

Tirzepatyd – nowy analog hormonów inkretynowych

Gabriela Anglart¹, Laura Janik¹, Katarzyna Dettlaff²

¹Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Katarzyna Dettlaff, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska; e-mail: dettlaff@ump.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.09.07

Zaakceptowano: 2023.10.12


Opublikowano on-line: 2023.10.20

DOI

10.32383/farmpol/174068

ORCID

Gabriela Anglart -  0000-0001-8231-3526

Laura Janik -  0009-0008-7368-9714

Katarzyna Dettlaff -  0000-0002-5986-7544

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Tirzepatide – a new analogue of incretin hormones

Type 2 diabetes and obesity are civilization diseases with an ever-increasing number of cases. Obesity, which is an excessive accumulation of visceral body fat, is considered to be one of the main causes of type 2 diabetes. It promotes the accumulation of fatty acids in muscles, liver, heart, and blood vessels and can lead to insulin resistance. The development of type 2 diabetes and obesity may be associated with an inappropriate lifestyle or chronic, autoimmune inflammatory process induced by glucotoxicity and lipotoxicity. In type 2 diabetes, drugs are administered gradually, depending on the progression of the disease. Currently, glucagon-like peptide-1 analogues, such as liraglutide or semaglutide, are used more often in effective treatment. One of the newest drugs is tirzepatide, approved in 2022 – the first glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) dual analogue. GIP and GLP-1 influence pancreatic β cells in both complementary and synchronized manner. GLP-1, a product of the glucagon gene, stimulates insulin secretion depending on current glycemia. Thanks to this process and other mechanisms, GLP-1 affects the regulation of blood glucose level. It also inhibits glucagon secretion by pancreatic α cells. GIP stimulates insulin secretion by pancreatic β cells depending on glucose level but does not affect glucagon secretion. Thanks to such cooperation, GIP hormone can have benefits beyond its original, incretin role. These benefits include increasing insulin sensitivity as well as maintaining proper lipids level.

This article presents the structure of tirzepatide, its mechanism of action, an overview of clinical trial results, and its safety assessment. Clinical trial results have shown a very beneficial effect of tirzepatide on glycemic control and bodyweight reduction. In all performed phase III studies, tirzepatide was more effective than any other drug used in any reference group (including semaglutide). Double agonism of incretin hormones seems to be a promising therapeutic concept.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, incretin hormones, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

© Farm Pol, 2023, 79(5): 289–296

Wprowadzenie

Tirzepatyd jest nowym związkiem leczniczym, który został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w maju 2022 r., a przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w listopadzie tego samego roku, jako lek obniżający glikemię u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Jest pierwszym wprowadzonym do leczenia polipeptydem, który jest nie tylko agonistą receptorów glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1), ale też agonistą receptorów polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (ang. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP) [1, 2].

Analogi GLP-1 są coraz popularniejsze w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Pierwszym lekiem z tej grupy był zatwierdzony w roku 2005 przez FDA eksenatyd, syntetyczna postać egzenty-4, peptydu wyizolowanego z wydzieliny gruczołów ślinowych jadowitej jaszczurki, helodermy arizońskiej [3]. Struktura eksenatydu jest w 53% zgodna z ludzkim GLP-1 [4]. W roku 2009 zarejestrowano liraglutyd, który jest analogiem GLP-1 stosowanym nie tylko w celu kontroli glikemii chorych na cukrzycę, ale także służącym też do leczenia otyłości. Kolejny przedstawiciel tej grupy – semaglutyd, jest pierwszym analogiem GLP-1, który może być podawany nie tylko w postaci wstrzykiwań podskórnych, ale też doustnie w tabletkach w formie kompleksu peptydu z solą sodową kwasu salkaprozowego [5].

Dawkowanie tych leków też jest coraz mniej kłopotliwe, pierwszy analog GLP-1 – eksenatyd, był podawany pacjentom w postaci iniekcji podskórnych dwa razy dziennie, lecz po kilku latach opracowano tzw. eksenatyd LAR (ang. *long-acting release*), który zawiera biodegradowalne polimerowe mikrosfery, umożliwiające stopniowe uwalnianie substancji czynnej, przez co ta forma eksenatydu jest przeznaczona do podawania raz w tygodniu. Niestety, ze względu na średnicę mikrosfer – około 50 nm, do wstrzyknięć tej postaci leku trzeba używać igieł o średnicy co najmniej 0,6 mm (23G). Preparaty liraglutylu i liksysenatydu są dawkiwane raz dziennie, a iniekcje z dulaglutylu i semaglutylu należy wstrzykiwać raz w tygodniu; forma doustna semaglutylu wymaga codziennej podaży [4, 6].

