



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ  
CLB SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG

## THÔNG TIN THUỐC

**TIRZEPATIDE – Kỉ nguyên  
mới trong điều trị kép đái  
tháo đường và béo phì**



# NỘI DUNG

**I. TỔNG QUAN VỀ BỆNH KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ**

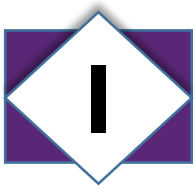
**II. TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ**

**III. TỔNG KẾT**



# I. TỔNG QUAN VỀ BỆNH KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ





# TỔNG QUAN VỀ BỆNH KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 1. Định nghĩa

### Béo phì

- Thừa cân béo phì là tình trạng tích tụ mỡ bất thường hoặc quá mức, gây ra các nguy cơ cho sức khỏe. [1]
- Béo phì cũng là căn nguyên gắn liền với các bệnh mạn tính như đái tháo đường (ĐTĐ), tim mạch, tăng huyết áp... [1]
- Chỉ số khối cơ thể (BMI) được sử dụng để xác định béo phì. [1]

### Đái tháo đường

Đái tháo đường là một bệnh mạn tính với những đặc điểm sau: [2]

- Tăng glucose máu.
- Kết hợp với những bất thường về chuyển hóa carbohydrat, lipid và protein.
- Bệnh luôn gắn liền với xu hướng phát triển các bệnh về thận, đáy mắt, thần kinh và tim mạch.

**Table 1 A comparison of the WHO BMI classifications for the general population and for Asian populations**

	WHO general population BMI classifications	WHO asian BMI classifications
Underweight	<18.5kg/m <sup>2</sup>	<18.5kg/m <sup>2</sup>
Ideal	18.5-24.9kg/m <sup>2</sup>	18.5-23kg/m <sup>2</sup>
Overweight	25.0-29.9kg/m <sup>2</sup>	23-27.5kg/m <sup>2</sup>
<b>Obese</b>	<b>≥30kg/m<sup>2</sup></b>	<b>&gt;27.5kg/m<sup>2</sup></b>

*Tiêu chuẩn đánh giá béo phì của WHO đối với dân số thế giới và các nước châu Á. [3]*

1. *Obesity*. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/health-topics/obesity>.

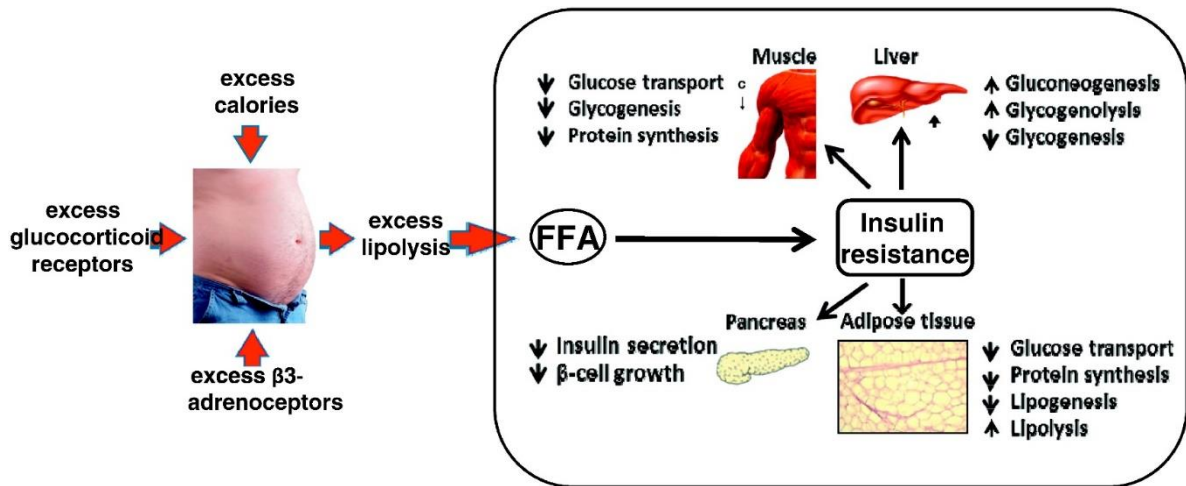
2. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết - chuyển hóa.

3. Heslehurst, N., Sattar, N., Rajasingam, D., Wilkinson, J., Summerbell, C. D., & Rankin, J. (2012). Existing maternal obesity guidelines may increase inequalities between ethnic groups: a national epidemiological study of 502,474 births in England. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12(1).

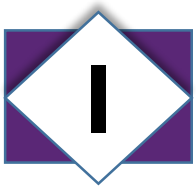
## 2. Mối liên quan giữa đái tháo đường và béo phì

### ACID BÉO TỰ DO

❖ Sự dư thừa chất béo trong cơ dẫn đến nhiều **acid béo tự do (FFA)** đi vào hệ thống tuần hoàn gây ra tình trạng kháng insulin ở các tổ chức:



- **Ở cơ:** ↓ chất vận chuyển glucose (GLUT)  
↓ tổng hợp glycogen
  - **Ở gan:** ↑ tân tạo glucose  
↑ thoái hóa glycogen  
↓ tổng hợp glycogen
  - **Ở tụy:** ↓ tiết insulin  
↓ sự phát triển của tế bào  $\beta$  đảo tụy
- ⇒ Tăng đường huyết và có thể dẫn đến ĐTD type 2.



## 2. Mối liên quan giữa đái tháo đường và béo phì

### ADIPOKINES

- ❖ Tình trạng béo phì thúc đẩy mô mỡ tăng sản xuất **các adipokine** như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- $\alpha$ ), resistin, Retinol Binding Protein 4 (RBP-4) là các chất có khả năng gây đề kháng insulin. [1]

#### TNF- $\alpha$

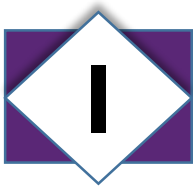
Giảm hoạt tính tyrosine kinase của thụ thể insulin  $\rightarrow$  ức chế con đường tín hiệu của insulin  $\rightarrow$  gây ra tình trạng kháng insulin. [2]

#### Resistin

- Kích hoạt chất ức chế tín hiệu cytokine-3 (SOCS-3)  $\rightarrow$  giảm tín hiệu insulin.
  - Kết hợp với thụ thể toll-like 4 (TLR-4) ngăn chặn các con đường truyền tín hiệu làm suy yếu phản ứng insulin...
- $\Rightarrow$  Thúc đẩy tình trạng kháng insulin. [2]

#### RBP-4

Giảm GLUT-4 trong các tế bào mỡ thúc đẩy tăng sản xuất RBP-4, ức chế quá trình phosphoryl hóa chất nền thụ thể insulin-1 (IRS-1) qua trung gian insulin  $\rightarrow$  góp phần gây ra tình trạng kháng insulin. [2]



# TỔNG QUAN VỀ BỆNH KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 2. Mối liên quan giữa đái tháo đường và béo phì

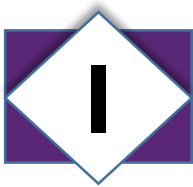
### DI TRUYỀN

❖ **Yếu tố di truyền** liên quan đến béo phì và ĐTĐ.

Đa hình gen trong FTO, TCF7L2, PPAR, PAI-1, ApoA2, ZFP69, LEPR, Grk2, PEDF có liên quan đến bệnh béo phì ở ĐTĐ type 2.



<b>Gen FTO</b>	Locus phổ biến đầu tiên được biết đến là ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể và nguy cơ mắc béo phì và ĐTĐ thông qua tác động chính lên lượng chất béo trong cơ thể.
<b>Gen TCF7L2</b>	Liên quan đến độ tuổi khởi phát bệnh béo phì và nguy cơ mắc ĐTĐ type 2.
<b>Gen PPAR</b>	Sự suy yếu của một số đồng phân PPAR có liên quan đến béo phì hoặc các kiểu hình liên quan đến bệnh ĐTĐ ở các quần thể khác nhau.



# TỔNG QUAN VỀ BỆNH KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường ở những người bị thừa cân, béo phì

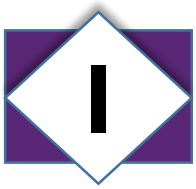
Mức độ liên quan giữa thừa cân béo phì và nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường: phân tích gộp các nghiên cứu thuần tập tiến cứu.

