

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА



© А.М. Мкртумян^{1*}, Т.Н. Маркова^{1,2}, Н.К. Мищенко¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

²Городская клиническая больница № 52, Москва

Результаты крупных международных исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) продемонстрировали выраженный кардиопротективный эффект данной группы сахароснижающих препаратов. В статье отражены возможные механизмы положительного влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему, включающие в себя гемодинамические и внутриклеточные эффекты (метаболические эффекты и электролитные изменения); а также влияние на маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гемодинамические эффекты иНГЛТ-2 характеризуются снижением преднагрузки и постнагрузки на миокард благодаря осмотическому диурезу, уменьшению уровня артериального давления (АД) и жесткости сосудистой стенки. Метаболические эффекты данной группы препаратов сопровождаются повышением продукции кетонных тел с последующим увеличением синтеза молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и улучшением энергетического обмена в кардиомиоцитах. Также иНГЛТ-2 модифицируют работу ионных транспортеров (NHE1 и NHE3). Уменьшение концентрации ионов натрия и кальция в цитозоле и повышение уровня кальция в митохондриях кардиомиоцитов способствуют усилению синтеза молекул АТФ и повышают жизнеспособность миокарда. Оценка влияния иНГЛТ-2 на маркеры ССЗ показала снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и концентрации высокочувствительного тропонина I у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Таким образом, описанная группа препаратов оказывает многофакторное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы. Дальнейшие исследования помогут расширить спектр благоприятных эффектов иНГЛТ-2 на функцию миокарда как у пациентов с СД2, так и у лиц без нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; сердечно-сосудистые эффекты; кетогенез; натрий-водородный обменник; N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; высокочувствительный тропонин I

CARDIOPROTECTIVE MECHANISMS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS

© Ashot M. Mkrtumyan^{1*}, Tatyana N. Markova^{1,2}, Nadezhda K. Mishchenko¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

The findings of large-scale cardiovascular outcome trials have been demonstrated that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (iSGLT-2) have shown beneficial cardiovascular effects. In this review proposed mechanisms underlying iSGLT-2-associated cardiovascular benefits have been discussed: haemodynamic and intracellular effects, including metabolic effects and electrolyte changes; and also, the effect on markers of cardiovascular disease (CVD). The hemodynamic effects of SGLT-2 are characterized by reduction of cardiac preload and afterload as a result of osmotic diuresis, a decrease in blood pressure and arterial stiffness. The metabolic effects of this medicine are accompanied by an increase the production of ketone bodies, followed by improving ATP production and myocardial energetics. Also, iSGLT-2 modulate ion transporters (NHE1 and NHE3). A reduction of cytoplasmic sodium and calcium levels and increasing mitochondrial calcium levels in the cardiomyocytes enhances the synthesis of ATP and increases cell viability. Effect of iSGLT-2 on CVD markers showed a decrease in the levels of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and highly sensitive troponin I in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Thus, this class of agents has a multifactorial effect on the functioning of cardiovascular system. Further studies will help to explain the all possible cardioprotective effects of iSGLT-2 in individuals with and without T2DM.

KEYWORDS: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; cardiovascular effects; ketogenesis; sodium/hydrogen exchanger; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; high-sensitivity troponin I

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В процессе написания статьи использовались следующие базы данных: www.elibrary.ru, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.clinicalTrials.gov, поисковая система Google.

Поиск проводился по ключевым словам: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; сердечно-сосудистые эффекты; кетогенез; натрий-водородный обменник; N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; высокочувствительный тропонин I.

ВВЕДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований известно, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют больший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2], в том числе сердечной недостаточности (СН) [3], по сравнению со здоровыми лицами. Наличие СД является одним из наиболее важных неблагоприятных прогностических факторов у пациентов с диагностированной СН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Хроническая СН, наряду с ССЗ атеросклеротического генеза (АССЗ), по-прежнему остается одной из основной причин госпитализации пациентов с СД2 [4, 5] и лидирующей причиной смерти больных как СД1, так и СД2 в РФ [6]. В настоящее время не получено убедительных данных, что строгий контроль гликемии у больных СД и СН способен предотвратить наступление сердечно-сосудистых событий [7]. Таким образом, наибольшее значение в клинической практике имеет применение сахароснижающих препаратов с дополнительными эффектами в отношении снижения риска развития АССЗ и СН у пациентов с СД2.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) относятся к новому классу сахароснижающих препаратов. Механизм действия данной группы препаратов основан на блокировании реабсорбции избыточного количества глюкозы в проксимальных почечных канальцах и экскреции до 80 г глюкозы в сутки [8], что приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в среднем на 0,8–0,9% [9]. иНГЛТ-2 применяются у пациентов с СД2 как в монотерапии, так и в дополнение к другим сахароснижающим средствам. Согласно Российским алгоритмам специализированной помощи больным СД от 2019 г., при выборе тактики лечения пациентов с СД2 и наличием факторов риска ССЗ или подтвержденных АССЗ предпочтение отдается иНГЛТ-2 в сочетании с препаратом первой линии — метформин [9]. В феврале 2020 г. Американская ассоциация диabetологов (ADA) и Европейская ассоциация по изучению СД (EASD) опубликовали совместные рекомендации по лечению СД2, согласно которым, вне зависимости от исходного уровня HbA_{1c} или индивидуальных целевых показателей гликемии, иНГЛТ-2 следует назначать в дополнение к метформину пациентам с СД2 и СН, особенно со сниженной ФВ, при наличии или отсутствии АССЗ [10]. Основанием для данных рекомендаций послужили результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности данной группы препаратов.

ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

В 2015 г. доложены впечатляющие результаты первого исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2. Исследование EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients) показало, что применение эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и диагностированными АССЗ (98% участников) привело к снижению ча-

стоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) на 14% (относительный риск (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,99; $p=0,04$ для доказательства «превосходства»), сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77; $p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85; $p=0,002$) по сравнению с группой плацебо. Однако частота развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта достоверно не изменилась на фоне терапии эмпаглифлозином [11]. Полученные данные позволяют сделать вывод, что уменьшение частоты госпитализаций по поводу СН и наступления сердечно-сосудистой смерти не связано со снижением риска развития атеротромботических осложнений [12].

В 2017 г. опубликованы результаты второго исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2 — канаглифлозина. В исследовании CANVAS (Canagliflozin cardiovascular assessment study) принимали участие 65,6% пациентов с АССЗ, остальные участники имели факторы риска развития ССЗ. Исследование CANVAS показало, что в основной группе по сравнению с контрольной группой больных отмечается значимое снижение развития MACE на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97; $p=0,02$ для доказательства «превосходства») и частоты госпитализаций по поводу СН — на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87; $p=0,002$) [13, 14]. Однако не было выявлено преимущество применения канаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,06; $p<0,001$) [13].

Оценка сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина проводилась в исследовании DECLARE-TIMI-58 (Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events), результаты которого доложены в 2019 г. Диагноз АССЗ был установлен у 40,6% участников, 59,4% участников имели множественные факторы риска развития АССЗ. Исследование DECLARE-TIMI-58 показало, что частота MACE статистически значимо не различалась в общей популяции исследования по сравнению с пациентами, получающими плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,84–1,03; $p=0,17$ для доказательства «превосходства»). Аналогичные результаты были зафиксированы и в субанализе частоты MACE в подгруппах пациентов с установленными АССЗ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,79–1,02) и множественными факторами риска АССЗ (ОР 1,01; 95% ДИ 0,86–1,2, $p=0,25$ для сравнения двух групп). Однако частота комбинированной конечной точки, включающей в себя госпитализацию по поводу СН и/или сердечно-сосудистую смерть, снизилась на 17% в группе пациентов, получающих дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95; $p=0,005$ для доказательства «превосходства»). Статистическая значимость выявлена преимущественно за счет снижения риска госпитализаций по поводу СН (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,88; $p<0,001$). В то же время значимого уменьшения частоты сердечно-сосудистой смерти не было зафиксировано (ОР 0,98; 95% ДИ 0,82–1,17; $p<0,001$) [15, 16]. Субанализ исследования DECLARE-TIMI-58, проведенный Furtado R.H.M. и соавт., показал, что дапаглифлозин значительно снижает риск развития MACE и сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН у пациентов с СД2 и перенесенным ИМ [17].

В июне 2020 г. на конгрессе ADA впервые представлены результаты исследования VERTIS CV (Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease), оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина у пациентов с СД2. Особенностью данного исследования стал набор больных только с АССЗ (99,9% пациентов), что сопоставимо с характеристикой пациентов в исследовании EMPA-REG OUTCOME, а также наибольший процент больных с СН (23,7% пациентов) по сравнению с предыдущими исследованиями (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI-58). Однако в отличие от результатов исследований EMPA-REG OUTCOME и CANVAS в исследовании VERTIS CV не было зафиксировано преимущество назначения эртуглифлозина в отношении снижения частоты наступления MACE (ОР 0,97; 95% ДИ 0,85–1,11; $p < 0,001$). Анализ комбинированной конечной точки, включающей в себя наступление сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН, также не продемонстрировал превосходства эртуглифлозина по сравнению с плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$ для доказательства «превосходства»). Так, частота наступления сердечно-сосудистой смерти достоверно не снизилась на фоне применения данного препарата (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77–1,11; $p = 0,39$). В то же время частота госпитализации по поводу СН в исследовании VERTIS CV уменьшилась на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,54–0,9; $p = 0,006$ для доказательства «превосходства») в основной группе по сравнению с контрольной группой [18]. Таким образом, результаты исследования, оценивающего сердечно-сосудистые исходы эртуглифлозина, подтвердили, что снижение частоты госпитализации по поводу СН является класс-эффектом группы иНГЛТ-2 [18].

