



**OBEZITOLOGICKÁ
SEKCIA** SLOVENSKEJ DIABETOLOGICKEJ
SPOLOČNOSTI

Minulosť, prítomnosť a budúcnosť farmakologickej liečby obezity

MUDr. Ľubomíra Fábryová, Ph.D.

MetabolKLINIK sro

Bratislava

Podklady pre štúdium

- Fábryová Ľ. Minulosť, prítomnosť a budúcnosť farmakoterapie obezity. Vnitř Lék 2010; 56(10): 1058-1064
- Fábryová Ľ. Weight Loss Pharmacotherapy of Obese Non-Diabetic and Type 2 Diabetic Patients. J Obes Weight Loss Ther 2015;5:5.
<http://dx.doi.org/10.4172/2165-7904.1000277>
- Fábryová Ľ. Nové medikamenty v liečbe obezity: ich dostupnosť pre klinickú prax. Forum Diab 2016; 5(1): 13-18.
- Krahulec B, Fábryová Ľ, Holéczy P, Klimeš I (eds). Klinická obezitológia. Facta Medica, Brno 2013; s. 336.
- Müllerová D et al. Obezita - prevence a léčba. Mladá fronta a.s., Praha 2009; s. 261
- Toplak H, Woodward E, Yumuk V et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs Obes Facts 2015;8:166-174

-
- obezita - 475 miliónov dospelých osôb
 - nadhmotnosť - 950 miliónov dospelých osôb
 - obezita a nadhmotnosť spolu - 1,5 miliardy dospelých osôb (2013)

Manažment obezity

Tri úrovne preventívnych a liečebných opatrení

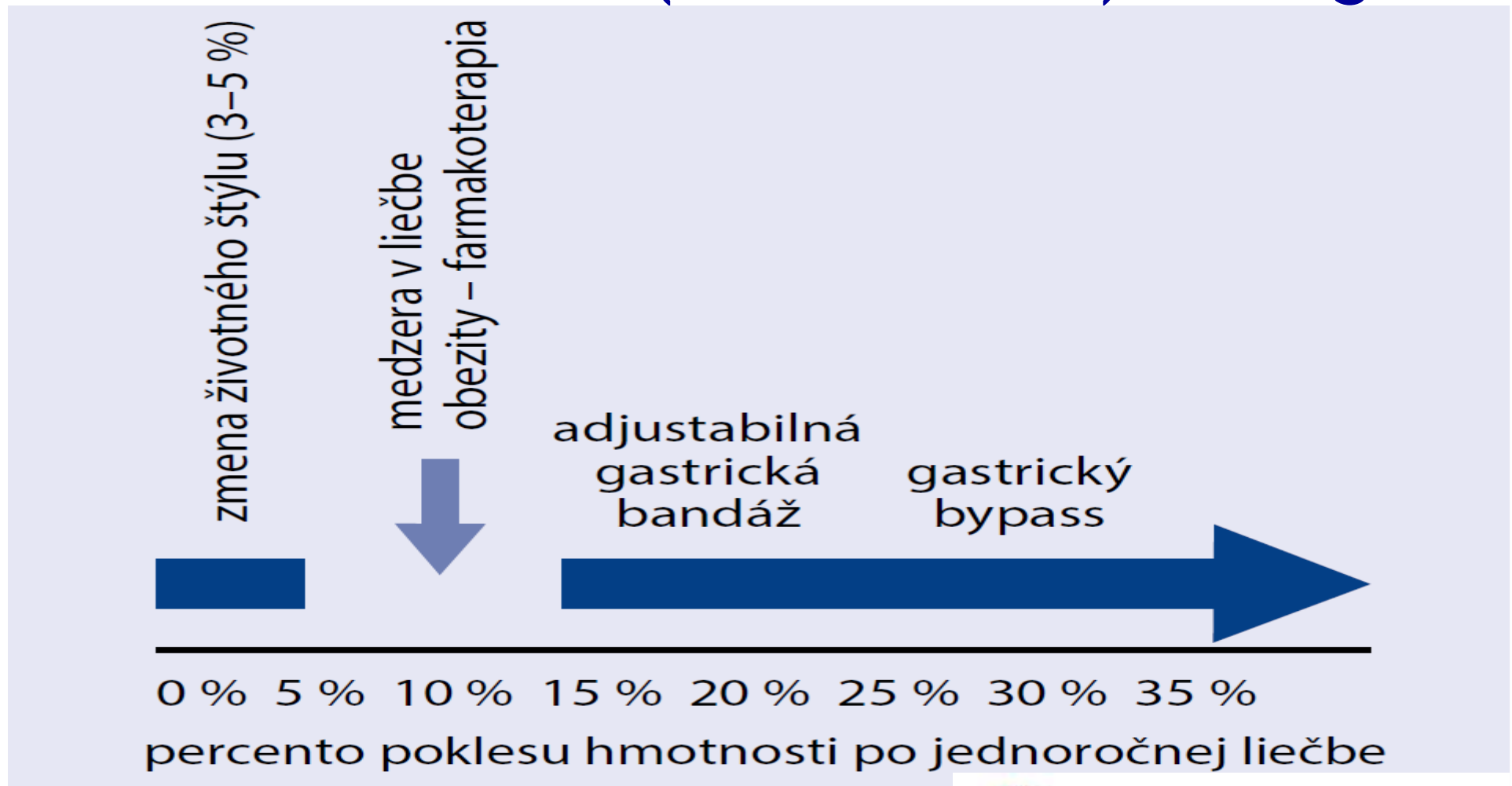
- kombinácia diétnych a režimových opatrení s behaviorálnou terapiou
- **bezpečná medikamentózna liečba (“antiobezitická”)**
 - spolu s diétnymi a režimovými opatreniami, nie náhrada
 - zvyšuje šancu klinicky významnej redukcie hmotnosti
 - najmenej 6 mesiacov po diétnych a režimových opatreniach
 - BMI \geq 30
 - BMI \geq 27 s konkomitantnými RiF alebo ochoreniami (DLP, AHT, DM2T, ICHS, spánkové apnoe)
- bariatrická (metabolická) chirurgia

Súčasn \acute{e} odporúčania pre liečbu obezity

liečba	kategória BMI (kg/m 2)				
	$\geq 25 < 27,0$	$\geq 27 < 30$	$\geq 30 < 35$	$\geq 35 < 40$	≥ 40
diétne a režimové opatrenia	áno + komorbidity	áno + komorbidity	áno	áno	áno
farmakoterapia		áno + komorbidity	áno	áno	áno
bariatrická (metabolická) chirurgia			áno + DM2T (individuálne)	áno + komorbidity	áno
reálny cieľ redukcie hmotnosti v % iniciálnej hmotnosti	5-10	5-10	5-15	> 20	> 20

Fábryová L. Nové medikamenty v liečbe obezity: ich dostupnosť pre klinickú prax. Forum Diab 2016; 5(1): 13-18.

Farmakoterapia chýbajúci článok medzi zmenou životného štýlu a bariatrickou (metabolickou) chirurgiou



Fábryová L. Nové medikamenty v liečbe obezity: ich dostupnosť pre klinickú prax. Forum Diab 2016; 5(1): 13-18.

