

byl u 16 % zařazených. Druhým fenotypem je **pomalé spalování**, tedy snížený metabolický obrát. Jde o častou příčinu nadváhy např. u žen po menopauze nebo u jedinců s minimem pohybové aktivity (tj. s malým množstvím svalové hmoty a nízkým bazálním metabolismem), která byla zjištěna u 12 % jedinců v této studii.

Hladové střevo je označení fenotypu se zrychleným vyprazdňováním žaludku, kdy se jedinci rychleji vrací pocit hladu. Autoři jej identifikovali u 18 % vyšetřených. Čtvrtým fenotypem je **emoční hlad**, který je jednoznačně spojený s přejídáním vlivem emocí a bažení. Byl zjištěn u 12 % probandů a dobře ho odhalí specializované dotazníky (8). Jednotlivé fenotypy se mohou překrývat. Asi u 9 % vyšetřených byly zjištěny všechny čtyři fenotypy (Obr. 1). U 15 % obézních se fenotyp nepodařilo identifikovat (8).

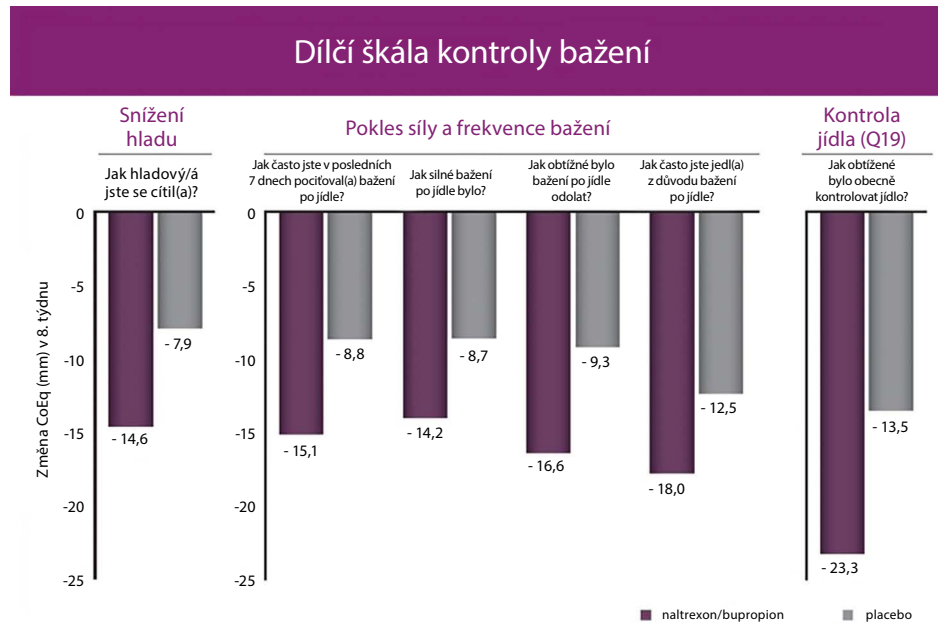
Na základě fenotypu obezity vybrali autoři studie farmakoterapii. U emočních jedlíků zvolili kombinaci naltrexon/bupropion, u jedinců s fenotypem hladový mozek použili kombinaci fentermin (zvyšující výdej energie) + topiramát (zvyšující pocit sytosti v hypothalamu) (tato kombinace není v EU dostupná), fenotyp označený jako hladové střevo léčili injekcemi liraglutidu (zpomalujícím vyprazdňování žaludku) a pomalé spalování pomocí fenterminu a odporového silového tréninku. Farmakoterapie podávaná cíleně podle fenotypu obezity byla porovnána s medikamentózní léčbou předepsanou podle úvahy lékaře a preference pacienta bez ohledu na fenotyp. Po jednom roce léčby dosáhli pacienti léčení podle fenotypu obezity významně lepších výsledků, než pacienti bez zařazení ke konkrétnímu fenotypu. Průměrný pokles tělesné hmotnosti byl u pacientů léčených podle fenotypu obezity 1,75× vyšší (8).

Tato studie nebyla designovaná tak, aby prokázala lepší nebo horší účinnost jednotlivých antiobezitik. Pouze doložila, že výběr antiobezitika podle fenotypů zvyšuje úbytek tělesné hmotnosti.

Fixní kombinace naltrexon/bupropion

Bupropion je lék používaný od roku 1989 v terapii depresivních onemocnění a k odvykání kouření. Snižuje také příjem potravy. Jeho mechanismus účinku zahrnuje inhibici zpětné

Obr. 2. Snazší ovládnutí emočního jezení u obézních jedinců při užívání fixní kombinace naltrexon/bupropion nebo placebo (9)



CoEq – Control of Eating Questionnaire (dotazník kontroly jezení)

ho vychytávání dopaminu a noradrenalinu, a také aktivaci hypothalamické proopiome-lanokortinové 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 hypothalamickou melanokortinovou anorexigenní osu, a také inhibice systému „odměn“ v CNS.

Fixní kombinace naltrexon/bupropion ovlivňuje tedy jak hypothalamickou, tak hédonickou složku regulace příjmu potravy. 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, a také zajišťuje odbourávání tuků v tukové tkáni, díky čemuž je použitelná u fenotypu pomalé spalování.

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 šest 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 (9). Jednalo se o zmírnění hladu, síly a frekvence bažení po konzumaci jídla a o lepší kontrolu nad jídlem (Obr. 2) (9).

Pacienti byli rozděleni do tercílů na základě výsledků na dílčí škále kontroly chutí po 8 týdnech léčby naltrexonem/bupropionem. V horním tercilu byli pacienti s nejlepší kontrolou chutí, v dolním tercilu pacienti s nejhorší kontrolou chutí. Procentuální pokles tělesné hmotnosti v 56. týdnu byl největší u pacientů, kteří iniciálně dosáhli nejlepší kontroly chutí (9). Je tedy zřejmé, že léčebný úspěch významně závisí na tom, jak se dotýčnému 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 (10). 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 placebo, $p < 0,001$) (11). To znamená, že pacienti, kteří sníží tělesnou hmotnost během prvních čtyř měsíců léčby naltrexonem/bupropionem alespoň o 5 %, dosahují po roce úbytku tělesné hmotnosti o více než 12 %.