívneho dojmu v súvislosti s antiobezitickou liečbou.

V súčasnosti sa používajú na krátkodobú (3-mesačnú) liečbu obezity lieky zaraďované medzi sympatikomimetiká (fentermín, dietylpropión, fendimetrazín, benzfetamín). Najčastejšie predpisovaným antiobezitikom na krátkodobú liečbu obezity v USA je účinný a lacný fentermín. Na Slovensku bol v minulosti k dispozícii liek Adipex (dnes nie je v Európskej únii (EÚ) oficiálne dostupný).

Donedávna bolo na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválených FDA (Food and Drug Administration) päť liekov: orlistat (1997), lorcaserin, fentermín/topiramát ER (2012), naltrexón SR/bupropión SR (2014) a liraglutid 3,0 mg (2014). Začiatkom februára 2020 bol na základe odporúčania FDA z amerického trhu (v EÚ nebol schválený) stiahnutý lorcaserin pre zvýšený výskyt rakoviny v bezpečnostných klinických štúdiách.

V EÚ máme momentálne schválené tri lieky na chronickú liečbu obezity: orlistat (1997), kombináciu naltrexón SR/bupropión SR (2015) a liraglutid 3,0 mg (2015) (5, 6) (tabuľka 2), avšak reálne je v Slovenskej republike k dispozícii iba kombinácia naltrexón SR/bupropión SR.

### Liraglutid 3,0 mg

Natívny GLP-1 (glukagónu podobný peptid-1) je polypeptid zložený z 31 aminokyselín, (inkretínový) hormón s početnými priaznivými účinkami na metabolizmus glukózy a reguláciu apetítu. GLP-1 má krátky plazmatický polčas (približne 1,5 – 2 minúty) v dôsledku rýchlej degradácie enzýmom dipeptidylpeptidáza-4 (DPP-4). Účinok GLP-1 spočíva v ochrane masy B-buniek pankreasu (prevaha regenerácie nad apoptózou), vo zvýšenej odpovedi B-buniek na stimuláciu glukózou, v potlačení sekrécie glukagónu, v inhibícii vyprázdňovania žalúdka, ako aj redukcii apetítu. GLP-1 okrem efektívneho zníženia glykovaného hemoglobínu (HbA1c) znižuje hmotnosť (zníženie množstva viscerálneho tuku), zlepšuje lipidový profil (zníženie hladiny triacylglycerolov (TAG), zvýšenie HDL-cholesterolu), znižuje krvný tlak (7).

Z hľadiska obézneho pacienta/obézneho diabetika je dôležitý fakt, že GLP-1 je fyziologický aktivátor GLP-1 receptorov (GLP-1R), ktoré sú exprimované v širokej škále tkanív vrátane pankreasu, pľúc, srdca, obličiek, žalúdka, čriev a mozgu. Vedie k zosilneniu kľúčových signálov pocitu sýtosti a oslabeniu signálov pocitu hladu. Mnohé z účinkov GLP-1 sú sprostredkované aspoň čiastočne aktiváciou centrálnych GLP-1R, avšak zdroj (zdroje) endogénneho GLP-1, ktorý aktivuje tieto receptory, zostáva nejasný. Tento problém komplikuje skutočnosť, že GLP-1 je produkovaný periférne v enteroendokrinných L-bunkách ilea a hrubého čreva, z ktorých sa uvoľňuje do obehu. V centrálnom nervovom systéme (CNS) sú najvyššie hladiny v hypotalame, hlavnom projekčnom celi neurónov preproglukagónu (PPG). PPG neuróny v nucleus tractus solitarii (NTS) v oblasti dolného mozgového kmeňa sú hlavným zdrojom endogénneho centrálného GLP-1. PPG neuróny sú v najlepšej pozícii na plnenie tejto úlohy, pretože inervujú

