



## ANALIZA WPŁYWU TIRZEPATYDU NA PROFIL LIPIDOWY NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH SURMOUNT

The impact of tirzepatide on lipid profile based on the SURMOUNT clinical trials



Kinga Brzdęk, Michał Brzdęk

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Polska

Kinga Brzdęk –  0009-0009-2339-8684  
 Michał Brzdęk –  0000-0002-1180-9230

### Streszczenie

Hiperlipidemia, czyli wysokie stężenie lipidów we krwi, stanowi istotny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Tirzepatyd to podwójny agonista receptorów polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy oraz glukagonopodobnego peptydu-1. Według wskazań lek ten stosuje się w cukrzycy typu 2 oraz otyłości i nadwadze u dorosłych pacjentów w celu redukcji masy ciała. W ostatnich latach pojawiły się także doniesienia, że tirzepatyd korzystnie wpływa na profil lipidowy. W pracy podsumowano dane z badań klinicznych SURMOUNT, aby ocenić, jak tirzepatyd wpływa na profil lipidowy. Analiza wykazała wiele korzyści wynikających z przyjmowania tego leku. Dodatkowo korzystny profil bezpieczeństwa podnosi jego atrakcyjność jako leku stosowanego u osób z zaburzeniami lipidowymi. Tirzepatyd może być przełomowym lekiem w leczeniu nie tylko otyłości i cukrzycy typu 2, ale także dyslipidemii. Jednak pomimo obiecujących wyników, potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć długoterminowe bezpieczeństwo i koszty związanych ze stosowaniem tego leku. Będą one kluczowe dla opracowania indywidualnych planów terapeutycznych i optymalizacji wykorzystania tirzepatyd w różnych podgrupach pacjentów.

### Abstract

Hyperlipidaemia, or high blood lipid levels, is a significant risk factor for cardiovascular diseases. Tirzepatide is a dual agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) and the glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R). Tirzepatide is indicated for patients with type 2 diabetes and adults with obesity and overweight to reduce body weight. In recent years, there have been reports that this drug also has beneficial effects on the lipid profile. This paper summarizes data from the SURMOUNT clinical trials to evaluate how tirzepatide affects lipid profile parameters. The analysis demonstrated numerous benefits resulting from tirzepatide therapy. The observed favourable safety profile additionally enhances the attractiveness of this drug as a therapy for individuals with lipid disorders. Tirzepatide could be a breakthrough drug not only for obesity and type 2 diabetes but also for dyslipidaemia. However, despite promising results, further research is needed to understand the long-term safety and cost implications associated with this agent. These studies will be crucial for developing individualized therapeutic plans and optimizing the use of tirzepatide in various patient subgroups.

**Słowa kluczowe:** profil lipidowy; tirzepatyd; SURMOUNT

**Keywords:** lipid profile; tirzepatide; SURMOUNT

DOI 10.53301/lw/189579

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.04.2024

Zaakceptowano do druku: 03.06.2024

**Autor do korespondencji:**

Kinga Brzdęk

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego,  
 al. IX Wieków Kielc 19A, 25-317 Kielce

e-mail: brzdekinga@gmail.com

## Wstęp

Zaburzenia lipidowe stanowią główny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zarówno w Polsce, jak i na świecie. W Polsce dotyczą one aż 21 milionów osób, co stanowi ponad 60% dorosłej populacji, a w grupie osób powyżej 65. roku życia – nawet 70%. Szacuje się, że zaledwie 20% populacji wie, jakie ma stężenie cholesterolu całkowitego lub LDL. Brak świadomości dotyczącej występowania zaburzeń lipidowych uniemożliwia rozpoczęcie leczenia, co prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu [1].

Wysokie stężenie cholesterolu LDL odgrywa istotną rolę w patogenezie miażdżycy. Niemniej w ostatnich dwóch dekadach wiele badań wykazało, że nadmierna akumulacja cholesterolu w różnych tkankach i narządach przyczynia się do rozwoju także wielu innych chorób. Stwierdzono dodatnią korelację między hiperlipidemią a występowaniem przewlekłej choroby nerek, osteoporozy, choroby Alzheimera, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, niedoczynności tarczycy oraz zaburzeń przysadki [2].

Hiperlipidemia jest powszechnie znanym, modyfikowalnym czynnikiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, dlatego tak ważne jest jej leczenie. Podstawową metodą terapii hiperlipidemii jest zmiana stylu życia, obejmująca zwiększenie aktywności fizycznej i stosowanie odpowiedniej diety. W przypadku osób, u których zmiana stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, stosuje się terapię farmakologiczną. Obecnie dostępne są różne leki obniżające stężenie lipidów, w tym statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9 oraz żywice jonowymienne [3]. Trwa również wiele badań nad nowymi lekami obniżającymi stężenie lipidów we krwi [4, 5]. Jedną z przyszłych możliwych opcji terapeutycznych jest tirzepatyd (TZP). Dotychczas przeprowadzono wiele randomizowanych badań kontrolowanych w różnych krajach w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa tego leku. Niemniej większość z nich skupiała się głównie na ocenie jego wpływu na stężenie glukozy we krwi oraz na masę ciała pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez niej. Tylko w niewielkiej liczbie badań analizowano wpływ tego leku na metabolizm lipidów.

## Cel pracy

Praca ma na celu podsumowanie oraz analizę aktualnej wiedzy na temat wpływu TZP na profil lipidowy pacjentów na podstawie badań klinicznych SURMOUNT.

## Mechanizm działania leku

Tirzepatyd jest podwójnym agonistą receptorów poli-peptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (ang. *gastric inhibitory polypeptide*, GIP) oraz glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1). Mechanizm jego działania polega na naśladowaniu hormonów inkretynowych poprzez oddziaływanie z receptorami GLP-1 i GIP. GLP-1 jest uwalniany przez komórki jelita w odpowiedzi na spożyty pokarm i reguluje stężenie glukozy we krwi. Tirzepatyd działa w sposób zależny od glukozy – zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki w odpowiedzi na podwyższone stężenie glukozy we krwi. Ponadto hamuje uwalnianie glukagonu i opóź-

nia opróżnianie żołądka. Receptory GLP-1 występują nie tylko w trzustce, ale także w różnych innych narządach i układach, takich jak ośrodkowy układ nerwowy, serce, nerki, płuca i przewód pokarmowy. Istnieją dowody sugerujące, że GLP-1 może nie tylko regulować stężenie glukozy i hamować łaknienie, ale również działać neurotroficznie, neuroprotekcyjnie i kardioprotekcyjnie [6].

Oddziaływanie TZP na receptor GIP powoduje podobny efekt, jak jego agonistyczne działanie na receptor GLP-1, prowadząc do stymulacji uwalniania insuliny z komórek β trzustki. Jednakże w przeciwieństwie do działania na receptory GLP-1, aktywowanie receptora GIP nie wpływa na stężenie glukagonu i ma minimalny wpływ na procesy trawienne w żołądku. Działanie synergistyczne na oba receptory jest korzystne i skutecznie stabilizuje stężenie glikemii we krwi [7].

Tirzepatyd zwiększa uczucie sytości i redukuje uczucie głodu, powodując obniżenie apetytu. W efekcie pacjent odczuwa mniejszą potrzebę spożywania pokarmu, co prowadzi do redukcji masy ciała oraz tkanki tłuszczowej w organizmie. Zjawisko to korzystnie wpływa na profil lipidowy pacjenta. Szczegółowy mechanizm oddziaływania agonistów hormonów inkretynowych na adipocyty nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie działają one głównie pośrednio, poprzez zwiększenie stymulacji układu współczulnego, co prowadzi do zmniejszonej lipogenezy i obniżenia stężenia triglicerydów we krwi [8].

## Historia tirzepatydu

Tirzepatyd został wynaleziony przez Eli Lilly and Company. W 2016 roku rozpoczęły się badania fazy I, których głównymi celami były:

- analiza bezpieczeństwa TZP oraz ewentualnych działań niepożądanych z nim związanych;
- pomiar farmakokinetyki TZP, czyli jego dystrybucji w krwiobiegu oraz czasu eliminacji z organizmu;
- ocena wpływu TZP na stężenie glukozy we krwi [9].

Rok później rozpoczęło się badanie fazy II, którego celem była ocena skuteczności badanego leku u pacjentów z cukrzycą typu 2 [10]. W latach 2020–2022 opublikowano wyniki badań klinicznych SURPASS. Program badań klinicznych fazy III – SURPASS został stworzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa TZP jako terapii poprawiającej kontrolę glikemii u osób z cukrzycą typu 2. Program SURPASS obejmuje sześć grup badawczych na poziomie międzynarodowym (SURPASS 1–6) [11–16], dwa badania w populacji japońskiej (SURPASS-J mono, SURPASS-J combo) oraz jedno badanie z obszaru Azji i Pacyfiku (SURPASS-AP combo) [17–19]. Efektem badań SURPASS była decyzja wydana w maju 2022 roku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) o wprowadzeniu na rynek TZP pod nazwą handlową Mounjaro. Głównym wskazaniem do stosowania leku była terapia cukrzycy typu 2 u dorosłych w połączeniu z odpowiednią dietą i aktywnością fizyczną. Dnia 6 października 2022 roku FDA przyznała szybką ścieżkę dla TZP (*fast track designation*) w kontekście badań nad leczeniem otyłości lub nadwagi u dorosłych, którzy dodatkowo cierpią na związaną z otyłością schorzenia współistniejące [20]. W związku z tym w latach 2022–2023 zostały przeprowadzone badania SURMOUNT. Na ich podstawie w listopadzie 2023 roku

FDA zatwierdziła TZP pod nazwą handlową Zepbound do przewlekłego leczenia dorosłych osób z otyłością (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) lub z nadwagą (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>), którzy cierpią na co najmniej jedno schorzenie związane z nadmierną masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, cukrzycę typu 2, obturacyjny bezdech senny lub chorobę sercowo-naczyniową). Tirzepatyd jest przeznaczony do stosowania w połączeniu z dietą o obniżonej kaloryczności oraz zwiększoną aktywnością fizyczną [21].

## Opis badań SURMOUNT

Projekt SURMOUNT stanowi innowacyjne przedsięwzięcie badawcze, które ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa TZP jako terapii przeznaczonej dla osób z nadwagą i otyłością. Badania kliniczne przeprowadzane w ramach tego programu są wielośrodkowe, randomizowane oraz podwójnie zaślepienie, co zapewnia wysoki poziom wiarygodności wyników. Program SURMOUNT obejmuje pięć badań klinicznych III fazy. SURMOUNT-1 (NCT04184622) i SURMOUNT-2 (NCT04657003) skupiają się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa TZP w różnych dawkach. W badaniu SURMOUNT-1 przeanalizowano tylko pacjentów bez cukrzycy, natomiast w badaniu SURMOUNT-2 uwzględniono tylko pacjentów z cukrzycą typu 2 [22, 23]. SURMOUNT-3 (NCT04657016) i SURMOUNT-4 (NCT04660643) to badania, których

celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP przy maksymalnych tolerowanych dawkach substancji [24, 25]. SURMOUNT-5 zaprojektowano, aby porównać TZP z semaglutydem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa u dorosłych osób z nadwagą lub otyłością, które mają dodatkowe problemy zdrowotne związane z masą ciała, ale nie cierpią na cukrzycę typu 2. Badanie to aktualnie trwa, a przewidywana data zakończenia to 6 listopada 2024 roku [26]. Kryteria włączenia pacjentów do badań SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4, SURMOUNT-5, były niemal identyczne, w przypadku badania SURMOUNT-2 występowały pewne różnice, zwłaszcza jeśli chodzi o wartości BMI. Wszyscy uczestnicy, przystępując do badania, stosowali dietę o obniżonej kaloryczności oraz zwiększyli aktywność fizyczną. Wszyscy analizowani pacjenci byli pełnoletni oraz wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniach. Przeprowadzono je zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dobrej praktyki klinicznej oraz zasadami Deklaracji Helsińskiej. Szczegóły dotyczące metodologii każdego z badań SURMOUNT opisano w tabeli 1.

Na etapie wyjściowym zbierano dane demograficzne i kliniczne, obejmujące: płeć i wiek pacjentów, BMI, masę ciała na czczo, obwód talii oraz ciśnienie tętnicze, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe. Oceniano również parametry metaboliczne, takie jak: stężenie glukozy na czczo,

Tabela 1. Cele badań, kryteria włączenia i metodologia badań klinicznych SURMOUNT

Nazwa badania	SURMOUNT-1 [22]	SURMOUNT-2 [23]	SURMOUNT-3 [24]	SURMOUNT-4 [25]	SURMOUNT-5 [26]
Numer badania	NCT04184622	NCT04657003	NCT04657016	NCT04660643	NCT05822830
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u dorosłych z otyłością lub nadwagą	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u dorosłych z otyłością i T2DM	Zbadanie, w jaki sposób TZP utrzymuje m.c. lub przyczynia się do dalszej utraty m.c. u osób otyłych po modyfikacji stylu życia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP u dorosłych z otyłością lub nadwagą przy stosowaniu diety i aktywności fizycznej	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TZP w porównaniu z sema u dorosłych z otyłością lub nadwagą z współistniejącymi chorobami związanymi z nadmierną m.c.
Kryteria włączenia	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , T2DM**, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , $\geq 1$ choroba współistniejąca*, $\geq 1$ nieudane odchudzenie, wiek $\geq 18$ lat
Randomizacja	+	+	+	+	+
Podwójnie ślepa próba	+	+	+	+	-
PBO	+	+	+	+	-
Interwencja	Podanie raz w tygodniu TZP (5 mg, 10 mg, 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1:1:1	Podanie raz w tygodniu TZP (10 mg, 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1:1	Podanie raz w tygodniu, TZP MTD (10 mg lub 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1	Podanie raz w tygodniu MTD TZP (10 mg lub 15 mg) oraz PBO w stosunku 1:1	Podanie raz w tygodniu, TZP 15 mg oraz sema 2,4 mg
Czas trwania	72 tygodnie	72 tygodnie	72 tygodnie	88 tygodni	74 tygodnie

TZP – tirzepatyd; T2DM – cukrzyca typu 2; BMI – wskaźnik masy ciała; PBO – placebo; sema – semaglutid; m.c. – masa ciała; MTD – maksymalna tolerowana dawka

\* Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba sercowo-naczyniowa.

\*\* Badaniem byli objęci pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$  do  $\leq 10\%$  w badaniu przesiewowym, przy stabilnej terapii przez ostatnie 3 miesiące przed badaniem.

stężenie HbA<sub>1c</sub> oraz stężenie lipidów na czczo. Główne punkty końcowe badań to ocena masy ciała, stężenia HbA<sub>1c</sub>, ciśnienia krwi oraz profilu lipidowego.

Tabela 2 zawiera szczegółowe informacje na temat parametrów demograficznych, antropometrycznych i klinicznych pacjentów, co umożliwi analizę ich stanu zdrowia na początku badania.

W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4 udział wzięło łącznie 5066 pacjentów. We wszystkich badaniach przeważały kobiety, które stanowiły łącznie 64,55% chorych. Stężenie cholesterolu całkowitego wahało się między 176,8 mg/dl a 194,6 mg/dl. Najniższe stężenie HDL zaobserwowano w badaniu SURMOUNT-2 i wynosiło 44,3 mg/dl, zaś najwyższą wartość – 51,1 mg/dl – zaobserwowano w badaniu SURMOUNT-4. Stężenie LDL mieściło się w przedziale od 96,5 mg/dl do 116,8 mg/dl, w zależności od badania, zaś stężenie VLDL – od 60,4 mg/dl do 77,7 mg/dl. Najniższe stężenie trójglicerydów odnotowano w badaniu SURMOUNT-4 i wynosiło ono 135,7 mg/dl, zaś najwyższe – 184,4 mg/dl – w badaniu SURMOUNT-2. Stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we wszystkich badaniach było podobne i wahało się między 0,51 mEq/l a 0,6 mEq/l.

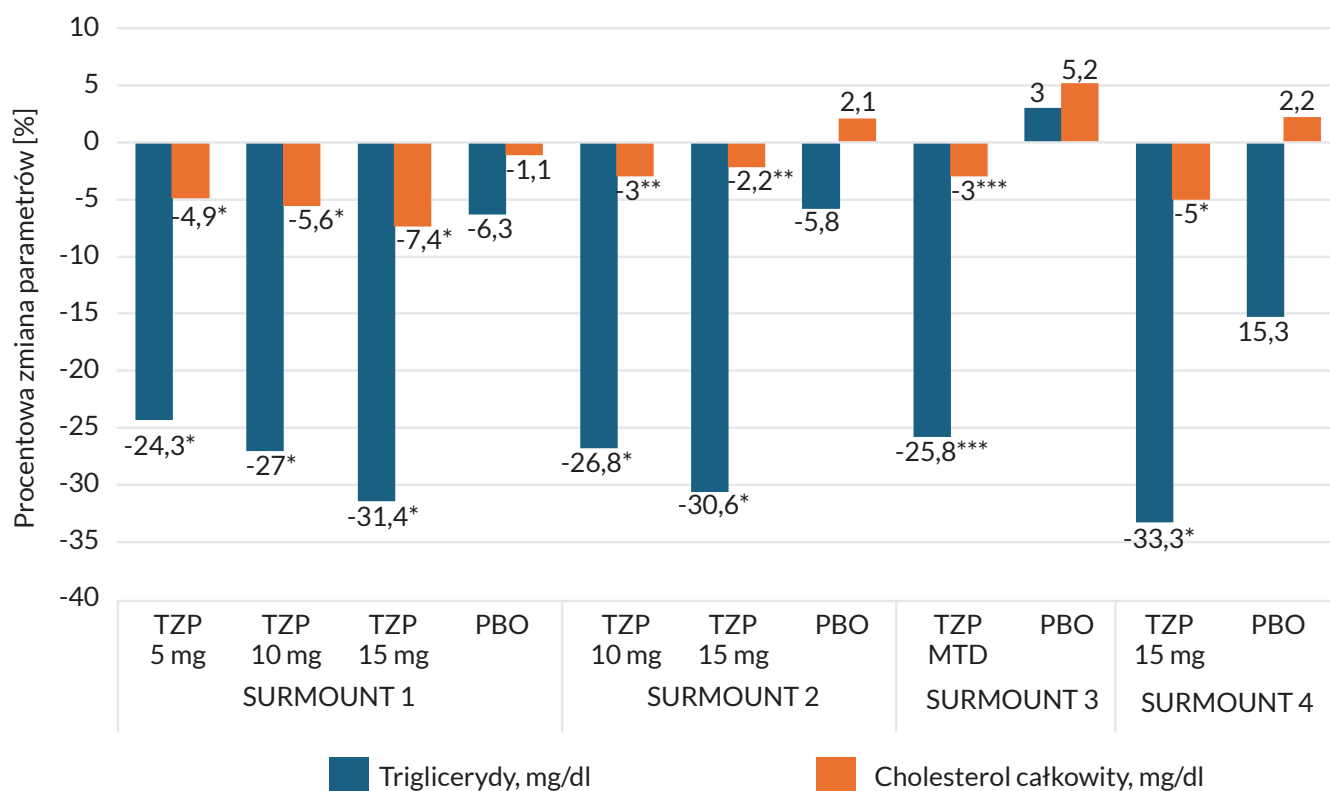
### Analiza wyników

Badania przeprowadzone w ramach programu SURMOUNT wykazały, że profil lipidowy u pacjentów stosujących TZP uległ znaczącej poprawie w porównaniu z grupą placebo. Autorzy badań przedstawili zmiany w profilu lipidowym w postaci procentowej zmiany parametrów laboratoryjnych, takich jak stężenie trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, LDL, VLDL, nie-HDL, HDL, wolnych kwasów tłuszczowych, w porównaniu z wartością początkową. W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 oraz SURMOUNT-4 przeanalizowano kwestię istotności statystycznej między wynikami grup pacjentów leczonych TZP w stosunku do osób przyjmujących placebo, natomiast w badaniu SURMOUNT-3 nie raportowano wartości *p* w odniesieniu do zmian parametrów profilu lipidowego.

Największą redukcję stężenia trójglicerydów, wynoszącą 33,3%, zaobserwowano u pacjentów analizowanych w badaniu SURMOUNT-4, leczonych maksymalną tolerowaną dawką (ryc. 1). Był to istotnie statystycznie wyższy wynik w porównaniu z grupą placebo, w której odnotowano spadek o 15,3% (*p* < 0,001). W badaniach SURMOUNT-1 i SURMOUNT-2 również wykazano istotną statystycznie różnicę (*p* < 0,001) między grupami leczonymi TZP (spadek w przedziale 24,3–31,3%) a placebo. Redukcja stężenia cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych TZP wynosiła 7,4–3% i była większa w porównaniu z grupą placebo, w której zakres zmian stężenia wynosił od –1,1% do +5,2%. W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 i SURMOUNT-4 wykazano istotne statystycznie różnice (*p* < 0,05) między chorymi leczonymi TZP a przyjmującymi placebo. Największy spadek stężenia cholesterolu całkowitego zaobserwowano w badaniu SURMOUNT-1 w grupie otrzymującej TZP w dawce 15 mg. Zmiany stężenia LDL u pacjentów leczonych TZP wynosiły od –8,6% do +2,3%, a w grupie placebo wartości te wahały się w przedziale od –0,9% do +6,3% (ryc. 2). W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 oraz SURMOUNT-4 udokumentowano, że różnice te były istotne statystycznie (*p* < 0,05). Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL w grupie chorych leczonych TZP wynosiła od –13,4% do –6,6%, podczas gdy w grupie placebo od –1,8% do +5,6%. Różnice te były istotnie statystycznie (*p* < 0,05) w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 i SURMOUNT-4. Stężenie HDL wzrastało u pacjentów przyjmujących TZP od 15,4% do 7%, w porównaniu z grupą placebo wzrost wynosił od 9,4% do 0,2%. W badaniach SURMOUNT-1 i SURMOUNT-2 różnice te były istotne statystycznie. W badaniu SURMOUNT-4 natomiast, mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki TZP, nie wykazano istotności statystycznej (*p* > 0,05), uzyskując wzrost stężenia HDL o 12,3% w grupie chorych leczonych TZP i o 9,4% w grupie placebo (ryc. 3). Zmiana stężenia VLDL u pacjentów leczonych TZP wynosiła od –32,6% do –24,2%, w porównaniu z grupą placebo, w której wynosiła od –6% do +3%. W grupie pacjentów leczonych TZP natomiast zmiana stężenia wolnych kwasów tłuszczowych wynosiła od –33,1% do –0,7%, a w grupie placebo od –15%

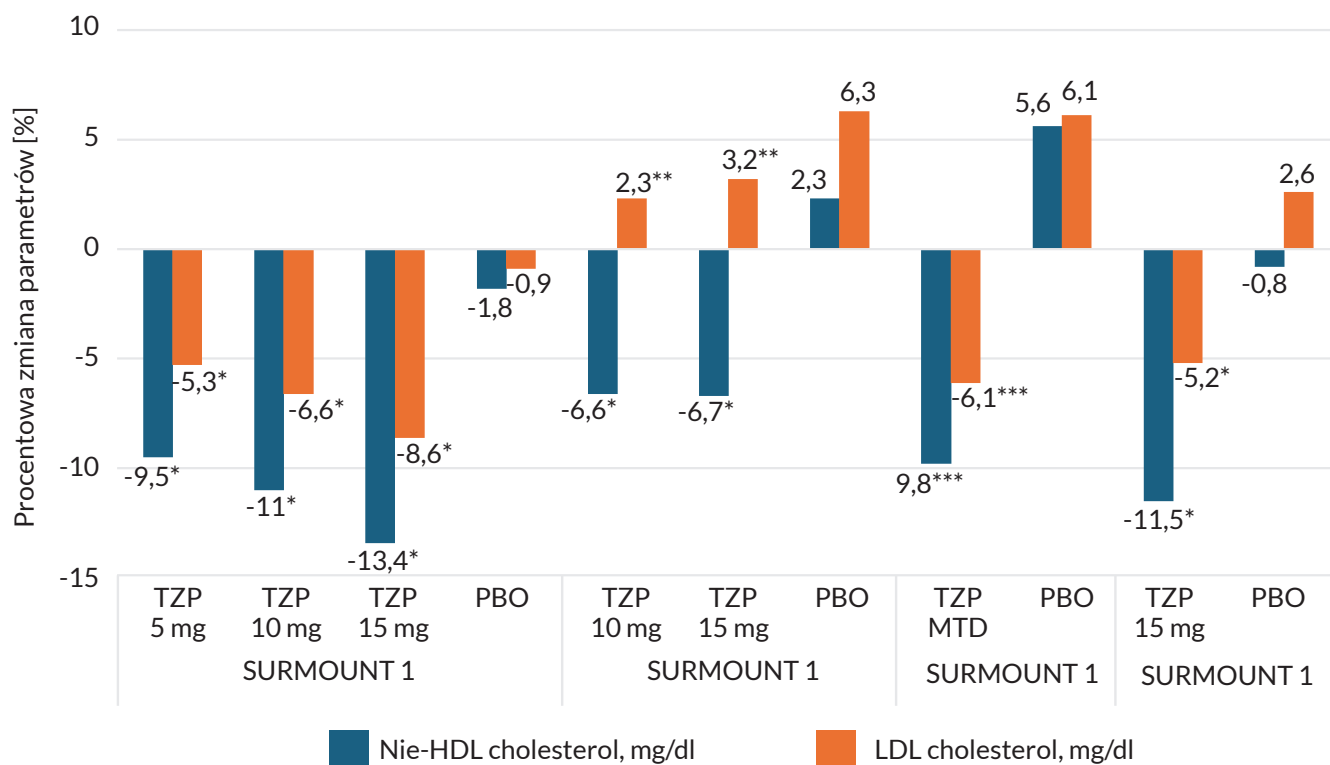
**Tabela 2.** Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4

Nazwa badania	SURMOUNT-1 [22]	SURMOUNT-2 [23]	SURMOUNT-3 [24]	SURMOUNT-4 [25]
Numer badania	NCT04184622	NCT04657003	NCT04657016	NCT04660643
Liczba badanych (n)	2539	938	806	783
Kobiety, n (%)	1714 (67,5)	476 (50,7)	534 (66,3)	546 (69,7)
Wiek (lata), ± SD	44,9 ± 12,5	54,2 ± 10,6	44,9 ± 12,5	47,6 ± 12,9
Masa ciała (kg), ± SD	104,8 ± 22,1	100,7 ± 21,1	109,7 ± 24,2	107,0 ± 22,5
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ± SD	38,0 ± 6,8	36,1 ± 6,6	38,9 ± 7,1	38,3 ± 6,6
Cholesterol całkowity (mg/dl) ± SD	191,7 ± 38,8	176,8 ± 42,0	194,6 ± 37,4	191,9 ± 39,2
HDL (mg/dl) ± SD	48,9 ± 13,0	44,3 ± 11,5	50,3 ± 13,9	51,1 ± 13,1
LDL (mg/dl) ± SD	114,2 ± 32,7	96,5 ± 34,7	116,8 ± 31,1	113,8 ± 32,9
VLDL (mg/dl) ± SD	63,9 ± 29,6	77,7 ± 33,6	60,8 ± 28,4	60,4 ± 27,9
Trójglicerydy (mg/dl) ± SD	145,7 ± 105,1	184,4 ± 127,9	138,2 ± 87,9	135,7 ± 78,6
Wolne kwasy tłuszczowe (mEq/l) ± SD	0,51 ± 0,21	0,60 ± 0,23	0,55 ± 0,22	0,53 ± 0,22
HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; BMI – wskaźnik masy ciała; SD – odchylenie standardowe				



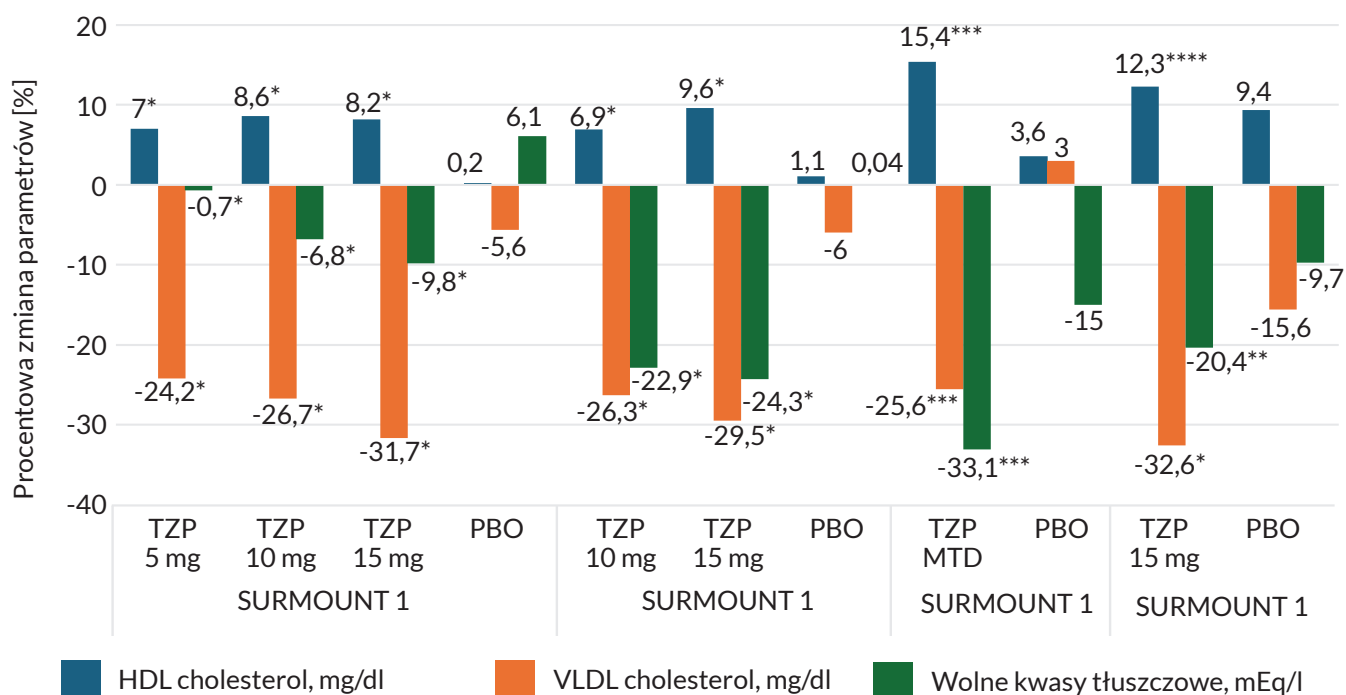
TZP - tirzepatyd; PBO - placebo; MTD - maksymalna tolerowana dawka  
Wartość  $p$  odnosi się do porównania między lekiem w danej dawce a placebo.  
\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p = 0,001-0,05$ , \*\*\* nie raportowano