Limitácie antiobezitík

- mierny efekt na redukciu hmotnosti
 - podstatná časť redukcie hmotnosti dosiahnutá diétnymi a režimovými opatreniami v placebovej skupine
- očakávania obéznych osôb
 - redukcia hmotnosti o 25 % / rok
- dlhodobá compliance s liečbou
 - < 10 % osôb užíva liečbu antiobezitikami po roku a < 2 % po 2 rokoch
- vedľajšie účinky pri dlhodobej liečbe



História liečby obezity (1)

- **hormóny štítnej žľazy**
 - 1893 - široko používané v liečbe obezity až do 80-ych rokov 20. storočia
 - nežiaduce udalosti - NU (tachykardia, srdcová arytmia a náhla smrť)
- **dinitrofenol**
 - 1933 - samostatne alebo v kombinácii s hormónmi štítnej žľazy
 - NU - dermatitída, agranulocytóza, hepatotoxicita, poškodenie zraku, úmrtia
- **amfetamín - „dúhové tablety“**
 - 1938 - kombinácia amfetamínu s hormónmi štítnej žľazy, digitalisom a diuretikam
 - predpisovaná od 40-ych až po 60-te roky 20. storočia
 - NU - závislosť, artériová hypertenzia, myokardiálna toxicita, náhla smrť
- **aminorex**
 - 1965-1968
 - NU - chronická pľúcna hypertenzia spôsobená prekapilárnou vaskulárnou obštrukciou
 - 50 % mortalita

História liečby obezity (2)

- **fenfluramín**
 - 1992 - „Fen-phen“ kombinácia
 - 1996 v Európe prvé prípady s rozvojom primárnej pľúcnej hypertenzie
 - 1997 v USA prvé prípady s rozvojom primárnej pľúcnej hypertenzie
 - zistený vzťah používania fenfluramínu k postihnutiu srdcových chlopní, čo viedlo v roku 1997 k stiahnutiu fenfluramínu a dexfenfluramínu z trhu
- **phentermín**
 - najčastejšie predpisovaným antiobezitikom v USA
 - z európskeho trhu bol stiahnutý
 - odporúčaný je na krátkodobé použitie (nie viac ako 12 týždňov v priebehu 12 mesiacov)
 - NU - zvýšená stimulácia CNS s rozvojom únavy, nespavosti, eufórie a dysfórie, zvýšenie TK, zvýšené riziko primárnej pľúcnej hypertenzie a postihnutia srdcových chlopní (pri kombinácii „Fen-phen“)
- **phenylpropanolamín**
 - v liekoch znižujúcich chuť do jedla, v liekoch proti kašľu a nachladnutiu
 - hemoragické CMP
- **efedrínové alkaloidy**
 - obsahujú ich mnohé dietetické prípravky
 - vzťah k hypertenzii, tachykardii, ku CMP a úmrtiam
 - efedrín nie je schválený na liečbu obezity v USA

História liečby obezity (3)

● rimonabant

- antagonista centrálnych a periférnych endokanabinoidných CB1 receptorov
- v EU od júna 2006 na dlhodobú liečbu obezity (viac ako 12 týždňov)
- v čase vydania rozhodnutia o registrácii boli v informáciách o lieku upozornenia týkajúce sa psychiatrických NU (depresie, úzkosť, poruchy spánku, agresivita)
- v ukončených klinických štúdiách bolo dvojnásobne vyššie riziko psychiatrických porúch (aj suicídií) u pacientov užívajúcich rimonabant oproti placebo
- komisia pre humánne lieky (CHMP) Európskej liekovej agentúry (EMA) koncom roka 2008 pozastavila registráciu lieku
- zastavené boli aj klinické štúdie s niektorými ďalšími liekmi z tejto skupiny (taranabant)
- blokáda kanabinoidných receptorov má rozsiahle metabolické účinky a je veľmi pravdepodobné, že vývoj liekov pôsobiacich na tomto princípe nie je ešte úplne uzatvorený

● sibutramín

- inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu, centrálnie tlmiaci pocit hladu, dostupný od roku 2000
- koncom 1/2010 EMA rozhodla o pozastavení registrácie a predaja na základe dlho očakávaných záverov štúdie SCOUT (Sibutramin Cardiovascular Outcome Trial)
- účinky sibutramínu u viac ako 10 000 pacientov vo veku > ako 55 rokov s KV ochorením alebo prítomnosťou DM 2. typu
- zvýšený výskyt nefatálnej CMP a IM pri terapii sibutramínom a EMA uzavrela, že „prínos sibutramínu neprevyšuje možné riziká“

Antiobezitická schválené na chronický manažment obezity

Agens	Mechanizmus účinku	FDA	EMA
Orlistat (Alli)	inhibítor pankreatickej lipázy	1997	1997
Lorcaserin (Belviq)	selektívny agonista 5- hydroxytryptamín 2C serotonínových receptorov	6/2012	-
phentermín/ topiramát ER (Qsymia, Qnexa)	sympatikomimetikum/ agonista GABA - gamma- aminobutyrovej kyseliny	7/2012	-
naltrexon SR/ bupropion SR (Mysimba)	antagonista opioidných receptorov/ inhibítor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalínu	10/2014	12/2014
liraglutid 3,0 mg (Saxenda)	agonista GLP-1 receptora	12/2014	1/2015

orlistat

- najdlhšie používaným a predpisovaným liekom na dlhodobý manažment obezity
- dostupný od roku 1997
- Xenical 120 mg tbl firmy Roche
- Alli 60 mg (USA od 2007, v 27 krajinách Európy od 2009) - voľnopredajný
- orlistat (tetrahydrolipstatín) je syntetizovaný z prírodného inhibítora lipázy - lipstatínu izolovaného zo *Streptomyces toxytricini*
- inhibuje gastrointestinálnu lipázu (pankreatickú lipázu), potrebnú na hydrolýzu triacylglycerolov na absorbovateľné voľné mastné kyseliny a monoacylglyceroly v lúmene čreva, čím znižuje absorpciu tukov zo stravy cca o 30 %
- vedie k zníženiu celkového energetického príjmu a v súčinnosti s diétnymi a režimovými opatreniami vedie ku zníženiu hmotnosti
- denná dávka 3 x 120 mg pred jedlom, absorbuje sa iba v minimálnej miere, jeho systémové NU sú zanedbateľné
- častý výskyt nechcených príznakov malabsorpcie (urgentná defekácia, hnačky, abdominálny diskomfort) u pacientov, ktorí prijímajú 50-60 g tukov denne
- v prípade výskytu ťažkostí ide skôr o non-compliance pacienta s liečbou
- pacienti majú byť pred začatím liečby informovaní o nutnosti dodržiavania požadovaných diétnych opatrení
- blokovanie vstrebávania v tukoch rozpustných vitamínov

orlistat (štúdia XENDOS)

štúdia XENDOS (Xenical in the Prevention for Diabetes in Obese Subjects)

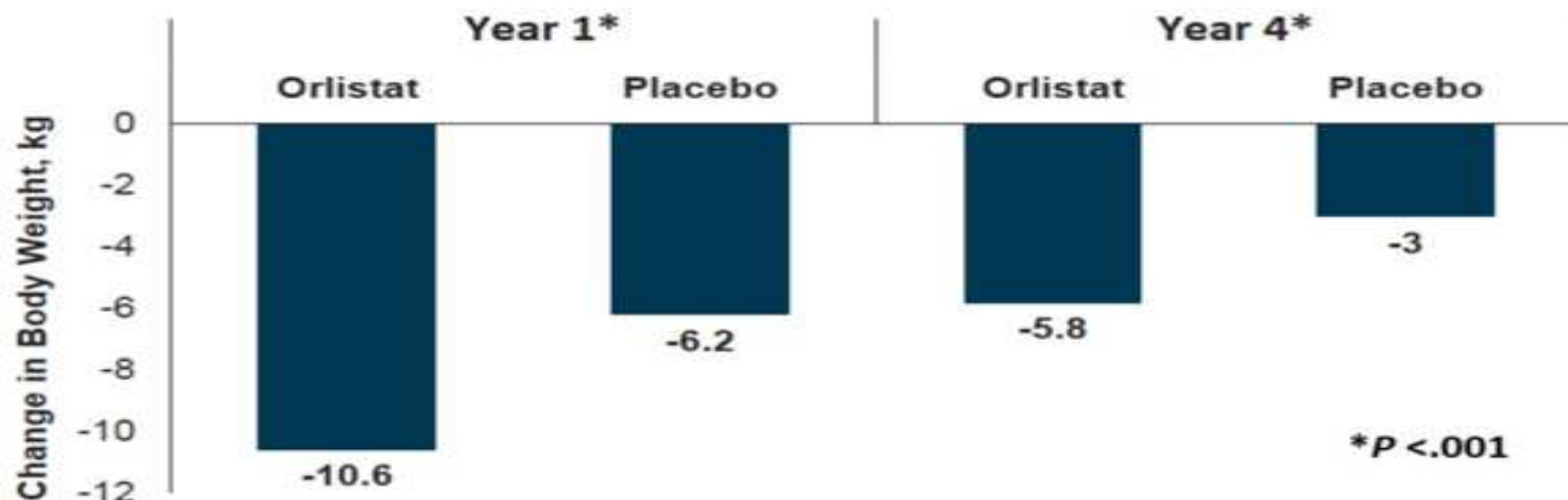
orlistat viedol po 4 rokoch liečby:

k redukcii hmotnosti o 2,8 kg oproti placebu

k 37 % redukcii incidencie DM2T

k poklesu systolického aj diastolického krvného tlaku

k zníženiu obvodu pása ako markera abdominálnej obezity

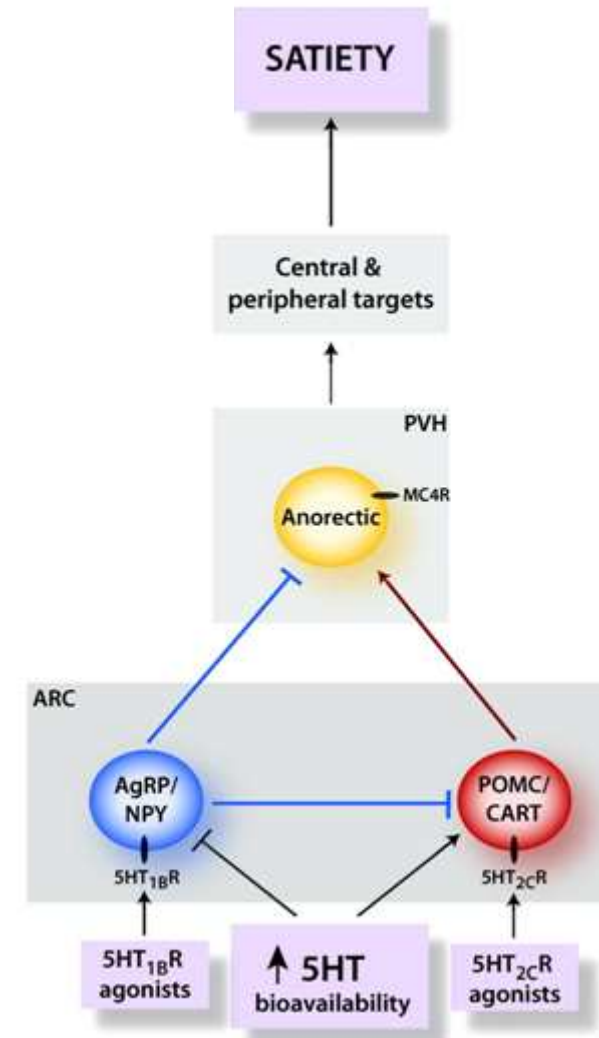


Torgerson JS et al. Diabetes Care 2004

lorcaserín (Belviq)

- centrálny mechanizmus účinku
- selektívny agonista 5-hydroxytryptamín 2C serotonínových receptorov (5-HT_{2c}) v hypotalame
- aktivácia 5-HT_{2c} iniciuje kaskádu reakcií uvoľňujúcich melanokortín stimulujúci hormón s efektom na reguláciu apetítu
- neovplyvňuje uvoľňovanie 5HT, dopamínu ani norepinefrínu, neovplyvňuje výdaj energie
- má slabú afinitu ku receptorom 5HT_{2a} a 5HT_{2b}, čo s dlhodobým užívaním znižuje riziko srdcovej valvulopatie a pulmonálnej hypertenzie

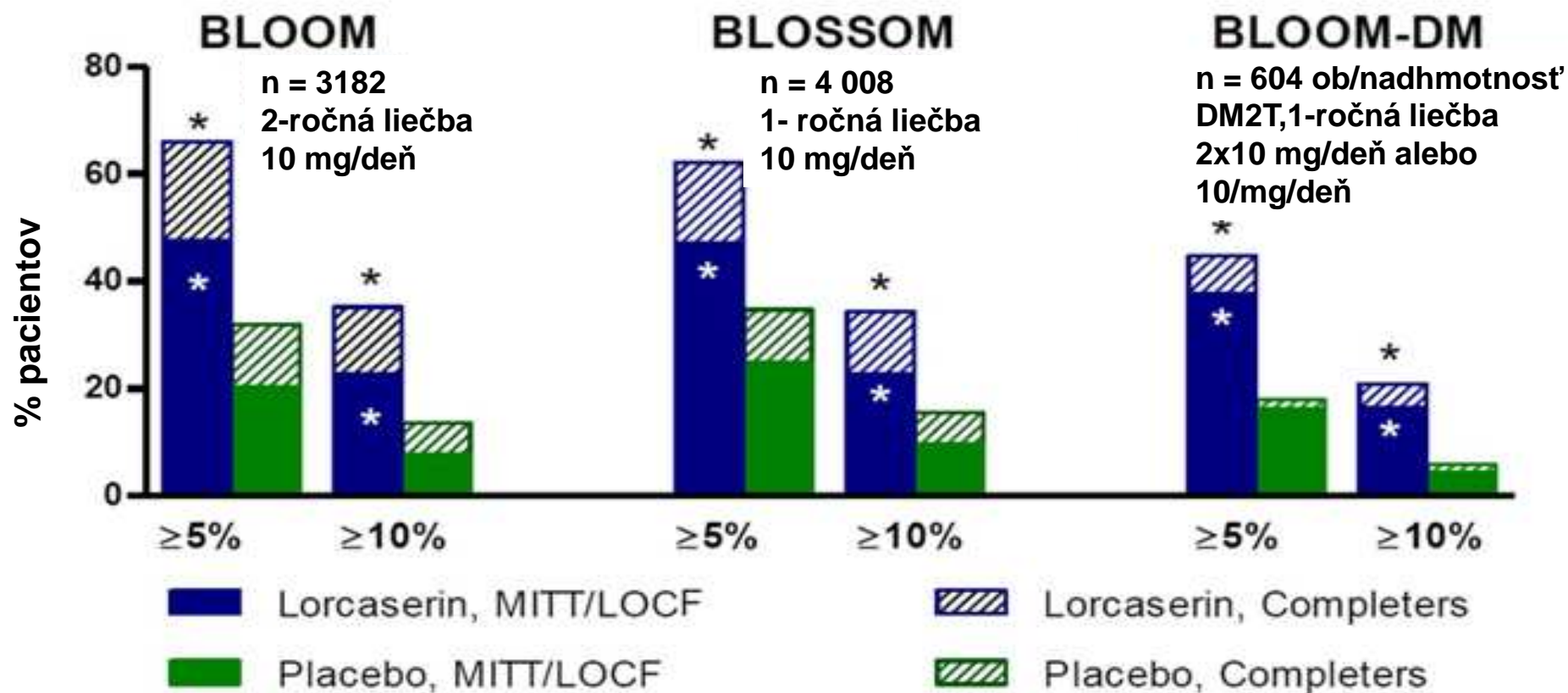
Garfield A S , and Heisler L K. J Physiol. 2009;587:49-60
Fábryová Ľ. Farmakologická liečba obezity. In. Klinická obezitológia (Eds: Krahulec B, Fábryová Ľ, Holéczy P, Klimeš I) FAMA, 2013; 132-144.



lorcaserín v klinických štúdiách

- lorcaserín v 3 klinických štúdiách 3. fázy klinického skúšania
- **BLOOM** (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management)
- **BLOSSOM** (Behavioral modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management)
- **BLOOM-DM** (Behavioral modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus)
- klinické štúdie - pokles hmotnosti a zlepšenie kardiometabolických rizikových faktorov (obvod pásu, glykémia na lačno, celkový cholesterol, LDL-C, TAG, hs-CRP, fibrinogén)
- NU: nauzea, bolesti hlavy, sucho v ústach, závrate, slabosť, zvracanie a infekcie močového traktu, ale vo všeobecnosti veľmi dobre tolerovaný

lorcaserín - 3. fáza klinického skúšania - dosiahnutie poklesu hmotnosti



* p<0.001 vs. placebo



Smith SR, et al. N Engl J Med 2010;363:245-56.

Fidler MC, et al. J Clin Endocrinol Metab, October 2011, 96(10):3067–3077.