všetky oblasti identifikované ako oblasti sprostredkujúce účinky GLP-1 v CNS a sú citlivé na signály z periférie vrátane distenzie žalúdka, leptínu a cholecystokinínu (CCK). Po väzbe GLP-1 na GLP-1R v hypotalamických oblastiach pôsobením na neuróny v nucleus arcuatus dochádza indukcií pocitu sýtosti (produkcia anorexigénnych a orexigénnych neuropeptidov). Anorexigénne účinky má aj oxytocín uvoľňovaný z nucleus paraventricularis, aktivácia GLP-1R v mezolimbickej oblasti, vo ventrálnej tegmentálnej oblasti a v nucleus accumbens (centrum odmeňovania). Prostredníctvom aktivácie GLP-1R dochádza aj k zvýšeniu výdaja energie, ako aj k stimulácii adaptívnej termogenézy v hnedom tukovom tkanive a hneďnutiu bieleho tukového tkaniva (7).

Agonisty GLP-1R sú heterogénna skupina molekúl (na báze exendínu a ľudských analógov GLP-1). Liraglutid je analóg GLP-1 s 97 % homológiou s natívnym ľudským GLP-1. Modifikácie zahŕňajúce pripojenie bočného reťazca mastných kyselín C16 prepojeného cez glutamoylový spacer v pozícii 26 a nahradenie lyzínu arginínom v pozícii 34 umožňujú liraglutidu viazať sa na albumín, zvyšujú jeho odolnosť k degradácii DPP-4, znižujú renálny klírens, čím predlžujú jeho polčas na 13 hodín, čo umožňuje dávkovanie jedenkrát denne. V roku 2010 bol najprv schválený na liečbu DM2T v dávke do 1,8 mg subkutánne (sc) denne, neskôr v roku 2014 FDA a v roku 2015 EMA v dávke 3,0 mg sc denne na chronický manažment obezity (8).

Efekt liraglutidu 3,0 mg bol sledovaný v štyroch štúdiách 3a fázy klinického programu SCALE (Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence) u obéznych diabetikov 2. typu, u obéznych pacientov s prediabetom, na intenzívnej modifikácii životného štýlu a obéznych pacientoch so syndrómom spánkového apnoe (9). Vo fáze 3b prebehli ďalšie dve štúdie: SCALE-Insulin (prínos liraglutidu a intenzívnej behaviorálnej terapie (IBT) u pacientov užívajúcich bazálny inzulín) a SCALE-IBT (úprava hmotnosti s liraglutidom 3,0 mg používaným ako doplnok k IBT). Do uvedených šiestich klinických štúdií bolo zaradených približne 6 000 pacientov, výsledky všetkých štúdií boli postupne publikované v renomovaných časopisoch.

V štúdií SCALE Obesity and Prediabetes (1 rok) dosiahli jednotlivci priemerný úbytok hmotnosti 9,2 %. Po 3 rokoch preukázali jedinci liečení liraglutidom zníženie rizika rozvoja DM2T približne o 80 % (10). V štúdií SCALE Diabetes dosiahli jednotlivci priemerný úbytok hmotnosti o 6,0 % a priemerný pokles HbA1c o 1,3 % po 56. týždňoch liečby (11). V SCALE Maintenance si 81 % pacientov udržalo úbytok hmotnosti  $\geq$  5 % po období 1 roka. Jedinci zredukovali priemerne 6,0 % vplyvom stravy a fyzickej aktivity počas 12-týždňového obdobia, ďalších 6,2 % hmotnosti zredukovali počas liečby liraglutidom 3,0 mg (12).

V SCALE Sleep Apnea bolo pozorované signifikantné zníženie AHI (apnoe-hypopnoe index) (13). V štúdií SCALE-Insulin došlo po jednoročnej liečbe k poklesu hmotnosti o 5,8 % a k poklesu HbA1c o 1,1 % (14). V SCALE-IBT bol zaznamenaný 7,4 % pokles hmotnosti po 56. týždňoch liečby a 0,2 % pokles HbA1c (15).

