

РОЛЯТА НА SGLT2 ИНХИБИТОРИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Надежда Хвърчанова

*Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия,
Факултет „Фармация“, Медицински университет - Варна*

THE ROLE OF SGLT2 INHIBITORS IN CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT

Nadezhda Hvarchanova

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2 инхибиторите) са нова група медикаменти за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност (CH) независимо от наличието на диабет като съпътстващо заболяване. Въпреки това механизмите, чрез които SGLT2 инхибиторите осъществяват своите благоприятни ефекти при CH, не са напълно изяснени.

Потенциалните механизми включват глюкозурия, диуреза, понижаване на артериалното налягане, редуциране на телесното тегло, повишаване на масата на червените кръвни клетки и хематокрита, но нито един от тези механизми не обяснява напълно доказаните положителни клинични резултати при включването на SGLT2 инхибитор в терапията на пациенти със CH.

От скоро биват дискутирани и нови механизми на SGLT2 инхибиторите като подобряване на миокардната енергетика и йонна хомеостаза, автофагия, промяна в регулацията на адипокините и намаляване на сърдечносъдовия оксидативен стрес и възпалението.

Въпреки натрупаните научни данни все още са нужни допълнителни проучвания, за да се определят механизмите на SGLT2 инхибиторите при пациентите със CH. Въпреки това наличните доказателства и клинични проучвания са причината за включването на тези лекарства през 2021 г. в Европейските насоки за диагностика и лечение на остра и хронична CH, засега в лечението на CH с редуцирана фракция на изтласкване (ФИ) и в бъдеще може би и за CH със запазена ФИ.

ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors are a new group of medications for heart failure (HF) patient treatment, regardless of diabetes being present as comorbidity. Nevertheless, the mechanisms for positive influence of SGLT2 inhibitors on HF patients are not perfectly clear.

The potential mechanisms include glycosuria, diuresis, anti-hypertensive effect, weight reduction, increase in the mass of red blood cells and hematocrit, but neither of these mechanisms does fully explain the proven positive clinical results in HF patients treated with SGLT2 inhibitors.

There are recent discussions of new mechanisms of SGLT2 inhibitors as improvements in myocardial energetics and ion homeostasis, improved autophagy, improved balance in adipokine secretion, and lowered cardiovascular oxidative stress and inflammation.

Despite the mounting scientific data, more studies are still necessary in order to identify the mechanisms of SGLT2 inhibitors in HF patients. Nevertheless, the available evidence and clinical trials have led to the inclusion of these medications in the European Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF, for the treatment of HF patients with reduced ejection fraction (EF), and possibly in the future for HF patients with preserved EF.

Keywords: SGLT2 inhibitors, heart failure, treatment, mechanisms, European Guidelines, inclusion

Ключови думи: SGLT2 инхибитори, сърдечна недостатъчност, лечение, механизми, Европейските насоки, включване

УВОД

Сърдечната недостатъчност е сред най-широко разпространените сърдечносъдови патологии – глобална пандемия, оценена на 64.34 милиона случая в световен мащаб (22).

През последните десетилетия се отчита значителен прогрес във фармакотерапията на хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН). Докато в миналото лечението на този сложен синдром се е състояло основно от диуретици и digoxin, в наши дни са утвърдени няколко нови терапии, с доказани в клинични проучвания ползи върху заболяемостта, смъртността и качеството на живот на пациентите (10,11).

Според Европейските насоки за диагностика и лечение на остра и хронична СН от 2021 г. подходът при лечението на пациенти със симптоми на СН и данни за понижена фракция на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) от ехокардиография се състои от последователно включване на отделни групи медикаменти, според повлияването или неповлияването на заболяването (26). Триада от ACE-инхибитор/ комбинацията не-прилизинов инхибитор с ангиотензин рецепторен блокатор (ARNI), бета-блокатор и минералкортикоиден рецепторен антагонист (MPA) е основната препоръчана при пациентите със СН и редуцирана ФИЛК (СНрФИ), освен ако лекарствата са противопоказани или не се понасят (26). Пациентите със СН често страдат и от множество съпътстващи заболявания, така за тях е характерна полипрагмазията, както и взаимодействието между приеманите лекарства (8).

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2 инхибиторите) са нов клас медикаменти, които наскоро бяха включени към новите европейските насоки за лечение на СНрФИ. Според гайдлайните, dapagliflozin и empagliflozin, добавени към терапията с ACE-инхибитор/ARNI/MPA, намаляват риска от смърт и влошаване на СН при пациенти със СНрФИ (26). Включването на този нов клас медикаменти е вследствие на проучванията EMPEROR-Reduced и DAPA-HF, които доказват понижен риск от сърдечносъдова смърт или хоспитализации поради СН, при пациентите със СНрФИ, приемали SGLT2 инхибитори (28,34). Друго проучване с empagliflozin, проведено при пациенти със

СНзФИ – EMPEROR-Preserved, демонстрира, че тази терапия редуцира хоспитализациите и риска от сърдечносъдова смърт при пациенти със СН и запазена ФИЛК (СНзФИ), което го прави надеждна терапия за това състояние, характеризиращо се с липса на специфично модифициращо заболяването лечение (26).

Диабет и сърдечна недостатъчност

Разпространението на СН се повишава с възрастта и се асоциира с други съпътстващи заболявания като захарен диабет тип 2 (ЗД2), хипертония и затлъстяване. Хората със ЗД2 са 2.5 пъти по-склонни да развият СН отколкото хората без диабет (24). СН се среща при повече от един на всеки пет пациенти с диабет над 65-годишна възраст и е сред основните причини за смъртност при пациентите със ЗД2 (18,45). Дори пациенти с предиабет, дефинирани според критериите на Световната здравна организация (СЗО) и Американската диабетна асоциация, са с 9 до 58% по-висок риск да развият СН (4). Освен това ЗД2 е коморбидност, характерна за пациентите със СН, която се среща при около 40% от пациентите, хоспитализирани по повод на СН, и до 30% от тези с хронична СН в обществото (43). Съпътстващият ЗД2 влошава прогнозата при СН, тъй като повишава значимо риска от сърдечносъдова смъртност и смъртност поради всякаква причина, независимо от другите рискови фактори (49).

Антидиабетни лекарства и риск от сърдечна недостатъчност

Използваните досега антидиабетни лекарства имат или неутрално, или негативно отношение към сърдечносъдовата смъртност. Някои антидиабетни лекарства дори се асоциират с повишен сърдечносъдов риск, а също така и риск от развитие на СН. Сред тях са тиазолидиндионите (напр. pioglitazone, rosiglitazone), които активират пероксизомния пролифератор-активиран рецептор гама, за да намалят инсулиновата резистентност, но освен това повишават задръжката на натрий и течности, което резултира в повишен риск от сърдечносъдов инцидент или влошаване на СН (31). За разлика от тях инхибиторите на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) са с неутрален ефект по отношение на сърдечносъдовите нежелани ефекти, с изключение на един техен представител – saxagliptin, който демонстрира в мета анализ значимо повишен риск от хоспитализации по повод

на СН, а също и повишен риск от сърдечносъдова смъртност (42). Повишен риск от хоспитализации по повод на СН се установява и при сулфонилурейните производни, в ретроспективно проучване, проведено в Китай и включващо 15 752 пациенти (52). Въпреки че доказателствата относно ефектите на инсулина върху СН са противоречиви, в метаанализ, включващ повече от 24 000 души, се установява с 32% повишен риск от смъртност поради всякаква причина, както и с 23% повишен риск от хоспитализация поради СН при пациенти със ЗД2, лекувани с инсулин, сравнени с диабетно болни, лекувани без инсулин (5). Прилагането на тези терапии допълнително повишава риска от развитие на СН при пациентите със ЗД2 и демонстрира нуждата от ново ефективно и по-безопасно глюкозопонижаващо лечение при пациентите със ЗД2. Поради тази причина от 2008 г. всички нови антидиабетни терапии биват подложени на допълнителни изпитвания по отношение на тяхната сърдечносъдова безопасност, което води до последващи рандомизирани проучвания, потвърждаващи, че SGLT2 инхибиторите са не само глюкозо-понижаващи лекарства, но са и ефективно лечение за СН независимо от наличието на захарен диабет като коморбидност (26).

