

Е.В. Глотов

**ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ И КАРДИОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЁРА 2-ГО ТИПА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. С.С. Прихожий

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.V. Glotov

**PLEIOTROPIC EFFECTS AND CARDIOPROTECTIVE ACTION OF SODIUM-
GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS**

Tutor: PhD, associate professor S.S. Prikhozhiy

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы SGLT2) изначально применялись для лечения сахарного диабета, однако последние исследования демонстрируют их потенциал в терапии недиабетических заболеваний. Данный обзор рассматривает результаты исследований, оценивающих плеiotропные эффекты и их возможные механизмы, в частности у больных с сердечной патологией.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность.

Resume. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) were initially used to treat diabetes mellitus, but recent studies demonstrate their potential in the treatment of non-diabetic diseases. This review examines the results of studies assessing pleiotropic effects and their possible mechanisms, particularly in patients with cardiac pathology.

Keywords: Sodium-Glucose Cotransporter-2, empagliflozin, chronic heart failure.

Актуальность. Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяет актуальность поиска новых эффективных и безопасных методов лечения. Несмотря на достижения современной медицины, остаются нерешенные проблемы в фармакотерапии этого заболевания, в частности, необходимость повышения эффективности и снижения побочных эффектов существующих препаратов. Открытие плеiotропных эффектов ингибиторов SGLT2, первоначально разработанных для лечения сахарного диабета, и их положительное влияние на исходы при хронической сердечной недостаточности, делает изучение их применения в этой области актуальным.

Цель: систематизация и обобщение современных научных данных о наиболее изученных плеiotропных эффектах ингибиторов SGLT-2 и оценить особенности влияния на сопутствующие патологические состояния, в частности при ХСН.

Задачи:

1. Проанализировать имеющиеся данные об использовании ингибиторов SGLT-2 при хронической сердечной недостаточности.

2. Определить области, в которых необходимы дальнейшие исследования возможных эффектов ингибиторов SGLT-2.

3. Рассмотреть механизмы действия ингибиторов SGLT2, лежащих в основе их

кардиопротективного действия.

Материалы и методы. Был проведен систематический поиск статей интернет-ресурсов PubMed, Scopus, eLibrary с исследованиями, связанных со свойствами ингибиторов SGLT2 в снижении риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН, независимо от уровня гликемии.

Результаты и их обсуждение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Этот синдром является конечной стадией развития большинства кардиологических заболеваний. Распространенность ХСН во всем мире постоянно увеличивается и на данный момент составляет более 60 млн человек.

Глифлозины (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; SGLT2) – относительно новый класс противодиабетических препаратов, который показал свою эффективность в снижении совокупного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и без него. Основные защитные сердечно-сосудистые механизмы этого класса препаратов у пациентов с СД2 или без него имеют многообещающие преимущества для лечения как сердечной недостаточности со сниженной, так и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ и СНнФВ) [3].

Первое исследование, которое позволило по-новому взглянуть на проблему улучшения кардиологических патологий и их исходов у пациентов с СД, является EMPAREG-OUTCOME, результаты которого были опубликованы в 2015 году. В этом было показано, что у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) применение эмпаглифлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН. Два других клинических исследования с канаглифлозином (CANVAS) или дапаглифлозином (DECLARE-TIMI) подтвердили, что эти преимущества не уникальны для эмпаглифлозина, а являются классовыми эффектами всех ингибиторов SGLT2. Позже преимущества терапии глифлозинами были продемонстрированы не только у пациентов с диабетом, но и у пациентов без диабета. Анализ исследования DAPA-HF показал преимущества дапаглифлозина в снижении риска прогрессирования сердечной недостаточности и сердечной смертности, подчеркивая важность раннего начала терапии у всех госпитализированных пациентов с СНсФВ. Сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по причине ХСН встречались реже на 25% в группе эмпаглифлозина в сравнении с плацебо, а первичные или повторные госпитализации по причине ХСН – на 30% реже.

На основании многочисленных исследований известно множество возможных механизмов положительного влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистую систему, основными из которых являются гемодинамический и противовоспалительный эффекты, влияние на окислительный стресс, метаболизм и ионный гомеостаз миокарда.