V júli 2016 boli publikované výsledky štúdie LEADER (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), ktorá mala posúdiť efekt liraglutidu na veľké KV príhody (MACE): kardiovaskulárna smrť, nefatálna CMP alebo nefatálny IM. Výsledky tejto štúdie preukázali noninferioritu liraglutidu v porovnaní s placebom v čase do vzniku prvej veľkej KV príhody (16).

Pre liraglutid 3,0 mg boli nežiaduce udalosti v programe SCALE veľmi podobné tým, ktoré sa vyskytli v klinických štúdiách s liraglutidom (max. 1,8 mg) pri DM2T. Najčastejšie sa vyskytovali gastrointestinálne ťažkosti – nauzea a hnačka, najmä pri iniciácii liečby, ale ich frekvencia a intenzita sa časom znižovali. Pacienti na 3,0 mg liraglutidu nemali vyšší počet nežiaducich gastrointestinálnych udalostí v porovnaní s pacientmi užívajúcimi nižšie dávky liraglutidu. V klinickej praxi sa na elimináciu gastrointestinálnych ťažkostí ujala pomalá a postupná eskalácia dávky v priebehu 5 týždňov. Začíname dávkou 0,6 mg počas prvého týždňa, následne po týždňoch zvyšujeme dávku na 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg, až kým nedosiahneme dávku 3,0 mg. Pokiaľ pacient netoleruje zvýšenie dávky, eskaláciu môžeme odložiť o 7 dní.



## Naltrexón SR/bupropión SR

Na Slovensku máme od októbra 2016 na chronickú liečbu obezity k dispozícii centrálne pôsobiace kombinované antiobezitikum, ktoré obsahuje dve psychofarmaká: naltrexón SR (sustained release) a bupropión SR. Bupropión SR je antidepresívum zo skupiny inhibítorov spätného vychytávania noradrenalinu a dopamínu, stimuluje proopiomelanokortínové (POMC) neuróny hypotalamu, čím dochádza k zvýšenému uvoľňovaniu  $\alpha$ -melanocyty stimulujúceho hormónu ( $\alpha$ -MSH), tým k poklesu chuti do jedla a zvýšeniu energetického výdaja. Naltrexón SR je antagonist opioídnych receptorov, blokuje  $\mu$ -opioídne receptory na POMC neurónoch, na ktoré sa potom nemôže naviazať  $\beta$ -endorfín, ktorý by aktivitu POMC neurónu utlmil. Synergizmus kombinácie naltrexón SR/bupropión SR vedie k potlačeniu chuti do jedla, k zvýšeniu energetického výdaja. Ovplyvnenie centier odmeny vedie k zníženiu „baženia“ (cravingu), opakovanej a nadmernej konzumácie stravy. Zatiaľ čo bupropión SR spôsobuje mierny pokles hmotnosti, naltrexón SR pridaný k bupropiónu zvyšuje pokles hmotnosti.

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie naltrexón SR/bupropión SR bola hodnotená v štyroch klinických štúdiách: Contrave Obesity Research I (COR-I), COR-II, Contrave Obesity Research Behavior Modification (COR-BMOD) a Contrave Obesity Research Diabetes (COR-DM) (17, 18, 19, 20). V COR-I ( $n = 1\,742$ ), COR-II ( $n = 1\,496$ ) a COR-BMOD ( $n = 793$ ) boli hodnotení pacienti s obezitou alebo aspoň s jednou komorbiditou obezity (napr. AHT a/alebo dyslipidémia). Percentuálna redukcia hmotnosti v štúdiách COR-I, COR-II a COR-BMOD u pacientov liečených kombináciou naltrexón SR/bupropión SR 32/360 mg oproti placebo bola 6,1 % vs 1,3 %, 6,4 % vs 1,2 % a 9,3 % vs 5,1 % (v uvedenom poradí štúdií). V štúdiu COR-BMOD viedla kombinácia modifikácie životného štýlu s medikáciou k najvyššiemu efektu na redukciu hmotnosti (80 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti  $\geq 5$  % a 55 % dosiahlo pokles hmotnosti  $\geq 10$  %).

Vo štvrtej štúdiu COR-DM bol hodnotený úbytok hmotnosti u diabetikov 2. typu ( $n = 505$ ) s nadhmotnosťou/obezitou.

Naltrexón SR/bupropión SR 32/360 mg počas 56 týždňov viedli k redukcii hmotnosti o 5 % oproti placebo 1,8 % ( $P < 0,001$ ) a zlepšili HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s východiskovou hodnotou o 0,6 % vs 0,1 % ( $P < 0,001$ ) (20). V klinických štúdiách sa preukázalo zlepšenie koncentrácií HDL-C a TAG, zníženie markerov chronického subklinického zápalu. Zníženie obvodu pásu, zlepšenie inzulinémie nalačno a zlepšenie indexu inzulinovej rezistencie (HOMA-IR) boli potvrdené v štúdiách COR-I, COR-II a COR-BMOD.

K dispozícii máme aj 78-týždňovú štúdiu, v ktorej liečba kombináciou naltrexón SR/bupropión SR viedla k signifikantnému poklesu hmotnosti pretrvávajúcemu počas priebehu celej štúdie, liečba bola bezpečná a dobre tolerovaná (21).

Najčastejšími nežiaducimi udalosťami v uvedených klinických štúdiách boli nevoľnosť, zápcha, bolesti hlavy, sucho v ústach a vracanie, v rámci klinického programu sa zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku a pulzovej frekvencie.

Vzhľadom na požiadavku vyhodnotiť KV bezpečnosť kombinácie naltrexón SR/bupropión SR je naplánovaná ďalšia štúdia (po štúdiách LIGHT a CONVENE), ktorá by mala byť skompletizovaná v júli 2021, finálna správa by mala byť zaslaná FDA v januári 2022.

Kombinácia naltrexón SR/bupropión SR je určená ako nadstavba k nízko-kalorickej diéte v kombinácii so zvýšenou pohybovou aktivitou pre dospelých pacientov starších ako 18 rokov s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> alebo pre dospelých pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s prítomnosťou DM2T, DLP alebo s prítomnou dobre kontrolovanou AHT.

Od tejto kombinačnej antiobezitickej liečby očakávame predovšetkým pokles telesnej hmotnosti ( $\geq 5$  alebo  $\geq 10$  %), a to aj v skupine diabetikov 2. typu (redukciu hmotnosti dosahujeme podstatne ťažšie), ako aj udržanie zredukovanej telesnej hmotnosti (nesmierne významný fakt, lebo obézne osoby často zredukujú hmotnosť a následne priberú viac ako zredukovali). Maximálna dávka 4 tablety denne sa dosiahne postupným titrovaním v priebehu 4 týždňov. Po 4 mesiacoch by sa mal prehodnotiť efekt liečby. Pokiaľ je liečba úspešná (pokles hmotnosti  $\geq 5$  %, pri DM2T  $\geq 3$  %), tak

v nej pokračujeme a ďalšie prehodnotenie vykonáme po roku. Liečbu kombináciou naltrexón SR/bupropión SR indikuje lekár, ale nie je hrazená z verejného zdravotného poistenia.

V preskripčnej informácii o lieku je uvedené, že kombinácia naltrexón SR/bupropión SR by sa mala predpisovať iba pacientom s dobre kontrolovanou AHT s pravidelným monitorovaním krvného tlaku počas prvých týždňov liečby. Pri iniciácii liečby sa môže vyskytnúť nauzea, ktorej sa však dá predísť postupným zvyšovaním dávky v priebehu štyroch týždňov. Incidencia záchvatov u pacientov užívajúcich naltrexón SR/bupropión SR v klinických štúdiách bola približne 0,06 % (2/3 239 jedincov) oproti 0,0 % (0/1 515 jedincov) pri placebe. Vznik záchvatov je vzácnou, ale závažnou nežiaducou udalosťou, preto uvedenú liečbu nepoužívame u pacientov so zvýšeným rizikom záchvatov. Ďalšou skupinou vyžadujúcou zvýšenú opatrnosť sú nadmerní konzumenti alkoholu, ktorí majú nižší prah pre rozvoj záchvatov. Tiež by sme nemali túto kombináciu predpisovať osobám chronicky užívajúcim opioidy (pre zložku naltrexónu). Musíme byť opatrní (ohľadom bupropiónu) u osôb užívajúcich inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), rovnako ako iné SSRI (selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu) a sérotonínergické lieky, kombinácia s IMAO je kontraindikovaná. Gravidita je taktiež kontraindikáciou používania tejto terapie.