**Table 3 – Overall relative risk of diabetes for overweight and obese persons compared with normal weight between sub-categories.**

Sub-studies criteria	Overweight				Obesity			
	n	Overall RR	95% CI	P-values—heterogeneity (I2)	n	Overall RR	95% CI	P-values—heterogeneity (I2)
(A) All studies	17	2.99	2.42, 3.71	P < 0.00001 (88.4%)	18	7.19	5.74, 9.00	P < 0.0001 (88.8%)
<b>(B) Population characteristics</b>								
<b>1. Gender</b>								
Females (F)	10	3.69	2.52, 5.40	P < 0.00001 (93.8%)	10	8.38	5.46, 12.85	P < 0.0001 (94.7%)
Males (M)	8	2.63	2.09, 3.32	P = 0.005 (65.3%)	8	6.48	5.17, 8.13	P = 0.5 (50.6%)
F & M combined	4	2.65	1.82, 3.86	P = 0.08 (55.7%)	5	6.87	5.52, 8.55	P = 0.21 (31.3%)
<b>2. Setting location regions of studies</b>								
America	8	3.32	2.29, 4.82	P < 0.00001 (93%)	8	8.38	5.78, 12.15	P < 0.0001 (94%)
Europe	5	2.84	2.54, 3.18	P = 0.42 (1%)	5	7.21	5.97, 8.71	P = 0.14 (37%)
Asia-Pacific	4	2.78	1.62, 4.78	P < 0.0001 (86%)	5	5.74	3.12, 10.55	P < 0.0001 (87%)

➤➤➤ Nguy cơ mắc ĐTD ở người thừa cân và đặc biệt ở những người béo phì cao hơn so với người có cân nặng bình thường.

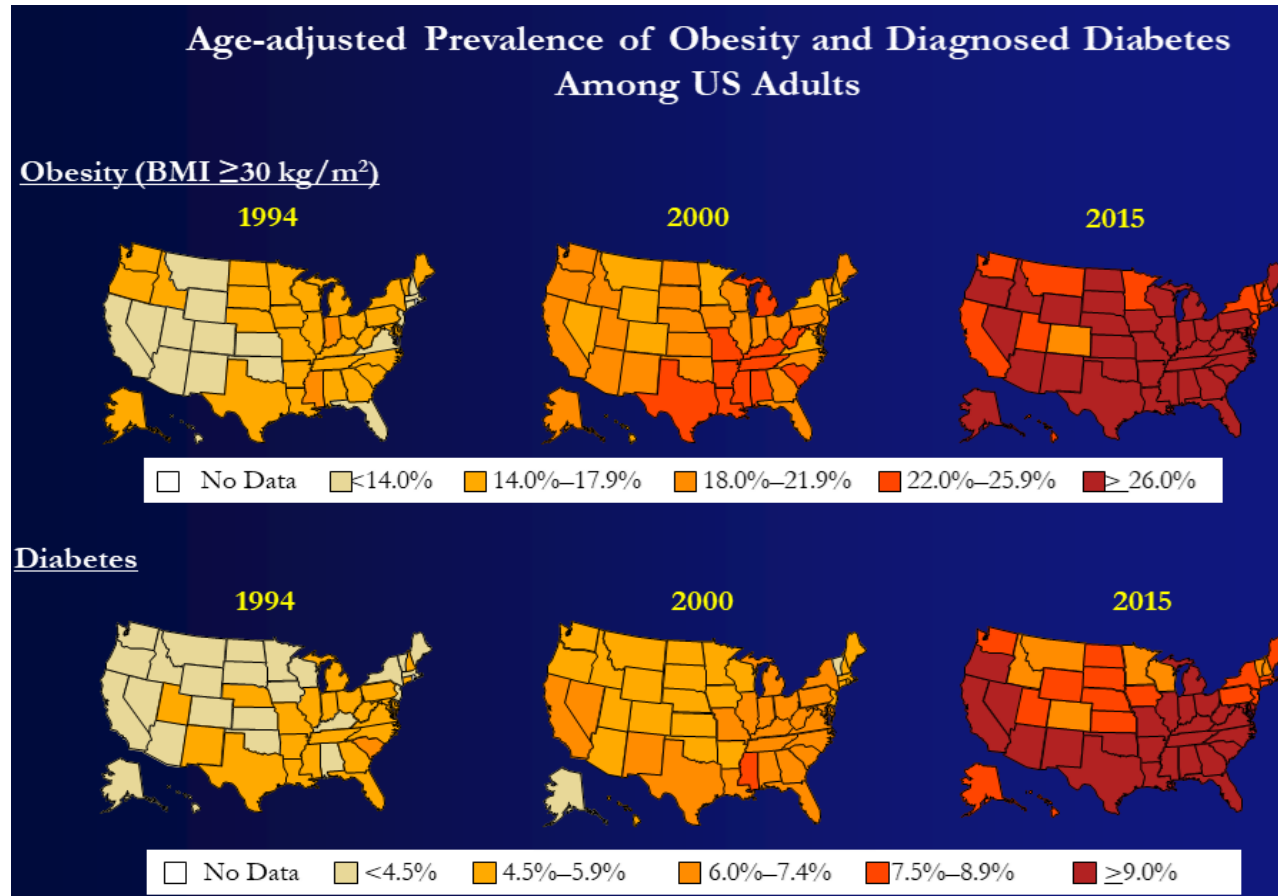




# TỔNG QUAN VỀ BỆNH KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



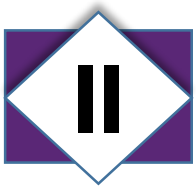
## 3. Nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường ở những người bị thừa cân, béo phì



Tỷ lệ mắc đái tháo đường, béo phì gia tăng một cách nhanh chóng.



## **II. TIRZEPATIDE – KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐTĐ VÀ BÉO PHÌ**



# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ

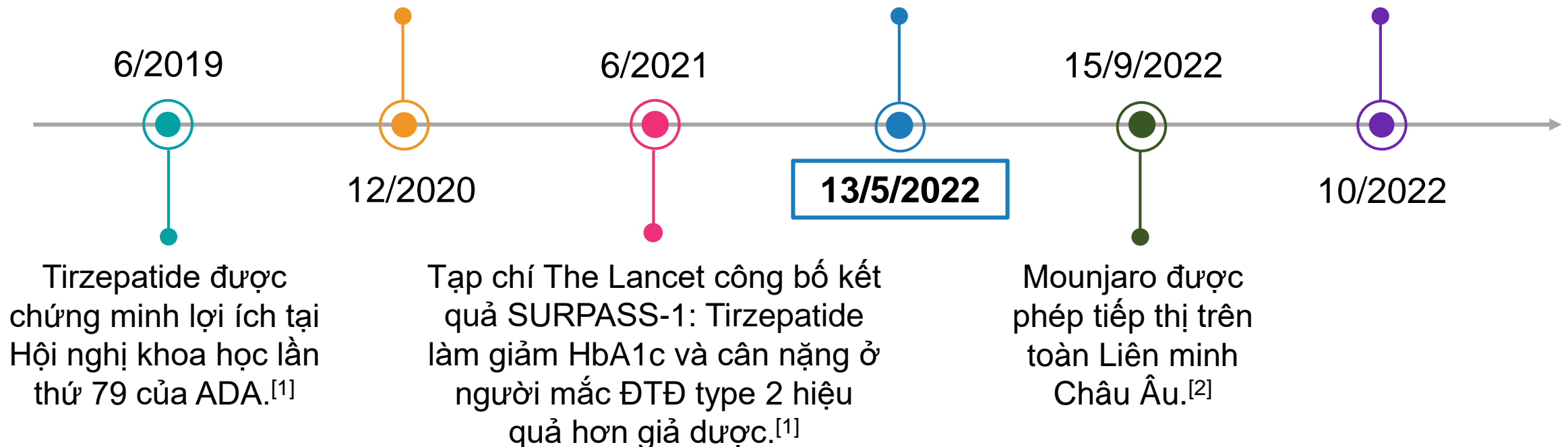


## 1. Lịch sử phát triển

Tirzepatide được chứng minh làm giảm đáng kể HbA1c và cân nặng ở người mắc ĐTĐ type 2.<sup>[1]</sup>

**FDA chấp thuận thuốc tiêm Mounjaro® (tirzepatide) cho điều trị ĐTĐ type 2 ở người lớn.<sup>[1]</sup>**

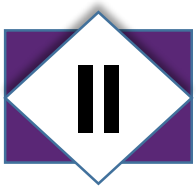
FDA cấp phép chỉ định Fast Track cho tirzepatide để điều trị cho người lớn bị béo phì/thừa cân với các bệnh đi kèm liên quan đến cân nặng.<sup>[1]</sup>



1. Mounjaro (tirzepatide) FDA approval history. Drugs.com. Available at: <https://www.drugs.com/history/mounjaro.html>

2. Ema (2023) Mounjaro, European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>





# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 2. Cơ chế

### Incretin

↪ Incretin là hormone do tế bào ở niêm mạc ruột tiết ra sau bữa ăn, kích thích tiết insulin mạnh, đóng góp khoảng 70% vào sự tiết insulin sau bữa ăn → **đảm bảo glucose sau bữa ăn không tăng quá mức.**<sup>[2]</sup>

Ở người, 2 hormone incretin chính là:   
└─ glucagon-like peptide-1 (**GLP-1**)  
└─ glucose-dependent insulinotropic polypeptide (**GIP**)

GLP-1	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG
GIP	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ
Tirzepatide	YÅEGTFTSDYSIÅLDKIAQKAFVQWLAIGGPSSGAPPPS
Exendin-4	HGEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS
Amino acid sequence	1            5            10            15            20            25            30            35            40