Сводные данные по исследованиям EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI-58 и VERTIS CV представлены в табл. 1 [11, 13–15, 18].

Особый интерес представляет исследование DAPA-HF, оценивающее риск ухудшения течения СН или наступления сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СН (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) и ФВ $\leq 40\%$, а также повышенным уровнем N-терминального участка прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Все обследованные получали дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки в дополнение к базовой терапии СН, включающей в себя медикаментозные или аппаратные методы лечения. Средний возраст больных составил 66 лет. Диагноз СД2 имели 45% обследованных пациентов. Остальные 55% больных не страдали СД2, среди них 67% пациентов имели уровень HbA_{1c} от 5,7% до 6,4%, что расценивалось как предиабет, и 33% пациентов — нормальный уровень HbA_{1c} (менее 5,7%). Частота наступления первичной конечной точки, включающей в себя комбинацию обострения СН (госпитализация или экстренное обращение за медицинской помощью) и сердечно-сосудистую смерть, оценивалась через 18,2 мес. По данным исследования, первичная конечная точка диагностирована у 86 из 2373 пациентов (16,3%) в основной группе и у 502 из 2371 пациента (21,2%) в контрольной группе (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; $P < 0,001$). Первое обращение за медицинской помощью в связи с обострением СН зафиксировано у 237 пациентов (10,0%) в группе больных, принимающих дапаглифлозин, и у 326 пациентов (13,7%) в группе пациентов, принимающих плацебо (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83). Сердечно-сосудистая смерть наступила у 227 пациентов (9,6%) в основной группе и у 273 пациентов (11,5%) в контрольной группе (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98) [19, 20].

Таблица 1. Сводные данные по исследованиям EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI-58 и VERTIS CV

Параметр	EMPA-REG OUTCOME (Эмпаглифлозин) [11]	CANVAS (Канаглифлозин) [13, 14]	DECLARE-TIMI-58 (Дапаглифлозин) [15]	VERTIS CV (Эртуглифлозин) [18]
Пациенты (n)	7028	10 142	17 160	8246
Длительность наблюдения, среднее, годы	3,1	2,4	4,2	3,0
Диагноз АССЗ, %	98	65,6	40,6	99,9
СН в анамнезе, %	10,1	14,4	10,0	23,7
	ОР (95% ДИ), p			
MACE	0,86 (0,74–0,99), p* = 0,04	0,86 (0,75–0,97), p* = 0,02	0,93 (0,84–1,03), p* = 0,17	0,97 (0,85–1,11), p < 0,001
ССС	0,62 (0,49–0,77), p < 0,001	0,87 (0,72–1,06), p < 0,001	0,98 (0,82–1,17), p < 0,001	0,92 (0,77–1,11), p = 0,39
Госпитализация по поводу СН	0,65 (0,5–0,85), p = 0,002	0,67 (0,52–0,87), p = 0,002	0,73 (0,61–0,88), p < 0,001	0,7 (0,54–0,9) p = 0,006

Примечание. АССЗ — сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза; СН — сердечная недостаточность; MACE — неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт); ССС — сердечно-сосудистая смерть. p* — для доказательства «превосходства» препарата по сравнению с плацебо. Полужирным шрифтом выделены данные, показавшие преимущества назначения иНГЛТ-2.

Важно отметить, что результаты исследования были сходными как среди пациентов с СД2, так и среди лиц с предиабетом и нормогликемией. По данным исследования DAPA-HF, снижение частоты наступления первичной конечной точки на фоне применения дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо среди пациентов без СД2 составило 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,88), среди лиц с СД2 — 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90) ($p=0,8$ — значение p для взаимодействия двух групп) [20]. Таким образом, результаты исследования DAPA-HF показали, что риск обострения течения СН или наступления смерти от сердечно-сосудистых причин в группе пациентов с СН со сниженной ФВ был ниже среди пациентов, принимающих дапаглифлозин, чем среди тех, кто получал плацебо, вне зависимости от наличия СД [19, 20].

