

poločas při zachování požadovaných farmakologických vlastností. Retatrutid vykazuje delší poločas eliminace než ostatní GLP-1 agonisté díky své struktuře a molekulární stabilitě, což umožňuje jeho aplikaci v delších intervalech (2). Účinek retatrutidu na metabolismus zahrnuje jak ovlivnění glykemie, tak příznivé změny v lipidovém profilu, čímž se výrazně liší od čistých GLP-1 agonistů. Ve studii zaměřené na obezitu vedla léčba retatrutidem ke snížení hladin plazmatických triglyceridů nalačno až o 40% a hladin cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) až o 22% po 48 týdnech terapie (16). Díky kombinaci mechanismů dokáže retatrutid efektivně snížit příjem kalorií a zvýšit jejich výdej. Retatrutid se po podání pod kůži (subkutánně) vstřebává pomalu a nejvyšší hladiny v krvi dosahuje zhruba mezi 12 až 49 hodinami po aplikaci. To znamená, že účinek nenastupuje hned, ale rozvíjí se pozvolně. Množství léku v těle (měřeno tzv. AUC a Cmax) roste úměrně s dávkou – čím vyšší dávka, tím vyšší hladina v krvi a silnější účinek (17). To znamená – tělo reaguje předvídatelně, vyšší dávka vede ke silnějšímu efektu. Toto umožňuje přesné titrování dávky podle potřeb pacienta. Retatrutid má dlouhý biologický poločas – přibližně 6 dní, což umožňuje pohodlné dávkování 1x týdně (17). Dávky ve studiích se pohybují v rozmezí 1–12 mg týdně. Nejčastěji sledovaná účinná dávka byla 8–12 mg (18). Jednou z cest vylučování retatrutidu je pravděpodobně renální exkrece. Nejde však o hlavní cestu eliminace léku, ta probíhá enzymaticky. Není tedy nutné měnit dávku dle renálních funkcí (19).

Klinické studie a účinnost

Retatrutid je podrobně studován v řadě klinických studií, které hodnotí jeho účinnost a bezpečnost u různých populací pacientů. Kromě studií věnujících se dopadu léčby retatrutidem na hmotnost, jsou k dispozici i studie hodnotící dopad na MASLD (dříve nazývané NASH). Také je k dispozici subanalýza hodnotící dopad na zhoršené renální funkce. Nejvýznamnější studie věnující se redukci hmotnosti probíhají pod názvem **TRIUMPH**.

ClinicalTrials.gov ID [NCT04881760](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04881760) (TRIUMPH)

Design studie: Studie fáze II. byla dvojitě zaslepená randomizovaná a placebem kontrolovaná, zahrnující 338 dospělých s indexem

Tab. 1. Pokles tělesné hmotnosti u obézních pacientů bez diabetu

Lék (dávka)	Pacienti (výchozí hodnoty)	Délka	Pokles hmotnosti
Semaglutid (2,4 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~105 kg); normoglykemie	68 týdnů	-14,9% (-0,22%/týden)
Liraglutid (3,0 mg 1x denně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~106 kg); 61% s prediabetem	56 týdnů	-8,0% (-0,14%/týden)
Tirzepatid (15 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~105 kg); normoglykemie	72 týdnů	-20,9% (-0,29%/týden)
Retatrutid (12 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~37 (~100 kg); normoglykemie	48 týdnů	-24,2% (-0,50%/týden)

Tabulka zobrazuje výsledky studií u obézních pacientů bez diabetu. Údaje vycházejí z programů STEP, SCALE, SURMOUNT a fáze 2 pro retatrutid. Hodnoty v závorce představují průměrné snížení tělesné hmotnosti za týden léčby

tělesné hmotnosti (BMI) 30 a vyšším, nebo s BMI v rozmezí 27 až méně než 30, pokud měli alespoň jedno onemocnění související s nadváhou. Účastníci byli náhodně rozděleni k podávání různých dávek retatrutidu nebo placebo po dobu 48 týdnů (18).

