

Další klinická studie věnující se tirzepatidu je studie, ze které byly vyloučeni diabetici, jedná se tak čistě studii na redukci váhy.

SURMOUNT-1 (11): je to 72týdenní multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 2 539 dospělých bez diabetu, ale s nadváhou (index tělesné hmotnosti BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) s alespoň jednou komplikací související s hmotností (hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe nebo kardiovaskulární onemocnění), nebo obézní (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Primárním cílem bylo prokázat superioritu nad placebem v procentuálním poklesu váhy a v procentu účastníků, kteří dosáhnou poklesu více nebo rovno 5 % tělesné hmotnosti. Průměrná tělesná hmotnost a BMI na začátku byly 105 kg a 38 kg/m². Průměrné změny hmotnosti v 72. týdnu byly 15 % (95 % CI 14,2–15,9 %), 19,5 % (18,5–20,4 %), 20,9 % (19,9–21,8 %) a 3,1 % (1,9–4,3 %) s 5 mg, 10 mg, 15 mg a placebem, v daném pořadí, $p < 0,001$ pro všechny síly. V 72. týdnu mělo 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné hmotnosti o ≥ 20 % ve srovnání s 3 % s placebem.

Kardiovaskulární metaanalýza

Kardiovaskulární metaanalýza zahrnovala všechny randomizované kontrolované studie SURPASS. Předem definovaným primárním cílem této metaanalýzy bylo srovnání doby do prvního výskytu potvrzených čtyřsložkových závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE-4; kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a hospitalizovaná nestabilní angina pectoris) mezi sdruženými skupinami s tirzepatidem a kontrolní skupiny. Byla analyzována data od 4 887 účastníků léčených tirzepatidem a 2 328 kontrolních účastníků. Celkově 142 účastníků, 109 ze studie s vysokým kardiovaskulárním rizikem a 33 ze šesti studií s nižším kardiovaskulárním rizikem, mělo alespoň jednu příhodu. HR porovnávací tirzepatid versus kontroly byly 0,80 (95 % CI, 0,57–1,11) pro MACE-4; 0,90 (95 % CI, 0,50–1,61) pro kardiovaskulární úmrtí; a 0,80 (95 % CI, 0,51–1,25) pro smrt ze všech příčin. Tirzepatid nezvyšoval riziko závažných kardiovaskulárních příhod u účastníků s T2D oproti kontrolám (12). Plánována je studie SURMOUNT-MMO

zaměřující se na mortalitu a kardiovaskulární komplikace jako primární end pointy.

Možné interakce

Duální mechanismus působení tirzepatidu může vést k potenciálním interakcím s jinými léky, které ovlivňují metabolismus glukózy nebo mají podobné mechanismy účinku:

- Jiné antidiabetické léky: při použití v kombinaci s jinými antidiabetickými léky, jako je inzulin nebo deriváty sulfonylmočoviny, může tirzepatid zvýšit riziko hypoglykemie (nízká hladina cukru v krvi). Pokud je tirzepatid přidán ke stávajícímu antidiabetickému léčebnému režimu, může být nutné upravit dávkování jiných léků, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie.
- Léky, které zpomalují vyprazdňování žaludku: tirzepatid může zpomalit vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci perorálně podávaných léků. Pokud se tirzepatid používá s jinými léky, které také zpomalují vyprazdňování žaludku, mohou se objevit aditivní účinky, které by mohly ovlivnit absorpci a účinnost těchto léků.
- Léky s úzkým terapeutickým indexem: protože tirzepatid může ovlivnit vyprazdňování žaludku, může také ovlivnit absorpci a biologickou dostupnost léků s úzkým terapeutickým indexem (tj. léků, u kterých mohou mít malé změny v krevních hladinách významný vliv na bezpečnost a účinnost). V takových případech může být nutné pečlivé sledování a případná úprava dávky.

Nežádoucí účinky

Na základě výsledků z programu klinických studií SURMOUNT (13) jsou některé potenciální vedlejší účinky a komplikace spojené s užíváním tirzepatidu závislé od dávky:

Gastrointestinální nežádoucí účinky: nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální povahy, jako je nauzea (četnost 24,6–33,3 %), zvracení (četnost 8,3–1,2 %), průjem (četnost 18,7–23,0 %) a bolesti břicha (četnost 4,9–5,3 %). Tyto nežádoucí účinky byly obecně mírné až středně závažné a měly tendenci se časem snižovat, jak se tělo přizpůsobilo medikaci.

Komplikacemi souvisejícími se žlučovými cestami jsou dle studie SURMONT cholelithiáza (četnost 1,1–1,4) a akutní cholecystitida (četnost 0,5–0,6 %).

Hypoglykemie: tirzepatid zvyšuje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu, což může snížit hladinu cukru v krvi. Při použití v kombinaci s jinými léky snižujícími hladinu glukózy, jako je inzulin nebo sulfonylmočoviny, může být zvýšené riziko hypoglykemie. V provedených studiích byla četnost hypoglykemie pod 1 %.

Pankreatitida: agonisté receptoru GLP-1, jako je tirzepatid, jsou spojováni s malým zvýšením rizika pankreatitidy. U pacientů užívajících tirzepatid je třeba sledovat známky a příznaky pankreatitidy a v případě podezření by měl být lék vysazen. Nicméně metaanalýza na cca 102 tisících uživatelů ať již GLP-1 agonisty nebo inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 neprokázala zvýšený výskyt pankreatitidy celé této skupiny léků (14).

Zvýšení tepové frekvence: agonisté GLP-1 nejasným mechanismem zvyšují tepovou frekvenci. Délka ovlivnění tepové frekvence je dána trváním působení GLP-1 agonistů. U GLP-1 agonistů s krátkým poločasem tento efekt na tepovou frekvenci rychle mizí. U dlouhodobých je pak trvalejšího rázu. Tento efekt nebyl zatím korelován s negativním klinickým dopadem (15, 16). Ve všech studiích SURPASS byl po tirzepatidu pozorován vzestup tepové frekvence průměrně o 1–6 tepů/min.

Alergické reakce: stejně jako u jiných léků existuje potenciální riziko alergických reakcí na tirzepatid. Tyto reakce se mohou pohybovat od mírné kožní vyrážky až po závažnější reakce, jako je anafylaxe.

Reakce v místě vpichu: u některých pacientů se mohou objevit reakce v místě vpichu, jako je zarudnutí, otok nebo bolest v místě podání tirzepatidu. Výskyt reakcí je dle studie SURMOUNT (četnost 2,9–4,6 %) Tyto reakce jsou obvykle mírné a samy odezní.

Přesná pravděpodobnost výskytu těchto reakcí však závisí na individuálních faktorech pacienta a injekční technice. Doporučuje se střídání míst vpichu, aby nedošlo k podráždění nebo poškození tkáně.

Kontraindikace

Onemocnění, u kterých je použití tirzepatidu nevhodné na základě jeho účinku: