
CLINIC TERRAIN

Научная монография

Тирзепатид: двойное действие на рецепторы GIP и GLP-1

В монографии тирзепатид рассматривается как точно определённый двойной агонист рецепторов GIP/GLP-1. Раздельно анализируются фармакология рецепторов, экспозиция у человека, результаты в отношении гликемии и жировой массы, изменения состава тела, переносимость и сохранение эффекта после прекращения лечения.

Версия 5.0

11 источников

Определённая конструкция с двумя рецепторными мишенями

Данные по состоянию на 2026-08-23

www.clinicterrain.com/ru/issledovaniya/peptidy/tirzepatide

Аннотация

В монографии тирзепатид рассматривается как точно определённый двойной агонист рецепторов GIP/GLP-1. Раздельно анализируются фармакология рецепторов, экспозиция у человека, результаты в отношении гликемии и жировой массы, изменения состава тела, переносимость и сохранение эффекта после прекращения лечения.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

01 · Молекулярная идентичность и точное определение сущности

Тирзепатид является длительно действующим двойным агонистом рецепторов GIP/GLP-1 со зрелой программой разработки у человека. Результаты относятся к точной конструкции, лекарственной форме и экспозиции, которые изучались.

02 · Заключительная проверка у человека

В SURMOUNT-1 рандомизированы 2 539 взрослых. Среднее изменение массы тела на неделе 72 составило –15,0%, –19,5% и –20,9% при 5, 10 и 15 мг против –3,1% при плацебо. Анализ состава тела оценил, что в среднем около 75% потерянного веса составляла жировая масса и 25% безжировая масса.

03 · Противоречащие данные и причинные границы

Желудочно-кишечные нежелательные явления и прекращение лечения были чаще при активной терапии, особенно во время повышения дозы. Благоприятное среднее не гарантирует сохранения функции, достаточного питания или приемлемого ответа у отдельного человека.

Содержание

Научная позиция

Молекулярное досье

Сила причинных доказательств и границы переноса выводов

Исторический и международный корпус исследований

Истоки в исследовании инкретинов · Зрелая физиология и фармакология конкретной конструкции

2021–2026 · Воспроизводимая программа исследований у людей с разными фенотипами

Механистический и биохимический анализ

ОГРАНИЧЕНО ИСХОДНЫМИ УСЛОВИЯМИ · Промежуточные переменные не взаимозаменяемы

ИЗМЕРЕНО · Состав тела раскрывает уравнение массы

ИЗМЕРЕНО · Отмена выявляет причинную роль экспозиции

Двойной агонизм является свойством молекулы

Эндокринная передача сигналов зависит от глюкозного контекста

Связанное с альбумином длительное присутствие меняет эксперимент

Состав тела определяет биологическое качество ответа

Что установлено

Что остаётся нерешённым

Семь уровней доказательств

Применение правила идентичности

Применение правила достижимости

Применение правила силы причинной связи

Применение правила оценки данных у человека

Применение правила переноса выводов

Применение правила опровержения

Молекулярная идентичность и точное определение сущности

Биохимический механизм и архитектура мишеней

Фармакология *in vivo* и экспозиция

Интегративная физиология и индивидуальный фон

Заключительная проверка у человека

Противоречащие данные и причинные границы

Научный вывод

Молекулярная фармакология двух рецепторов

Экспозиция у человека и повышение дозы

Результаты по массе и составу тела

Перенос результатов между популяциями

Границы и устойчивость эффекта

Устойчивость эффекта, сопутствующие заболевания и сравнительные испытания

Методы, охват и прослеживаемость

Что может опровергнуть положение?

Программа дальнейших исследований

Авторство и ответственность

Научная позиция

Монография начинается с молекулы и прослеживает причинную цепь через биохимию, клеточные механизмы, экспозицию и интегративную физиологию. Популяционные исследования рассматриваются лишь на этапе заключительной проверки: они полезны для оценки действительно проверяемого положения, но не могут определить молекулу или заменить причинную модель.

Идентичность устанавливает, какая сущность существует. Биохимия определяет, что способно реагировать. Фармакология показывает, достижима ли эта реакция. Физиология устанавливает, как система на неё отвечает. Статистическое наблюдение у человека следует последним и оценивает только действительно изученные путь введения, экспозицию, популяцию и исход.