Celem pracy jest przedstawienie struktury tirzepatylu, jego mechanizmu działania, farmakokinetyki oraz wyników badań nad jego skutecznością i bezpieczeństwem stosowania.

Budowa tirzepatylu

Tirzepatyd jest peptydem o wzorze sumarycznym $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ i masie cząsteczkowej 4813,45 Da, zawierającym 39 aminokwasów w łańcuchu, który jednocześnie aktywuje receptory GLP-1 i GIP. Tirzepatyd wykazuje podobieństwo strukturalne względem obu hormonów inkretynowych, a końcowe 10 aminokwasów wraz z grupą amidową na C-końcu jest zgodne z sekwencją eksenatydu (**rycina 1**) [7, 8].

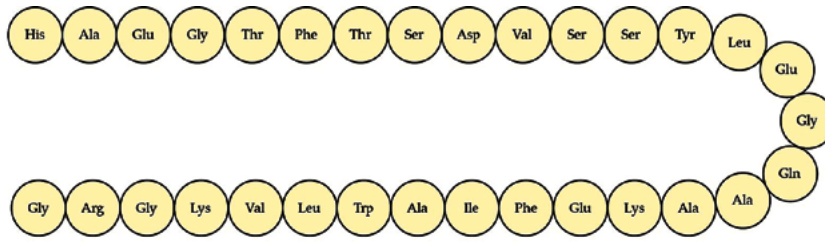
W pozycjach 2 i 13 tirzepatyd zawiera dwie niekodujące reszty aminokwasowe (kwas α -aminoizomasłowy; Aib), które odpowiadają za jego odporność na działanie enzymu dipeptydyllopeptydazy IV (DPP-4), a co za tym idzie za długi okres półtrwania (6 dni) oraz za wysokie powinowactwo do albumin [4, 8]. Reszta dikarboksylogowego kwasu tłuszczowego C20 (kwas eikozanodiowego) połączona jest z lizyną w pozycji 20 poprzez hydrofilowy łącznik złożony z kwasu γ -glutaminowego i bis aminodietoksyacetylu. W semaglutylu przez analogiczny łącznik związany jest 18-węglowy kwas tłuszczowy. Stwierdzono, że ta część struktury wzmacnia wiązanie leku z receptorem GLP-1 [8].

Mechanizm działania

Przestawiona budowa tirzepatylu (**rycina 1**) umożliwia jego wiązanie z receptorem GIP na poziomie zbliżonym do wiązania się naturalnego hormonu GIP, natomiast powinowactwo receptora GLP-1 jest około pięć razy słabsze niż dla natywnego hormonu GLP-1. Miejsca występowania receptorów dla obu hormonów oraz działanie wynikające z ich aktywacji zostały przedstawione w **tabeli 1** [2, 9, 10].

GIP oraz GLP-1 są wytwarzane i wydzielane w jelicie cienkim i zwiększają wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, spowalniają opróżnianie żołądka, a ponadto GLP-1 wpływa znacząco na blokowanie wydzielania glukagonu. Te procesy są efektem spożycia pokarmu, wtedy stężenie GIP oraz GLP-1 gwałtownie wzrasta, lecz ich okres półtrwania nie przekracza 2 minut. Receptory dla hormonów inkretynowych ulegają ekspresji na komórkach β trzustki, ponadto receptory GLP-1 rozmieszczone są także na komórkach α wysepek oraz w błonach komórkowych mózgu, naczyń krwionośnych, sercu, płucach, komórkach układu immunologicznego, jelitach, a GIP w tkance tłuszczowej, sercu, przysadce, śródbłonka naczyń czy korze nadnerczy (**tabela 1**). Stymulowanie hormonów na komórkach trzustki powoduje gwałtowny wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego

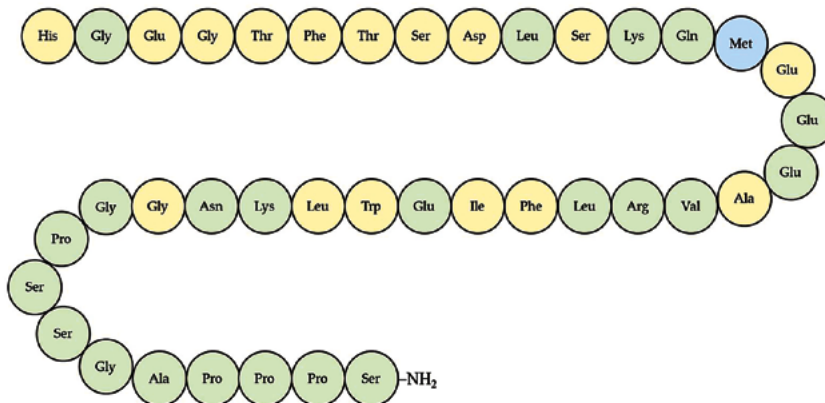
GLP-1



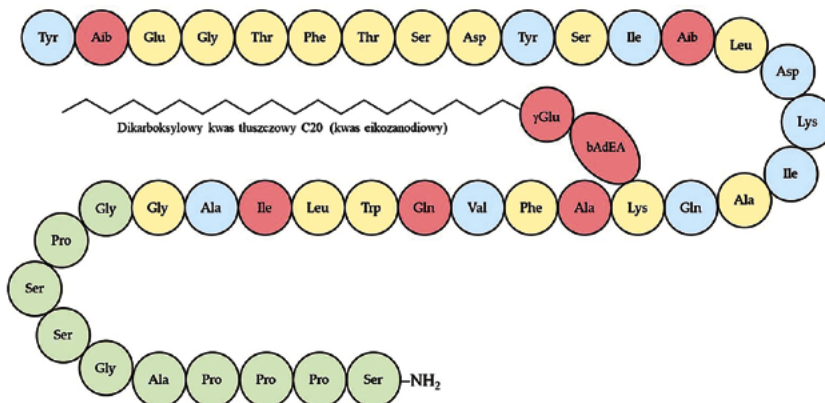
GIP



Eksenatyd



Tirzepatyd



Legenda:

Ala – alanina; Arg – arginina; Asn – asparagina; Asp – kwas asparaginowy; Gln – glutamina; Glu – kwas glutaminowy; Gly – glicyna; His – histydyna; Ile – izoleucyna; Leu – leucyna; Lys – lizyna; Met – metionina; Phe – fenyloalanina; Pro – prolina; Ser – seryna; Thr – treonina; Trp – tryptofan; Tyr – tyrozyna; Val – walina; Aib – kwas α -aminoizobutanowy; bAdEA – bis aminodietoksyacetyl; Kolor wskazuje pochodzenie fragmentu: żółty – GLP-1; niebieski – GIP; zielony – eksenatyd; różowy – tirzepatyd

Rycina 1. Hormony inkrzynowe i ich analogi [7, 8]. **Figure 1.** Incretin hormones and their analogues [7, 8].

Tabela 1. Charakterystyka i działanie hormonów inkretynowych [2, 9, 10].

Table 1. Characteristics and action of incretin hormones [2, 9, 10].

Parametr	GLP-1	GIP
Nazwa polska/ angielska	Glukagonopodobny peptyd-1 / Glucagon-like peptide-1	Polipeptyd insulinotropowy zależny od glukozy / Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
Liczba aminokwasów	39	42
Miejsce wydzielania	Komórki L błony śluzowej jelita krętego i okrężnicy	Komórki K, wykazujące najwyższą gęstość w obrębie dwunastnicy oraz błony śluzowej jelita czczego i proksymalnego odcinka jelita krętego
Umieszczenie receptorów dla hormonów	Komórki mózgu, naczyń krwionośnych, serca, układu immunologicznego, jelit, płuc, nerek, α i β trzustki	Komórki wysp β trzustki, jelita, tkanka tłuszczowa, serce, przysadka mózgową, kora nadnercza, śródbłonek naczyń
Stymulator do wydzielania hormonów	Posiłek węglowodanowo-tłuszczowy	
Wpływ na wydzielanie insuliny z komórek β trzustki	Stymuluje zależnie od glukozy	
Wpływ na wydzielanie glukagonu	Hamuje	Brak wpływu
Wpływ na opróżnianie żołądka	Opóźnia	Minimalny wpływ
Wpływ na uczucie sytości	Pobudza	
Wpływ na apetyt	Hamuje	
Wpływ na poposiłkową glikemię	Zmniejsza	Brak wpływu
Wpływ na masę ciała	Zmniejsza	
Wpływ na komórki β trzustki	Działa protekcyjnie – hamuje apoptozę komórek, pobudza proliferację i różnicowanie (w modelu zwierzęcym i w izolowanych komórkach wyspowych)	
Wpływ na wydzielanie somatostatyny w komórkach D błony śluzowej jelita lub komórkach δ wysp trzustkowych	Stymuluje	

oraz cyklicznego AMP. Efekty tego procesu są glukozozależne – gdy stężenie glukozy przekracza 5 mmol/L, następuje silne wydzielanie insuliny i obniżenie wydzielania glukagonu. Powstrzymanie wydzielania glukagonu przez GLP-1 reguluje nieprawidłową hiperglukagonemię, występującą u osób z cukrzycą typu 2, poprzez obniżenie stężenia glukozy w osoczu na czczo, a następnie jej wzrost po posiłku. Degradacja GLP-1 polega na skróceniu postaci amidu GLP-1 (9-36) i zachodzi pod wpływem DPP-4, co powoduje brak aktywności względem wydzielania insuliny [11, 12].

