

Tirzepatid – slibný lék pro kardiovaskulární protekci a léčbu diabetu a obezity

Pavčina Piřhová

Geriatrická interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Tirzepatid je duální agonista receptorů pro glucagon-like peptid 1 a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid. Je slibným novým hráčem na poli léčby 2. typu diabetes mellitus, snížení hmotnosti u obézních osob, velký příslib je i ve snížení progresu poruchy funkce ledvin, zlepšení lipidového profilu, hodnoty krevního tlaku a dalších parametrů. Článek shrnuje jeho mechanismus účinku a výsledky doposud dokončených studií.

Klíčová slova: tirzepatid, duální agonista receptorů GLP-1/GIP, léčba obezity, kardioprotektivita.

Tirzepatide – a promising medication for cardiovascular protection and treatment of Type 2 diabetes and obesity

Tirzepatide is a dual GLP-1/GIP receptor agonist. It is very promising substance in treatment of Type 2 diabetes mellitus, obesity treatment, improvement of metabolic profile and cardiovascular protectivity. This article summarizes mechanisms of effect and results of finished clinical trials.

Key words: tirzepatide, dual GLP-1/GIP receptor agonist, obesity treatment, cardioprotectivity.

Úvod

Kardiovaskulární choroby zůstávají stále velkým zdravotním problémem a zásadní příčinou mortality a morbidit, především u pacientů s diabetes mellitus. Zejména u diabetiků 2. typu je vedle toho často i výzvou ovlivnění obezity. V posledních letech jsme svědkem příchodu léků, které dokáží významně zlepšit metabolickou kompenzaci diabetu, ovlivnit tělesnou hmotnost a jako vedlejší efekt přinést i další benefity, především v oblasti kardiovaskulárního zdraví. A jedním z nich je i tirzepatid.

Mechanismus účinku

Tirzepatid je duální agonista receptorů pro glucagon-like peptid 1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP) (Obr. 1) (1).

Oba endogenní hormony – GIP i GLP-1 jsou fyziologicky vylučovány z buněk střevní sliznice v reakci na přítomnost živin v trávicím traktu, zprostředkovávají inkretinový účinek a zlepšují kontrolu glykémie. Oba jsou rychle metabolizovány enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP4) s biologickým poločasem v řádu několika minut. Pokud však použijeme formuli, která nemůže být DPP4 rozštěpena, ale receptory

přitom stimuluje stejným způsobem jako endogenní hormon, můžeme inkretinového efektu využít farmakologicky. Agonisté GLP-1 receptoru účinkují především přes stimulaci glukózou aktivované sekrece inzulinu, snížením příjmu potravy centrálním efektem i snížením vyprazdňování žaludku a inhibicí sekrece glukagonu v euglykemii a hyperglykemii. Endogenní GIP účinkuje na pankreatické β -buňky stejným způsobem jako GLP-1, ale vykazuje další významné účinky v extrapancreatických tkáních (Obr. 2) (upraveno podle 2). GIP zvyšuje glukózou stimulovanou sekreci inzulinu u nediabetiků, zatímco u diabetiků 2. typu je tento účinek spíše snížen. Na rozdíl od GLP-1 stimuluje sekreci glukagonu v hypoglykemii (3). GIP rovněž zvyšuje transkripci genu pro inzulin a biosyntézu inzulinu v β -buňkách. Byly objeveny rovněž účinky na kostní, tukovou a nervovou tkáň. Fyziologické působení obou inkretinů jednoznačně otevřelo cestu k jejich použití v kombinaci, tedy k současné stimulaci obou typů receptorů. Zatímco na některých buňkách jsou lokalizovány oba receptory, tj. pro GLP-1 i GIP (např. buňky pankreatických ostrůvků), v jiných tkáních jsou oba typy receptoru na různých buňkách (například centrální nervový systém) a např. v bílé tukové tkáni jsou jen receptory pro GIP. Rozdílná lokalizace receptorů tak vysvětluje různé

MUDr. Pavčina Piřhová, Ph.D.

Geriatrická interní klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
pavlina.pithova@fnmotol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(1):51-57

Článek přijat redakcí: 5. 12. 2024

Článek přijat po recenzích: 10. 1. 2025

specifické účinky obou inkretinových hormonů, především v oblasti ovlivnění tělesné hmotnosti (4).

Molekula tirzepatidu byla navržena tak, aby jeho afinita k receptoru GIP byla řádově srovnatelná s afinitou přirozeného GIP, kdežto jeho afinita k receptoru pro GLP-1 je přibližně 5× slabší, než má endogenní GLP-1. Polypeptidová sekvence tirzepatidu má potom stejnou aktivitu jako nativní molekula GIP, ale je méně účinná v oblasti GLP-1 receptoru. Na polypeptid je navázán dvojřetězec C20 nenasycené mastné kyseliny, která umožní prolongovaný účinek s dávkováním jednou týdně (5).