Å = Aib = alpha-amino-butaric acid

Tirzepatide has a C20 diacid-γ-Glu(AEFA)2-fatty acid side chain bound to the K (Lysine) in position 20

*Trình tự acid amin của tirzepatide so với GIP, GLP-1 và exendin-4 (exenatide) tự nhiên <sup>[1]</sup>*

1. Gallwitz B. (2022). Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1004044. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1004044>

2. Boer, G. A., & Holst, J. J. (2020). Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology*, 9(12), 473. <https://doi.org/10.3390/biology9120473>



## 2. Cơ chế

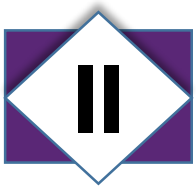
### Incretin

Chức năng của GLP-1 và GIP trong chuyển hóa glucose và năng lượng

		GLP-1	GIP
Tuyến tụy	Tế bào beta	↑ Tổng hợp insulin ↑ Tiết insulin ↑ Tăng sinh tế bào ↑ Cảm biến đường huyết	
	Tế bào alpha	↓ Tiết glucagon	↑ Tiết glucagon
Não		↑ Cảm giác no ↓ Sự thèm ăn	
Tiêu hóa		↓ Nhu động ruột ↓ Làm rỗng dạ dày	
Mô mỡ			↑ Lipolysis ↑ Tổng hợp acid béo ? Tác dụng chống tạo mỡ

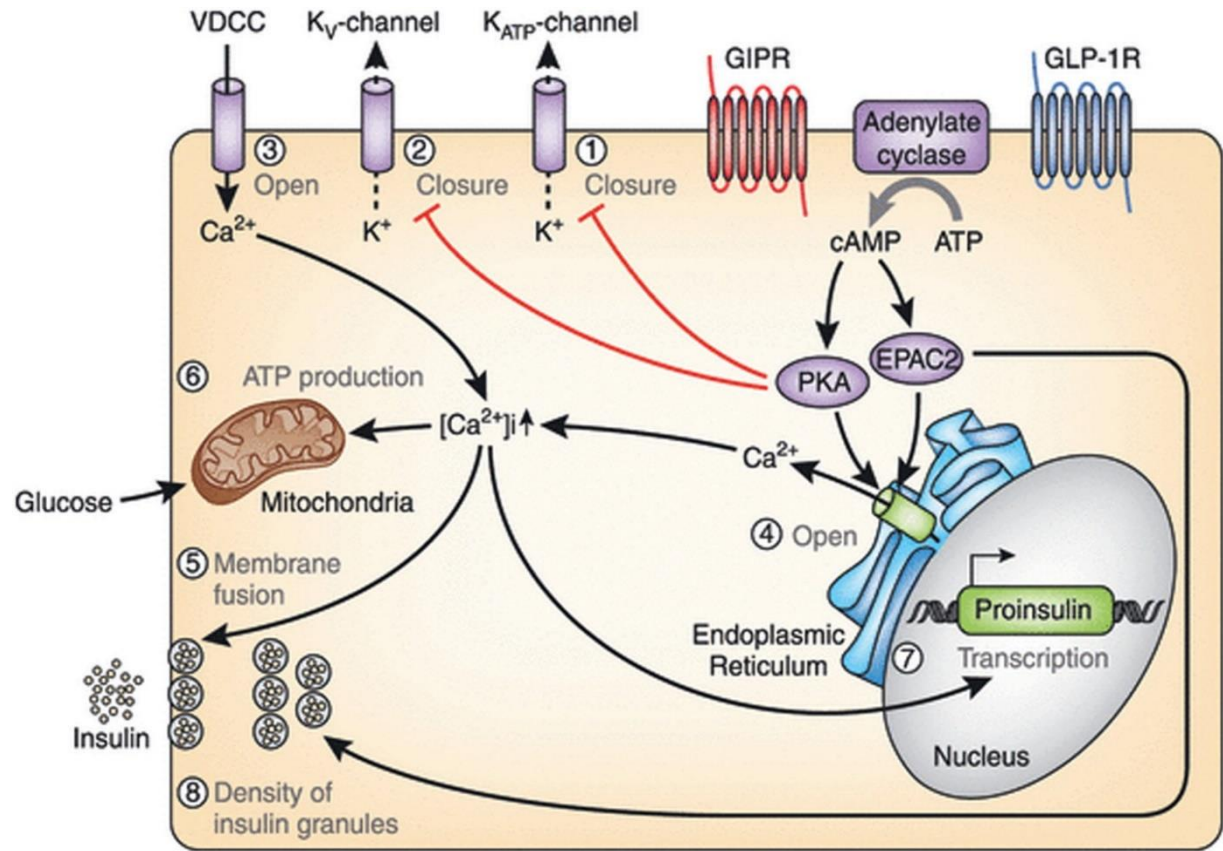
**!** Tác dụng của incretin **giảm** đáng kể ở những bệnh nhân mắc ĐTĐ type 2 do:

1. Incretin giảm đáp ứng với các chất dinh dưỡng (giảm bài tiết).
2. Giảm tác dụng kích thích tiết insulin của incretin trên tế bào beta tuyến tụy.



## 2. Cơ chế

- Tirzepatide có ái lực cao với các thụ thể GIP và GLP-1, khả năng đồng vận kép 2 thụ thể này giúp tirzepatide kiểm soát đường huyết và cân nặng.<sup>[1],[2]</sup>
- Trong thử nghiệm in vitro, tirzepatide có ái lực với thụ thể GIP **tương đương** với GIP tự nhiên và ái lực với thụ thể GLP-1 thấp hơn năm lần so với GLP-1 tự nhiên.<sup>[3]</sup>
- Tirzepatide có khả năng kích hoạt đường tín hiệu của thụ thể GLP-1 và GIP để kích thích bài tiết insulin phụ thuộc glucose.<sup>[1]</sup>



Tirzepatide là chất chủ vận kép **đầu tiên** được phê duyệt để điều trị kép ĐTĐ type 2 và béo phì.

1. Coskun, T et al (2018). 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. *Molecular metabolism*, 18, 3–14.  
 2. Frías J. P. (2020). Tirzepatide: a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dual agonist in development for the treatment of type 2 diabetes. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 15(6), 379–394.  
 3. Min, T., & Bain, S. C. (2021). The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and Related disorders*, 12(1), 143–157.  
 4. Rouchan Ali, Sharma Arvind Virendra, Pooja A Chawla (2022). Bumps and humps in the success of Tirzepatide as the first GLP1 and GIP receptor agonist. *Health Sciences Review*, Volume 4.



# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Thông tin thuốc

## Dạng bào chế, đường dùng

**Đường dùng**

Tiêm dưới da

**Dạng bào chế/ Hàm lượng/ Thành phần**

Dung dịch vô trùng  
 2,5 mg/0,5 mL;  
 5 mg/0,5 mL;  
 7,5 mg/0,5 mL;  
 10 mg/0,5 mL;  
 12,5 mg/0,5 mL;  
 15 mg/0,5 mL.

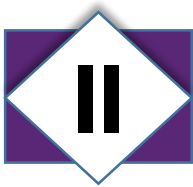
**Tá dược**

Natri clorid, natri phosphat dibasic heptahydrat, và nước pha tiêm, acid clohydric và/hoặc natri hydroxit



- Dung dịch trong suốt và không màu đến hơi vàng, không chứa các hạt tiểu phân.
- Được đóng gói trong hộp bìa cứng bên ngoài và có sẵn trong hộp chứa 4 bút tiêm liều đơn.





## 3. Thông tin thuốc

## Chỉ định



Hỗ trợ cho **chế độ ăn kiêng** và **tập thể dục** để cải thiện kiểm soát đường huyết trong điều trị bệnh nhân trưởng thành mắc **ĐTĐ type 2**.

- Đơn trị liệu khi metformin không phù hợp do chống chỉ định hoặc không dung nạp.
- Kết hợp với:
  - + metformin
  - + metformin và sulfonylurea
  - + metformin và chất ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2i)
  - + insulin nền có hoặc không có metformin



## HẠN CHẾ SỬ DỤNG

- Có tiền sử viêm tụy.
- Mắc bệnh ĐTĐ type 1.
- Nhiễm toan ceton do ĐTĐ.



## 3. Thông tin thuốc

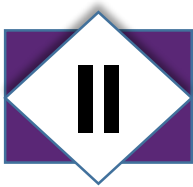
## Chống chỉ định

- Tiền sử bản thân hoặc gia đình mắc ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (MTC) hoặc ở những bệnh nhân mắc hội chứng đa sản nội tiết type 2 (MEN 2).
- Quá mẫn nghiêm trọng với tirzepatide hoặc bất kỳ tá dược nào hoặc thành phần của hộp đựng.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.



