

MASLD (28)

Jednalo se o 48týdenní, multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou podstudii studie TRIUMPH fáze II, která zahrnovala osoby s obezitou nebo nadváhou a současným výskytem jaterní steatózy spojené s metabolickou dysfunkcí (MASLD).

Z 338 účastníků splnilo 98 (29,1 %) vstupní kritérium, kterým bylo 10 % nebo více tuku v játrech podle protonové denzitometrie magnetické rezonance (MRI-PDF), aby se mohli zúčastnit podstudie MASLD. Účastníci byli randomizováni do skupin s placebem (PBO; n = 19) nebo retatrutidem 1 mg (n = 20), 4 mg (n = 19), 8 mg (n = 22) nebo 12 mg (n = 18) podávaným jednou týdně. Podstudii dokončilo 11 účastníků (58 %) ve skupině s placebem a 18 (90 %), 15 (80 %), 17 (77 %) a 15 (83 %) účastníků ve skupinách s retatrutidem 1 mg, 4 mg, 8 mg a 12 mg. Populace pro analýzu účinnosti a bezpečnosti podstudie zahrnovala 98 účastníků. Celkově dokončilo podstudii 76 (77,6 %) účastníků a 71 (72,4 %) účastníků ji dokončilo při léčbě. Méně účastníků mělo k dispozici MRI s údaji o tuku v játrech ve 48. týdnu (43,9 %) než ve 24. týdnu (78,6 %) kvůli předčasnému ukončení léčby nebo provedení zobrazovacích vyšetření mimo období návštěvy ve 48. týdnu. Po 48 týdnech byly relativní změny obsahu tuku v játrech oproti výchozí hodnotě při léčbě retatrutidem -51,3 %, -59,0 %, -81,7 % a -86,0 % pro dávky 1, 4, 8 a 12 mg, v porovnání s -4,6 % pro placebo. Všechny dávky retatrutidu ve 48. týdnu byly superiorní vůči placebu ($P < 0,001$ pro všechny dávky); odhadované rozdíly v léčbě byly -46,7 % (-70,0 až -23,4) při 1 mg, -54,4 % (-79,3 až -29,5) při 4 mg, -77,1 % (-98,8 až -55,4) při 8 mg a -81,4 % (-101,4 až -61,4) při 12 mg. Při dvou nejvyšších dávkách dosáhlo 80 % nebo více účastníků **relativního snížení jaterního tuku o ≥ 70 %** a více než 85 % dosáhlo **vymizení steatózy** definované jako obsah celkového jaterního tuku < 5 % (28). Zajímavé je, že ačkoli játra exprimují receptory pro glukagon (GCGR), neobsahují receptory pro GLP-1 ani GIP, takže účinky zprostředkované agonismem GLP-1R a GIP jsou nepřímé (29).

Renální funkce a retatrutid (30)

Studie „**Vliv retatrutidu na renální parametry u pacientů s diabetem 2. ty-**

pu a/nebo obezitou“ analyzovala data ze dvou studií fáze II, zahrnujících **281 pacientů s diabetem 2. typu (T2D) a 338 osob s obezitou** léčených různými dávkami **retatrutidu (0,5–12 mg) nebo placebem po dobu 36–48 týdnů**. Hodnocení funkce ledvin zahrnovalo **Cr-eGFR (odhadovanou glomerulární filtraci podle kreatininu), eGFR na základě cystatinu C a poměr albumin/kreatinin v moči (UACR)**. U pacientů s T2D **nedošlo ke změně Cr-eGFR**, ale **ve skupině s 12 mg retatrutidu byl významně snížen UACR**, což naznačuje možný přínos v redukci albuminurie. U pacientů s obezitou **dávky 8 mg a 12 mg zvýšily Cr-eGFR a snížily UACR**, což signalizuje **zlepšení funkce ledvin**. Výsledky byly konzistentní i při výpočtu eGFR na základě cystatinu C. **Krevní tlak se významně snížil v obou studiích**, což naznačuje i **možné kardiovaskulární benefity**. Celkově studie ukazuje, že **retatrutid může mít pozitivní vliv na funkci ledvin, zejména u obézních pacientů**, což vyžaduje další výzkum v širší populaci (31).

