

protože tato komplikace se může při použití GLP-1 agonistů vyskytnout. U pacientů s diabetickou retinopatií léčených inzulinem a semaglutidem bylo také pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie. U těchto pacientů je proto nutná opatrnost. K prevenci nežádoucích účinků se doporučuje pomalé navýšování dávky, jezení menších porcí, omezení tučných a těžko stravitelných pokrmů, omezení příjmu alkoholu a sycených nápojů (jak je uvedeno i výše u léčby liraglutidem).

Semaglutid je jako jediný GLP-1 receptorový agonista dostupný jak v injekční, tak i v perorální formě (k léčbě DM 2. typu preparáty Ozempic® a Rybelsus®). K léčbě obezity se používá pouze injekční forma, a sice pod názvem Wegovy®. Počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně, po 4 týdnech se dávka zvyšuje na 0,5 mg jednou týdně, poté po dalších 4 týdnech na 1 mg jednou týdně, po dalších 4 týdnech na 1,7 mg jednou týdně a cílová dávka je 2,4 mg jednou týdně.

Tirzepatid je aktuálně jediný dostupný duální receptorový agonista – stimuluje nejen receptory pro GLP-1, ale také receptory pro další inkretin, a to glukózodependentní inzulinotropní polypeptid (GIP) (6). 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 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 % hmotnosti (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 15 mg tirzepatidu snížení tělesné hmotnosti o ≥ 20 % ve srovnání s 3 % s placebem (11). Následovaly

Tab. 1. Shrnutí současných farmakologických možností léčby obezity na bázi inkretinů v ČR

Antiobezitikum	Způsob podání
SEMAGLUTID (Wegovy®)	s.c. inj. 1x týdně 0,25–2,4 mg dle titračního schématu
LIRAGLUTID (Saxenda®, Plyzari®)	s.c. inj. 1x denně 0,6–3 mg dle titračního schématu
TIRZEPATID (Mounjaro®)	s.c. inj. 1x týdně 2,5–15 mg dle titračního schématu

studie SURMOUNT 2,3 a 4, přičemž nejvyšší redukce hmotnosti dosáhli účastníci studie SURMOUNT 4: po 88 týdnech při maximálně tolerované dávce 10 nebo 15 mg byl pro pacienty léčené tirzepatidem 26% pokles tělesné hmotnosti (12). U pacientů ve studii SURMOUNT 3 po předchozí intenzivní kalorické restrikci bylo u pacientů léčených tirzepatidem dosaženo v 72. týdnu studie poklesu hmotnosti o 21,1 % a nárůstu hmotnosti o 3,3 % u pacientů na placebo. Rozdíl činil tedy -24,5 % (95% CI -26,1 až -22,8, $p < 0,001$) (13). Pozitivní efekt tirzepatidu na redukci hmotnosti a kompenzaci diabetu provází také příznivé ovlivnění dalších komponent metabolického syndromu.

Recentně byla dokončena randomizovaná dvojitě zaslepená studie SURPASS-CVOT, která hodnotila vliv tirzepatidu na předpokládané snížení výskytu KV příhod (14). Studovanou populaci tvořili obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním. Komparátorem nebylo placebo, ale dulaglutid, který již schopnost snížit výskyt KV příhod prokázal ve studii REWIND (18). U této skupiny pacientů byl tirzepatid noninferiorní k dulaglutidu co se týče kompozitního ukazatele tvořeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, výskytu infarktu myokardu a mrtvice (14). Tirzepatid vedl k poklesu hmotnosti o 12,1 %, dulaglutid o 5,0 % ($p < 0,001$) (14). Za zmínku stojí jistě ještě studie SURMOUNT-OSA, ve které tirzepatid prokázal snížení apnoe-hypopnoe indexu u pacientů se syndromem spánkové apnoe a obezitou (15).

Tirzepatid (Mounjaro®) je indikovaný 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, dyslipidemie, 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 je ve srovnání s liraglutidem lépe tolerován a má méně gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Lék Mounjaro® disponuje 6 silami a na českém trhu jsou již dostupné všechny, a to konkrétně síly Mounjaro KwikPen 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg i 15 mg, vždy jsou v peru obsažené 4 dávky, balení po jednom peru. Titrace se provádí (jako u semaglutidu) po 4 týdnech, vhodné je dávku zvyšovat pozvolna.

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 receptoroví agonisté, jejichž škála se rozrůstá (Tab. 1). 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 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 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 zapominají na úpravu stravování a pohybovou aktivitu, hrozí rozvoj sarkopenické obezity. Pro udržení redukce hmotnosti je nutno dodržovat režimová opatření, užívat antiobezitika dlouhodobě a také kontrolovat tělesné složení, zda se jedná především o úbytek tukové hmoty.