

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 překlasiřikováno 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 (≥ 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 placebo 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)