SGLT-2 инхибитори – механизъм на действие

Механизмът на действие на SGLT2 инхибиторите е уникален спрямо другите антидиабетни лекарства и се състои в блокирането на натриево-глюкозния ко-транспортър (SGLT2). Натриево-глюкозните ко-транспортери (SGLT) са фамилия активни протеини, транспортиращи глюкоза. SGLT биват две основни изоформи – SGLT1 и SGLT2. SGLT1 е експресиран в тънките черва, черния дроб, белите дробове, бъбреците и сърцето, докато SGLT2 е локализиран основно в проксималните извити бъбречни каналчета. SGLT2 се характеризира с нисък афинитет и висок капацитет и е отговорен за обратната резорбция на около 90% от филтрираната глюкоза в бъбреците, докато останалото количество (10%) се реабсорбира от SGLT1 транспортера, локализиран в по-дисталните отдели на проксималните каналчета (41). Инхибирането на SGLT2 води до глюкозурия (и натриуреза) и понижени плазмени концентрации на глюкозата, което е и причина за включването на тези медикаменти в терапията на пациентите със ЗД2. Има няколко съществени предимства на SGLT2 инхибиторите пред другите антидиабетни лекарства - независимо от инсулина и сигурен глюкозопонижаващ ефект,

толерантност към всички широко използвани антидиабетни лекарства, нисък риск от хипогликемия, малко системни странични ефекти, липса на повишаване на теглото и др.

Възможни кардиопротективни механизми на SGLT2 инхибиторите

Механизмите, чрез които SGLT2 инхибиторите осъществяват своите благоприятни действия върху болните със сърдечносъдови заболявания, не са напълно изяснени. Съществуват множество вероятни механизми и някои от тях са дискутирани в долната секция.

Глюкозурия, осмотична диуреза, натриуреза и понижаване на артериалното налягане

SGLT2 инхибиторите имат осмотичен диуретичен ефект поради глюкозурията и натриурезата, която предизвикват (44). Това е една от причините за сърдечносъдови ползи при пациентите със СН и съпътстващ ЗД2, но този механизъм не може да обясни ползите при нормогликемични пациенти, които страдат от СН. Установено е, че глюкозурията и осмотичната диуреза, свързани с SGLT2 инхибиторите, са зависими от концентрацията на глюкоза в кръвта и се наблюдават само при хипергликемични пациенти, тъй като при тях филтрираната и реабсорбирана глюкоза се повишава два до три пъти (28,34).

Друг потенциален механизъм, чрез който SGLT2 инхибиторите са полезни за пациенти със СН, е предизвиканата от тях натриуреза и намален кръвен обем. Но при проучвания с dapagliflozin като DAPA-HF (28) се установява, че при терапията на повечето пациенти не се налага промяна в дозата на диуретика, а средната доза на диуретика в групата лекувана с dapagliflozin и тази с плацебо не се различава статистически значимо. В друго проучване DEFINE-HF (32) не се установява ефект върху концентрациите/нивото на serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) при пациенти с хронична стабилна СН въпреки подобрението в състоянието на СН.

Диуретичният ефект на SGLT2 инхибиторите е различен от този при бримкови диуретици. Докато SGLT2 инхибиторите намаляват обема интерстициалната течност, но не намаляват плазменния обем, бримковите диуретици намаляват обема интерстициалната течност, но също така намаляват и обема на кръвната плазма (15). Селективността на SGLT2 инхибиторите към интерстициалната течност се подкрепя в проучването RECOVER-HF (29), в което empagliflozin повишава средния обем на урината (с 545 мл) за 24 часа, без да повишава натриурезата. Отчита се

значимо повишаване на водния клирънс без наличие на електролити, съставляващ средно около 312 мл от отделената урина. Освен това не се наблюдават промени в биомаркерите, отчитащи промени в съдовия обем, като урея в кръвта, хематокрит и систолно артериално налягане.

Антихипертензивният ефект на SGLT2 инхибиторите е другият вероятен механизъм, чрез който те са полезни за пациентите със СН. Предполагат се няколко възможни механизма, чрез които SGLT2 инхибиторите осъществяват антихипертензивен ефект - подобряване на ендотелната функция, намаляване на артериалната ригидност и намаляване на активността на симпатиковата нервна система.

В скорошен метаанализ, обхващащ 22 528 пациенти със ЗД2, се изчислява обобщено намаление в артериалното налягане с 2.46/1.46 mm Hg при пациентите лекувани с SGLT2 инхибитори. Тази степен на понижение на артериалното налягане е полезна в контекста на налично сърдечносъдово заболяване, но е малко вероятно да е причината за значимите ползи от тази група лекарства по отношение на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност (25).