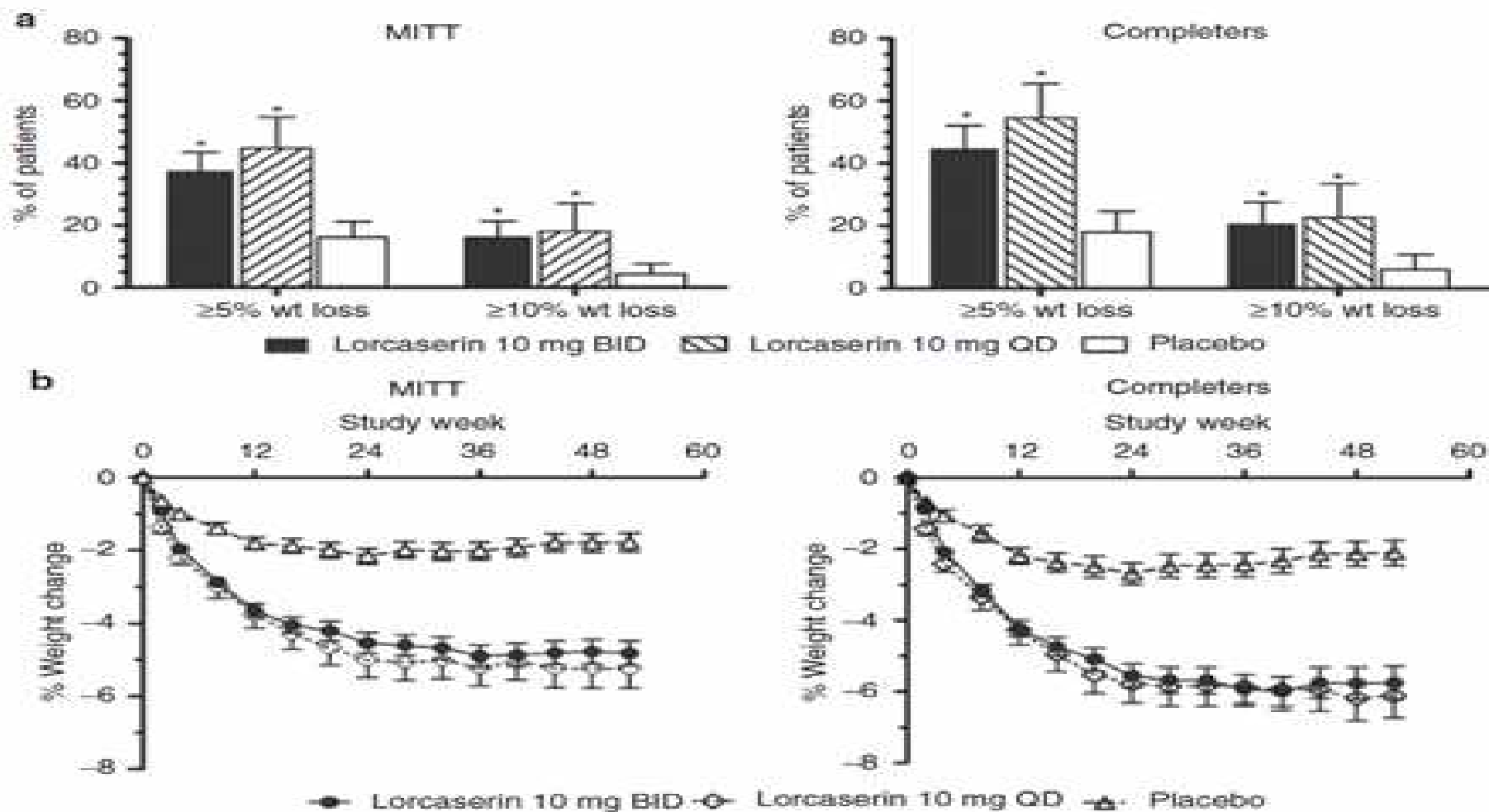
'Neil PM, et al. Obesity (16 March 2012) | doi:10.1038/oby.2012.66, Arena Pharmaceuticals

štúdia BLOOM - kardiometabolické rizikové faktory

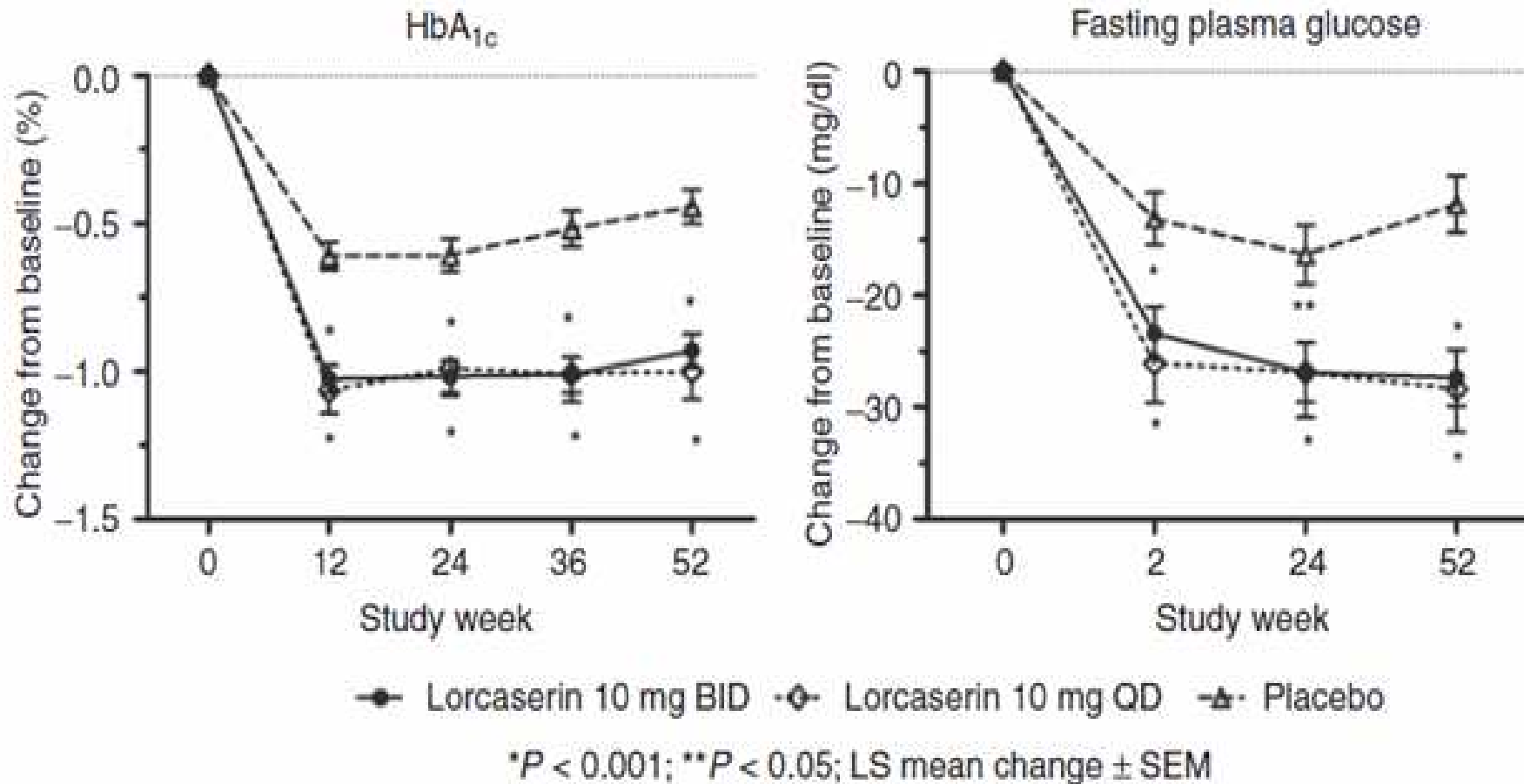
		lorcaserín	placebo	P
obvod pásu (cm)	↓	-6.8	-3.9	<0.001
STK/DTK (mm Hg)	↓	-1.4/-1.1	-0.8/-0.6	0.04/0.01
TC (%)	↓	-0.9	0.57	0.001
LDL-C	↓	2.87	4.03	0.049
HDL-C (%)		0.05	-0.21	0.72
TAG (%)	↑	- 6.15	-0.14	<0.001
bezpečnosť tepová frekvencia /min	↓	-2.0	-1.6	0.049

Smith SR, et al. NEJM. 2010;363:245-256.