Проведенные многоцентровые международные рандомизированные исследования не только доказали сердечно-сосудистую безопасность иНГЛТ-2, но и продемонстрировали их выраженный кардиопротективный эффект. Данная группа препаратов снижает частоту госпитализаций по поводу СН вне зависимости от наличия или отсутствия АССЗ в анамнезе, что является класс-эффектом иНГЛТ-2.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

Возможные механизмы положительного влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему являются предметом многочисленных исследований, споров и дискуссий [21]. Уменьшение частоты наступления сердечно-сосудистых событий на фоне применения иНГЛТ-2 наблюдалось значительно быстрее, чем возможный антиатеросклеротический эффект данной терапии [11, 22]. В исследовании Fitchett D. и соавт. показано, что применение эмпаглифлозина давало дополнительное преимущество в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу СН по сравнению с контролем таких факторов риска АССЗ, как концентрация HbA_{1c} , уровень артериального давления (АД) и содержание холестерина липопротеинов низкой плотности [23]. Также важно отметить, что кардиопротективный эффект иНГЛТ-2 сохранялся вне зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Снижение частоты госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности наблюдалось в группах пациентов с рСКФ в диапазонах >90 мл/мин/1,73 м², 60–90 мл/мин/1,73 м² и 30–60 мл/мин/1,73 м² [24]. В то же

время сахароснижающее действие препаратов группы иНГЛТ-2 нивелируется при уменьшении рСКФ [25].

На основании многочисленных исследований можно выделить следующие основные группы кардиопротективных механизмов иНГЛТ-2:

1. гемодинамические эффекты;
2. внутриклеточные эффекты (метаболические эффекты и электролитные изменения);
3. влияние на маркеры ССЗ.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА

Гемодинамические эффекты иНГЛТ-2 проявляются в снижении как преднагрузки, так и постнагрузки на миокард. Снижение преднагрузки на фоне данной терапии вызвано осмотическим диурезом, включающим в себя натрийурез и глюкозурию, с последующим уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) [25].

Ряд исследований показал, что натрийурез, обусловленный данной группой препаратов, способен изменять содержание Na^+ в органах и тканях. Снижение реабсорбции натрия (Na^+) в проксимальных почечных канальцах увеличивает доставку данного электролита к *macula densa*, что приводит к вазоконстрикции афферентной артериолы благодаря наличию канальцево-клубочковой обратной связи. Описанный процесс способствует уменьшению внутриклубочкового давления с последующим снижением альбуминурии, являющейся фактором риска развития ССЗ и прогрессирования нефропатии [25, 26]. Влияние иНГЛТ-2 на внутриклубочковое давление представлено на рис. 1 (адаптировано [25]).

Также известно, что пациенты с СД2 имеют повышенное содержание Na^+ в тканях [27], способствующее задержке внутриклеточной жидкости и увеличению преднагрузки на миокард [25]. Оценка влияния дапаглифлозина на внутриклеточное содержание данного макроэлемента у пациентов с СД2 показала снижение уровня Na^+ в коже через 6 нед терапии [27].

Уменьшение ОЦК вследствие натрийуреза рассматривалось в качестве основного положительного эффекта иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы после анализа результатов исследования EMPA-REG OUTCOME. Так, Inzucchi S.E. и соавт. показали, что гемоконцентрация (увеличение уровня гематокрита и гемоглобина), развивающаяся на фоне применения эмпаглифлозина,

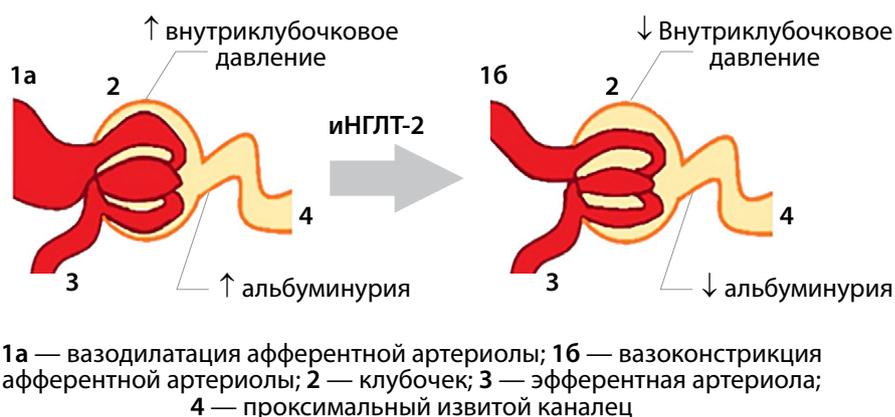


Рис. 1. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на внутриклубочковое давление (адаптировано [25]).