## Nové ciele vo farmakoterapii obezity

V súčasnosti sa veľké množstvo potenciálnych antiobezitík nachádza v rôznych štádiách vývoja a výskumu, ako aj v rôznych fázach klinického skúšania (22).

Základný výskum sa sústreďuje na viaceré oblasti pôsobenia antiobezitík (redukcia apetítu alebo navodenie sýtosti cestou účinku na sérotonínergické, noradrenergické, dopamínergické, opioídne, kanabinoidné alebo špecifické hormonálne receptory v mozgu, zvýšenie výdaja energie, oxidácie tukov prostredníctvom aktivácie katecholamínergických mechanizmov v CNS a/alebo periférnych tkanivách, redukcie absorpcie tukov cestou inhibície lipázy v tráviacom trakte a in-

dukcie deplécie nutričov (napr. blokáda reabsorpcie glukózy v obličkách). Výskum sa tiež zameriava na vývoj kombinovanej liečby založenej na ovplyvnení črevných hormónov, v snahe napodobiť hormonálno-humorálne-endokrinné prostredie, k vytvoreniu ktorého dochádza po bariatrickej/metabolickej chirurgii (najmä po RYGB (Roux-en-Y gastrický bypass) a VSG (vertikálna rukávová gastrektómia).

### Semaglutid

Ďalším z agonistov GLP-1R je semaglutid, ktorý má najbližšie k vstupu do klinickej praxe v manažmente obéznych jedincov. Má 94 % štruktúrnu homológiu s ľudským GLP-1 a vyznačuje sa tromi kritickými modifikáciami: substitúcia aminokyseliny v polohe 8 (chráni semaglutid pred degradáciou DPP-4); acylácia lyzínu peptidovej kostry a C-18 mastná di-kyselina v polohe 26 poskytuje silnú špecifickú väzbu na albumín, ďalšia substitúcia aminokyseliny v polohe 34 zabraňuje väzbe C-18 mastných di-kyselín na nesprávnom mieste. Tieto modifikácie viedli k 3-násobnému zvýšeniu afinity semaglutidu v porovnaní s liraglutidom a predĺžili jeho biologický polčas na 165 hodín (približne jeden týždeň), čo dovoľuje jeho injekčnú aplikáciu raz do týždňa. V porovnaní s prvou generáciou GLP-1 RA, ktoré sa podávajú raz/dvakrát denne, dochádza k výraznému zlepšeniu compliance a kvality života pacienta. Semaglutid zlepšuje metabolizmus glukózy (v závislosti od dávky na redukcii HbA1c), lipidový profil, znižuje krvný tlak, má protizápalové a antiaterosklerotické účinky (na modeloch myši) a je spojený s kardiovaskulárnym prínosom pri DM2T. Čo sa týka vplyvu na hmotnosť, semaglutid priamo aktivuje oblasti hypotalamu a mozgového kmeňa, o ktorých je známe, že sú zapojené do regulácie chuti do jedla a odmeňovania. Mechanizmus účinku semaglutidu pri redukcii hmotnosti je charakterizovaný: znížením apetítu nalačno aj postprandiálne, znížením pocitu hladu a zvýšením pocitu sýtosti, lepšou kontrolou stravovania, znížením príjmu energie a redukcii telesnej hmotnosti hlavne vďaka úbytku tukovej hmoty (23).