## Cần trọng

- Có nguy cơ u tế bào tuyến cận giáp
- Viêm tụy, bệnh túi mật cấp tính
- Hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời thuốc kích thích tiết insulin/insulin
- Phản ứng quá mẫn
- Tổn thương thận cấp tính
- Bệnh về tiêu hóa nặng
- Biến chứng bệnh vồng mạc ĐTĐ



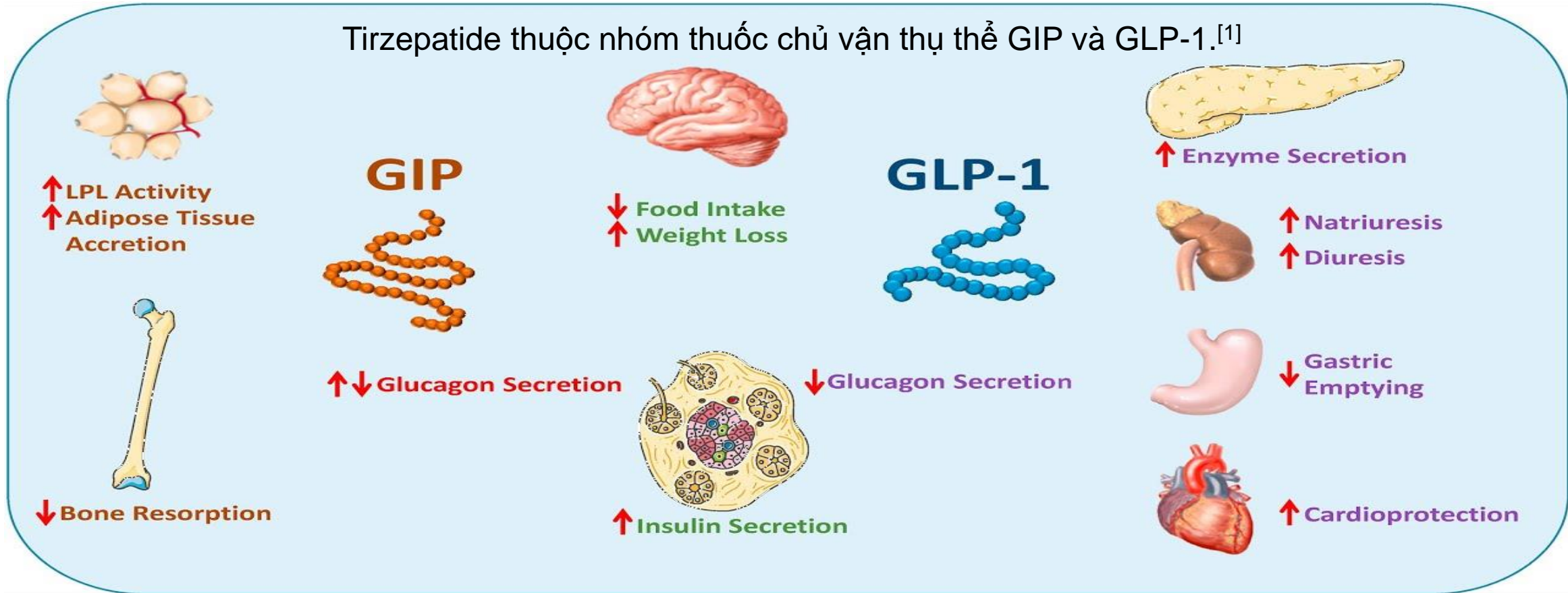
# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Thông tin thuốc

## Dược lực học

Tirzepatide thuộc nhóm thuốc chủ vận thụ thể GIP và GLP-1.<sup>[1]</sup>



Hình. Tác động của GLP-1 và GIP trên các mô đích chính<sup>[2]</sup>

1. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc: MOUNJARO - Eli Lilly and company

2. Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2021). Glucagon-like peptide-1 receptor coagonists for treating metabolic disease. Molecular metabolism, 46, 101090.



# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Thông tin thuốc

## Được động học

### Hấp thu

Sau khi tiêm dưới da, thời gian đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương từ 8 đến 72 giờ.

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của tirzepatide sau khi tiêm dưới da là 80%.

### Phân phối

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định biểu kiến sau khi tiêm dưới da là khoảng 10,3 L.

Tirzepatide liên kết mạnh với albumin huyết tương (99%).

### Chuyển hóa

Tirzepatide được chuyển hóa bằng cách phân tách protein của khung peptide, quá trình oxy hóa beta của gốc diacid béo C<sub>20</sub> và thủy phân amid.

### Thải trừ

Dưới dạng chuyển hóa qua nước tiểu và phân. Dạng nguyên vẹn không được quan sát thấy trong nước tiểu hoặc phân.

Cl trung bình biểu kiến của tirzepatide là 0,061 L/h, t<sub>1/2</sub> khoảng 5 ngày, cho phép dùng liều một lần mỗi tuần.



## 3. Thông tin thuốc

## Cách dùng

ONCE A WEEK



- Dùng **một lần mỗi tuần**, vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày.
- Tiêm dưới da ở bụng, đùi hoặc cánh tay trên. Xoay các vị trí tiêm với mỗi liều.
- Kiểm tra bằng mắt thường trước khi dùng. Dịch tiêm phải trong, không màu đến hơi vàng. **Không sử dụng** nếu nhìn thấy vật chất dạng hạt hoặc dung dịch đổi màu.
- Khi dùng với insulin, tiêm dưới dạng các mũi tiêm riêng biệt và không được trộn lẫn. Có thể tiêm tirzepatide và insulin vào cùng một vùng cơ thể, nhưng các mũi tiêm không được liền kề nhau.

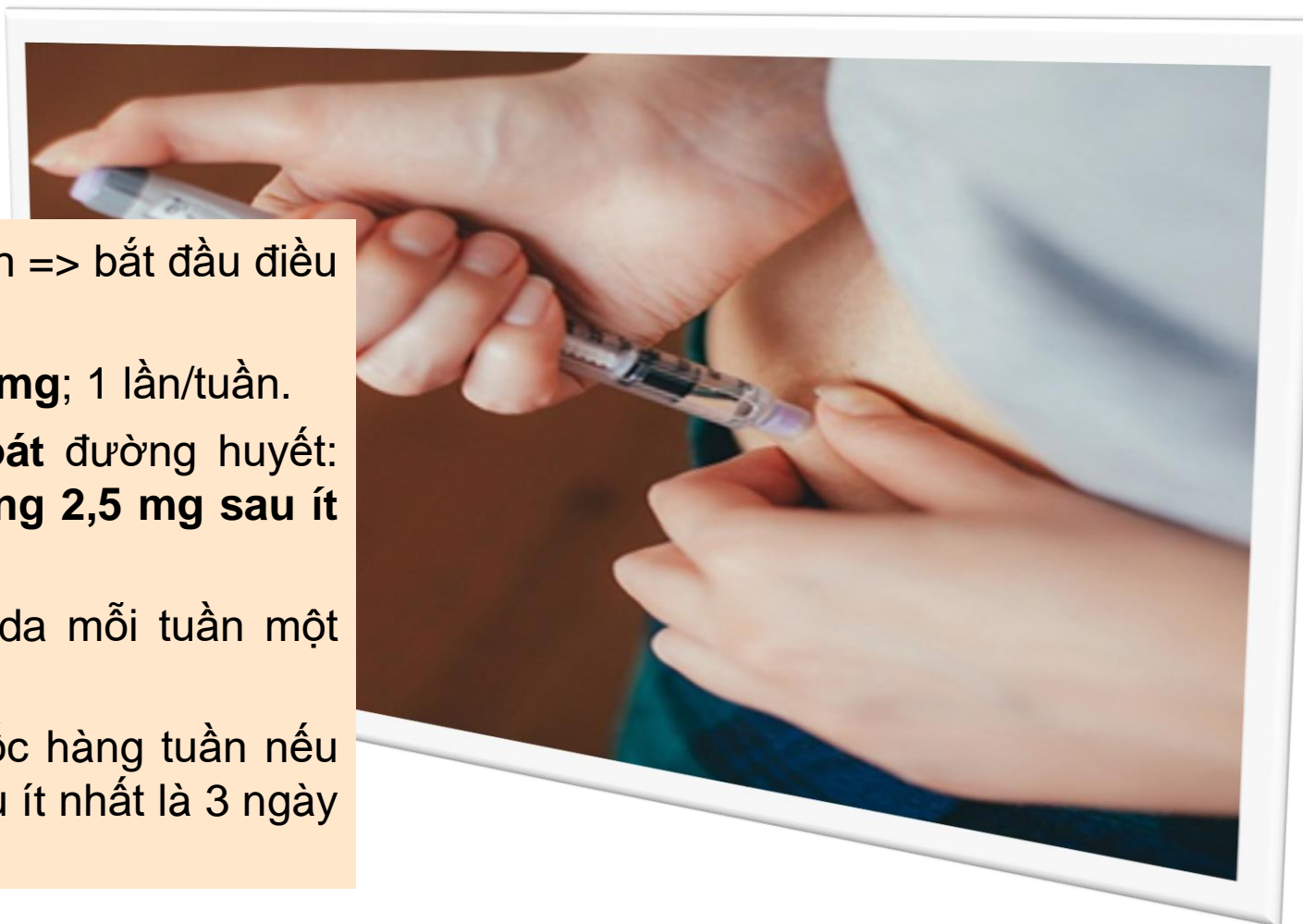




## 3. Thông tin thuốc

## Liều dùng

- Liều ban đầu: **2,5 mg**; 1 lần/tuần => bắt đầu điều trị.
- Sau **4 tuần**: Nên tăng liều lên **5 mg**; 1 lần/tuần.
- Nếu cần **tăng cường kiểm soát** đường huyết: nên tăng liều lượng với mức **tăng 2,5 mg sau ít nhất 4 tuần** với liều hiện tại.
- Liều **tối đa**: **15 mg** tiêm dưới da mỗi tuần một lần.
- Có thể thay đổi ngày dùng thuốc hàng tuần nếu cần, miễn là thời gian giữa 2 liều ít nhất là 3 ngày (72 giờ).





# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Thông tin thuốc

## Quên liều – Quá liều



### Quên liều:

- **Trong vòng 4 ngày (96 giờ):** Sau khi quên liều, dùng tirzepatide càng sớm càng tốt.
- **Nếu hơn 4 ngày trôi qua:** bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo vào ngày đã định.
- **!!Trong mỗi trường hợp, bệnh nhân sau đó có thể tiếp tục lịch trình dùng thuốc mỗi tuần một lần!!**



### Quá liều:

- Triệu chứng tiềm ẩn thường xảy ra tại đường tiêu hóa (vd: buồn nôn).
- **Chăm sóc hỗ trợ thích hợp** (bao gồm theo dõi đường huyết thường xuyên) theo các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.
- Theo dõi trong thời gian dài và điều trị triệu chứng.



# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Thông tin thuốc

## Các đối tượng cụ thể

### Phụ nữ có thai



Không có thử nghiệm lâm sàng nào ở phụ nữ mang thai đã được tiến hành.



Tirzepatide bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.



Nếu bệnh nhân muốn mang thai, nên ngưng tirzepatide ít nhất 1 tháng trước khi có kế hoạch mang thai do thời gian bán hủy dài.

Tirzepatide chống chỉ định trong thời gian cho con bú.



Không có dữ liệu về sự hiện diện của tirzepatide trong sữa mẹ, ảnh hưởng đối với trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến quá trình sản xuất sữa.



### Phụ nữ cho con bú





## 3. Thông tin thuốc

## Các đối tượng cụ thể

### Trẻ em



An toàn và hiệu quả của tirzepatide chưa được xác định ở bệnh nhi.



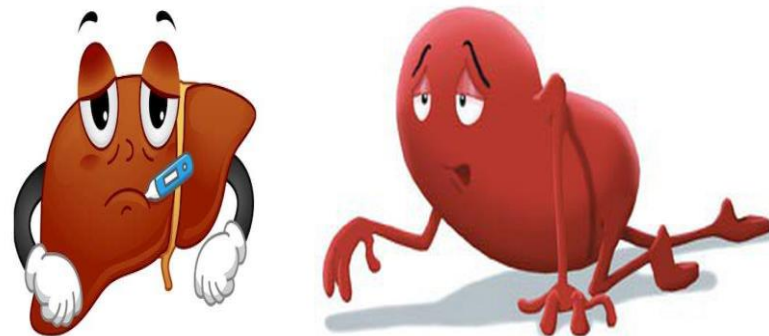
Không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

### Người cao tuổi (>65 tuổi)

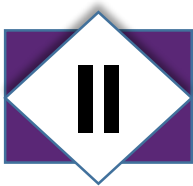


Không có sự khác biệt tổng thể nào về tính an toàn hoặc hiệu quả được phát hiện giữa người cao tuổi và những người trẻ tuổi hơn, nhưng không thể loại trừ khả năng thuốc có độ nhạy cảm cao hơn ở một số người lớn tuổi.

### Người bị suy gan, suy thận



Không khuyến cáo điều chỉnh liều.



# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Thông tin thuốc

## ADR

- Các **phản ứng bất lợi trên đường tiêu hóa** xảy ra **thường xuyên** hơn trong số bệnh nhân dùng tirzepatide so với bệnh nhân dùng giả dược.
- Những triệu chứng này thường **nhẹ** hoặc **vừa phải**.
- Nhiều bệnh nhân đã ngừng điều trị do phản ứng bất lợi mà tirzepatide gây ra trên đường tiêu hóa.
- Phần lớn các báo cáo về **buồn nôn, nôn** và/hoặc **tiêu chảy** xảy ra **khi tăng liều** và **giảm dần** theo thời gian.

Table 2: Adverse Reactions in Phase 3 Trials Reported in ≥1% of MOUNJARO-Treated Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Adverse Reaction	Placebo-Controlled Trials				All Phase 3 Trials		
	MOUNJARO 5 mg N=237 n (%)	MOUNJARO 10 mg N=240 n (%)	MOUNJARO 15 mg N=241 n (%)	Placebo N=235 n (%)	MOUNJARO 5 mg N=1701 n (%)	MOUNJARO 10 mg N=1702 n (%)	MOUNJARO 15 mg N=1716 n (%)
<b>Gastrointestinal Disorders</b>							
Nausea	29 (12.2)	37 (15.4)	44 (18.3)	10 (4.3)	224 (13.2)	312 (18.3)	381 (22.2)
Diarrhea	28 (11.8)	32 (13.3)	40 (16.6)	21 (8.9)	224 (13.2)	269 (15.8)	275 (16.0)
Vomiting	12 (5.1)	12 (5.0)	22 (9.1)	5 (2.1)	93 (5.5)	132 (7.8)	167 (9.7)
Dyspepsia	19 (8.0)	18 (7.5)	13 (5.4)	6 (2.6)	101 (5.9)	125 (7.3)	115 (6.7)
Constipation	14 (5.9)	14 (5.8)	16 (6.6)	3 (1.3)	111 (6.5)	112 (6.6)	112 (6.5)
Abdominal pain	14 (5.9)	11 (4.6)	13 (5.4)	10 (4.3)	123 (7.2)	137 (8.0)	170 (9.9)
Abdominal distension	1 (0.4)	7 (2.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	49 (2.9)	51 (3.0)	58 (3.4)
Eructation	7 (3.0)	6 (2.5)	8 (3.3)	1 (0.4)	36 (2.1)	50 (2.9)	60 (3.5)
Flatulence	3 (1.3)	6 (2.5)	7 (2.9)	0	34 (2.0)	52 (3.1)	46 (2.7)
Gastroesophageal reflux disease	4 (1.7)	6 (2.5)	4 (1.7)	1 (0.4)	27 (1.6)	43 (2.5)	46 (2.7)
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>							
Fatigue	7 (3.0)	6 (2.5)	10 (4.1)	0	57 (3.3)	66 (3.9)	104 (6.1)
Injection site reaction	7 (3.0)	6 (2.5)	10 (4.1)	1 (0.4)	33 (1.9)	46 (2.7)	60 (3.5)
<b>Investigation</b>							
Weight decreased	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0	25 (1.5)	37 (2.2)	42 (2.4)
Heart rate increased	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)	5 (0.3)	4 (0.2)	5 (0.3)
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>							
Decreased appetite	13 (5.5)	23 (9.6)	27 (11.2)	3 (1.3)	132 (7.8)	166 (9.8)	200 (11.7)

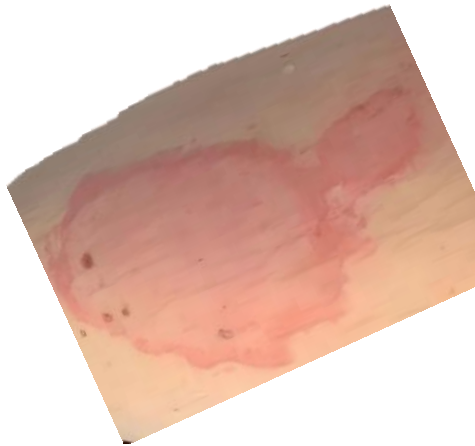


# TIRZEPATIDE - KỈ NGUYÊN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ KÉP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BÉO PHÌ



## 3. Thông tin thuốc

## ADR



Phản ứng tại chỗ tiêm

Các TDKMM khác

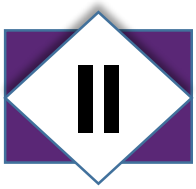
Hạ đường huyết



Phản ứng quá mẫn

Tăng nhịp tim





## 3. Thông tin thuốc

## Tương tác thuốc

### Insulin/thuốc kích thích bài tiết insulin

- Cần nhắc **giảm liều** của các chất kích thích tiết insulin được sử dụng đồng thời (ví dụ: sulfonylurea) hoặc insulin để **giảm nguy cơ hạ đường huyết**.

### Thuốc uống

- Tirzepatide làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày, nên **ảnh hưởng đến sự hấp thu của các thuốc uống dùng đồng thời**.
- **Theo dõi** bệnh nhân dùng **thuốc uống có hiệu quả phụ thuộc nồng độ** và những thuốc **có cửa sổ điều trị hẹp** (ví dụ: warfarin).
- Khuyến bệnh nhân đang sử dụng **thuốc tránh thai nội tiết tố chuyển sang phương pháp tránh thai không dùng thuốc đường uống** hoặc thêm biện pháp tránh thai có rào cản trong 4 tuần sau khi bắt đầu và trong 4 tuần sau mỗi lần tăng liều với tirzepatide.