Гемодинамические эффекты ингибиторов SGLT2 при сердечной недостаточности

Недавние клинические испытания показали, что ингибиторы SGLT2

эффективны в профилактике сердечной недостаточности у пациентов с диабетом и без него благодаря комбинированным кардиоренальным защитным механизмам. Системные эффекты, вызванные ингибированием SGLT2 на почки, были изучены в основном у пациентов с диабетом, включенных в исследования EMPAREG OUTCOME и CANVAS, которые выявили приблизительно 40-50% падения риска для оценки снижения скорости клубочковой фильтрации [1]. Доклинические исследования, проведенные в Нидерландах, были направлены на определение эффектов ингибирования SGLT2 у недиабетических крыс с дисфункцией ЛЖ после инфаркта миокарда.

Посредством SGLT2 происходит не только реабсорбция глюкозы, но и натрия, а в случае блокады SGLT2 происходит повышение концентрации натрия в первичной моче, что вызывает воздействие на юктагломерулярный аппарат (*macula densa*) на уровне дистального канальца. Это приводит к высвобождению из клеток юктагломерулярного аппарата аденозинтрифосфата, который расщепляется до аденозина. Аденозин воздействует на рецепторы аденозина A1 в стенке приводящей артериолы, что сопровождается ее сокращением и снижением внутриклубочкового давления, а также купированием гиперфильтрации в почечном клубочке, что в конечном итоге приводит к натрийурезу и глюкозурии, а также в уменьшении объема циркулирующей крови вследствие натрийуреза.

Противовоспалительное действие ингибиторов SGLT2

В ряде исследований была выявлена корреляция между системным воспалением и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Множественные маркеры воспаления, такие как рецептор CD14 (*sCD14*), интерлейкин 1 β и 6 (IL-1 β /IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF- α), растворимые рецепторы TNF 1 и 2 (*sTNF-R1/sTNF-R2*), могут оказывать влияние на прогноз СН [5]. Противовоспалительные свойства ингибиторов SGLT2 реализуются посредством повышения уровня циркулирующих кетоновых тел, которые, в свою очередь, снижают секрецию ИЛ-1 β иммунными клетками. В пилотном исследовании среди пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями эмпаглифлозин значительно подавлял активацию инфламмосомы NLRP3 и последующую секрецию ИЛ-1 β в макрофагах человека за счет повышения уровня β -гидроксибутирата и снижения уровня инсулина в сыворотке пациентов независимо от гликемического контроля. В экспериментах *ex vivo* с макрофагами также было подтверждено ингибирующее действие высокого уровня β -гидроксибутирата и низкого уровня инсулина на активацию воспалительных процессов инфламмосомы NLRP3. Эмпаглифлозин может уменьшить инфильтрацию сердечных макрофагов в диабетической модели мыши. Дапаглифлозин улучшает воспалительный профиль в сердце крыс Wistar, повышая уровень противовоспалительных цитокинов (IL10), и снижая уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6) и индуцируя поляризацию макрофагов к противовоспалительному фенотипу. В дополнение к этим доклиническим исследованиям мета - анализ Zeng et al. показал, что ингибиторы SGLT2 снижают сывороточный уровень С-реактивного белка (CRP), IL-6 и TNF- α [3]. В настоящее время механизмы противовоспалительной активности ингибиторов SGLT2 ограниченно представлены в исследованиях и требуют дальнейшего изучения.

Влияние ингибиторов SGLT2 на сердечный окислительный стресс

Доказано, что ингибиторы SGLT2 ингибируют окислительный стресс миокарда посредством влияния на гомеостаз натрия кардиомиоцитов. В условиях СН концентрация натрия в цитозоле кардиомиоцитов значительно повышена вследствие дисбаланса между притоком и оттоком ионов. Цитозольная концентрация кальция также повышена из-за увеличения оттока кальция из митохондрий через митохондриальный натрий/кальциевый обменник (NCX). Снижение внутримитохондриальной концентрации Ca^{2+} подавляет кальций-зависимую активацию дегидрогеназ в цикле трикарбоновых кислот, тем самым уменьшая продукцию восстанавливающих эквивалентов. В результате снижается уровень восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) с меньшим производством АТФ, а также снижение никотинамидадениндинуклеотидфосфат НАДФН, который необходим для нормального функционирования фермента глутатионредуктазы, играющий непосредственную роль в инактивации активных форм кислорода (АФК). Таким образом, повышение концентрации натрия в цитозоле кардиомиоцитов усиливает окислительный стресс в миокарде. Нарушение регуляции гомеостаза натрия и кальция, характерное для СН, способствует систолической, диастолической и митохондриальной дисфункции, повышенному риску развития аритмий и в целом ремоделированию сердца и фиброзу [4]. В ходе множества исследований было продемонстрировано прямое ингибирующее действие эмпаглифлозина на натрий/кальциевый обмен, уменьшая концентрацию натрия и кальция в цитоплазме кардиомиоцитов и увеличивая концентрацию митохондриального кальция. Аналогичные результаты были получены в исследованиях *in vitro* [2].

