

台灣基層糖尿病學會

糖尿病醫學新知-期刊摘錄

猛健樂的心血管安全報告

禾馨民權內科診所

黃峻偉 醫師

過往腸泌素的心血管安全研究 (CVOT) 呈現不同的表現，以Exendine為基礎的腸泌素偏向不好不壞的結果，而人類GLP1結構為基礎的腸泌素對於糖尿病和肥胖病人有保護心血管好處。猛健樂 (Mounjaro) 在今年年初進來台灣後，掀起一陣炫風。然而，與過往上市的腸泌素藥物不同，猛健樂的主成份Tirzepatide的主結構是GIP加上較弱的GLP1作用，這樣的結構是否能夠如同人類GLP1結構為基礎的腸泌素帶來的心血管好處呢？在歐洲糖尿病學會的年會上發表的SURPASS-CVOT結果，帶來了一些解答。

過往藥物的心血管安全研究比較對象為安慰劑，但是Tirzepatide的比較對象是同公司的上一代主力產品Dulaglutide，Dulaglutide是大分子的純GLP1作用的腸泌素，在REWIND研究中顯示有心血管保護好處。

實驗設計對象是40歲以上有一項以上心血管疾病史以及糖化血色素在7到10之間的過重以上 (BMI大於等於25) 的患者，分成使用Dulaglutide 1.5mg和Tirzepatide 15mg兩組。

研究設計以不輸於 (non-inferior) Dulaglutide作為主要預後。整個追蹤時間為4年，是至今腸泌素的CVOT研究中第二長的研究。

研究結果顯示，相較於Dulaglutide，Tirzepatide下降8%心血管風險 (HR: 0.92, 95.3% CI: 0.83-1.01, p=0.003 for non-inferior, p=0.086 for superior)，只有不輸於但是不到勝過Dulaglutide。

在次要結果部分，單獨的心血管死亡，心肌梗塞，腦中風等事件，Tirzepatide和Dulaglutide沒有差距，但是心血管死亡+心肌梗塞+腦中風+冠狀動脈再血管 (Coronary revascularisation) 總和以及各種死亡 (All cause death)，Tirzepatide優於Dulaglutide。在腎絲球過濾率下降部分，Tirzepatide也優於Dulaglutide。次族群分析顯示在性別，年齡，BMI，罹病時間長短，初始HbA1C等都沒有差距。

而使用Tirzepatide相較於Dulaglutide，多下降0.8%糖化血色素和7.1公斤體重。

雖然在心血管部分，Tirzepatide相較於Dulaglutide沒有太大差異，但是在腎病變部分則呈現不同面向。在次要結果顯示，在整體腎病變風險，eGFR和UACR這幾個面向，Tirzepatide都明顯優於Dulaglutide。

同時在演講中也做有趣的分析，把Dulaglutide當作GLP1的代表，去比較Tirzepatide和其他GLP1，認為Tirzepatide相較於其他GLP1可以多下降20%的MACE風險。

這次Tirzepatide的有趣的比較點在於，Dulaglutide已知有心血管保護好處，Tirzepatide不輸於Dulaglutide，那代表他也有心血管保護好處。但是對於大家更關心的主題，Tirzepatide跟另一個腸泌素主角Semaglutide相比，誰好誰壞呢？以下的表格整理了目前兩個主力的腸泌素以及Tirzepatide比較的對象Dulaglutide，這三個藥物所做的心血管安全研究。因為Semaglutide上市較早且有血糖，減重適應症以及口服劑型，所以相關的心血管研究較多。而Tirzepatide和Dulaglutide都只有糖尿病病患的心血管安全研究。因為這些藥物的研究，除了SUPPASS-CVOT外，都不是針鋒相對（head-to-head）比較，我們無法直接從比較表格知道這三種腸泌素誰有較好的心血管保護好處。

	SUSTAIN-6 ¹	PIONEER-6 ²	SOUL ³	SELECT ⁴	REWIND ⁵	SURPASS-CVOT ⁶
	GLP-1	GLP-1	GLP-1	GLP-1	GLP-1	GIP/GLP1
Drug	Semaglutide	Oral Semaglutide	Oral Semaglutide	Semaglutide	Dulaglutide	Tirzepatide
比較對象	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Dulaglutide
對象	T2DM	T2DM	T2DM	Obesity	T2DM	T2DM
研究人數	3, 297	3, 183	9, 650	17, 604	9, 901	13, 165
追蹤時間 (m)	25.1	15.9	47.5	34.2	64.8	47.6
3P MACE	0.74*	0.79	0.86*	0.80*	0.88*	0.92
CV death	0.98	0.49	0.93	0.85	0.91	0.89
Non-fatal MI	0.74	1.18	0.74*	0.72	0.96	0.86
Non-fatal Stroke	0.61*	0.74	0.88	0.93	0.76*	0.91

另一個值得注意的點是Tirzepatide在次要分析顯示有更好的腎保護。Semaglutide在FLOW研究顯示對於糖尿病腎病變患者有腎保護好處。也許接下來Tirzepatide會

進行糖尿病腎病變的相關研究來驗證腎保護的這個部分。

不清楚是何種原因，禮來公司在今年7月以公司稿方式發佈SURPASS-CVOT初步統計結果，在EASD年會發表相關研究數據，但是真正的論文在這篇文章撰寫時，尚未通過醫學期刊的同僚審核，發表在正式期刊上。

另外，以上資料都是針對腸泌素使用在糖尿病病人的心血管討論，在減重部分目前Tirzepatide的心血管安全研究，SURMOUNT-MMO尚在進行中。以上討論只適用在糖尿病患者，還不能應用在肥胖患者。

參考文獻

1. Marso S.P. et al. NEJM, 2016, 375: 1834-44;
2. Husain M. et al. NEJM, 2019, 381(9): 841-851;
3. McGuire D.K. et al. NEJM, 2025 392(20): 2001-12;
4. Lincoff A.M. et al. NEJM, 2023, 389(24): 2221-32;
5. Gerstein H.C. et al. The Lancet, 2019; 394: 121-130;
6. EASD 2025