Среднее по популяции не может идентифицировать молекулу, создать механизм или определить индивидуальный ответ. Доказанный механизм остаётся ограниченным тем причинным звеном, которое было показано. Заключительное исследование может подтвердить или опровергнуть его реализацию в заданных условиях, но не переписать лежащую в основе химию.

Молекулярное досье

Единая ацилированная пептидная конструкция, действующая на два рецептора

Длительно действующий коагонист GIPR/GLP-1R

GIPR · GLP-1R

Молекула не взаимозаменяема с нативным GIP, агонистом только GLP-1 или составной смесью. Смещение рецепторной активности, связанное с альбумином длительное присутствие и история дозирования относятся к конкретной конструкции.

Сила причинных доказательств и границы переноса выводов

Устойчивый коагонизм изменяет глюкозозависимую эндокринную передачу сигналов и потребление энергии через две определённые системы инкретиновых рецепторов.

Уровни I–III установлены: молекулярная идентичность, активность в отношении двух рецепторов и фармакология у человека

Класс А для гликемических исходов и изменений жировой массы в изученных популяциях

Индивидуальное распределение изменений жировой и безжировой ткани, адаптация аппетита и физиология после отмены.

Среднее снижение массы тела в популяции нельзя приравнивать к сохранению мышц, стойкому восстановлению метаболизма или универсальному показанию к применению.

Эта характеристика относится только к указанным пути введения, популяции и исходу. Она не ранжирует и не создаёт биохимическую научную основу молекулы.

Польза представляет собой клиническую оценку на последующих этапах. Научный объект здесь само действие: что меняется, при какой экспозиции, в каком биологическом состоянии и где заканчивается допустимый вывод.

Исторический и международный корпус исследований

Тирзепатид является современным двойным агонистом, а не молекулой со столетней историей. Его механизм наследует вопросы, возникшие за десятилетия изучения биологии инкретинов, тогда как эффективность и фармакокинетика относятся к конкретному пептиду.

Прямой корпус исследований у человека достаточно зрелый. Оставшаяся механистическая задача состоит в разделении вклада рецепторов, опосредования через потребление энергии, тканеспецифических эффектов и последствий продолжения или прекращения экспозиции.

Истоки в исследовании инкретинов · Зрелая физиология и фармакология конкретной конструкции

Физиология GIP и GLP-1 определила возможности молекулярного проектирования. Однако тирзепатид создаёт собственный баланс рецепторной активности, длительного присутствия благодаря альбумину и повторной еженедельной экспозиции; нативные гормоны не позволяют предсказать это состояние целиком. [3]

2021–2026 · Воспроизводимая программа исследований у людей с разными фенотипами

Программы монотерапии, активного сравнения, сочетания с базальным инсулином, исследований ожирения, отмены, апноэ сна и заболеваний печени проверяют разные положения. Их ценность заключается в сопоставлении взаимодополняющих результатов, а не в сведении всех конечных точек к одному общему утверждению. [1,4,5,6,7,8,9,10,11]

Механистический и биохимический анализ

Биохимическое положение может быть убедительным и без клинического испытания, но его предпосылки, экспозиция и область применимости должны оставаться явными. Каждое приведенное ниже утверждение обозначено по типу обосновывающей его операции.

ОГРАНИЧЕНО ИСХОДНЫМИ УСЛОВИЯМИ · Промежуточные переменные не взаимозаменяемы

HbA1c, масса тела, жировая масса, безжировая масса, мышечная функция и аппетит являются разными переменными состояниями. Изменение одной математически не может заменить неизмеренное изменение другой. [1,2]

ИЗМЕРЕНО · Состав тела раскрывает уравнение массы

Подисследование DXA показывает, что потерянная масса в среднем состояла преимущественно из жира, но включала и безжировую массу. Это распределение является популяционным средним и не должно переноситься на отдельного человека без продольных измерений состава тела и функции. [2]