Hodnocení účinku a klinické studie

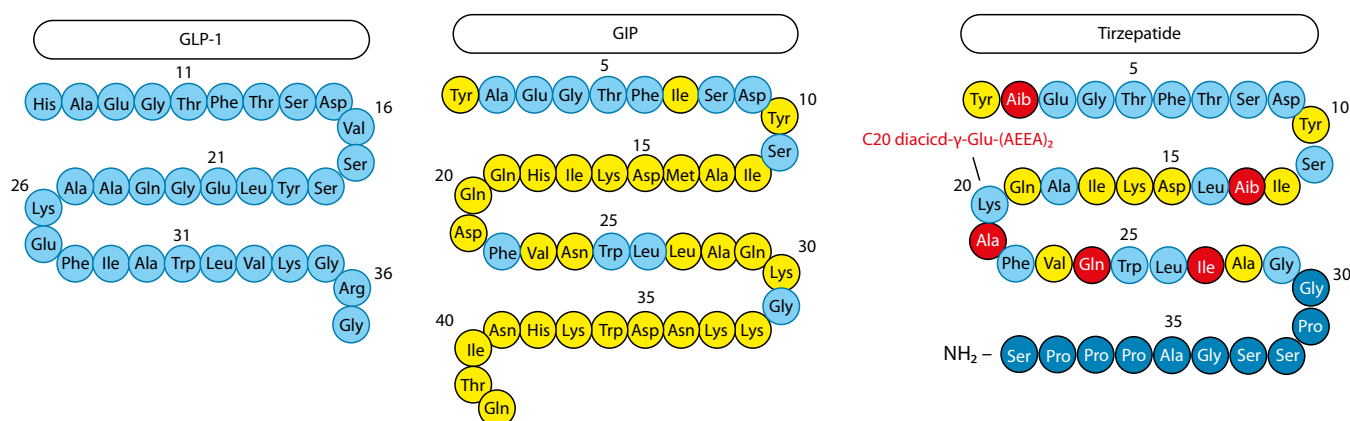
Výsledky prvních studií fáze IIb tohoto léku (pod kódovým označením LY3298176) byly poprvé publikovány na kongresu Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) v Berlíně v roce 2018, v roce 2021 byla ukončena série studií III. fáze klinického hodnocení léku v indikaci diabetes mellitus 2. typu s označením SURPASS. Na základě výsledků tohoto hodnocení byl tirzepatid schválen pro použití u pacientů s DM2 jak Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv v USA (FDA = U.S. Food and Drug Administration), tak posléze i Evropskou lékovou agenturou (EMA = European Medicines Agency). V sérii studií s označením SURMOUNT byl

tirzepatid testován v léčbě obezity a nadváhy (u diabetiků i nediabetiků). Posléze již v rychlém sledu byly publikovány studie, hodnotící vliv tirzepatidu na syndrom spánkové apnoe, chronické onemocnění ledvin, metabolicky asociovanou steatohepatitidu a další syndromy, a potom především na kardiovaskulární systém.

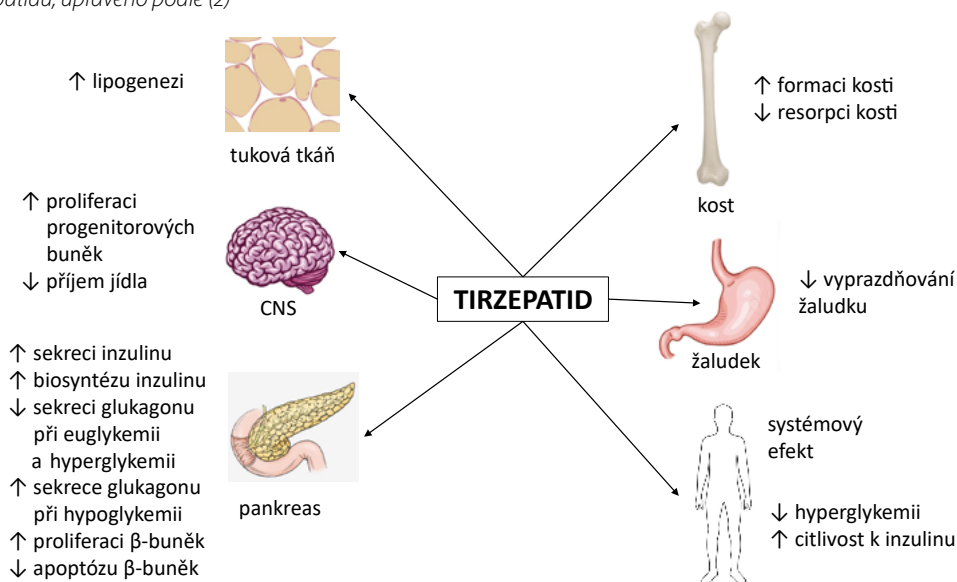
Studie SURPASS

■ SURPASS 1: měla za úkol hodnotit účinnost a bezpečnost aplikace tirzepatidu u nedostatečně kompenzovaných pacientů s DM2, kteří nebyli nikdy léčeni injekční antidiabetickou terapií. 54 % pacientů bylo jen na dietě, ostatní užívali v minulosti perorální antidiabetika, ale v době zařazení do studie je již neměli. Celkem 478 pacientů (48 % žen, průměrný věk 54,1 let, průměrný vstupní HbA_{1c} 63 mmol/mol, trvání diabetu průměrně 4,7 roku, průměrný BMI 31,9 kg/m²) bylo randomizováno k podávání 5, 10, nebo 15 mg tirzepatidu nebo placebo jednou týdně, přičemž dávkování tirzepatidu bylo zvyšováno po 2,5 mg dávkách každé čtyři týdny. Po 40 týdnech užívání tirzepatid vykázal superioritu vůči placebu v **ovlivnění HbA_{1c} , glykemie nalačno, tělesné hmotnosti** i v podílu pacientů, kteří dosáhli snížení HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, ba dokonce i pod 39 mmol/