štúdiá BLOOM - DM hmotnosť



štúdia BLOOM - DM glykemická kompenzácia



lorcaserín

FDA vs EMA

- v októbri 2010 FDA zamietla jeho schválenie kvôli možnému spojeniu s tumormi mliečnej žľazy u potkanov, navyše si vyžiadala nové dôkazy o jeho účinku u diabetikov
- v júni 2012 bol lorcaserín FDA schválený pre chronickú liečbu obezity s nízkokalorickou diétou a pohybovou aktivitou u pacientov s BMI ≥ 30 alebo s BMI ≥ 27 a ďalším rizikovým faktorom (artériová hypertenzia, DM 2. typu alebo dyslipidémia)
- žiadosť o schválenie lorcaserínu v EÚ podaná na EMA bola v máji 2013 stiahnutá

„Pre a proti, kombinačnej antiobezitickej liečbe

- klinické skúsenosti s kombinačnou liečbou v terapii AHT, DM, DLP, CA + ostatné ochorenia
- účinnosť sa zvyšuje cestou aditívnych a synergistických efektov
- prekonávanie prirodzených kompenzačných mechanizmov v energetickej homeostáze (prevencia alebo oddialenie „plateau“ počas redukcie hmotnosti)
- nižšie dávky účinnej látky redukujú výskyt NÚ
- výber liekov s rôznym profilom NÚ zlepšuje tolerabilitu

- možným rizikom je zvýšenie výskytu raritných, ale závažných NÚ, ktoré sa nepodarí odhaliť v klinickej praxi pri expozícii väčšieho počtu pacientov (platí ako pre monoterapiu, tak aj pre kombinovanú liečbu)

phentermín/topiramát ER (Qsymia, Qnexa)

- kombinácia dvoch dobre známych liekov phentermínu a topiramátu (kombinácia dávok 23/46 a 92 mg topiramátu a 3,75 / 7,5 a 15 mg phentermínu)
- potlačenie chuti do jedla, zvýšenie pocitu sýtosti
- phentermín je schválený v USA od roku 1959 na krátkodobú liečbu obezity (maximálna odporúčaná dávka je 30 mg/deň), v USA je aj najčastejšie predpisovaným antiobezitikom
- topiramát - agonista GABA – gamma-aminobutyrovej kyseliny, používa sa ako antiepileptikum (v EÚ od roku 1995, v USA od roku 1996, v maximálnej odporúčanej dávke 400 mg/deň), antidepresívum a na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy (v EÚ od roku 2003, v USA od roku 2004, v dávke 100 mg/deň)
- štúdie OB-301, EQUIP - OB 302, CONQUER - OB 303, SEQUEL - OB 305
- phentermín/topiramát vedie k redukcii hmotnosti o cca 10 %, s efektom na kardiometabolické rizikové faktory, pokles krvného tlaku, ako aj prevenciu rozvoja DM 2. typu v prediabetickej populácii

štúdia EQUIP (OB-302)

- jednoročná klinická štúdia, 1267 obéznych pacientov s BMI ≥ 35 (priemerný BMI 42,1)
- v pomere 1:2:2 boli randomizovaní na liečbu placebom, PHEN/TPM-CR 3,75/23 mg alebo PHEN/TPM-CR 15/92 mg pridanú ku redukčnej diéte
- po 56 týždňovej liečbe pacienti na placebe, PHEN/TPM-CR 3,75/23 mg a PHEN/TPM-CR 15/92 mg dosiahli v porovnaní so vstupnými hodnotami štatisticky významný pokles hmotnosti o 1,6 %, 5,1 % a 10,9 %
- 7,3 % pacientov na placebe, 44,9 % pacientov na liečbe PHEN/TPM-CR 3,75/23 mg a 66,7 % pacientov na liečbe PHEN/TPM-CR 15/92 mg dosiahlo pokles hmotnosti ≥ 5 % oproti hmotnosti pri vstupe do štúdie ($p < 0,0001$)
- v skupine liečenej PHEN/TPM-CR 15/92 mg oproti placebovej skupine bol signifikantne vyšší pokles STK a DTK, glykémia nalačno, TAG, celkového a LDL-C, ako aj zvýšenie HDL-C
- najčastejšie sa vyskutujúcou NU boli parestézie, pocit sucha v ústach, zápcha, poruchy chuti a nespavosť
- štúdiu predčasne ukončilo 47,1 % pacientov v placebovej skupine, 39,0 % v skupine liečenej PHEN/TPM-CR 3,75/23 mg a 33,6 % v skupine liečenej PHEN/TPM-CR 15/92 mg

Allison DB, Gadde KM, Garvey WT et al. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP) Obesity 2011;20,330–342.

štúdia CONQUER (OB-303)

- 56 týždňová štúdia
- 2487 pacientov s nadhmotnosťou alebo obezitou (BMI 27-45) s prinajmenšom s dvoma komorbiditami (artériová hypertenzia, dyslipidémia, prediabetes, DM 2. typu alebo abdominálna obezita)
- randomizovaní do placebovej skupiny alebo na kombináciu PHEN/TPM-CR 7,5/46 mg alebo 15/92 mg v pomere 2:1:2
- vyššia dávka kombináčnej liečby viedla ku poklesu hmotnosti o 10,2 kg, v porovnaní s poklesom hmotnosti o 8,1 kg pri nižších dávkach kombináčnej liečby a poklesom o 1,4 kg pri placebe
- 21 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti ≥ 5 % pri liečbe placebom, 62 % pri PHEN/TPM-CR 7,5/46 mg a 70 % pri kombinácii PHEN/TPM-CR 15/92 mg
- pokles hmotnosti ≥ 10 % dosiahlo 7 %, resp. 37 % resp. 48 % pacientov
- pri nižších dávkach bol nižší výskyt NU ($< 1,0$ %, parestézie, sucho v ústach, obštipácia, nespavosť, závrate a poruchy chute)

Gadde KM, Allison DB, Ryan DH et al. Effect of low-dose, controlled release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377: 1341–1352.

CONQUER

phentermín/topiramát ER zlepšuje rizikové faktory a manifestáciu kardiometabolických ochorení

		phentermín 7.5mg/ topiramát 46 mg ER	Placebo	<i>P</i>
obvod pása (cm)	↓	-7.6	-2.4	<0.0001
STK (mm Hg)	↓	-4.7	-2.4	0.0008
DTK(mm Hg)		-3.4	-2.7	0.1281
TAG (%)	↓	-8.6	4.7	<0.0001
LDL-C (%)		-3.7	-4.1	0.7391
HDL-C (%)	↑	5.2	1.2	<0.0001
CRP (mg/L)	↓	-2.49	-0.79	<0.0001
adiponektín (µg/mL)	↑	1.40	0.33	<0.0001

Gadde KM, Allison DB, Ryan DH et al. Effect of low-dose, controlled release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377: 1341–1352.

štúdia SEQUEL (OB-305)

- jednorročná extenzia štúdie CONQUER s cieľom vyhodnotiť dlhodobú účinnosť a bezpečnosť kombinácie PHEN/TPM-CR
- 676 obéznych pacientov s kardiometabolickým ochorením, dobrovoľne pokračovali v liečbe, na ktorú boli zaradení v štúdiu CONQUER
- po 108-týždňoch liečby PHEN/TPM-CR došlo ku klinicky významnému pretrvávajúcemu poklesu hmotnosti o 1,8 %, 9,3 % a 10,5 % pre placebo, PHEN/TPM-CR 7,5/46 mg resp. PHEN/TPM-CR 15/92 mg
- klinicky signifikantne viac subjektov dosiahlo pokles hmotnosti $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ a $\geq 20\%$ v porovnaní s placebom.
- kombináčnā liečba PHEN/TPM-CR viedla ku zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov a ku poklesu incidencie DM 2. typu oproti placebo
- liečba bola dobre tolerovaná s poklesom NU medzi týždňom 56-108 oproti týždňom 0-56.
- okrem redukcie hmotnosti došlo k redukcii obvodu pásu, STK, DTK, poklesu TAG, non-HDL-C, HbA_{1c} a spánkové apnoe
- k dispozícii sú údaje o zlepšení pečeňových parametrov, ako aj o redukcii konkomitatnej medikácie používanej pri kardiometabolických ochoreniach

