

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 1x 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 1x 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 3x denně preprandiálně aplikovaný inzulin lispro. Inzulin byl titrován na cílovou hodnotu glykemie 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)