## 3. Thông tin thuốc

## Bảo quản và xử lí

### Bảo quản

- Bảo quản tirzepatide trong tủ lạnh ở nhiệt độ **2 - 8°C** cho đến ngày hết hạn. Không sử dụng tirzepatide sau khi hết hạn sử dụng.
- **Không đông lạnh** tirzepatide. Không sử dụng tirzepatide nếu bị đông lạnh.
- Bảo quản tirzepatide trong vỏ hộp để **tránh ánh sáng**.
- Nếu cần, mỗi bút tiêm liều đơn có thể không được bảo quản lạnh trong tối đa 21 ngày ở nhiệt độ không quá 30°C.

### Xử lí

Bút chứa tirzepatide sau khi sử dụng phải được trong hộp đựng rác chuyên biệt.



## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

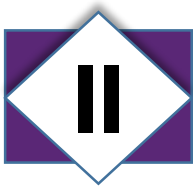
### TZP đơn trị liệu vs giả dược - SURPASS-1

- ❑ **Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả và độ an toàn của tirzepatide so với giả dược ở những người mắc ĐTĐ type 2 không được kiểm soát tốt bằng chế độ ăn kiêng và tập thể dục.
- ❑ **Phương pháp:** 478 người tham gia được chia đều ngẫu nhiên vào 4 nhóm, mỗi nhóm lần lượt sử dụng 5 mg, 10 mg, 15 mg tirzepatide hoặc giả dược 1 lần/tuần.
- ❑ **Tiêu chí chính:** sự thay đổi mức HbA1c (%) sau 40 tuần.
- ❑ **Tiêu chí thứ yếu:** sự thay đổi trọng lượng cơ thể (kg).

**Tirzepatide giúp giảm HbA1c và giảm cân tốt hơn so với giả dược.**

Table 8: Results at Week 40 in a Trial of MOUNJARO as Monotherapy in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) <sup>a</sup>	121	121	120	113
<b>Primary Endpoint</b>				
<b>HbA1c (%)</b>				
Baseline (mean)	8.0	7.9	7.9	8.1
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-1.8	-1.7	-1.7	-0.1
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-1.7 (-2.0, -1.4)	-1.6 (-1.9, -1.3)	-1.6 (-1.9, -1.3)	--
p-value <sup>c</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	--
<b>Key Secondary Endpoints</b>				
Patients (%) achieving HbA1c <7%	82 <sup>c</sup>	85 <sup>c</sup>	78 <sup>c</sup>	23
Patients (%) achieving HbA1c <5.7%	31 <sup>c</sup>	27 <sup>c</sup>	38 <sup>c</sup>	1
<b>Fasting Serum Glucose (mmol/L)</b>				
Baseline (mean)	8.5	8.5	8.5	8.6
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-2.2	-2.2	-2.1	0.2
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-2.4 <sup>c</sup> (-3.0, -1.8)	-2.4 <sup>c</sup> (-3.1, -1.8)	-2.3 <sup>c</sup> (-3.0, -1.7)	--
<b>Body Weight (kg)</b>				
Baseline (mean)	87.0	86.2	85.5	84.5
Change from baseline <sup>b</sup>	-6.3	-7.0	-7.8	-1.0
Difference from placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-5.3 <sup>c</sup> (-6.8, -3.9)	-6.0 <sup>c</sup> (-7.4, -4.6)	-6.8 <sup>c</sup> (-8.3, -5.4)	--



## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

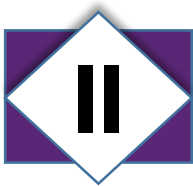
### TZP vs Semaglutide - SURPASS-2

- ❑ **Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả và độ an toàn của tirzepatide so với semaglutide 1 mg ở những người mắc ĐTĐ type 2 không được kiểm soát tốt khi dùng đơn độc metformin.
- ❑ **Phương pháp:** 1881 người tham gia được chia đều ngẫu nhiên vào 4 nhóm, mỗi nhóm lần lượt sử dụng 5 mg, 10 mg, 15 mg tirzepatide hoặc semaglutide 1 mg 1 lần/tuần.
- ❑ **Tiêu chí chính:** sự thay đổi mức HbA1c (%) sau 40 tuần.
- ❑ **Tiêu chí thứ yếu:** sự thay đổi trọng lượng cơ thể (kg).

**Tirzepatide giúp giảm HbA1c và giảm cân tốt hơn so với Semaglutide 1 mg.**

Table 9: Results at Week 40 in a Trial of MOUNJARO versus Semaglutide 1 mg in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Metformin

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Semaglutide 1 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) <sup>a</sup>	470	469	469	468
<b>Primary Endpoint</b>				
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.3	8.3	8.3	8.3
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-2.0	-2.2	-2.3	-1.9
Difference from semaglutide <sup>b</sup> (95% CI)	-0.2 (-0.3, -0.0)	-0.4 (-0.5, -0.3)	-0.5 (-0.6, -0.3)	--
p-value	0.018 <sup>c</sup>	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>	--
<b>Key Secondary Endpoints</b>				
Patients (%) achieving HbA1c <7%				
	82	86 <sup>d</sup>	86 <sup>d</sup>	79
Patients (%) achieving HbA1c <5.7%				
	27	40 <sup>a</sup>	46 <sup>a</sup>	19
Fasting Serum Glucose (mmol/L)				
Baseline (mean)	9.7	9.7	9.6	9.5
Change at Week 40 <sup>b</sup>	-3.0	-3.3	-3.3	-2.7
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	92.5	94.8	93.8	93.7
Change from baseline <sup>b</sup>	-7.6	-9.3	-11.2	-5.7
Difference from semaglutide <sup>b</sup> (95% CI)	-1.9 <sup>d</sup> (-2.8, -1.0)	-3.6 <sup>d</sup> (-4.5, -2.7)	-5.5 <sup>d</sup> (-6.4, -4.6)	--



## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

### TZP vs Insulin degludec - SURPASS-3

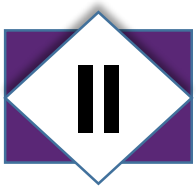
- ❑ **Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả và độ an toàn của tirzepatide so với insulin degludec ở những người mắc ĐTĐ type 2 không được kiểm soát tốt khi dùng metformin và/hoặc SGLT2i.
- ❑ **Phương pháp:** 1420 người tham gia được chia đều ngẫu nhiên vào 4 nhóm, mỗi nhóm lần lượt sử dụng 5 mg, 10 mg, 15 mg tirzepatide 1 lần/tuần hoặc insulin degludec 100 đơn vị/mL 1 lần/ngày.
- ❑ **Tiêu chí chính:** sự thay đổi mức HbA1c (%) sau 52 tuần.
- ❑ **Tiêu chí thứ yếu:** sự thay đổi trọng lượng cơ thể.

**Tirzepatide giúp giảm HbA1c và giảm cân tốt hơn so với insulin degludec.**

Table 10: Results at Week 52 in a Trial of MOUNJARO versus Insulin Degludec in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Combination with Metformin with or without SGLT-2i

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Insulin Degludec
Modified Intent-to-Treat (mITT) <sup>a</sup> Population (N)	358	360	358	359
<b>Primary Endpoint</b>				
<b>HbA1c (%)</b>				
Baseline (mean)	8.2	8.2	8.2	8.1
Change at Week 52 <sup>b</sup>	-1.9	-2.0	-2.1	-1.3
Difference from insulin degludec <sup>b</sup> (95% CI)	-0.6 (-0.7, -0.5)	-0.8 (-0.9, -0.6)	-0.9 (-1.0, -0.7)	--
p-value <sup>c</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	--
<b>Key Secondary Endpoints</b>				
Patients (%) achieving HbA1c <7%	79 <sup>c</sup>	82 <sup>c</sup>	83 <sup>c</sup>	58
Patients (%) achieving HbA1c <5.7%	24	34	41	5
<b>Fasting Serum Glucose (mmol/L)</b>				
Baseline (mean)	9.5	9.5	9.4	9.3
Change at Week 52 <sup>b</sup>	-2.6	-2.8	-3.0	-2.8
<b>Body Weight (kg)</b>				
Baseline (mean)	94.4	93.8	94.9	94.0
Change from baseline <sup>b</sup>	-7.0	-9.6	-11.3	1.9
Difference from insulin degludec <sup>b</sup> (95% CI)	-8.9 <sup>c</sup> (-10.0, -7.8)	-11.5 <sup>c</sup> (-12.6, -10.4)	-13.2 <sup>c</sup> (-14.3, -12.1)	--