**Rycina 1.** Porównanie procentowych zmian trójglicerydów oraz cholesterolu całkowitego w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4



TZP - tirzepatyd; PBO - placebo; MTD - maksymalna tolerowana dawka  
Wartość  $p$  odnosi się do porównania między lekiem w danej dawce a placebo.  
\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p = 0,001-0,05$ , \*\*\* nie raportowano

**Rycina 2.** Porównanie procentowych zmian nie-HDL oraz LDL w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4



TZP – tirzepatyd; PBO – placebo; MTD – maksymalna tolerowana dawka  
Wartość p odnosi się do porównania między lekiem w danej dawce a placebo.  
\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p = 0,001-0,05$ , \*\*\* nie raportowano, \*\*\*\*  $p > 0,05$

**Rycina 3.** Porównanie procentowych zmian HDL, VLDL oraz wolnych kwasów tłuszczowych w badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4

do +6,1%. W badaniach SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 i SURMOUNT-4 udokumentowano, że różnice stężenia VLDL i wolnych kwasów tłuszczowych w odniesieniu do wartości początkowej były różniły się istotnie pomiędzy grupą leczoną TZP a grupą placebo.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu SURMOUNT-1 zaobserwowano, że odsetek pacjentów zgłaszających co najmniej jedno działanie niepożądane w trakcie leczenia TZP wynosił od 78,9% do 81,8%, w porównaniu z wartością 72% w grupie otrzymującej placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, biegunka i zaparcia. Łącznie zgłoszono 160 przypadków

poważnych działań niepożądanych (6,3%). Jednak należy podkreślić, że jak wykazano, ich częstość była podobna w grupie pacjentów otrzymujących TZP i placebo.

W badaniu SURMOUNT-2 74,48% pacjentów przyjmujących TZP zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane i wartość ta była podobna jak w grupie placebo, gdzie wyniosła 75,87%. W wyniku wystąpienia działań niepożądanych 35 osób z grupy przyjmującej TZP przerwało badanie, a w grupie z placebo – 12 osób.

W badaniu SURMOUNT-3 w grupie chorych leczonych TZP (287 osób), całkowity odsetek osób, które zgłosiły co najmniej jedno działanie niepożądane, wyniósł 87,1%, a w grupie placebo (292 osób) – 76,7%. Najczęściej wy-

**Tabela 3.** Analiza bezpieczeństwa w badaniach SURMOUNT

Badanie	Badana podgrupa	Pacjenci z $\geq 1$ DN, n (%)	Poważne DN, n (%)	DN prowadzące do przerwania leczenia, n (%)
SURMOUNT-1 [22]	TZP 5 mg (n = 630)	510 (80,95)	40 (6,35)	27 (4,29)
	TZP 10 mg (n = 636)	520 (81,76)	44 (6,92)	45 (7,08)
	TZP 15 mg (n = 630)	497 (78,89)	32 (5,01)	39 (6,19)
	PBO (n = 643)	463 (72,01)	44 (6,84)	17 (2,64)
SURMOUNT-2 [23]	TZP 10 mg (n = 312)	242 (77,56)	18 (5,77)	12 (3,85)
	TZP 15 mg (n = 311)	222 (71,38)	27 (8,68)	23 (7,40)
	PBO (n = 315)	239 (75,87)	23 (7,30)	12 (3,81)
SURMOUNT-3 [24]	TZP MTD (n = 287)	250 (87,12)	17 (5,92)	30 (10,45)
	PBO (n = 292)	224 (76,71)	14 (4,79)	6 (2,05)
SURMOUNT-4 [25]	TZP MTD (n = 335)	202 (60,30)	10 (2,99)	6 (1,79)
	PBO (n = 335)	187 (55,82)	10 (2,30)	3 (0,89)

TZP – tirzepatyd; PBO – placebo; MTD – maksymalna tolerowana dawka; DN – działanie niepożądane

stępującymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy związane z przewodem pokarmowym, takie jak nudności, biegunka i zaparcia. Wystąpiły one u większej liczby pacjentów przyjmujących maksymalną tolerowaną dawkę TZP niż w pozostałych grupach.