Намаляване на телесното тегло

Редукцията на телесното тегло при терапия с SGLT2 инхибитори се смята за друг потенциален механизъм, свързан със сърдечносъдовите им ползи при пациентите със СН, и се дължи на повишено съотношение глюкоза:инсулин, резултиращо в повишена мобилизация на липидите (30). Проведени проучвания отчитат загуба на до 2.7 kg телесна маса при пациенти със ЗД2, лекувани с SGLT2 инхибитори, както и предполагат загуба на телесна маса при предиабетни пациенти, но няма доказателства за подобни ефекти при пациенти със СН, които не страдат от това състояние (38,39). Поради тази причина е спорно дали загубата на телесна маса е първичният механизъм, по който тези лекарства осъществяват сърдечносъдовите си ползи при пациентите със СН, без наличие на диабет. Въпреки това затлъстяването е широко разпространено при пациентите със СН и се счита, че намаляването на телесното тегло при тези пациенти може да доведе до подобрения във функционалния клас, качеството на живот и способността за физически упражнения (27).

Повишена маса на червените кръвни клетки и хематокрита

Терапията с SGLT2 инхибитори се свързва с повишение в реналната продукция на еритропоетин в масата на еритроцитите и хематокри-

та (14). Тези промени се асоциират с редуциране на сърдечносъдовия риск, но при терапията с SGLT2 инхибитори степента на повишението в показателите не е достатъчно, за да обясни значителните ползи от тези лекарства при пациентите със СН, наблюдавани в големи клинични проучвания. Подобно повишение на хематокрита се отчита и вследствие на терапия с darbepoetin alfa в проучване сред 2278 пациенти със СН, без да са наблюдавани ползи по отношение на смъртността в популацията (47).

Подобрена енергетика на миокарда

При нормални условия, без наличие на исхемия, около 95% от образуваната АТФ в сърцето се доставя от оксидативното фосфорилиране в митохондриите, което се захранва с енергия от свободни мастни киселини, глюкоза и в по-малка степен от лактат, кетони и аминокиселини (46). Поради нарушенията в окислението на мастните киселини и усвояването или окислението на глюкозата при СН и ЗД2 има повишен риск от миокардна дисфункция. При този ограничен източник на енергия и ограничен енергиен резерв се оказва, че окислението на кетонните тела може да послужи за генериране на АТФ, дори по-ефективно от глюкозата или свободните мастни киселини. SGLT2 инхибиторите увеличават производството на кетонни тела (като бета-хидроксibuтират) в черния дроб и намаляват екскрецията им с урината, така установяват леко и персистиращо състояние на хиперкетонемия. При тези условия бета-хидроксibuтиратът лесно се поема от сърцето и бъбреците и се окислява преференциално пред мастните киселини и глюкозата. Предполага се, че подобрената енергетика на миокарда поради смяната в сърдечния метаболизъм от окисление на мастни киселини и глюкоза към по-ефективните за генериране на АТФ кетонни тела е причина за сърдечносъдовите ползи от лечението с SGLT2 инхибитори. При опитни мишки е доказано, че бета-хидроксibuтиратът подобрява сърдечната ефективност, като повишава работата и намалява кислородната консумация на сърцето (46,50). Въпреки това пълните ефекти на SGLT2 инхибиторите върху утилизацията на кетонните тела, тяхното взаимодействие с други потенциално неблагоприятни пътища и значимостта им за сърдечната функция и сърдечносъдовите им ползи все още са противоречиви (23). Съществува и хипотезата, че SGLT2 инхибиторите по-скоро предизвикват енергоспестяваща програма за „латентно състояние“ на сърцето, а не водят до неговото „супер зареждане“ (1).