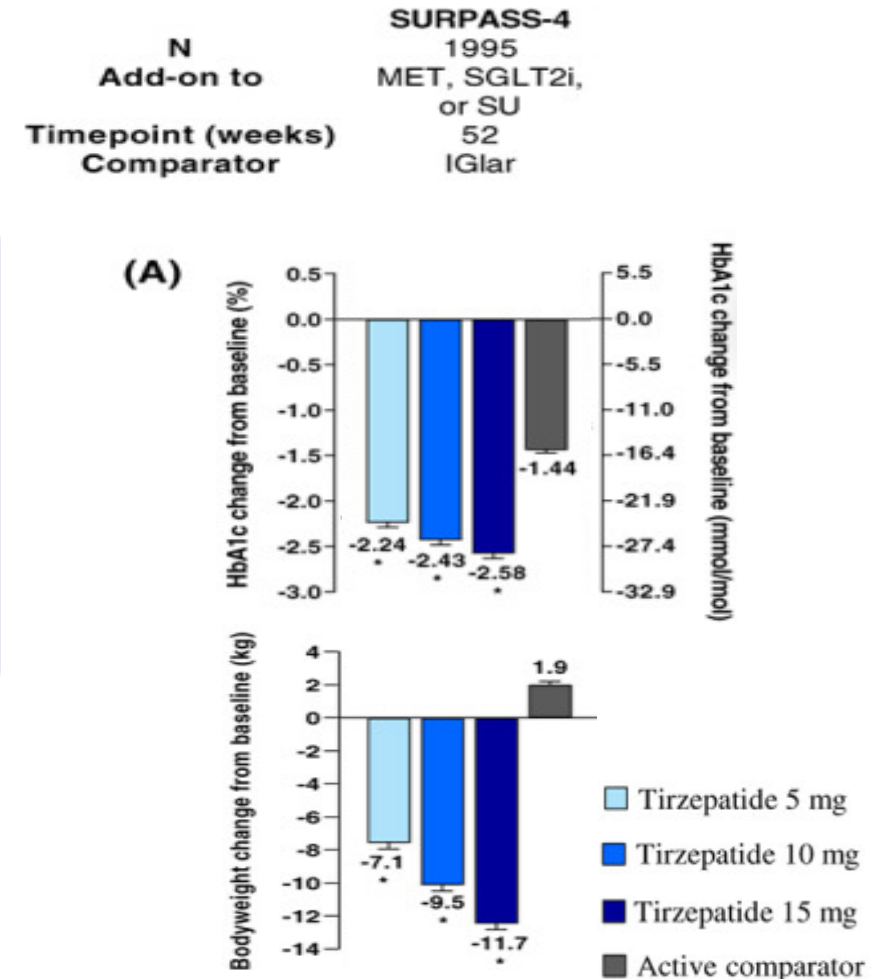


## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

### TZP vs Insulin glargin - SURPASS-4

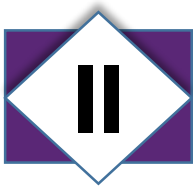
- ❑ **Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả và độ an toàn của tirzepatide so với insulin glargin ở những người tham gia mắc ĐTĐ type 2 không được kiểm soát tốt khi dùng cùng với metformin và/hoặc sulfonylurea và/hoặc thuốc ức chế SGLT2.
- ❑ **Phương pháp:** 1878 người tham gia được chia theo tỷ lệ 1:1:1:3 ngẫu nhiên vào 4 nhóm, mỗi nhóm lần lượt sử dụng 5 mg, 10 mg, 15 mg tirzepatide 1 lần/tuần hoặc insulin glargin 100 đơn vị/mL 1 lần/ngày.
- ❑ **Tiêu chí chính:** sự thay đổi mức HbA1c (%) sau 52 tuần.
- ❑ **Tiêu chí thứ yếu:** sự thay đổi trọng lượng cơ thể (kg).

**Tirzepatide giúp giảm HbA1c và giảm cân tốt hơn so với insulin glargin.**



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. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7

Hình ảnh: Block C, Bailey C, Wysham C, Hemmingway A, Allen SE, Peleshok J. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. Diabetes Obes Metab. 2023;25(1):3-17. doi:10.1111/dom.14831

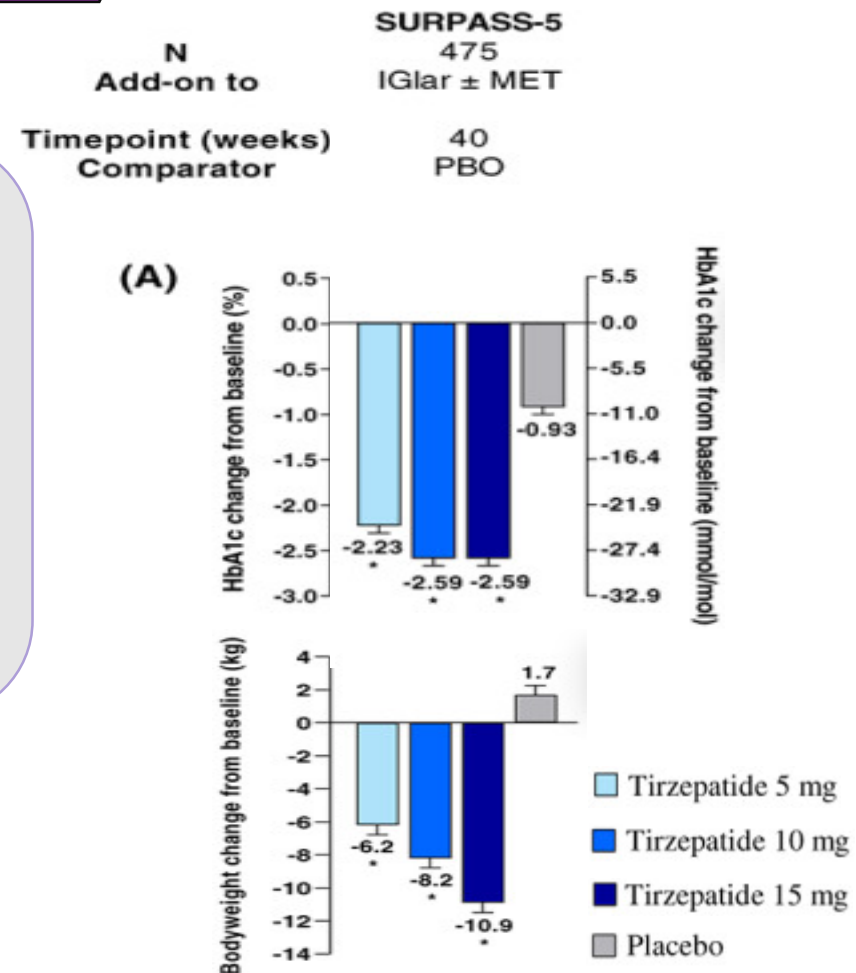


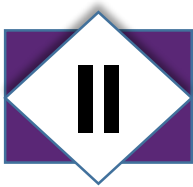
## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

### TZP vs giả dược - SURPASS-5

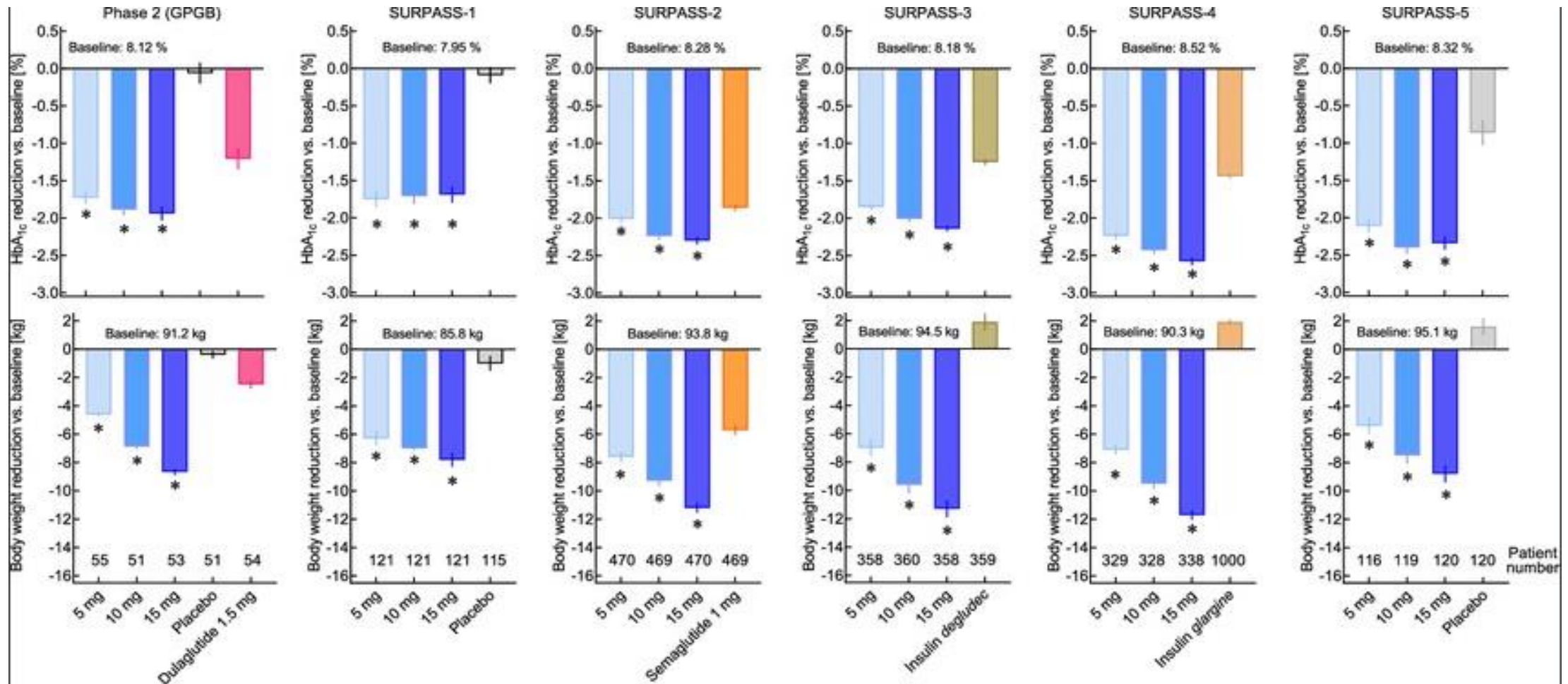
- ❑ **Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả và độ an toàn của tirzepatide so với giả dược ở những người tham gia mắc ĐTĐ type 2 không được kiểm soát tốt khi đang dùng insulin glargine 100 đơn vị/mL có hoặc không có metformin.
- ❑ **Phương pháp:** 472 người tham gia được chia đều ngẫu nhiên vào 4 nhóm, mỗi nhóm lần lượt sử dụng 5 mg, 10 mg, 15 mg tirzepatide hoặc giả dược 1 lần/tuần.
- ❑ **Tiêu chí chính:** sự thay đổi mức HbA1c (%) sau 40 tuần.
- ❑ **Tiêu chí thứ yếu:** sự thay đổi trọng lượng cơ thể (kg).