W badaniu SURMOUNT-4 odnotowano, że 81,0% uczestników zgłosiło przynajmniej jedno działanie niepożądane w okresie leczenia TZP. Najczęściej występowały objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności (35,5%), biegunka (21,1%), zaparcia (20,7%) i wymioty (16,3%). Objawy te były częstsze w grupie TZP niż w grupie placebo.

W tabeli 3 przedstawiono szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa TZP w badaniach SURMOUNT.

## Wnioski

Pomimo udowodnionego niekorzystnego wpływu hiperlipemii na organizm, w społeczeństwie istnieje mała świadomość korzyści płynących z leczenia dyslipidemii. Nowy lek, TZP, to obiecująca alternatywa w leczeniu hiperlipidemii. Niniejszy przegląd podsumowuje skuteczność i bezpieczeństwo TZP w oparciu o wyniki badań klinicznych III fazy, przeprowadzonych w ramach programu SURMOUNT. Badania te wykazały, że TZP nie tylko efektywnie reguluje glikemię i prowadzi do redukcji masy ciała u osób z cukrzycą typu 2, ale także istotnie zmniejsza stężenie lipidów we krwi, przy zachowaniu stosunkowo korzystnego profilu bezpieczeństwa. Badania te stanowią ważny krok w ocenie skuteczności tego leku i jego ewentualnym wprowadzeniu do praktyki klinicznej. Konieczne jest kontynuowanie badań nad wpływem TZP na profil lipidowy oraz zespół metaboliczny. Pomimo obiecujących wyników należy zwrócić uwagę na działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym. Mimo że większość z nich była łagodna lub umiarkowana, niezbędne są dalsze badania w celu pełniejszego zrozumienia długoterminowych konsekwencji stosowania TZP oraz ograniczenia ryzyka działań niepożądanych.

## Piśmiennictwo

1. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. 2023 rokiem walki z hipercholesterolemią! Rok świadomości zaburzeń lipidowych. [https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023\\_rokiem\\_walki\\_z\\_hipercholesterolemia\\_rok\\_swiadomosci\\_zaburzen\\_lipidowych](https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokiem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych) [access: 15.04.2024]
2. Song Y, Liu J, Zhao K, et al. Cholesterol-induced toxicity: an integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metab*, 2021; 33: 1911–1925. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.001
3. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. [https://ptkardio.pl/wytyczne/36-wytyczne\\_esceas\\_dotyczące\\_postępowania\\_w\\_dyslipidemiach\\_jak\\_dzięki\\_leczeniu\\_zaburzen\\_lipidowych\\_obnizyc\\_ryzyko\\_sercowonaczyniowe](https://ptkardio.pl/wytyczne/36-wytyczne_esceas_dotyczące_postępowania_w_dyslipidemiach_jak_dzięki_leczeniu_zaburzen_lipidowych_obnizyc_ryzyko_sercowonaczyniowe) [access: 15.04.2024]
4. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med*, 2022; 28: 96–103. doi: 10.1038/s41591-021-01634-w
5. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA*, 2022; 327: 1679–1687. doi: 10.1001/jama.2022.5050
6. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*, 2018; 27: 740–756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
7. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*, 2020; 31: 410–421. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006
8. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*, 2013; 17: 819–837. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008
9. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*, 2018; 18: 3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
10. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*, 2018; 392: 2180–2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8
11. Rosenstock J, Wysham C, Frías 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: 143–155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6
12. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021; 385: 503–515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519
13. 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*, 2021; 398: 583–598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4
14. Del Prato S, Kahn S, Pavo SE. 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: 1811–1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7
15. 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: 534–545. doi: 10.1001/jama.2022.0078
16. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, et al. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: The SURPASS-6 randomized clinical trial. *JAMA*, 2023; 330: 1631–1640. doi: 10.1001/jama.2023.20294
17. 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: 634–644. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00187-5
18. Gao L, Lee BW, Chawla M, et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nat Med*, 2023; 29: 1500–1510. doi: 10.1038/s41591-023-02344-1

19. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J*, 2023; 267: 1–11. doi: 10.1016/j.ahj.2023.09.007.
20. Drugs.com. Mounjaro (tirzepatide) FDA approval history. <https://www.drugs.com/history/mounjaro.html> [access: 15.04.2024]
21. Drugs.com. Zepbound (tirzepatide) FDA approval history. <https://www.drugs.com/history/zepbound.html> [access: 15.04.2024]
22. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*, 2022; 387: 205–216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038
23. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2023; 402: 613–626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X
24. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*, 2023; 29: 2909–2918. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w
25. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity. *JAMA*, 2024; 331: 38–48. doi: 10.1001/jama.2023.24945
26. ClinicalTrials.gov. A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with obesity or overweight with weight related comorbidities. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822830> [access: 15.04.2024]