

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 5x 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 prodloužený účinek s dávkováním jednou týdně (5).

Hodnocení účinku a klinické studie

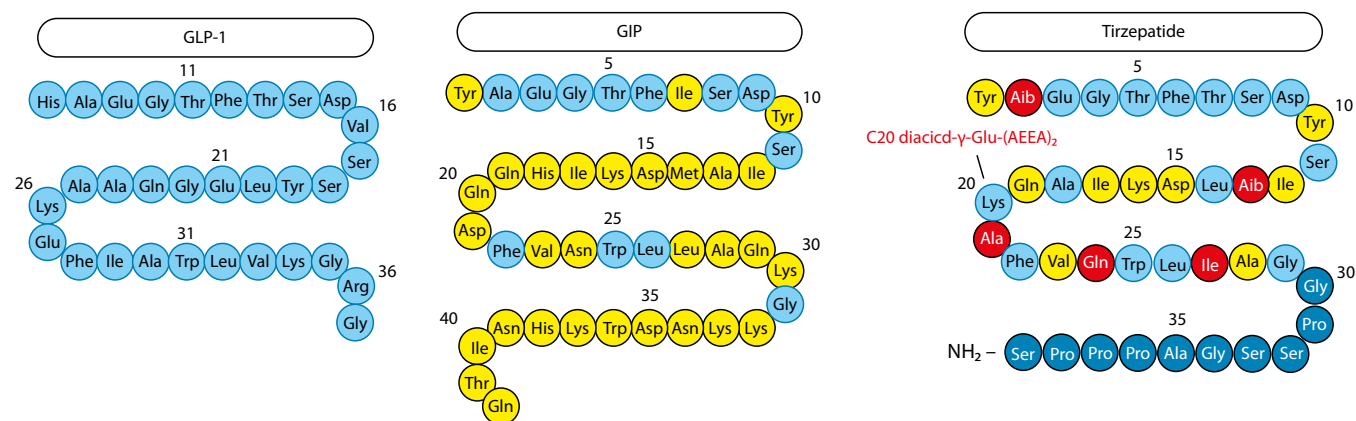
Výsledky prvních studií fáze IIb tohoto léku (pod kódovým označením LY3298176) byly poprvé publikovány na kongresu Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) v Berlíně v roce 2018, v roce 2021 byla ukončena série studií III. fáze klinického hodnocení léku v indikaci diabetes mellitus 2. typu s označením 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 placebo 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)