Hormony GIP i GLP-1 oprócz podobnego wpływu na komórki β trzustki, wykazują również działania pozatrzustkowe, należy do nich wpływ na utratę masy ciała, która z kolei ma duży związek w terapii cukrzycy typu 2, gdyż zmniejszona masa ciała poprawia kontrolę metaboliczną. Jednak GLP-1 zmniejsza opróżnianie żołądka i wydzielanie glukagonu, natomiast GIP nie ma istotnego wpływu na wydzielanie glukagonu. Wspólne działanie obu inkretyn nasila korzystny wpływ na leczenie cukrzycy typu 2 i otyłości. Działanie tirzepatytu polega na silnej aktywacji szlaku sygnałowego GLP-1, co mobilizuje wydzielanie insuliny, która jest zależna od glukozy, poprzez aktywność receptora GIP. Lek, dzięki długiemu okresowi półtrwania, sprawia, że wydłużony zostaje czas, w którym stężenie glukozy we krwi

jest w bezpiecznym zakresie – 71–140 mg/dL [9, 11]. Tirzepatyd podawany w dawce 15 mg zwiększa wrażliwość na insulinę w całym organizmie o 63%. Nasilając wydzielanie insuliny w pierwszej i drugiej fazie, w sposób zależny od stężenia glukozy, zwiększa także wrażliwość komórek trzustki na glukozę. Dowodem na to jest przeprowadzone badanie z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem kłamry hiperglikemicznej, gdzie w porównaniu ze stanem wyjściowym, tirzepatyd zwiększył wydzielanie insuliny w pierwszej fazie o 466%, a w drugiej o 302% [1, 13, 14].

Tirzepatyd opóźnia także opróżnianie żołądka, przez co może hamować tempo wchłaniania glukozy po posiłku, co jest korzystne dla utrzymania poprawnej glikemii poposiłkowej. Jednakże, z upływem stosowania i kolejnymi dawkami, proces ten zachodzi w mniejszym stopniu [1]. Wyniki badań dotyczące mechanizmu działania tirzepatytu dowodzą, że zmniejsza on apetyt oraz spożycie kalorii w posiłku, co oceniono za pomocą wizualnej skali analogowej. Ponadto, wyniki badań przeprowadzonych *in vitro* wskazują, że lek ten ma niski potencjał indukowania lub hamowania enzymów CYP (cytochrom P450), a także hamowania transporterów leków. W badaniach przeprowadzonych na otyłych myszach, po wprowadzeniu agonisty GIP i GLP-1, u osobników zauważyć można było uczucie sytości,

zmniejszenie preferencji do smaku słodkiego oraz do diety wysokotłuszczowej, a także wzrost wydatku energetycznego, przyczyniającego się do spadku masy ciała [1, 15].

Farmakokinetyka i dawkowanie

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano tirzepatyd w zakresie dawek od 0,25 mg do 15 mg stwierdzono, że stężenie maksymalne leku w osoczu (C_{max}) jest proporcjonalne do podanej dawki w zakresie od 26 do 874 ng/mL [8, 16].

Tirzepatyd jest lekiem podawanym podskórnie, powinien być wstrzykiwany w ramię, udo lub brzuch, jego średnia biodostępność wynosi 80%. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu to 8 do 72 godzin, a średni okres półtrwania wyniósł 5 dni, co przemawia za cotygodniowym dawkowaniem [1, 12]. Średni pozorny klirens całkowity wynosi 0,061 L/h, a pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 10,3 L [1].

Tirzepatyd jest metabolizowany przez hydrolizę amidową, proteolityczne rozszczepienie szkieletu peptydu, –oksydację ugrupowania kwasów tłuszczowych przy dwudziestym atomie węgla. Metabolity leku wydalone są głównie z moczem i kałem (nie jest wydalany w postaci niezmienionej). Na farmakokinetykę tirzepatytu nie mają klinicznie znaczącego wpływu wiek, płeć, pochodzenie etniczne, masa ciała, rasa czy zaburzenia czynności wątroby albo nerek [13, 14].

