

Potrójny agonista receptorów dla glukagonu, GLP-1 i GIP, jako nowa opcja terapeutyczna w niewydolności serca z zachowaną frakcją. Wpływ na zaburzenia rozkurczu, arytmogenezę i jakość życia.

Niewydolność serca (HF) jest postępująca choroba powodująca przewlekłą niepełnosprawność, i ostatecznie prowadzącą do śmierci oraz najczęstszą i najkosztowniejszą przyczyną hospitalizacji pacjentów powyżej 65 roku życia. Z powodu HF cierpi około 60 milionów ludzi na świecie. Obecnie najczęstszą formą HF staje się niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzucania (HFpEF), w której dominującym problemem są zaburzenia rozkurczu mięśnia sercowego. Ten typ HF dotyczy najczęściej osób starszych, z cukrzycą typu II, nadciśnieniem oraz z nadwagą lub otyłością, częściej kobiet niż mężczyzn. Chorych z HFpEF przybywa lawinowo, w związku ze starzeniem się społeczeństw i epidemią otyłości, a dostępne dla nich opcje terapeutyczne są skromne. Jedynym rekomendowanym przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) lekiem, są inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), co do których w randomizowanych badaniach klinicznych (DELIVER, EMPEROR-PRESERVED) wykazano redukcję złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu HF. Nie odnotowano jednak dla tego leku redukcji śmiertelności rozpatrywanej odrębnie, tak jak to miało miejsce w niewydolności serca ze zredukowaną frakcją (HFrEF). Z tego względu istnieje pilna potrzeba intensyfikacji terapii u pacjentów z HFpEF. Zgodnie z uzupełnionymi w roku 2023 wytycznymi ESC, u pacjentów z HFpEF zalecane jest leczenie chorób współistniejących, w tym choroby otyłościowej. Biorąc pod uwagę fakt, że ok. 80% pacjentów z HFpEF ma nadwagę lub cierpi na otyłość, której obecność nasila nadciśnienie, zaburzenia lipidowe i cukrzycę typu 2, leczenie choroby otyłościowej u pacjentów z HFpEF staje się ważnym wyzwaniem.

Obecnie analogi peptydów inkretynowych, GLP-1 i GIP, wykazały dobre efekty u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą otyłościową, a także poprawę jakości życia u pacjentów z HFpEF. Najnowszy z tej grupy leków, który obok aktywacji receptorów dla GLP-1 i GIP, aktywuje również receptor dla glukagonu, retatruid, wykazał w badaniach klinicznych jeszcze lepszą kontrolę glikemii i większą redukcję masy ciała niż analogi GLP-1 i GIP. Nie zaprojektowano dotychczas żadnego badania z retatruidem u pacjentów z HFpEF. Dostarczenie dowodów na skuteczność dołączenia retatruidu jako kolejnego, obok inhibitorów SGLT2, leku u pacjentów z HFpEF i wskazanie mechanizmów jego korzystnego działania, mogłoby przyczynić się do opracowania badań klinicznych testujących taką opcję terapeutyczną.

Stąd, celem projektu jest zbadanie wpływu agonisty receptorów dla glukagonu, GLP-1 i GIP, retatruidu, oraz inhibitora SGLT2, dapagliflozyny, a także połączenia obu tych leków na poszczególne elementy patomechanizmu HFpEF, decydujące o rokowaniu pacjentów z HFpEF i jakości ich życia, tj. na nasilenie zaburzeń rozkurczu, podatność arytmiczną oraz sprawność fizyczną i kognitywną. Badanie zostanie przeprowadzone w szczurzym kardiometabolicznym modelu HFpEF (otyłe szczury ZSF-1), uznanym za model najlepiej charakteryzujący przebieg tej choroby u ludzi. W projekcie zostaną wykorzystane zwierzęta obu płci, w celu zbadania zależnych od płci różnic w przebiegu choroby i skuteczności jej leczenia.

Mamy nadzieję, że wyniki proponowanego projektu przyczynią się do opracowania skuteczniejszych metod leczenia HFpEF, które poprawi rokowanie i jakość życia pacjentów obu płci.