ИЗМЕРЕНО · Отмена выявляет причинную роль экспозиции

Возврат веса после рандомизированной отмены показывает, что продолжающаяся фармакологическая экспозиция была частью поддерживаемого в исследовании фенотипа. Это не доказывает всеобщую необходимость пожизненного лечения, а локализует причинную зависимость в данном протоколе. [5]

Двойной агонизм является свойством молекулы

Тирзепатид объединяет активность GIPR и GLP-1R в одной длительно действующей конструкции. Его фенотип нельзя восстановить сложением независимой литературы по нативному GIP и обычному агонисту GLP-1: различаются последовательность, смещение сигнальных путей, занятость рецепторов и время удержания. [1,3]

Эндокринная передача сигналов зависит от глюкозного контекста

Обе рецепторные системы могут усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина; сигнализация GLP-1R также влияет на глюкагон, аппетит и физиологию желудка. Поэтому одна и та же доза может иметь разные гликемические и нутритивные последствия в зависимости от исходного инсулинового резерва, потребления пищи и сопутствующего лечения. [1,3]

Связанное с альбумином длительное присутствие меняет эксперимент

Продолжительная экспозиция поддерживает еженедельное введение и обеспечивает устойчивую стимуляцию рецепторов, не ограниченную приёмами пищи. Повышение дозы, пропуски и желудочно-кишечная переносимость являются причинными переменными экспозиции; указание поддерживающей дозы без истории концентрации во времени представляет собой неполное описание фармакологии. [3]

Состав тела определяет биологическое качество ответа

Уменьшение жировой массы и потеря безжировой массы могут наблюдаться в рамках одного среднего ответа. DXA и функциональные конечные точки помогают определить, сочетается ли сокращение энергетических запасов с сохранённой сократительной способностью, достаточным белковым обеспечением и метаболической устойчивостью. [1,2]

Что установлено

Определённая конструкция с двумя рецепторными мишенями

Фармакокинетика у человека установлена

Крупные массивы результатов фазы 3

Что остаётся нерешённым

Индивидуальный ответ состава тела

Сохранение эффекта после отмены

Оптимальная последовательность лечения для конкретного фенотипа

Семь уровней доказательств

Уровни I-V формируют причинную и трансляционную модель. Наблюдения у человека и контролируемые клинические испытания затем проверяют полное положение применительно к действительно изученным пути введения, экспозиции, популяции и исходу. Испытание является заключительной проверкой, а не источником молекулярной истины.

I. Молекулярная идентичность и химия: Каковы точные последовательность, химия концевых групп, лекарственная форма и путь введения?

II. Биохимия и архитектура мишеней: Какие реакции, события связывания и сигнальные этапы физически возможны?

III. Клетки и ткани *ex vivo*: Что меняется в соответствующей клетке или изолированной тканевой системе?

IV. Исследования на животных и фармакология *in vivo*: Достигает ли экспозиция механизма в целостном организме?

V. Интегративная физиология и перенос выводов: Как состояние ткани, обратная связь, доза и индивидуальный физиологический фон меняют ответ?

VI. Фармакокинетика у человека и наблюдательный сигнал: Присутствует ли сущность в организме человека, переносится ли она и связана ли с определённым сигналом?

VII. Контролируемые клинические испытания: Меняет ли заданный протокол заранее определённый значимый для пациента исход?

Применение правила идентичности

Молекула не взаимозаменяема с нативным GIP, агонистом только GLP-1 или составной смесью. Смещение рецепторной активности, связанное с альбумином длительное присутствие и история дозирования относятся к конкретной конструкции.

Применение правила достижимости

Популяционная фармакокинетика поддерживает введение раз в неделю и характеризует экспозицию у человека. Клинический перенос по-прежнему зависит от повышения дозы, сопутствующей терапии и индивидуального метаболического фенотипа. Поэтому определяющая граница экспозиции тирзепатида остаётся специфичной для молекулы, лекарственной формы и пути введения.

Применение правила силы причинной связи

Устойчивый коагонизм изменяет глюкозозависимую эндокринную передачу сигналов и потребление энергии через две определённые системы инкретиновых рецепторов. Текущая глубина причинного обоснования соответствует установленным уровням I–III: молекулярная идентичность, активность в отношении двух рецепторов и фармакология у человека. Эта оценка описывает доказанные звенья механизма, а не потребительский рейтинг, и не может превращаться в общее обещание пользы.