Dawka, od której zaleca się rozpoczęcie terapii to 2,5 mg raz w tygodniu, należy ją zwiększyć po 4 tygodniach leczenia, do 5 mg raz w tygodniu. Jeżeli lekarz oceni, że dawka 5 mg jest nieskuteczna, można ją zwiększać o kolejne 2,5 mg po następnych 4 tygodniach. Maksymalną dawką jest 15 mg raz w tygodniu. Nie ma określonej pory dnia, w której należy stosować lek [9, 13, 14].

Wyniki badań klinicznych

Skuteczność działania tirzepatytu została udowodniona w pięciu badaniach klinicznych III fazy (SURPASS 1–5). Były to badania wieloośrodkowe, randomizowane i kontrolowane o zasięgu globalnym. Ponadto, w Japonii wykonano badania SURPASS J-mono oraz SURPASS J-combo.

W badaniu SURPASS-1 wzięli udział pacjenci, u których zdiagnozowano cukrzycę typu 2 oraz u których zmiana diety i zwiększenie aktywności fizycznej nie przyniosły pożądanych efektów, tj. obniżenia poziomu glukozy we krwi określonego za pomocą poziomu hemoglobiny glikowanej.

Efekty działania tirzepatytu (w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg podawanych raz na tydzień) określone przez zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej oraz utratę masy ciała porównywano z efektami osiągniętymi w grupie pacjentów otrzymujących placebo [16].

W badaniu SURPASS-2 grupę badaną stanowiły osoby chorujące na cukrzycę typu 2, u których leczenie metforminą nie dało odpowiedniej kontroli poziomu glukozy we krwi. Wyniki skuteczności działania tirzepatytu porównywano z wynikami pacjentów z grupy odniesienia, którym podawano raz w tygodniu semaglutyd w dawce 1 mg [17]. Pacjenci biorący udział w 3. edycji programu SURPASS nigdy wcześniej nie stosowali insuliny oraz leczenie samą metforminą lub w połączeniu z inhibitorami kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter-2*, SGLT2), tzw. flozynami, nie dało pożądanego efektu. Pacjenci w grupie odniesienia byli leczeni insuliną degludec [9]. Edycja SURPASS-4 była skierowana do grupy przyjmującej od 1 do 3 leków, tj. metforminy i/lub leków z grupy flozyny/ pochodnych sulfonilomocznika oraz ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ryzyko sercowo-naczyniowe było zdefiniowane jako rozpoznana choroba niedokrwienna serca, naczyń obwodowych lub naczyń mózgowych; przebyta niewydolność serca; wiek powyżej 50 roku życia wraz z przewlekłą chorobą nerek lub szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) wynoszącym < 60 mL/min/1,73 m². W tym badaniu klinicznym pacjenci, którzy nie otrzymywali tirzepatytu byli leczeni insuliną glargine [18]. Kryterium włączenia do badania SURPASS-5 była cukrzyca typu 2 leczona insuliną glargine w monoterapii lub w połączeniu z metforminą. Porównywano efekty leczenia tirzepatytu wraz z insuliną glargine względem leczenia samą insuliną i cotygodniowym podawaniem placebo [19].

W badaniach przeprowadzonych na populacji azjatyckiej SURPASS J-mono i SURPASS J-combo uzupełniono dane dotyczące działania tirzepatytu. W badaniu SURPASS J-mono analizowano skuteczność utrzymywania glikemii na prawidłowym poziomie przez tirzepatyd w porównaniu z leczeniem dulaglutylem. To badanie było skierowane do japońskich pacjentów, którzy nie stosowali leków lub przerwali terapię lekami obniżającymi poziom glukozy we krwi [20]. W badaniu SURPASS J-combo, określono skuteczność podawania tirzepatytu u pacjentów stosujących jeden lek doustny z grupy pochodnych sulfonilomocznika, biguanidu, tiazolidynodionu, inhibitorów α -glukozydazy, glinidów lub flozyn [21].

We wszystkich badaniach klinicznych wyniki leczenia hiperglikemii otrzymane w grupach stosujących tirzepatyd były korzystniejsze niż wyniki pacjentów z grup odniesienia. Ponadto tirzepatyd we wszystkich dawkach wpływał na obniżenie masy ciała chorych. W grupach pacjentów, którym podawano najwyższą dawkę leku, tj. 15 mg/tydzień, średnie obniżenie masy ciała wynosiło od 8,8 kg do 12,9 kg w zależności od badania. W grupach kontrolnych średnie obniżenie masy ciała pacjentów nie przekraczało 2,3 kg, z wyjątkiem badania, gdzie substancją odniesienia był semaglutyd, wtedy w grupie kontrolnej ten parametr wynosił 6,2 kg [17, 20]. Należy podkreślić, że semaglutyd jest już zarejestrowany w USA (od czerwca 2021) i Europie (od kwietnia 2023) jako substancja do leczenia otyłości. Najważniejsze wyniki badań SURPASS przedstawiono w tabeli 2 [9, 16–21].