Po 48 týdnech mělo 64 až 100% účastníků ve skupinách s retatrutidem úbytek hmotnosti o 5% nebo více, ve srovnání s 27% účastníků ve skupině s placebem. Vyšší procenta účastníků dosáhla úbytku hmotnosti o 10% nebo více a 15% nebo více s retatrutidem (všechny dávky) než s placebem. Po 48 týdnech dosáhlo úbytku hmotnosti o 5% nebo více, 10% nebo více a 15% nebo více 92%, 75% a 60% účastníků, kteří dostávali 4 mg retatrutidu; 100%, 91% a 75% těch, kteří dostávali 8 mg; a 100%, 93% a 83% těch, kteří dostávali 12 mg. Průměrné změny obvodu pasu s retatrutidem se pohybovaly od -6,5 cm do -19,6 cm, ve srovnání s -2,6 cm u placebo. Redukce tělesné hmotnosti o 20% a více a 25% a více byly častější u účastníků, kteří dostávali alespoň 4 mg retatrutidu než u těch, kteří dostávali placebo. Ve skupině s 12 mg retatrutidu mělo 26% účastníků úbytek hmotnosti o 30% nebo více. Analýzy ukázaly, že větší procentní úbytky hmotnosti byly dosaženy s retatrutidem u účastníků s BMI 35 nebo více než u těch s BMI menším než 35 a u žen než u mužů.

Další běžící studie:

1. **TRIUMPH-1** (20):

■ Tato studie fáze III zkoumá účinnost a bezpečnost retatrutidu u dospělých s obezitou nebo nadváhou. Studie se zaměřuje na pacienty bez diabetu, včetně podskupin s obstrukční spánkovou apnoe (OSA) a osteoartrózou (OA).

■ Studie byla zahájena v červenci 2023 a očekává se, že bude dokončena v květnu 2026.

2. **TRIUMPH-2** (21):

■ Tato studie zkoumá účinnost retatrutidu u pacientů s obezitou nebo nadváhou, kteří současně trpí diabetem 2. typu. Důraz je kladen na zlepšení glykemické kontroly a metabolických parametrů.

■ Zahájena byla v květnu 2023, přičemž dokončení je plánováno na únor 2026.

3. **TRIUMPH-3** (22):

■ Zaměřuje se na pacienty s obezitou a zavedeným kardiovaskulárním onemocněním. Studie hodnotí vliv retatrutidu nejen na redukci hmotnosti, ale také na zlepšení kardiovaskulárních parametrů.

■ Zahájení proběhlo v květnu 2023, přičemž dokončení je očekáváno v únoru 2026.

4. **TRIUMPH-4** (23):

■ Zaměřuje se na pacienty s obezitou a současným výskytem **kompensovaného cirhotického onemocnění jater**.

■ Cílem studie je zhodnotit **bezpečnost, snášenlivost a účinnost retatrutidu** u této specifické podskupiny pacientů, zejména s ohledem na jaterní funkce.

■ Studie byla zahájena v červenci 2023, s předpokládaným dokončením v **červenci 2025**.

5. **TRIUMPH-OUTCOMES** (24):

■ Tato rozsáhlá studie se zaměřuje na hodnocení vlivu retatrutidu na kardiovaskulární a renální funkce u dospělých s obezitou. Výsledky této studie mohou zásadně ovlivnit směřování léčby obezity v budoucnosti.

■ Studie byla zahájena v dubnu 2024, plánované dokončení je v únoru 2029.

6. **TRANSCEND-T2D-1** (25):

■ Studie zaměřená na pacienty s diabetem 2. typu, kteří nejsou dostatečně kompenzováni běžnou terapií.

■ Cílem je zhodnotit účinnost retatrutidu na kontrolu glykemie a tělesnou hmotnost.