Obr. 1. Srovnání molekuly GLP-1, GIP a tirzepatidu; upraveno podle (1)



Obr. 2. Účinky tirzepatidu; upraveno podle (2)



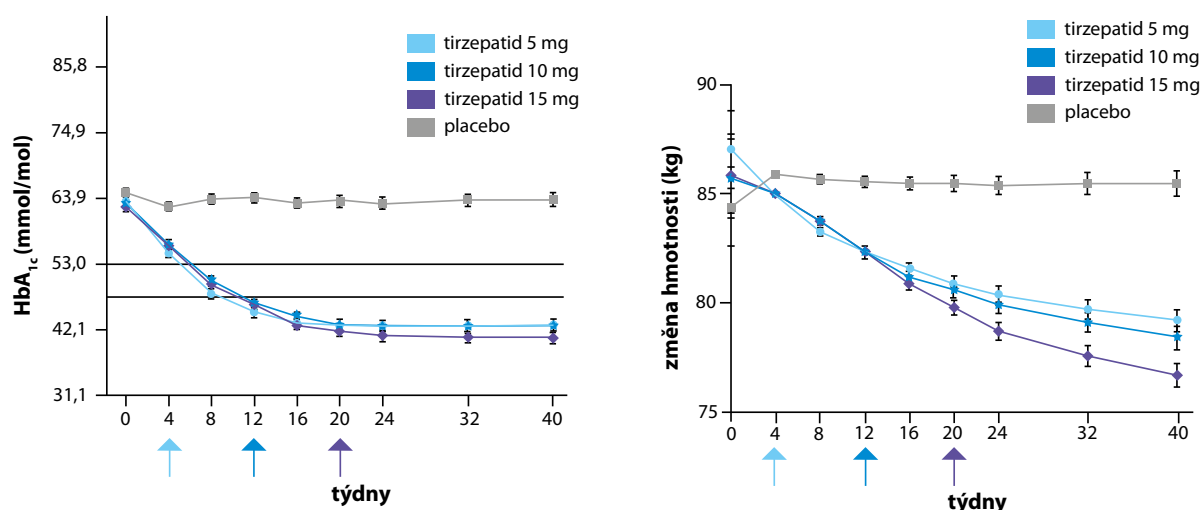
mol. Průměrný HbA_{1c} klesl za 40 týdnů studie o 20–23 mmol/mol a vzrostl o 0,4 mmol/mol u placebo (fáze plató byla dosažena cca po 20 týdnech léčby), v průběhu léčby došlo k redukci hmotnosti od 7 do 9,5 kg v závislosti na dávce. Snížení hmotnosti bylo zaznamenáno od 4. týdne studie a ve 40. týdnu studie hmotnost dále klesala (6) (Obr. 3). Nebyly zaznamenány hypoglykemie, nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální potíže.