Ponieważ w badaniach SURPASS wykazano, że tirzepatyd wspomaga redukcję masy ciała, zaplanowano podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badania fazy III SURMOUNT, skupiające się na leczeniu otyłości. Opublikowano już wyniki pierwszej edycji badania, SURMOUNT-1, w którym brało udział 2539 dorosłych ze wskaźnikiem masy ciała BMI wynoszącym 30 kg/m² lub więcej bądź 27 kg/m² lub więcej i co najmniej jedno

powikłanie związane z nadwagą, z wyłączeniem cukrzycy. Stwierdzono, że obniżenie masy ciała po 72 tygodniach stosowania tirzepatytu wahało się od 15 do 20,9%, w zależności od dawki, w porównaniu z 3,1% u grupy placebo. U 85% pacjentów otrzymujących tirzepatyd zauważono utratę masy ciała większą niż 5%, natomiast z grupy placebo takie osoby stanowiły 35%. Utratę masy ciała rzędu 20% i więcej osiągnęło 50% grupy tirzepatytu w dawce 10 mg i 57% w dawce 15 mg, w grupie placebo było to tylko 3% pacjentów [22].

Oprócz bardzo wysokiej skuteczności w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości, tirzepatyd wykazał pozytywny wpływ na metabolizm komórek β trzustki oraz insulinowrażliwość. Po 26. tygodniu badania zauważono znaczące obniżenie wskaźnika insulinoporności HOMA2-IR (ang. *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) u pacjentów otrzymujących tirzepatyd w dawce 10 mg oraz obniżenie wskaźnika HOMA2-B (ang. *Homeostasis Model Assessment of Betacells*) u pacjentów leczonych tirzepatydem w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg. Zanotowano również obniżenie poziomu proinsuliny; poprawę stosunku proinsuliny do insuliny oraz proinsuliny do peptydu C. Stosowanie tirzepatytu spowodowało też obniżenie poziomu glukagonu na czczo. Tirzepatyd okazał się skuteczniejszy w tym aspekcie niż

Tabela 2. Wyniki badań skuteczności leczenia tirzepatydem pacjentów z cukrzycą typu 2 [9, 16–21].

Table 2. Results of studies on the efficacy of treatment with tirzepatide in patients with type 2 diabetes [9, 16–21].

Parametr	Badania kliniczne III fazy						
	SURPASS-1	SURPASS-2	SURPASS-3	SURPASS-4	SURPASS-5	SURPASS J-mono	SURPASS J-combo
Miejsce badań	Indie, Japonia, Meksyk, USA	8 państw	13 państw	8 państw	8 państw	Japonia	Japonia
Liczba pacjentów	478	1879	1444	1995	475	636	443
Substancja odniesienia	Placebo	Semaglutyd 1 mg	Insulina degludec ^A	Insulina glargine ^B	Placebo	Dulaglutyd 0,75 mg	-
Inne stosowane leki przeciwcukrzycowe	-	-	Metformina / metformina z flozyną	-	Insulina glargine ^B	-	Doustna monoterapia ^C
Czas trwania badania [tygodnie]	40	40	52+52 ^D	52	40	52	52 + 4 ^E
Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej u pacjentów w grupach przyjmujących tirzepatyd	5 mg	-1,87%	-2,01%	-1,93%	-2,24%	-2,11%	-2,4%
	10 mg	-1,89%	-2,24%	-2,20%	-2,43%	-2,40%	-2,6%
	15 mg	-2,07%	-2,30%	-2,37%	-2,58%	-2,34%	-2,8%
Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej w grupie odniesienia	+0,04%	-1,86%	-1,34%	-1,44%	-0,86%	-1,3%	-
Zmiana masy ciała pacjentów w grupach przyjmujących tirzepatyd	5 mg	-7,0 kg	-7,8 kg	-7,5 kg	-7,1 kg	-5,4 kg	-5,8 kg
	10 mg	-7,8 kg	-10,3 kg	-10,7 kg	-9,5 kg	-7,5 kg	-8,5 kg
	15 mg	-9,5 kg	-12,4 kg	-12,9 kg	-11,7 kg	-8,8 kg	-10,7 kg
Zmiana masy ciała pacjentów w grupie odniesienia	-0,7 kg	-6,2 kg	+2,3 kg	+1,9 kg	+1,6 kg	-0,5 kg	-