Применение правила оценки данных у человека

Класс А для гликемических исходов и изменений жировой массы в изученных популяциях. Этот итоговый дескриптор относится только к реально наблюдавшимся популяции, пути введения, экспозиции и исходу; он не повышает и не отменяет доказательность другого звена причинной цепи тирзепатида.

Применение правила переноса выводов

Индивидуальное распределение изменений жировой и безжировой ткани, адаптация аппетита и физиология после отмены. Среднее снижение массы тела в популяции нельзя приравнивать к сохранению мышц, стойкому восстановлению метаболизма или универсальному показанию к применению.

Применение правила опровержения

Интерпретация должна измениться, если не подтверждается любое из её определяющих положений. Для тирзепатида заранее заданы следующие проверки: отсутствие связанных с экспозицией эффектов на гликемию или аппетит поставило бы под сомнение эффективное вовлечение двух рецепторов. Ответ с преобладанием потери безжировой ткани или функции опроверг бы утверждение о в целом благоприятном изменении состава тела. Быстрое обратное изменение после отмены ограничило бы заявления о стойком восстановлении метаболизма. Это действующие границы вывода, а не исследовательские вопросы, добавленные после благоприятного изложения.

Молекулярная идентичность и точное определение сущности

Тирзепатид является длительно действующим двойным агонистом рецепторов GIP/GLP-1 со зрелой программой разработки у человека. Результаты относятся к точной конструкции, лекарственной форме и экспозиции, которые изучались.

Биохимический механизм и архитектура мишеней

Интегрированная сигнализация рецепторов GIP и GLP-1 меняет аппетит, глюкозозависимую секрецию инсулина, физиологию желудка и потребление энергии. Доза, приверженность, питание, силовой тренировочный стимул, сон и сопутствующая терапия остаются причинными компонентами наблюдаемой траектории.

Фармакология *in vivo* и экспозиция

Популяционная фармакокинетика поддерживает введение раз в неделю и характеризует экспозицию у человека. Клинический перенос по-прежнему зависит от повышения дозы, сопутствующей терапии и индивидуального метаболического фенотипа.

Интегративная физиология и индивидуальный фон

Значимое физиологическое состояние не сводится к весу. Подавление аппетита, глюкозозависимая секреция инсулина, желудочная кинетика, потеря жира, сохранение безжировой ткани, гидратация и функциональная способность взаимодействуют. Благоприятный ответ требует снижения метаболической нагрузки без неприемлемого ухудшения питания, мышечного состояния или работоспособности.

Заключительная проверка у человека

В SURMOUNT-1 рандомизированы 2 539 взрослых. Среднее изменение массы тела на неделе 72 составило –15,0%, –19,5% и –20,9% при 5, 10 и 15 мг против –3,1% при плацебо. Анализ состава тела оценил, что в среднем около 75% потерянного веса составляла жировая масса и 25% безжировая масса.

Противоречащие данные и причинные границы

Желудочно-кишечные нежелательные явления и прекращение лечения были чаще при активной терапии, особенно во время повышения дозы. Благоприятное среднее не гарантирует сохранения функции, достаточного питания или приемлемого ответа у отдельного человека.

Научный вывод

Тирзепатид сочетает чёткое механистическое определение, фармакологию у человека и контролируемую клиническую валидацию. Корректная интерпретация требует улучшения жировой массы или гликемии без неприемлемых нутритивных, функциональных последствий или ущерба безопасности.