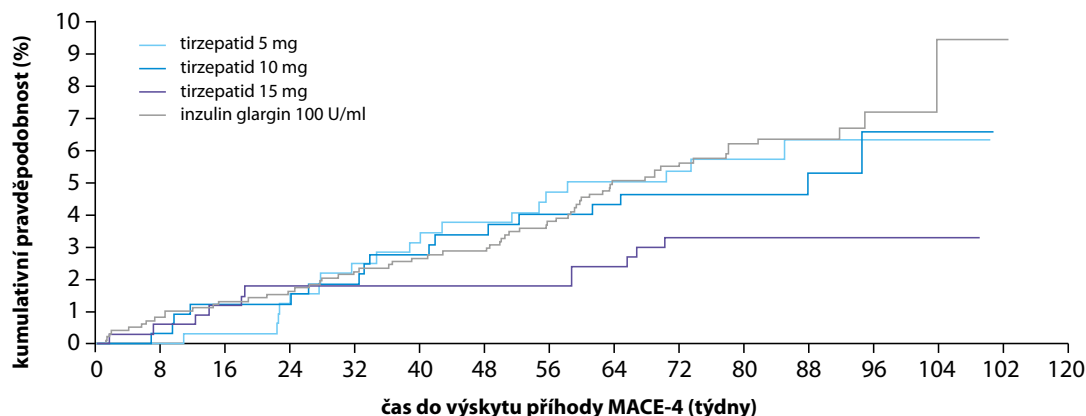
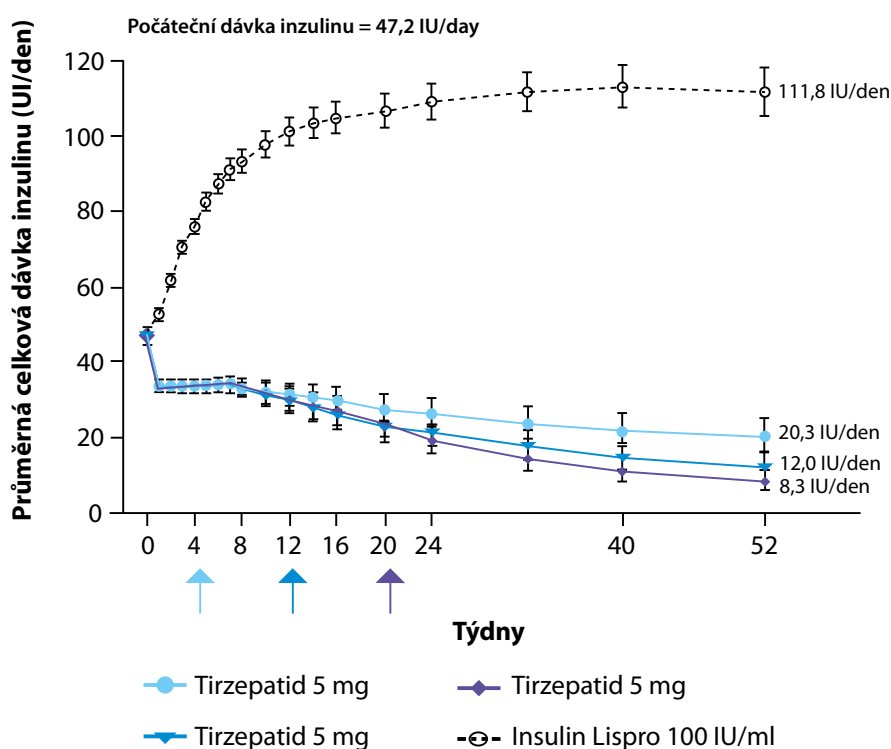
- SURPASS 2: u 1 879 pacientů byl tirzepatid přidán k metforminu (minimálně 1 500 mg/den) ve stejném dávkovacím schématu jako ve studii SURPASS 1, místo placebo však byl použit semaglutid v dávce 1 mg 1× týdně. Průměrný věk pacientů činil 56,6 let, hmotnost 93,7 kg, průměrná doba trvání diabetu 8,6 roku a průměrný HbA_{1c} 67 mmol/mol. Tirzepatid ve všech sledovaných dávkách vykázal superioritu vůči semaglutidu v ovlivnění glykovaného hemoglobinu. Průměrná změna HbA_{1c} za 40 týdnů studie činila 22–25 mmol/mol, pro semaglutid 1 mg „jen“ 20 mmol/mol. S tirzepatidem bylo dosaženo vyšší redukce tělesné hmotnosti než se semaglutidem. Tělesná hmotnost se při podávání tirzepatidu snížila průměrně o 7,6–11,2 kg podle dávky, zatímco ve skupině léčené semaglutidem jen o 5,7 kg (7).
- SURPASS 3: studie tentokrát v otevřeném režimu (pro odlišný režim dávkování léku) byla provedena u 1 444 pacientů s DM2. Komparátorem byl tentokrát inzulin degludek v dávkování 1× denně. Titrace tirzepatidu byla stejná jako v předchozí studii. Po 52 týdnech podávání snížil tirzepatid HbA_{1c} o 21,1–26 mmol/mol, zatímco inzulin degludek o 14,6 mmol/mol. Hmotnost pacientů se ve všech třech skupinách léčených tirzepatidem snížila (–7,5 kg až –12,9 kg), zatímco nepřekvapivě vzrostla ve skupině léčené inzulinem (o 2,3 kg). Ve skupinách léčených tirzepatidem byla zaznamenána i významná pozitivní změna v lipidovém spektru (8).
- SURPASS 4: bylo zařazeno 2002 pacientů s DM2 ve vysokém kardiovaskulárním riziku, doposud léčených různými typy perorální antidiabetické léčby. Průměrná doba trvání diabetu činila 10,5 roku, průměrný HbA_{1c} 69,7 mmol/mol, tělesná hmotnost 90,3 kg a BMI 32,6 kg/m². 87 % účastníků mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, 17 % poruchu funkce ledvin. 93 % participantů užívalo

antihypertenziva, 82 % hypolipidemika a 70 % antiagregační léčbu. Komparátorem byl inzulin glargin, dávkovací schéma tirzepatidu bylo stejné jako v předchozích studiích. Bezpečnostní cíl studie zahrnoval MACE-4 (major adverse cardiovascular events) složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Po 52 týdnech činila průměrná změna HbA_{1c} –24,5 až –28,2 mmol/mol u tirzepatidu a –15,7 mmol/mol u inzulinu glargin. Léčba tirzepatidem vedla k poklesu tělesné hmotnosti pacientů o 7,1–11,7 kg, zatímco ve skupině glarginu došlo k nárůstu hmotnosti průměrně o 1,9 kg. Tirzepatid ve srovnání s inzulinem glargin nezvyšoval kardiovaskulární riziko vyjádřené dosažením endpointu MACE4, poměr rizik (hazard ratio) činil 0,74 (95 % CI 0,51–1,08) (Obr. 4) (9). V post-hoc analýze výsledků této studie bylo navíc zjištěno, že u pacientů s DM2 ve vysokém kardiovaskulárním riziku vede léčba tirzepatidem ke **zpomalení rychlosti poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a snížení albuminurie (UACR)** v porovnání s inzulinem glargin (10).