FDA (2017) a EMA (2018) schválili semaglutid v maximálnej dávke 1,0 mg

podávaný sc na liečbu diabetikov 2. typu, ale zatiaľ nie je schválený na liečbu obezity (23).

Štúdie so semaglutidom u diabetikov 2. typu ukázali, že redukcia hmotnosti sa v porovnaní s placebom hýbala od -3, 6 do -5,7 kg. Obézni nediabetici dosiahli pokles hmotnosti 11,6 %, tento úbytok hmotnosti bol o 5,5 % vyšší v porovnaní s úbytkom hmotnosti pri liečbe liraglutidom 3,0 mg v rovnakej štúdii, čo veľmi silne favorizuje semaglutid (24).

V štúdiách zameraných na diabetikov a obéznych nediabetikov bol výskyt nežiaducich udalostí pri podávaní liraglutidu či semaglutidu veľmi podobný. Najčastejšie sa vyskytovali gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, vracanie, hnačka, obštipácia), ktoré boli mierne až stredne závažné (15 - 38 % pri placebe, 38 - 82 % pri semaglutide). Nevoľnosť pri užívaní semaglutidu, podobne ako pri liraglutide, bola väčšinou prítomná v titračnom období a časom sa znižovala. Liečba semaglutidom indukovala zvýšenie priemernej pulzovej frekvencie približne o 2 - 3 úderov/min v porovnaní s placebom (25).

So semaglutidom prebieha u obéznych jedincov rozsiahly klinický program 3. fázy klinického skúšania STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with obesity): STEP 1-4, STEP-TEEN (adolescenti) - fáza 3 a, fáza 3b - STEP 5 a 8. V máji a v júni 2020 boli zverejnené prvé predbežné výsledky STEP 1, 3 a STEP 4, na publikáciách sa pracuje. Podľa požiadaviek FDA by sme mali mať v roku 2023 výsledky kardiovaskulárnej SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity). Do štúdie by malo byť randomizovaných 17 500 účastníkov a bude porovnávať podávanie semaglutidu vs placebo počas 31 - 59 mesiacov u nediabetikov s predchádzajúcim KV ochorením (26).

### Multifunkčné peptidy v liečbe obezity a prevencii diabetes mellitus 2. typu

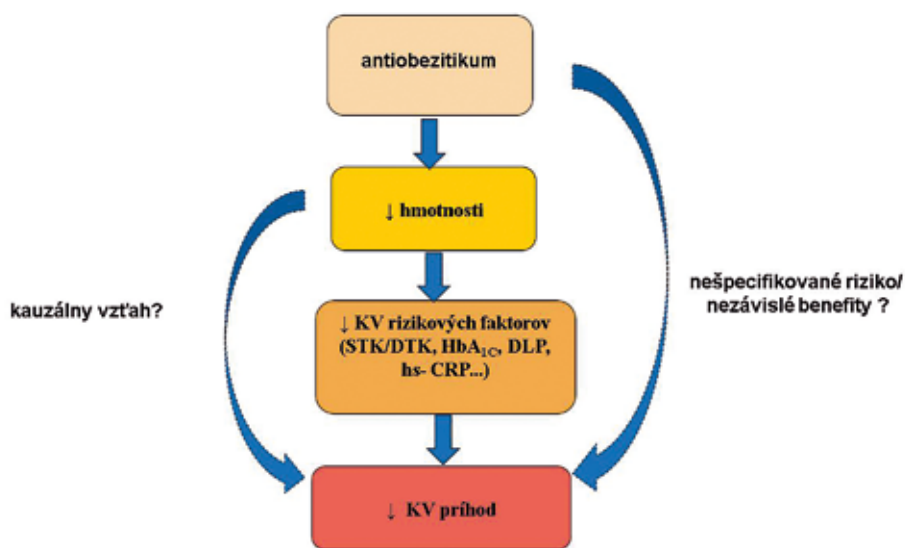
Pri pohľade na predklinické a klinické skúšanie je zrejme, že personalizovaná liečba DM2T a/alebo obezity bude v ďalšom období smerovať k vývoju multifunkčných peptidov - duálnych, resp. trojnásobných (možno aj štvornásobných) agonistov,