Молекулярная фармакология двух рецепторов

Тирзепатид представляет собой один длительно действующий пептид с активностью на рецепторах GIP и GLP-1. Клинический фенотип возникает из интегрированной рецепторной сигнализации, устойчивой экспозиции и снижения потребления энергии. Его нельзя восстановить сложением отдельной литературы по нативному GIP и обычному агонисту GLP-1. [1,3]

Сигнализация GIP и GLP-1 сходится на глюкозозависимой секреции инсулина, но различается тканевым распределением и контекстными эффектами. Аппетит, физиология желудка, биология жировой ткани и контроль гликемии поэтому являются связанными, но не тождественными областями исходов. Изменение HbA1c не может служить заменой оценки сохранности безжировой массы или функционального восстановления. [1,3]

Экспозиция у человека и повышение дозы

Популяционные фармакокинетические исследования поддерживают введение раз в неделю и описывают длительную экспозицию. Клиническая интерпретация всё равно требует фактической схемы повышения дозы, учёта пропусков, сопутствующих лекарств и желудочно-кишечной переносимости: эти переменные определяют достигнутую экспозицию и продолжение терапии. [3]

Программа исследований молекулы у человека зрелая, но это не делает все применения взаимозаменяемыми. Диабет, ожирение, обструктивное апноэ сна и другие изученные фенотипы различаются исходным риском, конечными точками и сопутствующей помощью. Доказательства относятся к изученным популяции и исходу. [1,4]

Результаты по массе и составу тела

SURMOUNT-1 рандомизировало 2 539 взрослых с ожирением или избыточной массой тела. Среднее изменение веса через 72 недели составило –15,0%, –19,5% и –20,9% при 5, 10 и 15 мг против –3,1% при плацебо. Весовой эффект велик и зависит от дозы, но остаётся средним в рамках структурированной программы исследования. [1]

Подисследование DXA добавляет необходимый анализ состава. У 160 участников с пригодными для оценки сканами объединённые группы тирзепатида потеряли 33,9% жировой массы и 10,9% безжировой массы; в среднем около 75% потерянного веса приходилось на жир и 25% на безжировую массу. Среднее соотношение не показывает, кто потерял непропорционально много безжировой ткани или функции. [2]

Перенос результатов между популяциями

SURMOUNT-CN представляет отдельную рандомизированную проверку у взрослых в Китае. На неделе 52 среднее изменение массы тела составило $-13,6\%$ при 10 мг и $-17,5\%$ при 15 мг против $-2,3\%$ при плацебо. Это поддерживает воспроизводимость в другой популяции и одновременно показывает, что размер эффекта зависит от контекста, а не является фиксированным свойством молекулы. [4]

Клинический перенос должен сохранять питание, силовой тренировочный стимул, гидратацию и контроль желудочно-кишечных симптомов. Это не второстепенные замечания об образе жизни: они меняют биологический смысл снижения веса и определяют, сопровождается ли уменьшение жировой массы сохранением силы и метаболической устойчивости. [1,2,4]

Границы и устойчивость эффекта

Желудочно-кишечные нежелательные явления и отмены лечения сосредоточены вокруг повышения дозы. События со стороны желчного пузыря, сигналы панкреатита, тяжёлое обезвоживание и изменения гликемии требуют прямого наблюдения. Отсутствие сигнала у среднего участника исследования не устраняет риск у пациента с другим исходным состоянием. [1,4]

Главный нерешённый научный вопрос состоит не в том, способен ли тирзепатид снижать вес во время терапии: это установлено. Вопрос в том, как поддерживается ответ, что происходит с аппетитом и составом тела после отмены и какая биологическая или поведенческая организация может сохранить пользу без предположения о её неограниченном продолжении. [1,2]

Устойчивость эффекта, сопутствующие заболевания и сравнительные испытания

SURMOUNT-4 непосредственно проверяло отмену, не предполагая устойчивость заранее. Участники, продолжившие тирзепатид, сохраняли и усиливали снижение веса, тогда как переведённые на плацебо существенно прибавляли. Это определяет продолжающуюся экспозицию как причинную часть изученного исхода, но не доказывает одинаковую необходимую длительность для всех пациентов или неизменность биологии после отмены. [5]

Контролируемые программы при обструктивном апноэ сна и стеатогепатите, связанном с метаболической дисфункцией, проверяют разные положения с конечными точками, специфичными для заболевания. Их положительные сигналы нельзя свести к общему обещанию хорошего самочувствия, однако они показывают, что последствия действия молекулы выходят за пределы веса при прямом измерении соответствующей физиологии. [6,7]

SURPASS-1, SURPASS-2 и SURPASS-5 устанавливают гликемическую эффективность при монотерапии, активном сравнении и применении с базальным инсулином; SURMOUNT-2 отдельно проверяет снижение веса у взрослых с диабетом типа 2. Вместе они усиливают воспроизводимость и показывают, почему фоновая терапия, сравнение и фенотип должны оставаться привязанными к каждой оценке эффекта. [8,9,10,11]

Методы, охват и прослеживаемость

Это механистическая монография, составленная по отобранным первичным источникам. Она не претендует на полноту систематического обзора. Отсутствие найденного результата не доказывает отсутствия эффекта.