- SURPASS 5: 475 pacientům s DM2 na léčbě glarginem ± metforminem byl k dosavadní terapii přidán tirzepatid (opět ve stejném dávkovacím režimu jako v předchozích studiích) nebo placebo. Průměrný pokles HbA_{1c} po 40 týdnech podávání byl 25,6–26,2 mmol/mol na tirzepatidu a o 9,5 mmol/mol u placebo (u těchto pacientů byla navyšována dávka glarginu). Po 40 týdnech došlo k vzestupu tělesné hmotnosti na placebo o 1,6 kg, zatímco hmotnost pacientů, léčených tirzepatidem, poklesla o 7,1–10,5 kg v závislosti na dávce tirzepatidu. I v této studii bylo prokázáno, že léčba tirzepatidem vede ke **zlepšení hodnot lipidového spektra i hodnot krevního tlaku** (11).
- SURPASS 6: 1 428 pacientům s DM2, léčeným bazálním inzulinem ± metforminem, byl k této medikaci přidán buď tirzepatid v různém dávkování nebo 3× denně preprandiálně aplikovaný inzulin lispro. Inzulin byl titrován na cílovou hodnotu glykémie nalačno 5,55–6,93 mmol/l. Po 52 týdnech byl zaznamenán pokles HbA_{1c} od 1,9 % do 2,6 %, proti poklesu o 1,1 % u inzulinu lispro. Průměrný pokles hmotnosti po 52 týdnech studie u tirzepatidu byl od 6,7 po 11 kg, proti vzestupu hmotnosti o 3, 2 kg u inzulinu lispro. Bylo

Obr. 3. Výsledky studie SURPASS 1: vliv různých dávek tirzepatidu na hodnotu HbA_{1c} a tělesnou hmotnost; upraveno podle (6)



Obr. 4. Studie SURPASS 4: Čas do prvního výskytu sdruženého endpointu MACE-4; upraveno podle (9)**Obr. 5.** Změna celkové denní dávky inzulínu ve studii SURPASS 6; upraveno podle (12)

pozorováno rovněž signifikantní zlepšení lipidového profilu ve všech dávkovacích skupinách a především došlo k významnému snížení denní dávky inzulínu ve všech dávkovacích skupinách tirzepatidu (viz Obr. 5). V populaci pacientů, aplikujících preprandiální inzulín lispro, se rovněž vyskytlo významně více hypoglykemických příhod (12).

- SURPASS-CVOT byla studie zaměřená na výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů randomizovaných k aplikaci tirzepatidu v dávce až 15 mg/1× týdně proti dulaglutidu 1,5 mg/1× týdně. Primárním cílem byl výskyt smrti z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo mozkové příhody. Do studie bylo randomizováno 13 299 osob s manifestní koronární nemocí (po infarktu myokardu nebo revaskularizaci koronárních tepen). Studie probíhá, bude ukončena po výskytu 1 615 příhod a měla by prokázat kardiovaskulární bezpečnost a účinnost tirzepatidu a dulaglutidu (13).

Studie SURMOUNT

- SURMOUNT-1 studovala bezpečnost a účinnost tirzepatidu u nediabetiků s nadváhou/obezitou a současně přítomnou komorbiditou typu hypertenze, dyslipidemie, syndromu spánkové apnoe nebo kardiovaskulárního onemocnění, kteří již v minulosti absolvovali minimálně jeden neúspěšný pokus o redukci hmotnosti. Po 72 týdnech podávání 5, 10, 15 mg tirzepatidu 1× týdně nebo placebo došlo v intervenované skupině k poklesu tělesné hmotnosti o 16–22,5 % (v závislosti na dávce) proti poklesu o 2,4 % v placebové skupině. V aktivně léčených skupinách došlo rovněž k významnému zlepšení metabolických parametrů, včetně změn v obvodu pasu, v systolickém krevním tlaku, v hladinách krevních lipidů a změny inzulinemie nalačno. 95,3 % pacientů s prediabetem při vstupu do studie mělo na konci studie normoglykemii (14).

Po první analýze po 72 týdnech studie pokračovala dále a velmi recentně byla publikována data po 3letém sledování. V souboru 2 539 obézních osob, z nichž 1 032 při vstupu do studie trpělo prediabetem, bylo pokračováno v léčbě 5 mg, 10 mg, nebo 15 mg tirzepatidu v porovnání s placebem. Po 176 týdnech byl patrný další, setrvalý pokles hmotnosti v aktivní skupině, o 12,3–19,7 %, v porovnání s poklesem o 1,3% v placebové skupině. V aktivní skupině bylo rovněž méně pacientů překlasičkováno z prediabetu na DM2 (1,3 % v tirzepatidové proti 13,3 % v placebové skupině). Tirzepatid se tak zdá být velmi účinný i v dlouhodobé **prevenci progresu prediabetu do DM2** (15).

Protože se jednalo o populaci osob ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, jedna z post-hoc analýz se věnovala i efektu tirzepatidu na 10leté odhadované kardiovaskulární riziko ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) – kalkulované podle doporučení ACC/AHA (American College of Cardiology/American heart Association) z roku 2013 (16). Rizikové skóre ASCVD bylo vypočítáno při vstupu do studie, ve 24. a 72. týdnu a sdruženo do kategorií nízkého (< 5,0 %), hraničního (5,0 až 7,5 %), středního (7,5 %–20 %) nebo vysokého ($\geq$ 20,0 %) rizika. Ve všech kategoriích rizik, ale nejvíce ve skupině se středním a vysokým rizikem, zaznamenali pacienti léčení všemi dávkami tirzepatidu významný **pokles kardiovaskulárního rizikového skóre** proti placebové skupině (Obr. 7) (17).