Garvey WT, Ryan DH, Look M et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. Am J Clin Nutr 2012;95(2):297–308.

phentermín/topiramát ER

Qsymia, Qnexa: FDA vs EMA

- v októbri 2010 FDA zamietla schválenie Qnexy pre možný vzťah s vrodenými srdcovými chybami a psychiatrickými problémami
- nasledovala reanalýza výsledkov z dostupných klinických štúdií - FORTRESS (Fetal Outcome Retrospective TopiRamate ExpoSure Study), ktorá demonštrovala bezpečnosť lieku
- v júli 2012 FDA schválila používanie kombinácie phentermin /topiramát ER v klinickej praxi v USA
- v októbri 2012 sa EMA vyslovila proti schváleniu registrácie Qnexy pre liečbu obezity v EÚ
- prvým dôvodom boli obavy z KV bezpečnosti (nedostatočné údaje pre dlhodobé používanie phentermínu a jeho vzťah ku zvýšeniu tepovej frekvencie)
- druhým dôvodom boli obavy z nežiaducich psychiatrických účinkov a vplyv dlhodobej liečby topiramátom na kognitívne funkcie v širokej populácii pacientov
- tretím dôvodom boli obavy z možného teratogénneho potenciálu lieku pri použití v menej kontrolovanom reálnom živote
- štvrtým dôvodom bola pravdepodobnosť nesprávneho použitia lieku pacientami, pre ktorých nie je určený
- vo februári 2013 počas zasadnutia EMA výbor CHMP na základe doplnených vedeckých údajov znovu preskúmal svoje pôvodné stanovisko a neodporučil udelenie rozhodnutia o registrácii lieku v EÚ

naltrexon SR/bupropión SR

- kombinácia naltrexonSR/bupropión SR (USA - Contrave, EÚ - Mysimba), centrálny mechanizmus účinku
- naltrexon SR (antagonista opioidných receptorov)
- bupropión SR (inhibítor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalínu v dopamínových oblastiach)
- bupropión SR vedie k miernemu poklesu hmotnosti, naltrexon SR pridaný k bupropiónu zvyšuje pokles hmotnosti
- podľa aktuálnych údajov sa zdá byť účinnosť tejto kombinácie nižšia ako pri kombinácii phentermín/topiramát ER a vyššia ako pri použití monoterapie orlistatom alebo lorcaserínom

COR (Contrave Obesity Research) program

- COR-I (NB-301), COR-II (NB-302) a COR-Diabetes (NB-304), zaradených 4 500 pacientov
- jednoročné štúdie s podávaním 32 mg naltrexonu SR/360 mg bupropiónu SR vs placebo viedli ku redukcii hmotnosti o 6,1% vs 1,3%, (NB-301), 6,4% vs 1,2% (NB-302) a 5% vs 1,8% (NB-304)
- pokles hmotnosti $\geq 5\%$ dosiaholo v štúdii NB-301 48% pacientov liečených kombináciou 32 mg naltrexonu SR/360 mg bupropiónu SR v porovnaní s 16,4% v placebovej skupine, v štúdii NB-302 56,3% vs 17,1% a v štúdii NB-304 44,5% vs 18,9%
- v štúdii NB-304 kombinácia naltrexon SR/bupropión SR viedla ku redukcii HbA_{1c} o 0,6% v porovnaní s 0,1% v placebovej skupine
- u pacientov s HbA_{1c} > 8% na kombinácii naltrexon SR/bupropión SR bola redukcia HbA_{1c} štatisticky signifikantne vyššia (o 1,1%)
- kombinácia 32 mg naltrexonu SR/360 mg bupropiónu SR viedla ku štatisticky významnému zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov (obvod pásu, viscerálny tuk, HDL-C, TAG)
- pacientom na aktívnej liečbe sa zvýšila schopnosť kontroly príjmu jedla a zlepšila sa kvalita života
- najčastejšie vyskytujúcimi sa NU pre naltrexon SR/bupropión SR boli gastrointestinálne ťažkosti (nauzea 27 - 34 so zvyšujúcou sa incidenciou pri vyšších dávkach naltrexonu), bolesti hlavy (14 - 24%), zápcha (15 - 24%), závrate (7 - 14%), sucho v ústach (8%)

naltrexon SR/bupropión SR

štúdia LIGHT

- štúdia LIGHT iniciovaná v júni 2012, predpokladané ukončenie v júli 2017
- 10 400 pacientov
- primárnym cieľom bolo vyhodnotiť výskyt veľkých KV príhod (MACE) u dospelých s nadhmotnosťou a obezitou s KV rizikovými faktormi užívajúcimi naltrexon SR/bupropión SR
- EMA mala k dispozícii predbežnú analýzu štúdie LIGHT, vrátane 94 MACE
- štúdia však bola ukončená pre predčasné nepovolené zverejnenie týchto výsledkov
- ďalšia štúdia, s podobným dizajnom ako štúdia LIGHT, je navrhnutá tak, aby splnila požiadavky v Európe aj v USA, so zameraním na vyhodnotenie kardiovaskulárnych príhod, práve prebieha, ale ukončenie klinického skúšania je momentálne ešte v nedohľadne

naltrexon SR/bupropión SR

FDA vs EMA

- v januári 2011 FDA zamietla schválenie kombinácie naltrexon SR/bupropion SR pre používanie v klinickej praxi pre obavy týkajúce sa dlhotrvajúcej KV bezpečnosti a požiadala o doplnenie randomizovanej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdie s dostatočným počtom pacientom a dostatočným trvaním, ktorá by objasnila, či riziko KV príhod u pacientov s nadhmotnosťou alebo obezitou liečených touto kombináciou neovplyvní pomer prínosov a rizika (štúdia LIGHT)
- pred schválením uvoľnenia antiobezitika do klinickej praxe mala FDA pripomienky k výskytu a riešeniu vzácnych závažných nežiaducich psychiatrických udalostí
- v roku 2012 a 2013 Výbor Európskej únie pre lieky na humánne použitie hlasoval proti schváleniu používania kombinácie phentermín/topiramát v EÚ, dôvodom bolo neúplné a nedostatočné definovanie dlhodobej KV a psychiatrickej bezpečnosti tejto kombinácie
- v októbri 2014 FDA, následne v decembri 2014 EMA schválili kombináciu naltrexon SR/bupropión SR na používanie v klinickej praxi

Úloha GLP-1 v regulácii homeostázy glukózy a hmotnosti

- inkretíny sú inzulínotropné črevné hormóny vylučované L bunkami distálnej časti tenkého červa ako odpoveď na rôzne diétne podnety (ide najmä o GLP-1 - glukagónu podobný peptid - 1)
- 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 znižovania HbA_{1c} znižuje hmotnosť (zníženie množstva viscerálneho tuku), zlepšuje lipidový profil (zníženie TAG a zvýšenie HDL-C), znižuje krvný tlak
- pre liečbu obezity sú v popredí záujmu množiace sa údaje o vplyve inkretínov na redukciiu hmotnosti, ako aj o oddialení rozvoja DM 2. typu u pacientov s prediabetom

