

úbytkem viscerálního tuku. **Potenciální výhody:** Zlepšení kontroly glykemie, krevního tlaku a dyslipidemie při léčbě retatrutidem může redukovat kardiovaskulární riziko u CKD pacientů, zatímco úbytek hmotnosti odlehčuje zátěž ledvin (30, 31). **Bezpečnostní úvahy:** Peptidová povaha retatrutidu znamená, že jeho eliminace není závislá na glomerulární filtraci, takže není nutná úprava dávky při lehké až střední renální insuficienci.

Obézní pacienti s jaterní insuficiencí (MASLD/NAFLD – Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/Non-alcoholic Fatty Liver Disease). U obézních nemocných s nealkoholovou ztukovatěnou hepatopatií (NAFLD, nově MASLD) vykazuje retatrutid slibné účinky na zmírnění steatózy a zánětu. Díky trojímu agonismu zvyšuje energetický výdej (glukagonová složka) a snižuje příjem potravy (GLP-1/GIP efekt), což vede k výrazné redukci hmotnosti (15). **Potenciální výhody:** Mimo redukce jaterního tuku zlepšuje retatrutid inzulinovou senzitivitu a lipidový metabolismus (snížení triglyceridů, VLDL a non-HDL cholesterolu), což může přispět k regresi zánětu a fibrózy u NASH. Také úbytek viscerálního tuku a pokles prozánětlivých adipokínů mohou tlumit jaterní zánět (28). Ze studií s podobnými agonisty víme, že GLP-1 analog semaglutid již v klinické fázi II prokázal histologické zlepšení nealkoholické steatohepatitidy a rozsáhlá studie fáze III probíhá (35). **Bezpečnostní úvahy:** Retatrutid byl v klinických studiích dobře snášen; nejčastějšími nežádoucími účinky byly přechodné mírné až středně těžké trávicí obtíže během úvodní titrace dávky. U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou však zatím údaje chybí (do studií nebyli zařazeni), proto je u těžké hepatální insuficience nutná opatrnost.

Obézní pacienti se srdečním selháním (HFpEF – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction/HFrEF Heart Failure with Reduced Ejection Fraction). Obezita je významným komorbiditním faktorem u srdečního selhání – zejména u HFpEF (zachované ejekční frakce) dosahuje prevalence obezity až ~80%. Retatrutid by v této populaci mohl cílit na samotnou podstatu kardiometabolické zátěže: snižuje tělesnou hmotnost, krevní tlak a systémový zánět, vše odlehčuje kardiovaskulární systém. **HFpEF:** V nedávné studii STEP-HFpEF

vedla léčba GLP-1 analogem semaglutidem (2,4 mg týdně) u obézních pacientů s HFpEF k výraznému zlepšení symptomů a fyzické kondice. Po jednom roce došlo k většímu zlepšení funkčního stavu (KCCQ skóre) a prodloužení šestiminutové chůze (+20 m) oproti placebu provázenému významným úbytkem hmotnosti (-10,7 % vs placebo). Rovněž se snížilo riziko prvních příhod srdečního selhání (sekundární endpoint). Lze očekávat, že retatrutid díky ještě vyšší účinnosti v redukci váhy poskytne obdobný či větší prospěch obézním pacientům s HFpEF – úbytek tuku snižuje plicní tlaky a zlepšuje diastolickou funkci, pokles krevního tlaku odlehčuje cirkulaci a protizánětlivé působení může zmírnit myokardiální fibrózu (36). **HFrEF:** U srdečního selhání se sníženou EF jsou data pro inkretinovou léčbu smíšená. Velké kardiovaskulární studie GLP-1 agonistů u diabetiků neprokázaly redukci hospitalizací pro HFrEF, nicméně je třeba podotknout, že tyto studie nebyly cíleny na obézní populaci. U obézních pacientů s HFrEF může kontrolovaná redukce hmotnosti zlepšit funkční kapacitu a snížit objemovou zátěž srdce, třebaže specializovanou léčbu (zejm. pomocí SGLT2 inhibitorů) nenahrazuje. **Bezpečnostní úvahy:** Inkretinová léčba ve vzácných případech způsobuje tachykardii, což může být u HFrEF nežádoucí – proto je na místě monitorace srdeční frekvence (37). Dále je třeba dbát na dostatečnou hydrataci, zejména má-li pacient diuretika, protože kombinace diurézy a gastrointestinálních ztrát při nežádoucích účincích může vést k hypotenzi. Celkově je však retatrutid vnímán jako přínosný pro obézní pacienty se srdečním selháním především skrze zlepšení rizikových faktorů (obezity, hypertenze, diabetu), a to zejména u fenotypu HFpEF.