- SURMOUNT-2 studovala bezpečnost a účinnost podávání tirzepatidu 10 nebo 15 mg 1x týdně proti placebu u obézních pacientů s DM2. Terapie tirzepatidem vedla k velmi významnému poklesu hmotnosti o 13,4 – 15,7 % po 72 týdnech podávání. V placebové skupině byl zaznamenán pokles jen o 3,3 % (18).
- SURMOUNT-3 sledovala efektivitu a bezpečnost jednou týdně podávaného tirzepatidu u obézních pacientů bez DM2. Terapie tirzepatidem navazovala na úspěšnou intenzivní intervenci životního stylu, ve které pacienti dosáhli snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5 %. Při vstupu do studie 806 pacientů podstoupilo intenzivní dvánáctitýdenní intervenci životního stylu (redukční dieta, pohybová aktivita nejméně 150 minut týdně a behaviorální terapie). Cílem bylo snížit tělesnou hmotnost nejméně o 5 % hmotnosti vstupní, čehož

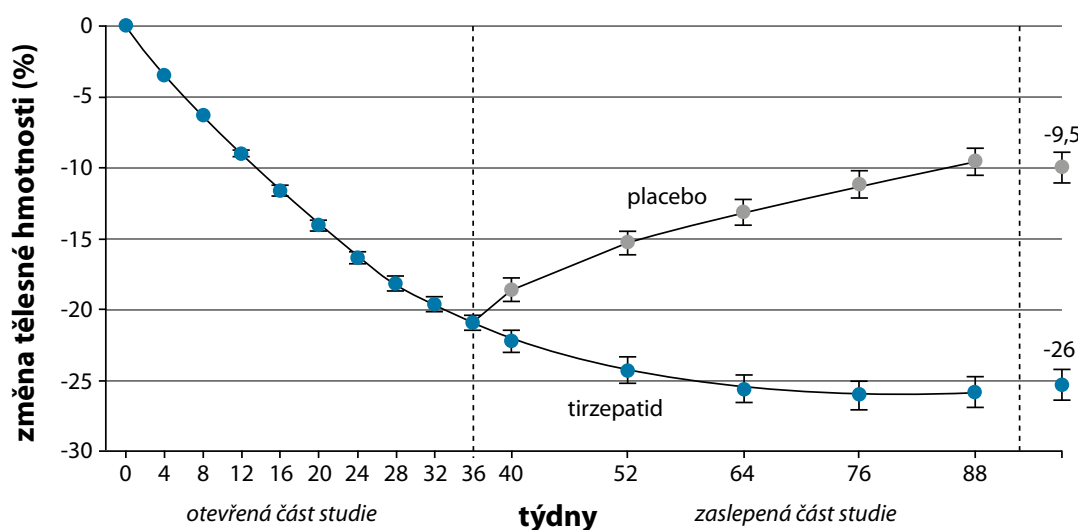
dosáhlo 579 pacientů, kteří byli následně zařazeni do 72týdenní randomizované studie, ve které užívali tirzepatid (v dávce 10 nebo 15 mg 1x týdně) nebo placebo. V této fázi studie bylo u pacientů léčených tirzepatidem dosaženo v 72. týdnu poklesu hmotnosti o 21,1 %, zatímco v placebové skupině byl pozorován nárůst hmotnosti o 3,3 %. Pokles tělesné hmotnosti byl opět doprovázen řadou zlepšení v metabolické oblasti (19).

- SURMOUNT-4 opět sledovala obézní nediabetické pacienty. V úvodní otevřené části studie byli všichni zařazení pacienti (783 osob) převedeni na léčbu tirzepatidem v dávce 10 nebo 15 mg jednou týdně. Po 36 týdnech došlo k výraznému snížení tělesné hmotnosti. Poté následovala zaslepená část studie, ve které byli pacienti randomizováni k pokračování léčby tirzepatidem nebo aplikaci placeba. Primárním sledovaným cílem byla změna tělesné hmotnosti na konci studie, sekundárním cílem pak byl podíl pacientů, kteří na konci studie udrželi alespoň 80 % poklesu tělesné hmotnosti dosažené v první otevřené části studie. Ve skupině pacientů, kteří byli i nadále léčení tirzepatidem, pokračoval pokles hmotnosti o dalších 6,7 %. V placebové skupině došlo k vzestupu hmotnosti o 14 %. Celková redukce hmotnosti za obě části studie (88 týdnů) byla pro pacienty léčené tirzepatidem 26 % tělesné hmotnosti, kdežto v placebové skupině za celou studii jen 9,5 % (Obr. 6) (20).