ktoré reprezentujú viac ako jednu farmakologickú aktivitu. Možnosti kombinácie ďalších peptidov s GLP-1 zahŕňajú glukagón (GCG), glukózo-dependenty inzulínotropný peptid (GIP), cholecystokinín B (CCKB) a GLP-2. Výskum je najďalej pri duálnych agonistoch GLP-1 - GIP a GLP-1 - GCG. Pri duálnych agonistoch GLP-1 - GCG anorektický efekt agonizmu GLP-1 pôsobí synergicky s glukagónom, ktorý zvyšuje energetický výdaj a výsledkom je vyššia redukcia hmotnosti. Od duálnych agonistov očakávame väčší efekt na redukcii hmotnosti u obéznych diabetikov ako od čistých GLP-1 agonistov. Ďalším príkladom je duálny agonista GLP-1 - CCKB, pri ktorom pridanie CCKB agonistu ku GLP-1 obmedzuje hyperglykemický účinok glukagónu, zlepšuje citlivosť na inzulín, vedie k zlepšeniu funkcie B-buniek pankreasu (prevencia progresie DM2T), ako aj k redukcii hmotnosti. V literatúre sú zmienky aj o tri-agonistoch inkretínov (GLP-1 - GIP - GCG) so silnými antiobezitickými, antidiabetickými účinkami, so zlepšením steatohepatitídy a dyslipidémie. Dokonca sa môžeme dočítať aj o multifunkčných peptidoch zameraných na štyri rôzne receptory, čo je chemicky uskutočniteľné, ale zatiaľ iba v počiatočných fázach predklinického výskumu (27).

### Záver

Podľa súčasných štatistických údajov pochádzajúcich z celého sveta je veľmi malá pravdepodobnosť, že by miera obezity klesala, práve naopak, neustále relatívne rýchlo narastá najmä v skupine pacientov s 3. stupňom obezity (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>). Obezita/diabezita je v klinickej praxi nedostatočne liečená, dôvodom je aj to, že v mnohých krajinách obezita nie je považovaná za chronickú celoživotnú chorobu, čím sa upiera pacientom právo na reálnu pomoc. Dôvodom na zlepšenie starostlivosti by malo byť najmä to, že obezita generuje ďalšie chronické ochorenia, a to nielen kardiometabolické (DM2T, AHT, a-DLP, IM, CMP, poruchy srdcového rytmu...), ale aj nádorové a neurodegeneratívne (Alzheimerova a Parkinsonova choroba). Pri manažmente obezity nám podobne ako pri iných chronických ochoreniach (DM2T, DLP, AH) nejde iba o pokles hmotnosti (glykémie, úpravu lipidového spektra, krvného tlaku), ale

**Obrázok 1.** Predpokladaný vzťah medzi antiobezitickou liečbou, redukciou hmotnosti, KV rizikovými faktormi a KV príhodami (modifikované podľa 30)



DLP – dyslipidémia, DTK – diastolický krvný tlak, HbA1c – glykovaný hemoglobín, hsCRP – vysokosenzitívny C reaktívny proteín, KV – kardiovaskulárny, STK – systolický krvný tlak

v konečnom dôsledku o redukcii KV rizikových faktorov, KV príhod, ako aj o pokles KV a celkovej mortality (obrázok 1) (28). Doposiaľ realizované klinické štúdie ukázali, že pokles hmotnosti vedie k rapidnej redukcii KV rizikových faktorov, avšak zatiaľ nemáme k dispozícii žiadnu štúdiu, ktorá by jednoznačne dokázala, že pokles hmotnosti nezvyšuje, resp. vedie k zníženiu KV morbidity a mortality.