Obézní pacienti s respirační insuficiencí (COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease, OHS – Obesity Hypoventilation Syndrome, OSA – Obstructive Sleep Apnea). U respiračních onemocnění spojených s obezitou může mít retatrutid výrazný terapeutický přínos díky redukci hmotnosti a zánětu. **Syndrom obézní hypoventilace (OHS)** často vyžaduje podstatné snížení hmotnosti, klinické guidelines uvádějí potřebu trvalého váhového úbytku ~25–30% k dosažení remise alveolární hypoventilace. Takové redukce tradičně dosahuje zejména bariatrická chi-

urgie, nicméně farmakoterapie retatrutidem (s mediánem úbytku ~24% za 48 týdnů) se této metě blíží. Lze očekávat, že významné snížení viscerálního a hrudního tuku povede ke zlepšení plicních objemů, poklesu klidové hyperkapnie a zmírnění plicní hypertenze u OHS pacientů (38). **Obstrukční spánková apnoe (OSA):** Inkretinová agonistická léčba prokázala ve studiích u obézních diabetiků také zlepšení spánkové apnoe. Metaanalýza 6 studií (1 067 pacientů) ukázala, že GLP-1 RA terapie signifikantně snižuje index apnoe-hypopnoe (AHI) v průměru o 9,5 události/hod oproti kontrolám (39). Tento efekt byl provázen poklesem tělesné hmotnosti ~11 kg a snížením systolického tlaku o ~5 mmHg. Zejména dualní agonista tirzepatid (GLP-1/GIP) vedl k většímu zlepšení AHI než čistý GLP-1 analog (liraglutid), což naznačuje, že u silně obézních pacientů by mohl být multiagonista retatrutid v ovlivnění OSA nejúčinnější. **CHOPN:** U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a obezitou vede váhový úbytek ke zlepšení ventilačních parametrů a tolerance zátěže – redukce tukové tkáně snižuje nároky na dechovou práci a zánětlivé mediátory spojené s obezitou. Retatrutid může pomoci dosáhnout postupné váhové redukce a zlepšit tak kontrolu dušnosti a kvalitu života u obézních nemocných s CHOPN (např. snížením frekvence exacerbací spojených s metabolickými komorbiditami). **Bezpečnostní úvahy:** U pacientů se závažnou respirační insuficiencí vyžadující neinvazivní ventilaci je třeba zohlednit riziko nauzey a zvracení – aspirace při noční apnoe/hypoventilaci představuje potenciální riziko. U pacientů se sarkopenickou obezitou by pokles svalové hmoty mohl zhoršit ventilační parametry, proto je u této skupiny pacientů potřeba zvláštní opatrnosti. Důraz je kladen na pomalou titraci dávky a edukaci pacienta. Celkově však zlepšení mechaniky dýchání díky úbytku hmotnosti a poklesu systémového zánětu představují významný benefit retatrutidu u této patientské skupiny.

Kontraindikace

- **Přecitlivělost na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku:** Pacienti s anamnézou alergických reakcí na složky retatrutidu by neměli tento lék užívat.
- **Těžká gastrointestinální onemocnění:** Vzhledem k tomu, že retatrutid ovlivňuje