Další účinky

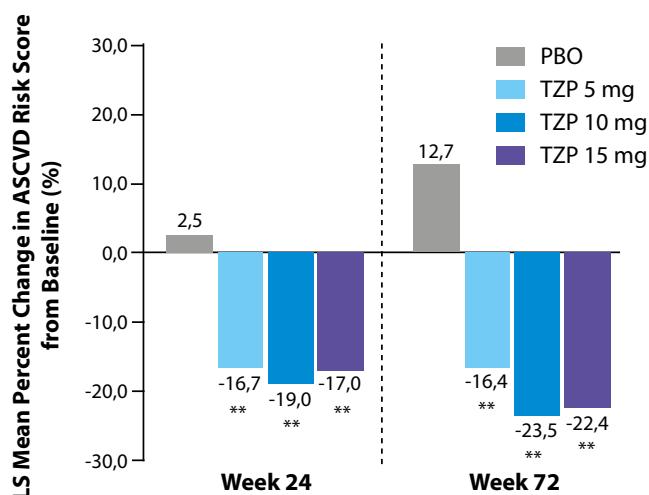
- Dalším nadějným účinkem GLP-1 agonistů se ukazuje jejich potenciální **vliv na degenerativní procesy u Alzheimerovy nemoci**. Možné ovlivnění jejího průběhu pomocí GLP-1 agonistů je významné, protože DM2 je považován za nezávislý rizikový faktor tohoto onemocnění. Inkretinové hormony vykazují slibný neuroprotektivní efekt, snižují apoptózu neuronů, snižují oxidativní stres, akumulaci beta-amyloidu a formování neurofibrilárních struktur. GIP a GLP-1 receptory, které tirzepatid ovlivňuje, pravděpodobně hrají důležitou úlohu v proliferaci neurálních progenitorových buněk a modifikaci chování. A právě duální agonista obou typů receptorů může být v neuroprotektici významně účinnější, než jen agonisté GLP-1 re-

Obr. 6. Změna tělesné hmotnosti ve studii SURMOUNT-4; upraveno podle (20)



- ceptorů. V recentní literatuře bylo publikováno možnost ovlivnění poruch paměti právě léčbou tirzepatidem, pravděpodobně cestou snížení inzulínové rezistence v neuronech (21).
- Recentně bylo publikováno i několik studií zaměřujících se na pacienty se **syndromem spánkové apnoe a obezitou**. V průběhu 52 týdnů trvající studie byli do jedné větve zařazeni pacienti, kteří nepoužívali v léčbě spánkové apnoe systém pozitivního přetlaku v dýchacích cestách (CPAP), do druhé větve naopak ti, kteří ho používali. V obou větvích byli pacienti randomizováni k užívání tirzepatidu v dávce 10 nebo 15 mg 1x týdně, nebo k užívání placebo. Primárním cílem byla hodnota AHI = apnea-hypopnea index (tj. počet apnoických a hypopnoických epizod za hodinu spánku). V první větvi bez CPAP léčby byl zaznamenán pokles AHI o 25,3 epizod/hod. při léčbě tirzepatidem a o 5,3 epizod/hodinu v placebové skupině. Ve větvi používající CPAP došlo k redukci o 29,3 epizody/hod v tirzepatidové a o 5,5 epizod/hod. v placebové skupině (22). V současné době probíhá studie SURMOUNT-OSA s velmi podobným designem.
 - V roce 2023 bylo rovněž publikováno shrnutí několika studií, které vedle efektu na metabolismus sledovaly i jídelní a nápojové zvyklosti účastníků. Je známo, že jídelní „odměňovací“ systém a nadužívání alkoholu mají sdílený neurální mechanismus. Ventrální tegmentální oblasti a nukleus accumbens jsou klíčovými oblastmi mozku, zodpovědnými za abusus jídla a alkoholu, a obsahují receptory pro GLP-1. Efekt agonistů receptorů pro GLP-1, a kombinace GLP1/GIP, vede k redukci hmotnosti s významným podílem právě centrálního účinku, snižujícího chuť k jídlu. Efekt semaglutidu a exenatidu na snížení nadužívání alkoholu byl studován v řadě preklinických i klinických studií, i když jako „vedlejší produkt“, přímo na snížení příjmu alkoholu byla designována pouze 1 studie s exenatidem, která prokázala při jeho léčbě významnou redukci počtu dnů s nadměrným pitím alkoholu a prokázala i **významné snížení chuti na alkohol** MR vyšetřením aktivity dotčených oblastí mozku. I další agonisté GLP-1, jako liraglutid a dulaglutid, snižují nadužívání alkoholických nápojů. O tirzepatidu zatím klinická evidence neexistuje, ale protože fyziologické souvislosti aktivace GIP a GLP-1 receptorů jsou jasné, lze jeho efekt na snížení abusu alkoholu předpokládat (23).
 - S **metabolickou dysfunkcí asociovaná steatohepatitida** (MASH) je progresivní jaterní onemocnění s možnou nepříznivou prognózou, jemuž je věnována stále větší a větší pozornost. V 52 týdnů trvající studii bylo 157 pacientů s biopsicky potvrzenou MASH (se středně závažnou až těžkou fibrózou) randomizováno na léčbu 5, 10, 15 mg tirzepatidu nebo placebo. Na konci studie vykazovalo 51–55% pacientů (podle dávky tirzepatidu) zlepšení fibrózy minimálně o 1 stupeň (24). MASH je rovněž zmiňován i v nejnovějších doporučeních Americké diabetologické společnosti pro rok 2025 (25), kde je revidováno doporučení pro léčbu u pacientů s DM2 a biopsicky ověřenou MASH nebo u pacientů s vysokým rizikem vzniku jaterní fibrózy a doporučeno podávat pioglitazon nebo agonisty receptorů pro GLP1 nebo duální GLP1/GIP agonisty právě z důvodu benefitního účinku na stupeň MASH.