Используются первичные записи PubMed/MEDLINE, индексируемые русскоязычные аннотации и поиск по цепочкам ссылок для исследований, определяющих сущность, исторических и трансляционных работ. Язык, география, регуляторный статус и мода на журналы не являются уровнями доказательств.

13 развёрнутых единиц утверждений, дополненные 2 историческими записями и 3 записями механистического обоснования; в полном корпусе цитируются 11 публикаций.

Идентичность → физическое ограничение → измеренная реакция или связывание → достижимая экспозиция → ответ системы → исход. Статистическая значимость не создаёт механизм; механистическая правдоподобность не создаёт исход для пациента.

Номера ссылок ведут непосредственно к индексируемым записям. Этот корпус документирует приведённые здесь утверждения и не представляется исчерпывающим поиском для систематического обзора. Наличие в индексе не повышает доказательный класс исследования.

Что может опровергнуть положение?

Научная монография должна указывать не только причины, по которым механизм может быть верен, но и наблюдения, способные ослабить или опровергнуть вывод.

Отсутствие связанных с экспозицией эффектов на гликемию или аппетит поставило бы под сомнение эффективное вовлечение двух рецепторов.

Ответ с преобладанием потери безжировой ткани или функции опроверг бы утверждение о в целом благоприятном изменении состава тела.

Быстрое обратное изменение после отмены ограничило бы заявления о стойком восстановлении метаболизма.

Программа дальнейших исследований

Полезная исследовательская программа устраняет неопределённость в самом слабом звене цепи от идентичности до исхода. Она не сводится к добавлению новых наблюдений того же типа.

Интерпретация долгосрочных сердечно-сосудистых и почечных исходов по фенотипам

Траектории аппетита и состава тела после отмены

Предикторы непропорциональной потери безжировой массы

Исследования взаимодействия питания и силовых тренировок

Сравнительные исследования на уровне рецепторов относительно агонизма только GLP-1

Авторство и ответственность

Valentine Wibowo, клинический исследователь Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, выполнил концептуальную разработку, синтез доказательств, научную интерпретацию и подготовку текста. dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH провёл медицинскую проверку и одобрил исходную англоязычную публикацию. Внутренняя медицинская проверка не представляется независимым научным рецензированием.

Новые данные пациентов не собирались, новые исследования с участием людей не проводились. Автор и медицинский рецензент заявляют об отсутствии личных финансовых конфликтов интересов. Clinic Terrain и Klinik Pratama Cepat Sehat оказывают клинические услуги; эта институциональная связь раскрыта.

Список литературы

- [1] Jastreboff et al. N Engl J Med. 2022;387:205–216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658024/>
- [2] Look et al. Diabetes Obes Metab. 2025;27:2720–2729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39996356/>
- [3] Schneck & Urva. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38356317/>
- [4] Zhao et al. Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults With Obesity: SURMOUNT-CN. JAMA. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38819983/>
- [5] Aronne et al. JAMA. 2024;331:38–48. SURMOUNT-4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078870/>
- [6] Malhotra et al. N Engl J Med. 2024;391:1193–1205. SURMOUNT-OSA.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38912654/>
- [7] Loomba et al. N Engl J Med. 2024;391:299–310. SYNERGY-NASH.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38856224/>
- [8] Frías et al. N Engl J Med. 2021;385:503–515. SURPASS-2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170647/>
- [9] Garvey et al. Lancet. 2023;402:613–626. SURMOUNT-2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37385275/>
- [10] Rosenstock et al. Lancet. 2021;398:143–155. SURPASS-1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34186022/>
- [11] Dahl et al. JAMA. 2022;327:534–545. SURPASS-5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133415/>