^A podawana raz dziennie (dawkę zwiększano raz w tygodniu do osiągnięcia poziomu glukozy na czczo <90 mg/dl); ^B podana raz dziennie (dawkę zwiększano raz w tygodniu, do osiągnięcia poziomu glukozy na czczo <100 mg/dl); ^C pochodne sulfonilomocznika, biguanidu, inhibitory α -glukozydazy, tiazolidynodionu, glinidy lub flozyny;

^D kontynuacja leczenia w celu oceny niepożądanych działań sercowo-naczyniowych; ^E po odstawieniu tirzepatytu (obserwacje bezpieczeństwa).

dulaglutyd. Ponadto, podwyższył poziom adiponektyny i białek łączących się z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu, które są kluczowymi markerami w przywracaniu insulinowrażliwości. Poziomy tych markerów poprawiają się po operacji bariatrycznej, zmianie diety i utracie masy ciała. Poprzez korzystne działanie dla funkcjonowania komórek β trzustki i poprawianiu insulinowrażliwości, tirzepatyd ma szansę poprawić metaboliczne aspekty choroby, przez co ograniczyć jej postępowanie [23].

Korzystny wpływ na układ krążenia spowodowany jest obniżeniem parametrów takich jak: marker uszkodzenia śródbłonka ICAM-1 czy prozapalnej cytokiny YKL-40 oraz ciśnienia krwi. Co ciekawe, obniżenie tych markerów nie było całkowicie związane z utratą masy ciała [24, 25]. Tirzepatyd obniżył też wartości cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, VLDL i wolnych kwasów tłuszczowych [22]. Ponadto, analiza badania SURPASS-4 ujawniła, że tirzepatyd prawie dwukrotnie obniżył ryzyko niewydolności nerek w porównaniu z insuliną glargine [18, 25].

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstsze działania niepożądane tirzepatydru obejmują: mdłości, biegunkę, zmniejszony apetyt, wymioty, zaparcia, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego występowały prawie dwukrotnie częściej niż u grupy placebo. Zauważono również, że biegunka, mdłości oraz wymioty najczęściej występują podczas zwiększania dawki tirzepatydru, a z czasem ustępują. Rzadziej występujące działania niepożądane to m.in.: przyspieszenie tętna, odczyny w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia czy kamienie żółciowe. Tirzepatyd nie jest zalecany u kobiet ciężarnych, karmiących oraz w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji [13, 14, 22].

W badaniach przeprowadzonych z udziałem szczurów wykazano, że tirzepatyd w każdej dawce zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów tarczycy z komórek C (gruczolaków i raków). Badania u myszy transgenicznym (niezależnie od dawki) nie wykazały wzrostu częstości występowania przerostu ani zmian nowotworowych komórek C tarczycy. U ludzi nie określono jeszcze zależności pomiędzy stosowaniem tirzepatydru a ryzykiem wystąpienia nowotworów tarczycy. Jednakże w Stanach Zjednoczonych uznano, że przeciwwskazaniem do stosowania tirzepatydru jest przebyty nowotwór tarczycy lub jego występowanie w rodzinie pacjenta. Innym przeciwwskazaniem jest zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. *multiple endocrine neoplasia*

syndrome, MEN 2) [13]. Istnieją także podejrzenia, że tirzepatyd może powodować lub wspomagać rozwój nowotworów trzustki, piersi, wątroby i okrężnicy. Jednakże nie ma długoterminowych danych, aby jednoznacznie potwierdzić takie zagrożenie, a ustalenie poziomu ryzyka może potrwać nawet 20 lat [2, 26].

Analiza kontrolowanych badań placebo wykazała średni wzrost stężenia amylazy trzustkowej, który wyniósł 33–38% w przypadku pacjentów przyjmujących tirzepatyd oraz 4% u grupy placebo. Poziom lipazy w surowicy podwyższył się tylko u pacjentów przyjmujących analog GIP oraz GLP-1 o 31–42%. Zgłaszane były również przypadki ostrego zapalenia trzustki. Dlatego też pacjentom po przebytym zapaleniu trzustki lek powinien być zapisywany z ostrożnością. Przyjmując tirzepatyd, szczególnie z lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia hipoglikemii. W zależności od edycji badania SURPASS procent wystąpienia hipoglikemii wahał się od 0% do 19,3% [1].