в наибольшей степени обуславливала снижение наступления сердечно-сосудистой смерти по сравнению с такими показателями, как концентрация мочевой кислоты, содержание глюкозы плазмы натощак и уровень HbA_{1c} [28]. Также, по данным исследования Karen и соавт., с помощью математической модели было продемонстрировано, что терапия дапаглифлозином у лиц без нарушений углеводного обмена вызывает в 2 раза большее уменьшение объема интерстициальной жидкости по сравнению с объемом плазмы крови [29].

Снижение постнагрузки на миокард на фоне применения иНГЛТ-2, вероятно, происходит вследствие уменьшения уровня АД и жесткости сосудистой стенки [25]. В многочисленных исследованиях показан гипотензивный эффект данной группы препаратов. Метаанализ 43 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающий 22 528 пациентов с СД2, показал, что применение иНГЛТ-2 приводит к снижению уровней систолического АД в среднем на 2,46 мм рт.ст. и диастолического АД — на 1,46 мм рт.ст. [30]. Гипотензивный эффект препаратов сохранялся вне зависимости от проводимой сахароснижающей и гипотензивной терапии [30].

В дополнение к снижению уровня АД иНГЛТ-2 могут влиять и на другие параметры, характеризующие постнагрузку на миокард. К ним относятся показатели жесткости сосудистой стенки [25] (центральное систолическое АД, центральное пульсовое давление, скорость прямой пульсовой волны и скорость обратной пульсовой волны), тесно связанные с развитием сердечно-сосудистых событий [31]. Проспективное исследование с участием 76 пациентов с СД2 продемонстрировало, что терапия эмпаглифлозином на протяжении 6 нед благотворно влияет на уровни центрального систолического АД, центрального пульсового давления и ряда других параметров жесткости артериальной стенки [31]. Также снижение центрального пульсового давления и, следовательно, жесткости артериальной стенки было показано на фоне применения другого иНГЛТ-2 (дапаглифлозина) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 59 пациентов с СД2 [32].

Таким образом, в настоящее время гемодинамические эффекты иНГЛТ-2, характеризующиеся одновременным снижением пред- и постнагрузки на миокард, являются одними из основных кардиопротективных механизмов данной группы препаратов.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА

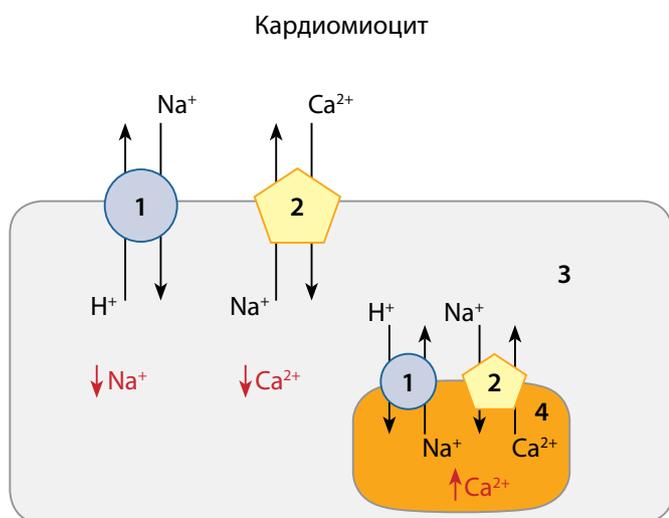
Метаболические эффекты

Миокард здоровых лиц обладает уникальной метаболической гибкостью, проявляющейся в способности использовать различные энергетические субстраты для синтеза молекул аденозинтрифосфата (АТФ), включая глюкозу, жирные кислоты, кетоновые тела и аминокислоты. Однако в физиологических условиях до 90% молекул АТФ, синтезированных миокардом, образуется с помощью окисления жирных кислот и углеводов. При развитии СД2 и СН метаболическая гибкость кардиомиоцитов нарушается: снижается окисление жирных кислот и глюкозы, уменьшается потребление глюкозы, увеличивается зависимость от альтернативных источников энергии, таких как кетоновые тела и аминокислоты [12, 33].

