

1. Diabetes 1. typu: tirzepatid je zkoumán pro léčbu diabetu 2. typu a není určen pro použití u pacientů s diabetem 1. typu. Mechanismus účinku tirzepatidu, který zahrnuje zesílení inkretinového účinku, není vhodný k léčbě diabetu 1. typu.
2. Diabetická ketoacidóza: pacienti s diabetickou ketoacidózou, závažnou komplikací diabetu charakterizovanou vysokými hladinami ketonů v krvi, by tirzepatid neměli dostávat.
3. Těžká gastrointestinální onemocnění: tirzepatid může způsobit gastrointestinální vedlejší účinky a pomalé vyprazdňování žaludku. Může být proto nutné pacienty se závažnými gastrointestinálními poruchami, jako je gastroparéza, před zahájením léčby tirzepatidem pečlivě vyšetřit. Nasazení léku je potřeba zvažovat individuálně.
4. Pankreatitida v anamnéze: agonisté receptoru GLP-1 jsou spojováni s malým zvýšením rizika pankreatitidy viz výše. Pacienti

s anamnézou pankreatitidy by měli být před zahájením léčby tirzepatidem pečlivě vyšetřeni a potenciální rizika a přínosy by měly být zváženy.

Diskuze

Protože tirzepatid je peptid, jeho degradace primárně zahrnuje proteolytické enzymy, které rozkládají peptid na menší fragmenty. Tyto jsou pak dále metabolizovány nebo eliminovány z těla ledvinami. Dosavadní práce neprokazují změnu farmakokinetiky při onemocnění ledvin (17) nebo jater (18). Steatóza jater je naopak dalším terapeutickým cílem léku (19, 20). V průběhu klinických studií SURPASS byla prokázána redukce hmotnosti 10–15 % vstupní tělesné hmotnosti. V části SURPASS 2 prokázal tirzepatid lepší efekt na redukci váhy i na snížení hodnot glykovaného hemoglobinu než semaglutid. Ve studii SURMOUNT mělo v 72. týdnu 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné

hmotnosti o $\geq 20\%$ to je výsledek, který je již obdobný bariatrické chirurgii. Současně se projevil účinek redukce hmotnosti na snížení hodnot krevního tlaku (21) a upravilo se i lipidové spektrum (6). Další indikace lze do budoucna jistě očekávat (22).

Metaanalýza dat studií SURPASS a SURMOUNT prokázala pokles kardiovaskulárních příhod MACE (major adverse cardiovascular event) a dokonce úmrtí z kardiovaskulární příčiny (23). Jasnou odpověď na kardiovaskulární dopady však dá až studie SURMOUNT-MMO zaměřující se na mortalitu a kardiovaskulární komplikace jako primární end pointy.

Závěr

Jde o velice potentní lék, jak pro obézní diabetiky 2. typu, tak pacienty s prostou obezitou. Výhodou je v léčbě diabetiků nižší výskyt hypoglykemií proti testovaným konkurentům (24). Otázkou tedy zůstává jeho úhrada v okamžiku nástupu na trh.

LITERATURA

1. Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
2. Cepeda-Valery B, Pressman GS, Figueredo VM, et al. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(4):233-237.
3. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-1010.
4. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187.
5. Vážná A, Vignerová J, Brabec M, et al. Influence of COVID-19-Related Restrictions on the Prevalence of Overweight and Obese Czech Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):11902.
6. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, et al. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14631.
7. Rosenstock J, Wysham C, Friás JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10295):143-155.
8. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10300):583-598.
9. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10313):1811-1824.
10. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545.
11. Ghoneim S. Tirzepatide: A New Anti-Obesity Medication. *Gastroenterology*. 2023;164(1):159.
12. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med*. 2022;28(3):591-598.
13. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
14. Zhang X, Wang M, Wang X, et al. Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on the Risk of Pancreatitis in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2022;28(3):333-341.
15. Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):6.
16. Nakatani Y, Kawabe A, Matsumura M, et al. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Heart Rate and the Autonomic Nervous System Using Holter Electrocardiography and Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability. *Diabetes Care*. 2016;39(2):e22-23.
17. Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(8):1049-1059.
18. Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(7):1057-1067.
19. Ordóñez-Vázquez AL, Beltrán-Gall SM, Pal SC, et al. Editorial: Treatment with Dual Incretin Receptor Agonists to Maintain Normal Glucose Levels May Also Maintain Normal Weight and Control Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2022;28:e938365.
20. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):393-406.
21. Lingvay I, Mosenzon O, Brown K, et al. Systolic blood pressure reduction with tirzepatide in patients with type 2 diabetes: insights from SURPASS clinical program. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):66.
22. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):225.
23. Patoulias D, Papadopoulos C, Fragakis N, et al. Updated Meta-Analysis Assessing the Cardiovascular Efficacy of Tirzepatide. *Am J Cardiol*. 2022;181:139-140.
24. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to 5 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(4):965-974.