

Сівак Поліна Михайлівна 

здобувачка освіти III медичного факультету
Харківський національний медичний університет, Україна

Боровська Карина Вячеславівна 

здобувачка освіти III медичного факультету
Харківський національний медичний університет, Україна

Александрова Тетяна Миколаївна 

PhD, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1
Харківський національний медичний університет, Україна

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ: ПОЗАЦІЛЬОВІ ЕФЕКТИ ГЛІФЛОЗИНІВ

Вступ. На сьогодні інгібітори натрійзалежного переносника глюкози 2 типу (інгібітори SGLT2, гліфлозини) привертають увагу не тільки в ендокринології, а й у кардіології та нефрології. Спочатку ці препарати застосовували для зниження рівня глюкози при цукровому діабеті 2 типу (ЦД 2 типу). Проте згодом було встановлено, що вони можуть позитивно впливати також на серце і нирки. Це пов'язують зі зменшенням перевантаження кардіоміоцитів іонами натрію та кальцію, пригніченням оксидативного стресу, ремоделюванням міокарда і підтримкою функції нирок. Саме тому гліфлозини розглядають як важливу групу препаратів при хронічній серцевій недостатності (ХСН).

Мета. Дослідити негіпоглікемічну дію гліфлозинів у патогенезі ХСН, їх кардіопротекторний вплив та позацільові ефекти на іонний гомеостаз клітин.

Матеріали та методи. Дослідження включало огляд наукових праць, зокрема, були використані матеріали з New England Journal of Medicine, Pubmed, Webcardio, Google Scholar, Національної медичної бібліотеки.

Результати та обговорення. Сучасна терапія пацієнтів з ХСН базується на використанні інгібіторів SGLT2 незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Дана група препаратів покращує енергообмін у кардіоміоцитах завдяки інгібуванню мембранного білка Na^+/H^+ Exchanger Isoform 1 (NHE1), що зменшує розвиток аритмій, знижує продукцію вільних радикалів у кардіоміоцитах та зменшує ремоделювання серця шляхом пригнічення міофібробластів [1].

NHE1 є основним структурним білком, присутнім у міокарді, який регулює обмін іонів Na^+ та H^+ задля підтримки рН. В умовах ішемії, ХСН або іншого пошкодження серцевих тканин, відбувається зниження активності Na-K-АТФази у відповідь на присутній ацидоз, відбувається перенос іонів водню позаклітинно та заміна їх на іони натрію. Даний механізм може бути запущеним через ангіотензин II, завдяки специфічним рецепторам, які активують позаклітинно-сигнал-регульовані кінази (extracellular signal-regulated kinase, ERK), що в свою чергу здатні активувати новий регулятор інсулінового сигналіngu та метаболізму глюкози – ribosomal protein S6 kinase A1 (RSK1), який запобігає розвитку клітинної деструкції серця. При ХСН відбувається надмірне фосфорильовання NHE1, що зумовлює підвищення внутрішньоклітинного натрію, який забезпечує руйнування мітохондрій у кардіоміоцитах, через підвищення кальцію всередині клітини. Це напряду відображає подальшу появу гіпертрофії, фіброзу міокарду та, як наслідок, розвиток ХСН.

Кардіоренальний синдром при ХСН може виникати не лише через активацію NHE1, а ще через наявність SGL котранспортерів 1 та 2 типу, що експресуються в кардіоміоцитах й проксимальних звивистих каналцях нирок відповідно. Гліфлозини, що інгібують SGLT2 та SGLT1, є препаратами вибору особливо при ЦД2 типу, адже вони забезпечують реабсорбцію фільтрованої глюкози в нирках [7].

Завдяки відновлення тубулогломерулярного зв'язку відбувається звуженню приносячої артеріоли й повернення натрію внутрішньоклітинно [2]. Таким чином, зменшуються альбумінурія та перевантаження серця.

Завдяки ERK у ядрах кардіоміоцитів відбувається створення SGLT1, що підвищує додаткове входження натрію у клітину. Гліфлозини діють одразу на SGLT2 та SGLT1, що забезпечує виведення надлишку натрію з сечею, зменшуючи перенавантаження на серце. Окрім цього, вони опосередковано діють на NHE1, зупиняючи потік іонів натрію та кальцію, адже хімічна структура згаданих вище речовин схожа [7].

У дослідженні щодо застосування емпагліфлозину у пацієнтів з серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда було продемонстровано зниження рівня госпіталізацій на 23%, хоча даний препарат не корелював із рівнем смертності [3]. Було доведено, що при застосуванні дапагліфлозину 10 мг/добу кількість госпіталізацій з приводу ХСН та ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ > 40% були знижені на 18% [4]. Також доцільним є застосування гліфлозинів з фінереноном та інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Така комбінація

показує значні покращення самопочуття пацієнтів з ХСН, хронічною нирковою недостатністю та ЦД 2 типу й зменшують ризик госпіталізацій з приводу серцево-судинних патологій у майбутньому [5].

Ехокардіографічні дослідження, проведені на тлі застосування гліфлозинів у пацієнтів з ХСН, також демонструють зворотнє ремоделювання шлуночків з приростом ФВ ЛШ на 6,1% [6].

Висновки. Було встановлено, що кардіоренопротекторний ефект гліфлозинів у неглікемічних умовах при ХСН реалізується завдяки їх прямому впливу на SGLT1 і SGLT2, а також опосередкованій модуляції активності NHE1 в умовах стресового ураження міокарда. Окрім цього, результати численних досліджень демонструють наявність ремоделюючого впливу розглянутих препаратів на стінку лівого шлуночка серця з приростом фракції його викиду. Особливу увагу привертає зниження частоти госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань на тлі застосування гліфлозинів, що додатково підтверджує їх виражений кардіопротекторний ефект навіть у пацієнтів без цукрового діабету.

Список використаних джерел:

1. Packer, M. (2021). Critical re-evaluation of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and ARNI: Focus on a common sodium-hydrogen exchanger-1 pathway. *Circulation*, 143(20), 1931–1934. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054526>
2. Heerspink, H. J. L., Kosiborod, M. N., Inzucchi, S. E., & Cherney, D. Z. I. (2022). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of heart failure: Current evidence and future perspectives. *Circulation*, 145(10), 723–737. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053892>
3. Butler, J., Jones, W. S., Udell, J. A., et al. (2024). Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2314051>
4. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., et al. (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286>
5. WebCardio.org. (n.d.). Вплив фінеренону на серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті. WebCardio.org. Електронний науково-практичний журнал про кардіологію. Післядипломна освіта: кардіологія. <https://www.webcardio.org/vplyv-finerenonu-na-sertsevo-sudynni-zakhvoryuvannya--pry-tsukrovomu-diabeti.aspx>
6. Bodea, O. M., Serban, S., Craciun, M. L., et al. (2026). Effects of SGLT2 inhibitors on clinical outcomes, symptoms, functional capacity, and cardiac remodeling in heart failure: A comprehensive systematic review and multidomain meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Medicine*, 15(1), 378. <https://doi.org/10.3390/jcm15010378>
7. Al-Shamasi, A. A., Elkaffash, R., Mohamed, M., et al. (2021). Crosstalk between sodium-glucose cotransporter inhibitors and sodium-hydrogen exchanger 1 and 3 in cardiometabolic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12677. <https://doi.org/10.3390/ijms222312677>