Подобрена йонна хомеостаза на миокарда

Калциевата хомеостаза в миокарда е фин механизъм, есенциален за осъществяването на сърдечните съкращения. По време на систола калций се транспортира активно чрез L-тип калциев канал в кардиомиоцитите, където се свързва с рианодиновите рецептори в саркоплазматичния ретикулум, отговарящи за контролирането на калция, при което се освобождава калций (индуцирано от самия калций). При това се активират чувствителните към калций контрактилни протеини (тропонин С, тропонин NC), което резултира в контракция на миокарда (7). При ЗД2 и СН се наблюдава хиперрегулация както в натриево-водородния обменител 1, така и в SGLT1, което води до значително повишено съдържание на натрий в цитозола (3). Това благоприятства осъществяването на калциев инфлукс чрез мембранный натриево-калциев обменител и калциев ефлукс от митохондриите (в цитозола) чрез митохондриалния натриево-калциев обменител. Повишението на базовото ниво на калций в клетката е с резултат понижен калциев транзит и понижени запаси на калций в саркоплазматичния ретикулум в диабетни кардиомиоцити, което води до инхибиране на сърдечния контрактилитет (19).

При проучвания проведени с empagliflozin се установява, че терапията с него намалява концентрацията на натрий в сърдечния цитозол и така предотвратява претоварването с калций. Този ефект се осъществява чрез инхибиране на натриево-водородния обменител 1 и SGLT1 транспортера и е независим от диабетния статус (2,13).

Тези открития предполагат, че измененията в нивата на калций в миокарда са включени в развитието на диабетна кардиомиопатия и СН, както и че терапията с SGLT2 инхибитор може да подобри електрохимичните характеристики на увредения миокард, което да допринесе за сърдечносъдовите ползи от терапията - намаляване на миокардната фиброза и хипертрофия, както и превенция на систолната дисфункция. Въпреки това съществуват проучвания с противоположни доказателства за въздействието на SGLT2 инхибиторите върху хомеостазата на калция в кардиомиоцитите, поради което са нужни още бъдещи изследвания (33). Повлияването на калциевата хомеостаза е тясно свързано с много други сигнални каскади в организма (напр. оксидативен стрес, митохондриална функция) и е възможно да бъде вторичен ефект от действието на SGLT2 инхибиторите.

Автофагия

Автофагията е процес, чрез който се поддържа хомеостазата в многоклетъчните организми, при него се разграждат и рециклират клетъчните компоненти с цел запазване на жизнено необходимите градивни елементи. Тя е отговор на адаптация при метаболитен стрес, включително хипоксия и гладуване. Индуцирането на автофагия има благоприятен ефект при СН, тъй като води до освобождаване от дисфункционалните митохондрии, които са основен източник на реактивни кислородни видове (reactive oxygen species – ROS), промотиращи оксидативен стрес и възпаление (40). Индукцията на автофагия включва активация на аденозин монофосфат-активирана протеин киназа (AMPK), сиртуин-1 и хипоксия индуцируемите фактори (HIF -1 алфа и HIF-2 алфа) (36). Предполага се, че SGLT-2 инхибиторите могат да предизвикват автофагия чрез повишен катаболизъм, поради постоянната глюкозурия. При проведени проучвания с представители на групата (empagliflozin и canagliflozin) се установява повишена експресия на AMPK, сиртуин-1 и HIF-1алфа, което потвърждава наличието на автофагия и асоциираните сърдечносъдови ползи от терапията с SGLT2 инхибитори (5,12,6). Въпреки това са необходими още допълнителни проучвания за ефекта на SGLT2 инхибиторите върху автофагията с акцент върху сърдечната функция.

Променена регулация на адипокините

Друго възможно обяснение за благоприятния ефект на SGLT2 инхибиторите върху възпалението и оксидативния стрес е повлияването на адипокиновия профил (35). Адипокините лептин и адипонектин се произвеждат основно от мастните клетки и са есенциални за регулацията на апетита, приема на храна и енергийната хомеостаза. Лептинът се произвежда предимно от адипоцитите, но също така и от съдовите гладкомускулни клетки и кардиомиоцитите. Плазмените концентрации на лептина са повишени при наличие на сърдечносъдови заболявания, сред които и хронична СН, и се асоциират със сърдечно ремоделиране поради сърдечна фиброза и възпаление. За разлика от общото вредно въздействие на лептина върху сърдечносъдовата система адипонектинът е кардиопротективен хормон, намаляващ левокамерната и съдова хипертрофия, оксидативния стрес и възпалението (9).