W związku z tym, że tirzepatyd opóźnia opróżnianie żołądka, podejrzewano, że może on opóźniać uwalnianie leków podawanych w tym samym czasie. Natomiast wyniki badań przeprowadzone z paracetamolem, jako lekiem modelowym, wykazały, że nie jest konieczna zmiana dawki leków podawanych jednocześnie z tirzepatydem. Jednak zaleca się monitorowanie pacjentów przyjmujących leki o wąskim indeksie terapeutycznym (takich jak warfaryna) oraz inne doustne środki lecznicze, w przypadku których szybki początek działania ma znaczenie [13, 14].

Podsumowanie

Tirzepatyd jest podwójnym agonistą receptorów GLP-1 i GIP o potwierdzonej skuteczności w utrzymywaniu prawidłowej glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. Poprawia też markery insulinowrażliwości, co może spowolnić rozwój choroby. Choć nie jest jeszcze zarejestrowany w leczeniu otyłości, wyniki badań SURPASS 1-5 oraz SURMOUNT-1 udowodniły, że jest dobrym kandydatem do takiej terapii. Oczekujemy na publikację wyników badania SURMOUNT-2, analizującego skuteczność tirzepatydru w obniżaniu masy ciała pacjentów z BMI ≥ 27 kg/m² i współistniejącą cukrzycą oraz na zakończenie badań SURMOUNT-J i SURMOUNT-CN, które badają skuteczność leczenia otyłości tirzepatydem w populacjach chińskiej i japońskiej. Zaplanowanych badań klinicznych 3 fazy jest więcej, np. SURPASS-PEDS, które zbadają możliwość stosowania tirzepatydru u dzieci w wieku 10–17 lat

lub SUMMIT, które wykaże, czy można go stosować w przypadku niewydolności serca współistniejącej z cukrzycą.

Profil bezpieczeństwa tirzepatytu jest zadowalający, a działania niepożądane obejmują głównie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Jednakże należy pamiętać, że odległe efekty działania tego leku, takie jak wpływ na rozwój nowotworów, mogą być poznane dopiero za kilkanaście lat.

Piśmiennictwo

1. Syed YY. Tirzepatide: First Approval. *Drugs* 2022; 82(11): 1213–1220.
2. Samuel SM, Varghese E, Kubatka P, Büsselberg D. Tirzepatide – Friend or Foe in Diabetic Cancer Patients? *Biomolecules* 2022; 12(11): 1580.
3. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(3): 413–421.
4. Gumieniczek A. Leki wpływające na układ inkretynowy i nerkowy transport glukozy: czy spełniają oczekiwania nowoczesnej terapii cukrzycy typu 2? *Postępy Hig Med Dośw.* 2016; 70: 425–434.
5. Anglart G, Dominiak K, Dettlaff K. Farmakologiczne leczenie otyłości. *Farm Pol.* 2022; 78: 654–666.
6. Chakraborti CK. Exenatide: a new promising antidiabetic agent. *Indian J Pharm Sci.* 2010; 72(1): 1–11.
7. Wang L. Designing a dual GLP-1R/GIPR agonist from tirzepatide: Comparing residues between tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug Des Devel Ther.* 2022; 16: 1547–1559.
8. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, et al. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: A mini-review. *Molecules* 2022; 27(13): 4315.
9. De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(1): 3–17.
10. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): 169.
11. Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Nowakowski A. Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2 Część I: Wpływ insulinotropowych hormonów jelitowych (inkretyn) na metabolizm glukozy. *Pol J Endocrinol.* 2007; 58(5): 522–528.
12. Over RK, Ratner RE. Combination pharmacotherapy with incretins: what works best and when? *Curr Diab Rep.* 2008; 8(5): 361–367.
13. Karta charakterystyki produktu leczniczego MOUNJARO w Stanach Zjednoczonych. Dostępne w internecie: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf. Dostęp 30.08.2023.
14. Karta charakterystyki produktu leczniczego MOUNJARO w Europie. Dostępne w internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pl.pdf. Dostęp 30.08.2023.
15. Samms RJ, Christe ME, Collins KA, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest.* 2021; 131(12): e146353.
16. Rosenstock J, Wysham C, Frias 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* 2021; 398(10295): 143–155.
17. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385(6): 503–515.
18. 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, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10313): 1811–1824.
19. 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.
20. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(9): 623–633.
21. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, et al. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(9): 634–644.
22. 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.
23. Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24(1): 148–153.
24. 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.
25. Bosch C, Carriazo S, Soler MJ, et al. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022; 16(5): 797–808.
26. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care.* 2013; 36: S245–S252.