Влияние ингибиторов SGLT2 на метаболизм миокарда

Первоначально заболевание сердца связано с адаптацией для компенсации и уменьшения травмирующих процессов, однако хроническая нагрузка приведет к декомпенсации и прогрессированию сердечной недостаточности. При ХСН происходят резкие изменения в энергетическом метаболизме и по мере ее прогрессирования происходит постоянное снижение митохондриального окислительного метаболизма, и сердце становится все более зависимым от гликолиза как источника энергии. Благоприятное действие ингибиторов SGLT2 достигается за счет стимуляции кетогенеза, вследствие повышенного уровня глюкона. Активация синтеза молекул АТФ благодаря окислению кетоновых тел на фоне терапии SGLT2-ингибиторов увеличивает эффективность сократительной функции миокарда. Результаты исследований на животных показали, что применение эмпаглифлозина у свиней, не страдающих СД, приводит к снижению потребления кардиомиоцитами глюкозы и увеличению использования в качестве энергетических источников кетоновых тел, что приводит к улучшению систолической функции миокарда и снижению ремоделирования стенки левого желудочка. Аналогичные результаты были получены и в исследовании по оценке влияния эмпаглифлозина на энергетический обмен в сердце у пациентов с СД2 и наличием ССЗ [6].

Влияние ингибиторов SGLT2 на сердечный ионный гомеостаз

Ингибиторы SGLT2 способны оказывать положительное влияние на функцию миокарда с помощью изменения содержания электролитов в кардиомиоцитах.

Регуляция уровня внутриклеточного Na^+ и H^+ в миокарде осуществляется благодаря работе натрий-водородного обменника 1-го типа (NHE1). Данный обменник вытесняет ионы H^+ в обмен на ионы Na^+ в соотношении 1:1, что делает процесс электронейтральным. Активность данного процесса регулируется многочисленными факторами, в том числе фосфорилированием ферментов. В условиях тканевого стресса выведение Na^+ из кардиомиоцита ограничивается, что приводит к повышению уровня внутриклеточного Na^+ и изменению работы NCX. Содержание внутриклеточного Ca^{2+} увеличивается, что способствует запуску процессов гибели кардиомиоцита. На моделях здоровых кроликов было показано, что эмпаглифлозин блокировал NHE1, приводя к снижению концентрации Na^+ и Ca^{2+} в цитозоле клетки. В то же время в кардиомиоцитах крыс было зафиксировано повышение уровня Ca^{2+} внутри митохондрий, что может способствовать улучшению энергетического обмена миокарда благодаря усилению синтеза АТФ. Также на моделях кардиомиоцитов мышей отмечено, что и другие представители ингибиторов SGLT2 (дапаглифлозин и канаглифлозин) снижают содержание внутриклеточного Na^+ с помощью ингибирования NHE1 [2]. Таким образом, ингибиторы SGLT2 уменьшают уровни внутриклеточных электролитов (Na^+ и Ca^{2+}), улучшают функцию митохондрий и повышают жизнеспособность кардиомиоцитов благодаря ингибированию работы NHE1.

Выводы:

1. Таким образом, глифлозины наряду с эффективным гипогликемическим действием оказывают и ряд других (плейотропных) эффектов, обуславливающий их кардиопротективную активность
2. Эмпаглифлозин эффективен в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН у пациентов с СД 2 типа и без него.
3. Ингибиторы SGLT-2 существенно расширяют возможности персонализации выбора терапии у пациентов с СД2.

Литература

1. Chambergo-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. IJC Heart & Vasculature;
2. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na^+/H^+ exchanger, lowering of cytosolic Na^+ and vasodilation. Diabetologia;
3. Zeng Q, Zhou Q, Liu W, Wang Y, Xu X, Xu D. Mechanisms and perspectives of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. Front Cardiovasc Med;
4. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Кардиопротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (фокус на Эмпаглифлозин). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний;
5. Rauchhaus M, Doehner W, Francis D.P., et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation;
6. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. J Am Coll Cardiol.