Obr. 7. Pokles odhadovaného 10letého rizika ASCVD v post-hoc analýze SURMOUNT-1; upraveno podle (17)



Indikace a úhrada

Tirzepatid má aktuálně dle SPC dvě základní terapeutické indikace – léčbu pacientů s diabetes mellitus 2. typu a kontrolu tělesné hmotnosti. Zatímco v guidelines České diabetologické společnosti (z roku 2020) (26) ještě není tirzepatid jako duální agonista receptorů pro GIP a GLP-1 uveden, mezinárodní doporučení z roku 2022 již tirzepatid obsahují a uvádějí, že v klinických studiích 3. fáze prokázal lepší účinnost na zlepšení metabolické kompenzace a snížení tělesné hmotnosti než subkutánně jednou týdně podávaný semaglutid, inzulinu degludek i glargin (27) a doporučení Americké diabetologické společnosti pro rok 2025 hovoří jednoznačně o mnoha benefitních účincích tirzepatidu (25).

V České republice je tirzepatid dostupný od září 2024 pod obchodním názvem Mounjaro v předplněných perech KwikPen v síle 2,5 mg/dávku, 5 mg/dávku, 7,5 mg/dávku a 10 mg/dávku. Tirzepatid zatím nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Tirzepatid se podává jednou týdně formou subkutánní injekce do podkoží břicha, stehna nebo horní části paže. Začínáme dávkou 2,5 mg tirzepatidu jednou týdně, po 4 týdnech by měla být dávka zvýšena na 5 mg týdně, je možné v 4týdenních intervalech dávku nadále navyšovat po 2,5 mg. Doporučenou udržovací dávkou je 5–10 mg/1x týdně. Maximální dávkou je 15 mg 1x týdně (28).

Pro nedostatek zkušeností je doporučena opatrnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkou poruchou funkce jater.

Závěr

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají stále zásadní příčinou mortality a morbidit naší populace a obezita diabetes mellitus 2. typu jsou jejich důležitými rizikovými faktory. Tirzepatid a duální agonisté receptorů pro GIP/GLP-1 vykazují významný kardioprotektivní efekt. Významně snižují rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, jako je zlepšení metabolické kompenzace DM2, významný pokles tělesné hmotnosti, snížení obvodu pasu a krevního tlaku. Duální inhibitory rovněž vylepšují lipidové spektrum, zlepšují inzulínovou sekreci, snižují prozánětlivou aktivitu a zlepšují endoteliální funkci, a to u pacientů s diabetem 2. typu i bez něho. Slibná je možnost snížení kardiometabolického rizika tirze-

patidu i mimo jeho antidiabetické působení, z tohoto pohledu budou nyní dokončeny zásadní studie.

Vedle kardiovaskulární protektivity jsou stále více skloňovány benéfity účinky duálních agonistů receptorů pro GLP1/GLP u pacientů

s MASH a jaterní fibrózou a zejména potom nefroprotektivní účinky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Tirzepatid se zdá být tedy velmi slibnou léčbou u pacientů s DM2 a obezitou a zdá se být účinnější, než jsou agonisté izolových GLP-1 agonistů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Wang L. Designing a dual GLP-1R/GIPR agonist from tirzepatide: comparing residues between tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1547-1559.
- De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):3-17.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157.
- Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Molec Metab*. 2018;18:3-14.
- Willard FS, Dourous JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532.
- Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647.
- Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34370970.
- Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34672967.
- Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov;10(11):774-785. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00243-1. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36152639.
- Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078. PMID: 35133415; PMCID: PMC8826179.
- Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(17):1631-1640. doi:10.1001/jama.2023.20294.
- Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. SURPASS-CVOT investigators. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2024 Jan;267:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2023. 09. 007. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37758044.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
- Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med*. 2024 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa2410819. Epub ahead of print. PMID: 39536238.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, D'Agostino RB, et al. Report on the assessment of cardiovascular risk: full work group report supplement. 2013. http://jaccjacc.cardiosource.com/acc_documents/2013_FPR_S5_Risk_Assesment.pdf
- Hankosky ER, Wang H, Neff LM, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Jan;26(1):319-328. doi: 10.1111/dom.15318. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932236.
- Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):613-626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385275.
- Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2909-2918. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w. Epub 2023 Oct 15. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Jun;30(6):1784. doi: 10.1038/s41591-024-02883-1. PMID: 37840095; PMCID: PMC10667099.
- Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.
- Guo X, Lei M, Zhao J, et al. Tirzepatide ameliorates spatial learning and memory impairment through modulation of aberrant insulin resistance and inflammation response in diabetic rats. *Front Pharmacol*. 2023;14:1146960. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1146960>.
- Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024 Oct 3;391(13):1193-1205. doi: 10.1056/NEJMoa2404881. Epub 2024 Jun 21. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024 Oct 17;391(15):1464. doi: 10.1056/NEJMx240005. PMID: 38912654; PMCID: PMC11598664.
- Quddos F, Hubshman Z, Tegge A, et al. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Sci Rep*. 2023 Nov 28;13(1):20998. doi: 10.1038/s41598-023-48267-2. PMID: 38017205; PMCID: PMC1068450.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):299-310. doi: 10.1056/NEJMoa2401943. Epub 2024 Jun 8. PMID: 38856224.
- Standards in Care of Diabetes: https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S6/157564/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes.
- 2020: Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu + příloha Algoritmus terapie. Available from www.diab.cz/standardy.
- Standards of medical care in diabetes – 2022 abridged for primary care providers. *Diabetes*. 2022;40(1):10-38.
- Mounjaro 2,5 mg injekční roztok v předplněném peru. Mounjaro 5 mg injekční roztok v předplněném peru. Mounjaro 7,5 mg injekční roztok v předplněném peru. Mounjaro 10 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. Available from https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_cs.pdf.