liraglutid 3.0 mg

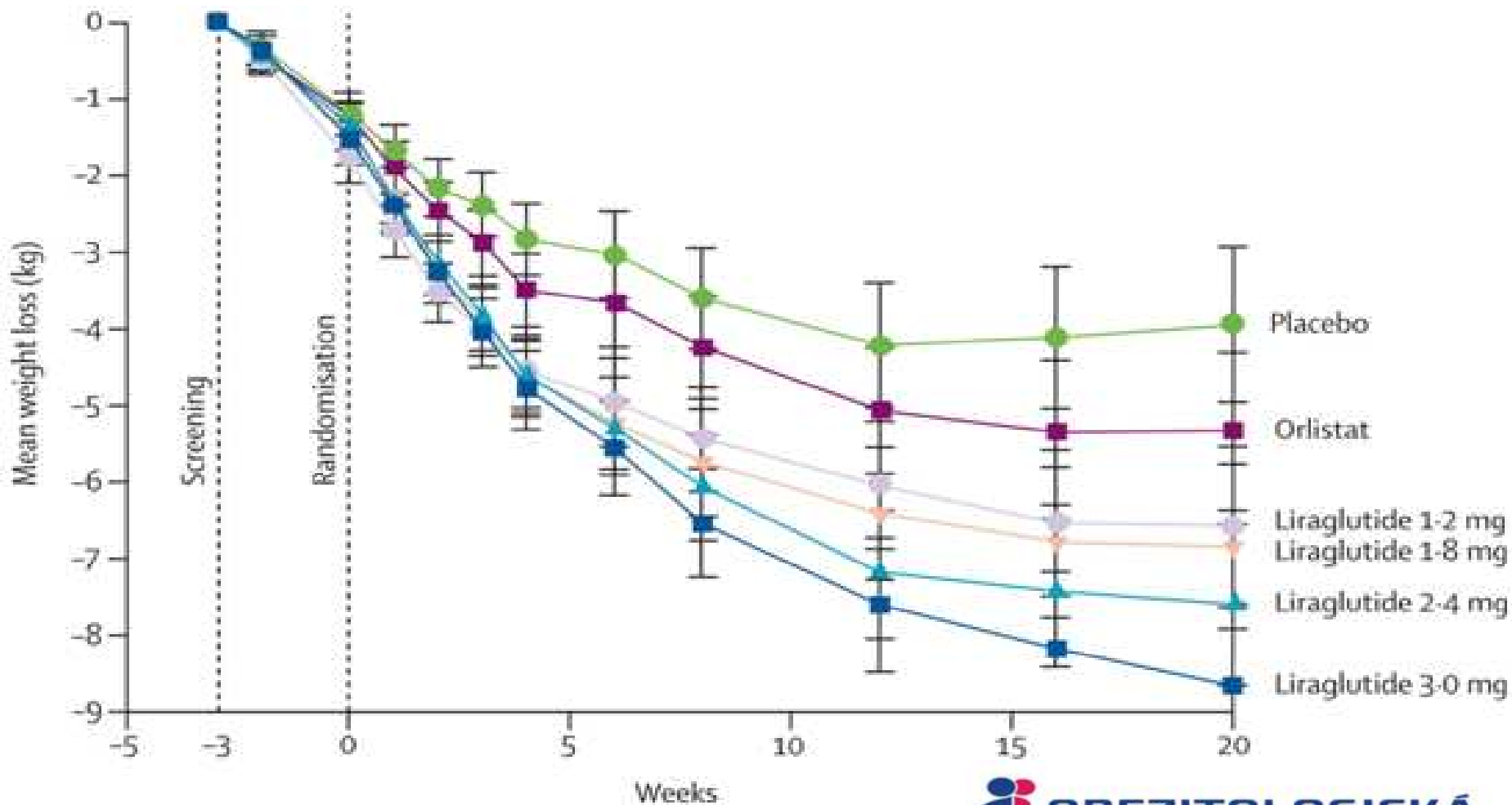
- liraglutid 3.0 mg - agonista GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptora (Saxenda), podávaný jedenkrát denne s.c.
- liraglutid bol doposiaľ schválený v nižších dávkach (do 1,8 mg) na liečbu obéznych diabetikov 2. typu
- vzhľadom na úzke prepojenie obezity a DM 2. typu bolo len otázkou času rozšírenie jeho indikácie u obéznych nediabetikov alebo pacientov s prediabetom
- indikáciou je chronický manažment hmotnosti u osôb s BMI ≥ 30 kg/m² alebo BMI ≥ 27 kg/m² pri prítomnosti najmenej jednej komorbidity
- liraglutid 3.0 mg bol v indikácii antiobezitika schválený FDA v decembri 2014 a EMA ho schválila následne v januári 2015
- Saxenda je podľa údajov z decembra 2015 reálne dostupná na manažment obéznych pacientov iba v dvoch krajinách EÚ - v Taliansku a Dánsku

štúdia SCALE

liraglutid 3.0 mg

- ročné používanie liraglutidu 3,0 mg jedenkrát denne viedlo k poklesu hmotnosti o 5,8 kg, s ďalším poklesom hmotnosti po dvoch rokoch sledovania
- 76.1 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti >5% a 28.3% pacientov >10%
- proporcia pacientov s MS a prediabetom bola 31 % pre liečbou a 4,9% po ročnej liečbe
- výsledky 3. fázy klinického skúšania (the SCALE™ Maintenance randomized study) priniesli údaje o efekte liraglutidu 3,0 mg na ostatné kardiometabolické rizikové faktory, ako aj na schopnosť oddialiť vznik prediabetu (hyperglykémia na lačno, porucha tolerancie glukózy) a oddialiť prechod do DM 2. typu u pacientov s metabolickým syndrómom
- liraglutid 3.0 mg viedol k zlepšeniu závažnosti obštrukčného syndrómu spánkového apnoe, zlepšeniu dĺžky a kvality spánku

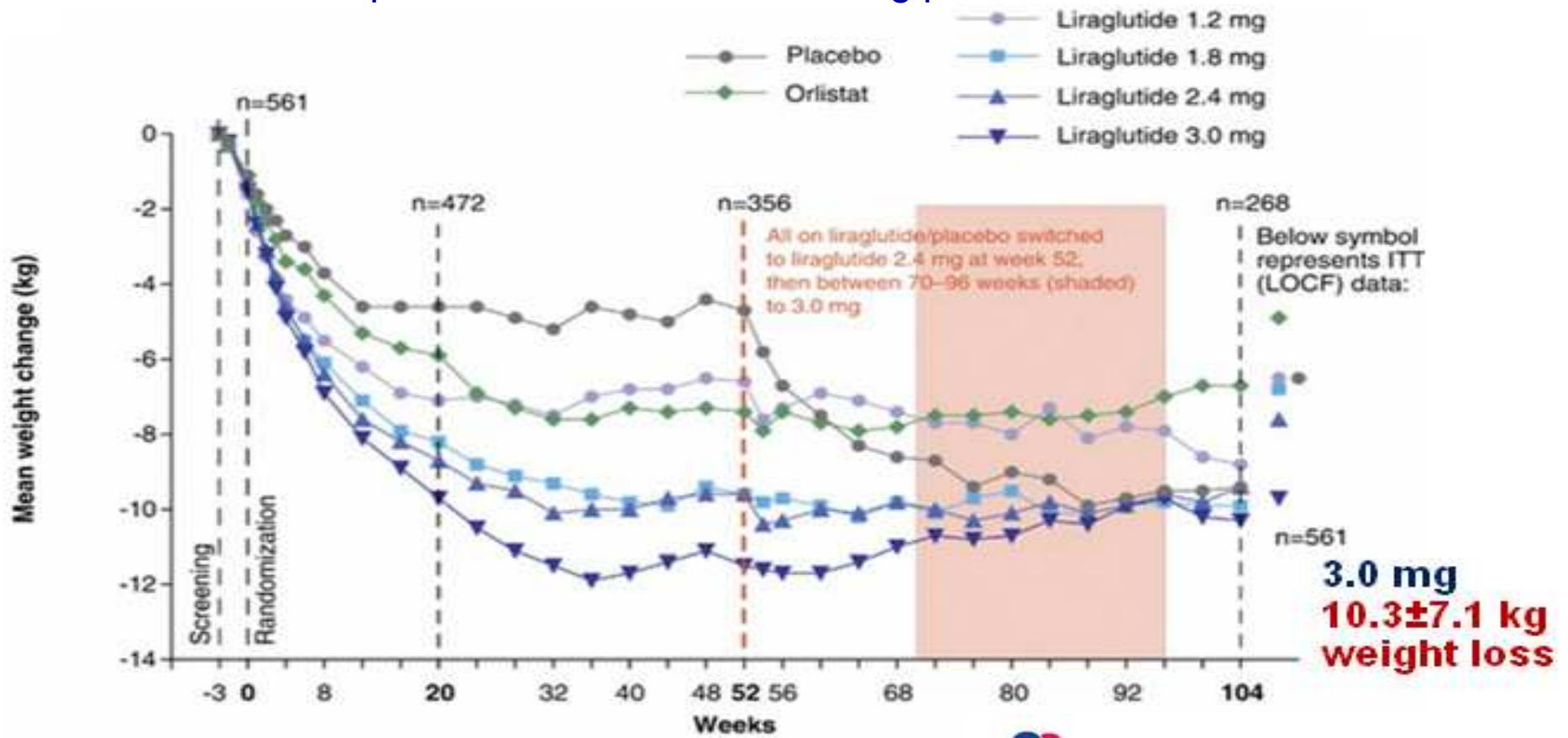
Efekt liraglutidu vs orlistatu na pokles hmotnosti u obézných nediabetikov (20 týždňová liečba)



Astrup A, et al. Lancet. 2009 Nov 7;374(9701):1606-16.