**Tirzepatide giúp giảm HbA1c và giảm cân tốt hơn so với giả dược ở những người tham gia mắc ĐTĐ type 2 không được kiểm soát tốt khi đang dùng insulin glargine 100 đơn vị/mL có hoặc không có metformin.**





## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì



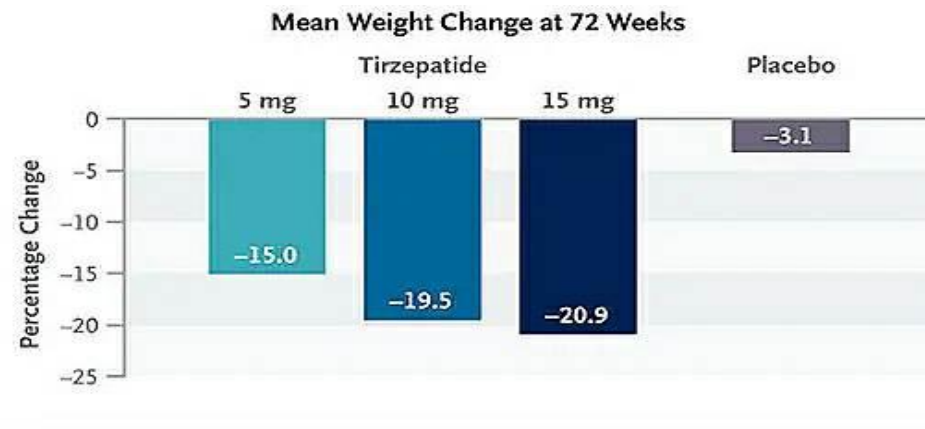


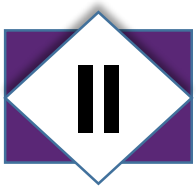
## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

### Tirzepatide và béo phì: SURMOUNT-1

- ❑ **Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả và độ an toàn của tirzepatide so với giả dược ở những người tham gia **không** mắc ĐTĐ type 2 nhưng béo phì hoặc thừa cân với các bệnh đi kèm liên quan đến cân nặng.
- ❑ **Phương pháp:** 2539 người tham gia được chia đều ngẫu nhiên vào 4 nhóm, mỗi nhóm lần lượt sử dụng 5 mg, 10 mg, 15 mg tirzepatide hoặc giả dược 1 lần/tuần.
- ❑ **Tiêu chí đánh giá:**
  1. Phần trăm thay đổi về trọng lượng cơ thể so với ban đầu sau 72 tuần.
  2. Tỷ lệ người tham gia đạt được mức giảm trọng lượng cơ thể  $\geq 5\%$  sau 72 tuần.

**Tirzepatide giúp giảm trọng lượng cơ thể tốt hơn giả dược.**

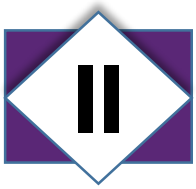




## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

### Ưu điểm

- Tirzepatide là chất chủ vận kép đầu tiên cho hai loại incretin GLP-1 và GIP chính ở người, một loại thuốc đầy hứa hẹn chống lại cả bệnh T2D và bệnh béo phì.<sup>[1]</sup>
- Tirzepatide đã cho thấy kết quả khả quan và đầy hứa hẹn về việc **giảm HbA1c và giảm trọng lượng cơ thể** trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1, giai đoạn 2 và các thử nghiệm lâm sàng trên người từ SURPASS-1 đến SURPASS-5, trong khi độ an toàn và các tác dụng phụ dường như có thể chấp nhận được.<sup>[1]</sup>
- Bệnh nhân **tuân thủ điều trị tốt hơn** vì nó có ưu điểm là dùng liều một lần một tuần.<sup>[1]</sup>



## 4. Tirzepatide - kỉ nguyên mới trong điều trị bệnh kép ĐTĐ và béo phì

### Nhược điểm

- ❑ Mặc dù tirzepatide đã cho thấy tính ưu việt của nó trong việc giảm cân ở liều 5 mg, 10 mg và 15 mg so với semaglutide 1 mg trong SURPASS-2, việc so sánh tirzepatide với semaglutide ở liều 2,4 mg vẫn chưa được thực hiện.<sup>[1]</sup> Trong khi FDA chỉ mới phê duyệt semaglutide 2,4 mg (wegovy) để điều trị béo phì.<sup>[2]</sup>
- ❑ Thử nghiệm bắt buộc về các tác động đến tim mạch - SURPASS CVOT - với khoảng 12.500 bệnh nhân đã đăng ký, sẽ không có kết quả cho đến khoảng năm 2025, khiến cho đến lúc đó vẫn chưa có sự chắc chắn về tác dụng trên tim mạch của tirzepatide.<sup>[3]</sup>
- ❑ Chi phí (giá niêm yết là \$1023,04/hộp 4 bút tiêm sẵn 1 liều).<sup>[4]</sup>

1. Jung HN, Jung CH. The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS?. J Obes Metab Syndr. 2022;31(1):28-36. doi:10.7570/jomes22012

2. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. Trends Cardiovasc Med. 2023;33(3):159-166. doi:10.1016/j.tcm.2021.12.008

3. Tirzepatide (Mounjaro) Gets FDA Approval for Type 2 Diabetes - Medscape - May 13, 2022

4. Mounjaro cost information: With or without insurance: Mounjaro® (tirzepatide) injection. Available at: <https://www.lillypricinginfo.com/mounjaro>



# III. TỔNG KẾT



1. Nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ ở người béo phì cao hơn so với người có cân nặng bình thường.
2. Vào **13/5/2022** FDA chấp thuận thuốc tiêm Mounjaro<sup>®</sup> (tirzepatide) điều trị ĐTĐ type 2 ở người lớn. Đây cũng là thuốc đầu tiên được phê duyệt để điều trị kép ĐTĐ type 2 và béo phì dựa trên cơ chế đồng vận kép 2 thụ thể GIP và GLP-1.
3. Tirzepatide được dùng **mỗi tuần một lần** do thời gian bán hủy dài (5 ngày); chống chỉ định đối với PNCT và đang cho con bú; không khuyến cáo sử dụng cho người <18 tuổi.
4. Phần lớn tác dụng phụ của thuốc xảy ra trên **đường tiêu hóa** (nôn, buồn nôn, tiêu chảy) nhưng mức độ thường nhẹ hoặc vừa phải và giảm dần theo thời gian.
5. Cần nhắc **giảm liều** của các chất kích thích tiết insulin được sử dụng đồng thời (sulfonylurea) hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết. Tirzepatide cũng gây ảnh hưởng đến sự hấp thu các thuốc uống được sử dụng đồng thời.
6. Tirzepatide cho thấy hiệu quả **giảm HbA1c và trọng lượng cơ thể nhiều hơn** so với giả dược, insulin nền hoặc hai chất tương tự GLP-1 (dulaglutide và semaglutide) trong chương trình SURPASS và SURMOUNT.

→ Tirzepatide mở ra kỉ nguyên mới trong điều trị kép ĐTĐ và béo phì.





THANK YOU