Известно, что иНГЛТ-2 способны увеличивать продукцию кетоновых тел, в частности — β -гидроксибутирата [12, 25], вследствие повышения уровня глюкагона и, возможно, за счет снижения экскреции кетоновых тел почками [34]. На основании полученных данных была предложена гипотеза, согласно которой новая группа сахароснижающих препаратов может улучшать энергетический обмен кардиомиоцитов при наличии СН. Активация синтеза молекул АТФ благодаря окислению кетоновых тел на фоне терапии иНГЛТ-2 увеличивает эффективность сократительной функции миокарда [34]. Однако в настоящее время убедительных доказательств данной гипотезы не получено. Тем не менее 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, свободных жирных кислот и аминокислот, что приводит к улучшению систолической функции миокарда и снижению ремоделирования стенки левого желудочка [35]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании по оценке влияния эмпаглифлозина на энергетический обмен у пациентов с СД2 и наличием ССЗ. Так, через 1 мес терапии в плазме крови обследованных были повышены уровни ацилкарнитина, образовавшегося в результате распада валина, изолейцина и лейцина, и бутирилкарнитина, что свидетельствует об усиленном использовании кето- и глюконогенных аминокислот, а также кетоновых тел. Данные вещества могут являться дополнительными энергетическими субстратами для кардиомиоцитов [33].

Электролитные изменения

иНГЛТ-2 способны оказывать положительное влияние на функцию миокарда с помощью изменения содержания электролитов в кардиомиоцитах [21]. Регуляция уровня внутриклеточного натрия (Na^+) и водорода (H^+) осуществляется благодаря работе натрий-водородного обменника (NHE). В настоящее время идентифицировано 6 изоформ NHE. В миокарде основным подтипом NHE является NHE1, представляющий собой гликопротеин с молекулярной массой 110 кДа. 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. Существуют убедительные доказательства того, что NHE опосредует повреждение тканей во время процессов ишемии и реперфузии. В то же время основным стимулом для активации данного ионного транспортера является внутриклеточный ацидоз, индуцированный ишемией. В условиях тканевого стресса выведение Na^+ из кардиомиоцита ограничивается, что приводит к повышению уровня внутриклеточного Na^+ и изменению работы натрий-кальциевого обменника ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника). Содержание внутриклеточного Ca^{2+} увеличивается, что способствует запуску процессов гибели кардиомиоцита [36]. 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



- 1 — натрий-водородный обменник (NHE1)
 2 — натрий-кальциевый обменник (Na⁺/Ca²⁺-обменник)
 3 — внутриклеточное пространство
 4 — митохондрия

Рис. 2. Схема работы ионных транспортеров кардиомиоцита (адаптировано [39]).

зафиксировано повышение уровня Ca²⁺ внутри митохондрий, что может способствовать улучшению энергетического обмена миокарда благодаря усилению синтеза АТФ [37]. Также на моделях кардиомиоцитов мышей отмечено, что и другие представители иНГЛТ-2 (дапаглифлозин и канаглифлозин) снижают содержание внутриклеточного Na⁺ с помощью ингибирования NHE1 [38]. Схема работы ионных транспортеров кардиомиоцита представлена на рис. 2 [39]. Таким образом, иНГЛТ-2 уменьшают уровни внутриклеточных электролитов (Na⁺ и Ca²⁺), улучшают функцию митохондрий и повышают жизнеспособность кардиомиоцитов благодаря ингибированию работы NHE1.

Натрий-водородный обменник 3 подтипа (NHE3) расположен в проксимальных почечных канальцах. Снижение активности данного транспортера с помощью иНГЛТ-2 приводит к усилению натрийуреза в проксимальных почечных канальцах [40], что способствует восстановлению гомеостаза Na⁺, нарушенного у пациентов с СД2 и СН [13, 25]. Таким образом, снижение внутриклеточного уровня Na⁺ с помощью блокирования NHE1 и NHE3 является важным механизмом кардио- и нефропротекции иНГЛТ-2 [25].

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на маркеры сердечно-сосудистой заболеваемости

Особый интерес представляет изучение влияния иНГЛТ-2 на маркеры ССЗ: уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), концентрацию высокочувствительного тропонина I (hsTnI), растворимой изоформы стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), и галектина-3. Так, определение содержания NT-proBNP является золотым стандартом для диагностики СН и применяется также для выявления сложных форм хронической СН (бессимптомной, диастолической),