V súčasnosti nám chýba ako primárna, tak aj sekundárna prevencia obezity s následnou kuratívou. Iba 1 % obéznych pacientov dostane reálnu pomoc pri manažmente obezity/diabetesu a ešte dôležitejšom manažmente udržania už zredukovanej hmotnosti (diétna a režimové opatrenia, kognitívno-behaviorálna terapia, farmakoterapia, bariatrická/metabolická chirurgia). Dnes vieme, že farmakoterapia obezity jedinou účinnou látkou príliš nefunguje. Pri pohľade na predklinické a klinické skúšanie je zrejme, že personalizovaná liečba DM2T a/alebo obezity bude v ďalšom smerovať k vývoju multifunkčných peptidov – duálnych, resp. trojnásobných (možno aj štvornásobných) agonistov, ktoré reprezentujú viac ako jednu farmakologickú aktivitu.

## Literatúra

1. Fábryová L. Antiobezitická v manažmente obézneho diabetika. In: Fábryová L, Holčecy P, et al. Diabesity. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčky. Brno: Facta Medica; 2019: 74-96.

- Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018;141:106-119. doi: 10.1111/nyas.13542.
- Fábryová L. Weight loss pharmacotherapy of obese non-diabetic and type 2 diabetic patients. *J Obes Weight Loss Ther.* 2015;5:277. doi:10.4172/2165-7904.1000277.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5.
- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, et al. Management of obesity. *Lancet.* 2016;387:1947-1956.
- Fábryová L. Účinnosť a bezpečnosť moderných antiobezitík: najnovšie dôkazy a manažment pacientov. *Interná med.* 2016;16(11):447-454.
- Derek D, Mietlicki-Baese EG. Glucagon-Like Peptide 1 in the Brain: Where Is It Coming From, Where Is It Going? *Diabetes.* 2019 Jan;68(1):15-17. [online]. Available from: <https://doi.org/10.2337/dbi18-0045>.
- Crane J, McGowan B. The GLP-1 agonist, liraglutide, as a pharmacotherapy for obesity *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(2):92-107. DOI: 10.1177/2040622315620180.
- Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract.* 2017;3(1):3-14. doi:10.1002/osp4.84.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. for the 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;373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:687-699.
- Wadden T, Hollander P, Klein S, et al. on behalf of the NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013;37:1443-1451. doi:10.1038/ijo.2013.120.
- Collier A, Blackman A, Foster G, et al. Liraglutide 3.0mg reduces severity of obstructive sleep apnoea and body weight in obese individuals with moderate or severe disease: SCALE sleep apnoea trial. *Thorax.* 2013;69:A16-A17.
- Garvey WT, Andreas L, Birkenfeld DD, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The

SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* Mar. 2020, dc191745; DOI: 10.2337/dc19-1745.

15. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity.* 2020;28:529-536. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22726>.

16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

17. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:595-605.

18. Apovian CM, Aronnel, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexoneSR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:935-943.

19. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behaviour modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(1):110-120.

20. Hollande P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:4022-4029.

21. Halseth A, Shan K, Walsh B, et al. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25:338-345. doi:10.1002/oby.21726.

22. Pilitsis E., Farra OM, Polyzos SA, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2019;92:170-192.

23. Christensen RM, Juhl RC, Torekov SS. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug Safety.* 2019. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00812-7>.

24. ClinicalTrials.gov. Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity (SELECT). NCT03574597. 2018. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>.

25. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10148):637/49. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31773-2>.

26. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1242/1251. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.12932>.

27. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today.* 2015;20(1):122-128.

28. Kritchevsky S, Beavers K, Miller M, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121993. doi: 10.1371/journal.pone.0121993.

## MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

MetabolKLINIK, s. r. o.,  
Ambulancia pre diabetológiu,  
poruchy látkovej premeny  
a výživy, MED PED centrum  
Cukrová 3, 811 08 Bratislava  
lfabryova@metabolklinik.sk