Efekt liraglutidu vs orlistatu na pokles hmotnosti u obéznych nediabetikov (po dvoch rokoch)

Liraglutid 3.0 mg v 1. roku liečby (počas 2. roku liečby na 2.4/3.0 mg)- priemerný pokles hmotnosti 10.3 ± 7.1 kg počas 2 rokov



liraglutid

nežiaduce udalosti

- liraglutid bol veľmi dobre tolerovaný, viedol k zlepšeniu kvality života, NU mierne alebo stredne závažné
- GIT NU (nauzea a zvracanie), v súlade so známymi fyziologickými účinkami GLP-1, boli častejšie ako u placebo
- v 1. roku liečby nevoľnosť a/alebo zvracanie bolo spojené s väčším poklesom hmotnosti (liraglutid 3,0 mg), ale aj tí, ktorí nemali NU mali väčší pokles hmotnosti ako v placebovej alebo orlistatovej skupine
- injekčná aplikácia nemala vplyv na adhérenciu ku liečbe alebo odstúpenie pacientov z liečby v priebehu klinického skúšania
- FDA - znepokojenie nad nedostatkom údajov pri chronickej liečbe obezity liraglutidom - pre ochorenia žlčníka, pankreasu, prsníka a rakoviny štítnej žľazy, ako aj nárastu tepovej frekvencie - doriešenie sa očakáva od ďalších postmarketingových štúdií
- KV štúdia LEADER s dávkou 1,8 mg liraglutidu by mala postačiť na identifikáciu rizika pre vyššie dávky liraglutidu, dodá aj bezpečnostné údaje týkajúce sa nádorových ochorení a ďalších NU (2016)

European Association for the Study of Diabetes 50th
Annual Meeting 15–19 September 2014, Vienna, Austria,
Astrup A, et al. Int J Obes (Lond). Jun 2012; 36(6): 843–854.



Očakávaný pokles hmotnosti (nové antiobezitiká)

liek	pokles hmotnosti liek (kg)	pokles hmotnosti placebo (kg)	čistá redukcia hmotnosti (kg)	trvanie liečby (týždne)
lorcaserín	8.2	3.4	4.8	52
phentermín/ topiramát ER	10.2	1.4	8.8	56
naltrexon SR/ bupropion SR	8.2	1.9	6.3	48
liraglutid 3.0 mg	10.3±7.1			104



Modifikované podľa Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. Clin Pharmacol Ther. 2011 Jul;90(1):40-51.

Tolerabilita antiobezitík výrazne ovplyvňuje compliance

orlistat	lorcaserín	phentermín/ topiramát ER	naltrexon SR/ bupropion SR	liraglutid 3,0 mg
<ul style="list-style-type: none"> •steatorea 	<ul style="list-style-type: none"> •bolesti hlavy •únava •závraty 	<ul style="list-style-type: none"> •parestézie •únava •sucho v ústach •skreslenie chuti •nespavosť •zápcha 	<ul style="list-style-type: none"> •nauzea •zvracanie •bolesti hlavy •únava •nespavosť 	<ul style="list-style-type: none"> •nauzea •zvracanie •obstipácia •hnačky •dyspepsia •abdominálne ťažkosti

Bezpečnosť a kontraindikácie (1)

liek	bezpečnosť/varovania	KI
orlistat	↑ expozícia cyklosporínom ↓ absorpcia vitamínu K (monitorovanie koagulácie u pacienta na warfaríne) raritné zlyhanie pečene náhrada vitamínov rozpustných v tukoch	chronická malabsorpcia ochorenia žlčníka
lorcaserín	serotonínový syndróm valvulopatie poškodenie kognitívnych funkcií depresie hypoglykémie priapizmus	kombinácia s MAOIs extrémne opatrne v kombinácii s SSRIs, SNRIs) gravidita

Bezpečnosť a kontraindikácie (2)

liek	bezpečnosť/varovania	KI
phentermín/ topiramát ER	fetálna toxicita, akútna myopia, kognitívna dysfunkcia, metabolická acidóza, hypoglykémia	glaukóm, hypertyreoidizmus, MAOIs gravidita (zvýšené riziko orofaciálnych rázštepov)
naltrexon SR/ bupropion SR	suicidalita, ↑TK, ↑P, ↑ rizika záchvatov, glaukóm, hepatotoxicita	záchvatovité ochorenia, nekontrolovaná AHT, chronický abúzus opiooidov, MAOIs, gravidita
liraglutid 3.0 mg	potkany: tumory C bb štítnej žľazy akútna pankreatitída, akútne ochorenia žlčníka, hypoglykémia, ↑P, poškodenie obličiek, suicidálne správanie	OA alebo RA medulárneho ca ŠŽ alebo MEN2 gravidita

Budúcnosť liečby obezity (1)

- lepšie pochopenie cieľových a regulačných mechanizmov
- vývoj nových liekov zameraných na
- periférne receptory
 - **inhibítory lipázy** - Cetilistat A, GT389-255 - zabraňujú absorpcii diétnych tukov z GIT, resp. kombinácia inhibítora lipázy s polymérom viažúcim nestrávené TAG
 - **látky modulujúce metabolizmus lipidov** -AOD9604 - syntetický fragment ľudského rastového hormónu, zvyšujúci stratu tukov a znižujúci syntézu nových tukov
- centrálné receptory
 - **otenabant, taranabant** - antagonisty CB1 receptorov
- adipokíny - leptín - inhibícia syntézy a uvoľňovanie apetít stimulujúcich faktorov ako napr. hypotalamický neuropeptid Y; zvýšenie aktivity apetít znižujúcich neuropeptidov, napr. melanocyty stimulujúceho hormónu

Budúcnosť liečby obezity (2)

- črevné hormóny
 - **peptid YY(3-36)** - syntetická forma peptidu YY(3-36) znižuje apetít cestou Y2 rec v nucleus arcuatus v hypotalame
 - **TM30338** agonista Y2 a Y4 rec - znižuje apetít
- pankreatické hormóny
 - **pramlintid** - syntetická verzia pankreatického hormónu amylínu - znižuje apetít a zvyšuje pocit sýtosti cestou spomalenia motility GIT
- vývoj starostlivo dizajnovanej medikamentóznej antiobezitickej kombináčnej liečby
 - bupropion (antidepresívum), zonisamid (antiepileptikum)
 - pramlintid + leptín
 - GLP-1 + PYY₃₋₃₆
 - phentermin + L-5 hydroxytryptamin + carbidopa
- kombinácia medikamentózno-chirurgickej liečby

Záver

- globezita je reálnym problémom súčasnosti, ide o chronické ochorenie a tak musí byť aj manažované (individuálne a dlhodobo)
- v EÚ, aj na Slovensku, čelíme nepriaznivej situácii, kde na jednej strane neustále narastá počet osôb s nadhmotnosťou a obezitou, na druhej strane nemáme dostupnú efektívnu farmakoterapiu obezity
- pokiaľ budeme schopní úspešne zasiahnuť proti epidémii obezity, dokážeme zablokovat' aj progresiu ďalších chronických ochorení
- uplatnenie farmakoterapie v manažmente obezity by mohlo mať obrovský sociálny, ekonomický, ale aj osobný význam pre milióny obéznych jedincov a ich rodiny, ktorí hľadajú u nás pomoc
- najdôležitejším klinickým prínosom antiobezitík by mohla byť prevencia opätovného nárastu hmotnosti po strate hmotnosti indukovanej efektívnou nefarmakologickou liečbou (VLCD v kombinácii s úpravou životného štýlu a behaviorálnou terapiou)
- súčasné regulačné prostredie sa zameriava skôr na úbytok pôvodnej hmotnosti, ako prevenciu návratu k pôvodnej hmotnosti
- uvidíme, ako rýchlo (a či vôbec) sa nové antiobezitiká dostanú do našej slovenskej reality