

lečně přispívá k lepší kontrole glukózy v krvi. Tirzepatid má afinitu k receptoru GIP stejnou jako nativní GIP a afinitu k receptoru GLP-1 ~ 5× slabší než nativní GLP(6).

Zlepšená citlivost na inzulín: aktivací receptorů GLP-1 a GIP tirzepatid zlepšuje citlivost na inzulín v periferních tkáních, jako jsou kosterní svaly a tuková tkáň. Tato zlepšená citlivost pomáhá usnadnit vychytávání a využití glukózy a dále přispívá k lepší kontrole glykémie u pacientů s diabetem 2. typu.

Regulace chuti k jídlu: působení tirzepatidu na receptor GLP-1 podporuje sytost a snižuje chuť k jídlu, což vede ke snížení příjmu potravy, zpomaluje pasáž stravy a podporuje hubnutí. Receptory pro GLP-1 jsou i v mozku což vysvětluje centrální působení GLP-1 agonistů.

Forma podávání a farmakokinetika

Podávání léku je snesitelné i pro pacienty, kteří obecně nepreferují injekční podávání. Aplikace léku subkutánně je totiž nutná pouze 1× týdně. Specifické vlastnosti tirzepatidu, které přispívají k jeho trvalému působení po dobu jednoho týdne, zahrnují:

- **Prodloužená absorpce:** po subkutánní injekci se tirzepatid pomalu vstřebává do krevního řečiště. Pomalá rychlost absorpce umožňuje léčivu udržovat účinné koncentrace po delší dobu, čímž se snižuje frekvence požadovaného dávkování.
- **Vazba na albumin:** tirzepatid má vysokou afinitu k vazbě na albumin, ke kterému se váže z 99 %. Vazba k albuminu pomáhá prodloužit poločas léčiva tím, že jej chrání před rychlou degradací a clearancí.

Biodostupnost je 80 %. Střední poločas rozpadu je 116,7 hodin (kolem 5 dní).

Time to peak (čas, za který je dosaženo maximum koncentrace) se pohybuje od 8 až k 72 hodinám. Clearance 0,061 l/hod. Distribuční objem V_{ds} : ~ 10,3 l.

Odolnost vůči degradaci: struktura tirzepatidu je navržena tak, aby byla méně náchylná k degradaci proteolytickými enzymy. Tato odolnost vůči degradaci pomáhá udržovat stabilitu tirzepatidu v těle a prodlužuje dobu jeho působení. Proteolýzou je degradováno peptidové jádro, beta oxidací podléhá zbytek

molekuly se strukturou mastné diacylkyseliny a amidový zbytek podstupuje hydrolyzu.

Tyto farmakokinetické vlastnosti tirzepatidu umožňují trvalé hladiny léčiva a umožňují dávkování jednou týdně. Toto prodloužené trvání účinku je pro pacienty výhodné, protože může zjednodušit léčebné režimy a potenciálně zlepšit adherenci k léčbě.

Plazmatické koncentrace tirzepatidu se nemění u lidí s renální nebo jaterní poruchou funkce.

Klinické studie

Program klinických studií SURPASS: jedná se o sérii klinických studií fáze 3. navržených k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu ve srovnání s jinými léky snižujícími hladinu glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. V programu klinické studie SURPASS byl tirzepatid zkoumán v různých dávkách, jako je 5 mg, 10 mg a 15 mg, podávaných jednou týdně subkutánní injekcí. Program klinických studií SURPASS, poskytuje určitý pohled na účinnost léku po delší období, typicky kolem 52 týdnů pro základní studie. Tyto studie ukázaly, že tirzepatid významně zlepšuje kontrolu glykémie a snižuje hmotnost u pacientů s diabetem 2. typu. Program se skládá z několika samostatných protokolů:

SURPASS-1: placebem kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost tirzepatidu jako monoterapie u pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají nedostatečnou kontrolu glykémie pouze dietou a cvičením.

SURPASS-2: studie porovnávací účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu se semaglutidem, agonistou receptoru GLP-1, u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají dostatečnou kontrolu glykémie metforminem.

SURPASS-3: studie porovnávací účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu s inzulinem degludec, dlouhodobě působícím inzulinem, u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají dostatečnou kontrolu glykémie se stabilními dávkami bazálního inzulínu a metforminu.

SURPASS-4: studie porovnávací účinnosti a bezpečnosti tirzepatidu s inzulinem glargin, dalším dlouhodobě působícím inzulinem, u pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, kteří mají nedostatečnou kontrolu glykémie se stabilní dávkou bazálního inzulínu a až dvěma dalšími perorálními antidiabetiky.

SURPASS-5: studie hodnotící účinnost a bezpečnost tirzepatidu jako přídatné terapie k inzulinu glargin s metforminem nebo bez něj u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají adekvátní kontrolu glykémie bazálním inzulinem a metforminem.

Klíčové výsledky ze zkoušek SURPASS zahrnují:

SURPASS-1 (7): tirzepatid během 40 týdnů vedl k významnému snížení glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem. Zlepšení byla závislá na dávce, přičemž vyšší dávky tirzepatidu obecně vedly k většímu snížení HbA1c a tělesné hmotnosti. Pokles glykovaného hemoglobinu HbA1c byl v rozsahu od 20,80–23,10 mmol/mol proti placebo $P < 0,0001$ a redukce váhy od 6,3 do 8,8 kg (7).

SURPASS-2 (8): tirzepatid prokázal lepší snížení HbA1c (-2,01 % $P < 0,02$, -2,24 % $p < 0,001$, -2,30 % $p < 0,001$) a úbytek hmotnosti ve srovnání se semaglutidem (podle dávky -1,9 kg, -3,6 kg, a -5,5 kg, $p < 0,0001$), přičemž vyšší dávky tirzepatidu vykazovaly nejpodstatnější zlepšení.

SURPASS-3 (8): studie zjistila, že tirzepatid vedl k významně většímu snížení HbA1c (-1,93 %, 2,20 %, 2,37 % pro vše $p < 0,01$) a tělesné hmotnosti ve srovnání s inzulinem glargin (-9,8, -13,0, -15,2 pro vše $p < 0,001$). Dílčí studie studie SURPASS-3 využívající zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) prokázala, že tirzepatid byl také schopen významně snížit obsah tuku v játrech, objem viscerální tukové tkáně a abdominální podkožní tukovou tkáň (6).

SURPASS-4 (9): tirzepatid prokázal lepší snížení HbA1c a tělesné hmotnosti ve srovnání s inzulinem degludec. Rozdíl v % HbA1c byl -0,99 % celkem, -0,8 pro tirzepatid 10 mg a -1,14 % pro tirzepatid 15 mg. Tirzepatid prokázal lepší výsledky v testování na superioritu oproti inzulinu degludec $p < 0,001$ pro všechny síly.

SURPASS-5 (10): tirzepatid jako přídatek k inzulinu glargin prokázal lepší snížení HbA1c -2,40 % pro 10 mg tirzepatid, -2,34 % pro 15 mg tirzepatid oproti placebo $p < 0,001$ pro obojí). Snížení hmotnosti ve srovnání s placebem -5,4 kg pro 5 mg tirzepatid, -7,5 kg pro 10 mg tirzepatid, -8,8 kg pro 15 mg tirzepatid $p < 0,001$ pro vše.