оценки эффективности терапии СН и долгосрочного прогноза [41]. К основным маркерам повреждения кардиомиоцитов относятся тропонины (Tn). Высокочувствительные методы определения данных соединений (hsTnI) способны выявлять с высокой точностью концентрации Tn в наноконцентрациях не только у больных с инфарктом миокарда (ИМ), но и у практически здоровых лиц. Незначительное повышение уровня hsTnI более 99-й перцентили может диагностироваться также при стабильной стенокардии, СД, хронической СН вследствие структурных микроповреждений кардиомиоцитов [42, 43]. Перспективным биомаркером, оценивающим степень ремоделирования миокарда, является ST2. ST2 — член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1). Белок ST2 имеет две изоформы: растворимую (sST2) и трансмембранную форму рецептора (ST2L), лигандом которого является интерлейкин-33 (IL-33) [44]. В физиологических условиях в ответ на повреждение или растяжение кардиомиоциты синтезируют IL-33, который связывается с ST2L. Образующийся комплекс запускает каскад реакций, предотвращающих развитие фиброза, апоптоза и гипертрофии миокарда. В то же время sST2 способен связываться с IL-33 и блокировать данный защитный механизм [45]. Таким образом, измерение уровня sST2 может использоваться для оценки наличия СН, риска появления осложнений, а также определения прогноза течения заболевания [46]. К новым маркерам СН можно отнести и определение галектина-3 в плазме крови. Галектин-3 — растворимый β-галактозид-связывающий белок семейства лектинов, основная функция которого заключается в регуляции процессов роста, инвазии и метастазирования опухолевых клеток [47]. Данное вещество синтезируется активированными макрофагами [48] и запускает процессы фиброобразования в печени, почках, легких и поджелудочной железе [49]. Однако наибольшее значение имеет вклад галектина-3 в процессы развития СН. Так, было показано, что данный белок приводит к развитию фиброза и пролиферации кардиомиоцитов [50]. При наличии острой декомпенсированной и прогрессирующей СН происходит повышение уровня галектина-3 [51]. В 2013 г. Американская ассоциация кардиологов включила оценку уровня sST2 и галектина-3 в стратификацию рисков острой и хронической СН [52].

В 2017 г. Sattar N, и соавт. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке влияния канаглифлозина на основные маркеры ССЗ у пожилых пациентов с СД2. Критериями включения в исследование стали возраст обследованных 55–80 лет, уровень HbA_{1c} от 7,0% до 10,0%, рСКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м². Критериями невключения в исследование явились наличие в анамнезе ИМ, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации миокарда, неконтролируемой артериальной гипертензии, СН III–IV ФК по классификации NYHA, а также транзиторной ишемической атаки в течение 3 мес до проведения скрининга. После проведения рандомизации в исследование вошли 666 пациентов. Основную группу составили больные, принимающие канаглифлозин в суточной дозе 100 мг и 300 мг, контрольную группу — пациенты, принимающие плацебо.



Рис. 3. Основные кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Оценка концентраций маркеров ССЗ проводилась исходно и далее на 26, 52 и 104-й неделях. Анализировались абсолютные и относительные изменения показателей с помощью критерия Ходжа-Лемана. По результатам исследования в основной группе уровень NT-proBNP остался неизменным, в то время как в группе плацебо увеличился. Также на фоне применения канаглифлозина зафиксировано снижение или отсутствие динамики изменений уровня hsTnI, а в группе плацебо — увеличение. Разница среднего процентного изменения между группой канаглифлозина и группой плацебо составила для NT-proBNP -15,0%, -16,1% и -26,8%, для hsTnI -8,3%, -11,9% и -10,0% через 26, 52 и 104 нед соответственно ($p < 0,05$). Изменение содержания sST2 не было зафиксировано как в основной, так и в контрольной группах на протяжении всего исследования. Наблюдаемое повышение концентрации галектина-3 в группе канаглифлозина относительно плацебо на 26-й и 52-й неделях значимо не сохранялось до 104-й недели [53]. Таким образом, результаты данного анализа показали снижение уровня маркеров ССЗ (NT-proBNP и hsTnI) на фоне приема канаглифлозина у пожилых пациентов с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные клинические рандомизированные исследования показали, что иНГЛТ-2 являются средствами для профилактики развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и установленным диагнозом АССЗ, а также препаратами выбора для снижения риска госпитализаций по поводу СН у пациентов с СД2 вне зависимости от наличия АССЗ. Полученные результаты объясняются многофакторным воздействием новой группы препаратов на функционирование сердечно-сосудистой системы.

Основные кардиопротективные механизмы иНГЛТ-2, описанные в статье, представлены на рис. 3.