Променената регулация на адипонектин и лептин и отлагането на мазнини в епикарда е сред теориите за развитие на СН. SGLT2 инхибиторите редуцират серумния лептин и повишават кон-

центрациите на адипонектин, което се свързва с кардиопротекция, а също така и с вторичните им ефекти като загуба на тегло и липолиза (51).

Намаляване на сърдечносъдовия оксидативен стрес и възпалението

Оксидативният стрес се дефинира със свръхпродукция и натрупване на ROS, притежаващи способността да увреждат клетъчни структури – липиди, протеини и ДНК. Оксидативен стрес е установен при пациентите със СН, но също така е пряко свързан със захарния диабет, с проява на неизправност в NADPH оксидазата. Индуцираната от диабета хипергликемия е важен стимул за свръхактивността на NADPH оксидазата (21). Оксидативният стрес е тясно свързан и с възпалението, задействайки различни каскади, които участват в патогенезата на СН (37). При СНЗФИ е установено, че оксидативният стрес причинява структурна и функционална диастолна дисфункция (56). При *in vitro* проучване, проведено с empagliflozin върху човешки миокард, се отчитат редуцирани маркери на оксидативния стрес (като H_2O_2 , редуциран глутатион (GSH), липидна пероксидация (LPO)) и възпалението (интрацелуларни адхезионни молекули (ICAM), васкуларни адхезионни молекули (VCAM), фактора за туморна некроза α (TNF α) и интерлевкин-6 (IL-6) (17).

Няколко проучвания доказват противовъзпалителните и антиоксидантни свойства на SGLT2 инхибиторите. В тях dapagliflozin редуцира възпалението и фиброзата в модели на ЗД2 при опитни мишки (54), също в модели на миокарден инфаркт при опитни плъхове (20), empagliflozin намалява биомаркери на оксидативния стрес и възпалението при опитни мишки с индуциран диабет (48) и empagliflozin намалява оксидативния стрес (асоциирано с метаболитни промени) при мишки след инфаркт на миокарда (55). Доказано е, че възпалението и оксидативният стрес намаляват фосфорилирането на миофиламентите и следователно влошават диастолната функция и затова подобряването им е вероятното обяснение за подобрения сигнален път азотен оксид-разтворима гуанилил циклаза-протеин киназа G (NO-sGC-PKG signaling pathway) след прием на SGLT2 инхибитор, което е с резултат намалена диастолна скованост на лявата камера при СНЗФИ. Това бива потвърдено и в проучване с empagliflozin при диабетни мишки, където той подобрява сърдечната функция чрез подобрения в PKG, оксидативния стрес и апоптозата (53). Също така и от проучване с empagliflozin върху ко-култура на сърдечна микроваскуларна

ендотелна клетка с кардиомиоцити, където се отчита, че той обръща медираната от TNF α микроваскуларна дисфункция, което е с резултат повишена наличност на NO (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SGLT2 инхибиторите са нов клас антидиабетни медикаменти, чието действие е блокирането на реабсорбцията на глюкоза в проксималните ренални тубули. Това води до глюкозурия, понижени нива на кръвната захар и гликирания хемоглобин. Установено е, че освен този основен ефект те притежават и кардиопротективни ефекти и демонстрират понижен риск от сърдечносъдова смърт или хоспитализации при пациенти със СН както със, така и без ЗД2. Съществуват множество вероятни механизми, чрез които SGLT-2 инхибиторите осъществяват своите сърдечносъдови ползи, въпреки това в бъдеще могат да бъдат дискутирани и по-нови такива. Възможно е SGLT2 инхибиторите да взаимодействат или да медираат други ключови пътища на клетъчно ниво, които предстои да бъдат открити. Установяването на точния механизъм на действие на тези лекарства при лечението на СН е от ключово значение за разбирането на ползите от инхибирането на SGLT2 и може да разкрие нови и неизследвани възможности и бъдещи лечения за пациентите с това състояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming. *Diabetes Care*. 2020; 43(3):501–7.
2. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60:568–73.
3. Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, et al. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states. *Cardiovasc Res*. 2009; 84:111–8.
4. Cai X, Liu X, Sun L, He Y, Zheng S, Zhang Y, et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1746–53.
5. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 888– 95.

6. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, et al. Mechanisms in endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol.* 2018;178:R113–25.
7. Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol.* 1983;245(1):C1–C14.
8. Georgiev K, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Potential drug-drug interactions in heart failure patients. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2019; 40: 41–60.
9. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, et al. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:1–13.
10. Gupta S, Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *European Heart Journal.* 2005; 26(7):644–649.
11. Haji SA, Movahed A. Update on digoxin therapy in congestive heart failure. *Am Fam Physician.* 2000; 15;62(2):409–16.
12. Hawley SA, Ford RJ, Smith BK, et al. The Na⁺/glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels. *Diabetes.* 2016;65:2784–94.
13. Iborra- Egea O, Santiago- Vacas E, Yurista SR. Unraveling the molecular mechanism of action of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic to Transl Sci.* 2019; 4:831–40.
14. Iemitsu K, Iizuka T, Takihata M, et al. Factors influencing changes in hemoglobin A1c and body weight during treatment of type 2 diabetes with ipragliflozin: interim analysis of the ASSIGN- K study. *J Clin Med Res.* 2016; 8:373–8.
15. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021; 107(13):1032–8.
16. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(5):575–91.
17. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lodi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Galpha oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495–507.
18. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho J, Shah AD, Yu N, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(9):1119–1127.
19. Lee TI, Chen YC, Lin YK, et al. Empagliflozin attenuates myocardial sodium and calcium dysregulation and reverses cardiac remodeling in streptozotocin- induced diabetic rats. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (7):1680.
20. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298–310.
21. Li JM, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14: S221–S226.
22. Lippi G, Sanchis- Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J.* 2020; 5-15.
23. Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metab.* 2016; 24(2):200–2.
24. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state- of- the- art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association– European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;39:4243–54.
25. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(6):e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007. PMID: 28546454; PMCID: PMC5669140.
26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
27. McDowell K, Petrie MC, Raihan NA, et al. Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review. *Obes Rev.* 2018; 19:1189–204.
28. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
29. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart

- failure: the RECEDE- CHF trial. *Circulation* 2020;142:1713–24.
30. Nakayama H, Ohtsuka Y, Kawahara M. Changes in body composition during SGLT2 inhibitor treatment and their relevance to the improvement of insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;120:S50–1.
31. Nassif M, Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:282–91.
32. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE- HF trial. *Circulation* 2019; 140:1463–76.
33. Pabel S, Reetz F, Dybkova N, Shomroni O, Salinas G, Mustroph J, et al. Long-term effects of empagliflozin on excitation-contraction-coupling in human induced pluripotent stem cell cardiomyocytes. *J Mol Med (Berl).* 2020; 98(12):1689–1700.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383:1413–24.
35. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1361–6.
36. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):618–28.
37. Pashkow FJ. Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *Int J Inflam.* 2011; 2011:514623. doi:10.4061/2011/514623.
38. Pinto L, Rados D, Remonti L. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta- analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:A58.
39. Ramírez- Rodríguez AM, González- Ortiz M, Martínez- Abundis E. Effect of dapagliflozin on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128:506– 511.
40. Santulli G. Cardioprotective effects of autophagy: eat your heart out, heart failure! *Sci Transl Med* 2018;10:eaau0462.
41. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015; 75(1):33–59.
42. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26.
43. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(5):853–872.
44. Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose co- transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1087–95.
45. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(2):105–113
46. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005; 85:1093–129.
47. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013; 368:1210–9.
48. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(7):975–87.
49. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(1):54–65.
50. Verma S, Rawat S, KL H. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes. *JACC Basic to Transl Sci.* 2018;3:575–87.
51. Wu P, Wen W, Li J, et al. Systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2019; 51:487–94.
52. Xu Y, Wang T, Yang Z, Lin H, Shen P, Zhan S. Sulphonylureas monotherapy and risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:635–43.
53. Xue M, Li T, Wang Y, Chang Y, Cheng Y, Lu Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(15):1705–20.
54. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic

- cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):119–32.
55. Yurista SR, Sillje HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):862–73.
56. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mugge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophys Rev.* 2020;12(4):947–68.
57. Zhou H, Wang S, Zhu P, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK- mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol.* 2018;15:335–46.

Адрес за кореспонденция:
Надежда Хвърчанова
Катедра по фармакология, токсикология и
фармакотерапия
Медицински университет - Варна
бул. Цар Освободител 84, ет. 4, каб. 411
Варна, 9000
e-mail: nhvarchanova@yahoo.com