Výhody a potenciální rizika

Lékové interakce

Retatrutid může interagovat s léčivými ovlivňující gastrointestinální motilitu, například s anticholinergiky nebo opiáty, čímž může docházet ke změnám jeho absorpce a účinnosti. Doporučuje se také opatrnost při kombinaci s inzulinou nebo dalšími hypoglykemiky, jelikož hrozí riziko hypoglykemie. Dosavadní studie nenaznačují významné interakce s běžnými antihypertenzivy ani antidepresivy, což podporuje jeho široké využití v klinické praxi. Podobně jako u tirzepatidu může dojít ke snížení účinnosti perorální hormonální antikoncepce v důsledku zpomaleného vyprazdňování žaludku (32).

Účinné snížení hmotnosti: Díky multifunkčnímu mechanismu retatrutid účinně snižuje tělesnou hmotnost, dávkování léků je proto nutné adekvátně upravit změněné hmotnosti. Redukce hmotnosti vede k poklesům krevního tlaku, a s tím je často nutné redukovat dávky hypotenziv. **Hypoglykemie při kombinaci s jinými antidiabetiky:** Retatrutid sám o sobě má nízké riziko hypoglykemie, avšak při **kombinaci s inzulinem nebo**

deriváty sulfonylurey může dojít ke zvýšení rizika hypoglykemie. V takových případech je doporučeno snížení dávky těchto přípravků.

Nežádoucí účinky

Jedním z hlavních omezení léčby retatrutidem je vyšší frekvence přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků, která u nejvyšších podávaných dávek dosahuje až 17 %. Tato hodnota výrazně převyšuje míru přerušení léčby pozorovanou u nejvyšší dávky tirzepatidu (15 mg týdně), kde činila 7 %, oproti 4 % u placeba (16). V souhrnné analýze randomizovaných studií byl retatrutid spojen s vyšším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s placebem, zejména nauzey (RR 2,68), zvracení (RR 4,59), zácpy (RR 3,08) a reakcí přecitlivělosti (RR 3,79), přičemž rozdíly byly statisticky významné. Naopak výskyt závažných nežádoucích účinků, přerušení léčby nebo kardiovaskulárních příhod se mezi skupinami významně nelišil (12).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální problémy, jako je nauzea, zvracení a průjem, tak je známe již z klinické praxe u GLP-1 agonistů (12). Významnou pozornost je potřeba věnovat bezpečnostnímu profilu retatrutidu s ohledem na zvýšení tepové frekvence preparátem, které je závislé na dávce. Jde o zvýšení v průměru o 4–6 tepů za minutu, zejména ve vyšších dávkách (např. 8–12 mg týdně). Nebylo zaznamenáno zvýšené riziko klinicky významných arytmií, zatím máme ale jen data z krátkodobých studií (12, 33).

Dlouhodobá bezpečnost: I když krátkodobé studie ukazují na bezpečnost retatrutidu, dlouhodobé účinky a bezpečnost je třeba ještě důkladněji prozkoumat (33).

Použití retatrutidu u rizikových skupin obézních pacientů

Obézní pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease). Úbytek tělesné hmotnosti a pokles krevního tlaku vedou ke snížení glomerulární hyperfiltrace a mohou zpomalit progresi nefropatie. Podobně jako u samotných GLP-1 analog (semaglutid, liraglutid) bylo pozorováno zlepšení renálních parametrů – např. pokles albuminurie o ~ 50 % při léčbě semaglutidem u pacientů s obezitou a CKD (34). Mechanisticky k tomu přispívá i protizánětlivý efekt indukovaný