В настоящее время наиболее исследованными кардиопротективными механизмами являются гемодинамические эффекты иНГЛТ-2, характеризующиеся снижением как преднагрузки, так и постнагрузки на миокард, а также механизмы снижения внутриклубочкового давления, что оказывает нефропротективное действие. В то же время к перспективным и менее изученным механизмам можно отнести влияние описанной группы препаратов на концентрацию маркеров ССЗ, энергетические и электролитные процессы, протекающие в кардиомиоцитах. По данным литературы, положительное влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему обусловлено многочисленными кардиопротективными эффектами данной группы препаратов. Дальнейшие исследования помогут расширить спектр кардиопротективных механизмов иНГЛТ-2 как у пациентов с СД2, так и у лиц без нарушений углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Данная работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Мкртумян А.М. — написание текста, утверждение рукописи; Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, написание текста; Мищенко Т.Н. — сбор и обработка материалов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
- Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Rørth R, Jhund PS, Mogensen UM, et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Diabetes Care*. 2018;41:1285-1291. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-2583>
- McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-851. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, 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;20:853-872. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — № 10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
- Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(22):2537-2541. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040514>
- Gerich J. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine*. 2010;27(2):136-142. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. // *Сахарный диабет*. — 2019. — № 22. — № S1-1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1-1):1-144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487-493. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019;124 Suppl 1:S36-S44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.028>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;138:458-68. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № 6. — С. 592-601. [Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes mellitus*. 2019;22(6):592-601 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10289>
- Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and prior myocardial infarction: a sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial. *Circulation*. 2019;139:2516-27. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>
- ADA 2020 Presentation Slides. The VERTIS CV Trial. Available from: <https://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=307A7E103BC04A588A3370709253FC35>
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Mar. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>
- DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137:323-34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>
- Fitchett D, McKnight J, Lee J, et al. Empagliflozin (EMPA) reduces heart failure irrespective of control of blood pressure (BP), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and HbA1c. *Diabetes*. 2017;66:A312-A313. Abstract.
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;137:119-129. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268>
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-2117. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 6. — С. 494-510. [Salukhov VV, Demidova TY. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494-510 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8216>
- Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0654-z>
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41:356-63. doi: <https://doi.org/10.2337/dci17-1096>
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:479-87. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13126>
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al. 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:e004007. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
- Striepe K, Jumar A, Ott C, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2017;136:1167-9. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529>
- Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:26. doi: [10.1186/s12933-017-0510-1](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0510-1)
- Kappel BA, Lehrke M, Schutt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;136:969-72. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166>
- Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005066. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005066>

35. 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*. 2019;73:1931-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
36. Karmazyn M, Gan XT, Humphreys RA, et al. The Myocardial Na⁺-H⁺ Exchange. *Circulation Research*. 1999;85(9):777-786. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.9.777>
37. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60:568-73. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>
38. 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*. 2018;61(3):722-726. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>
39. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol*. 2018;9:1575. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01575>
40. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:78-89. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164114561992>
41. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — №1. — С. 7-81. [Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2017;(1):7-81 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>
42. Ru-Yi Xu, Xiao-Fa Zhu, Ye Yang, et al. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(1):102-109. doi: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015>
43. Кремнева Л.В., Суплютов С.Н., Шалаев С.В. Оценка высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике острого коронарного синдрома // *РФК*. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 204-209. [Kremneva LV, Suplotov SN, Shalaev SV. Estimation of highly sensitive troponin tests in the diagnosis of acute coronary syndrome. *RFK*. 2016;12(2):204-209. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-204-209>
44. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):3B-7B. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015>
45. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
46. Чукаева И.И., Ахматова Ф.Д., Хорева М.В., и др. Новые маркеры хронической сердечной недостаточности: аспекты воспаления // *Лечебное дело*. — 2016. — №1. — С. 4-7. [Chukaeva II, Akhmatova FD, Khoreva MV, et al. New Markers of Chronic Heart Failure: Biochemical Aspects of Inflammation. *Lechebnoe delo*. 2016;(1):4-7 (In Russ.)].
47. Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozlowski EO, et al. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Front Oncol*. 2014;4:138. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00138>
48. Liu FT, Hsu DK, Zuberi RI, et al. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am. J. Pathol*. 1995;147:1016-1028.
49. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Annals of Translational Medicine*. 2014;2(9):86. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.10>
50. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-3128. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000.147181.65298.4D>
51. Filipe MD, Wouter C, Rogier AM. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:48-56. doi: [10.1016/j.cca.2014.10.009](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009)
52. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):e147-e239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.020>
53. Januzzi JL, Butler J, Jarolim P, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular biomarkers in older adults with type 2 diabetes. *Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):704-712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.016>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., доцент, профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [address: 3 Pehotnaja street, 123182 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovtn18@yandex.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Мищенко Надежда Константиновна, аспирант [Nadezhda K. Mishchenko, PhD student, endocrinologist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-5626>; eLibrary SPIN: 1975-9680; e-mail: mischencko.nadejda2015@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 291-299. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12541>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Mkrtumyan AM, Mishchenko NK. Cardioprotective mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):291-299. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12541>