

ПОСТИЖЕНИЯ В КАРДИОЛОГИЯТА, КОИТО ЩЕ ПРЕОБЪРНАТ ТЕРАПИЯТА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

АКЦЕНТ ВЪРХУ ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН И SGLT-2 ИНХИБИТОРИТЕ

СЛЕД МНОГОБРОЙНИ НАУЧНИ ПОСТИЖЕНИЯ И ОТКРИТИЯ, РАЗВИТИЕ НА НЕИНВАЗИВНИ ОБРАЗНИ МЕТОДИ за изследвания и индустрията, диагностичният подход и лечението на пациентите със сърдечно-съдови заболявания търпи революционна промяна. Настоящият обзор акцентира вниманието върху епикардна мастна тъкан, като един леснодостъпен за измерване, а в същото време и потенциално модифицируем фактор, който се свързва с повишен риск от атеросклероза и предсърдно мъждене. Във втората част на обзора са разгледани едни от революционните методи за лечение на пациенти със сърдечно-съдови заболявания – SGLT-2 инхибиторите.



г-р Наталия Спасова, г-р Радостина Илиева, г-р Божидар Кръстев, чл. кор. проф. г-р Асен Гудев, FESC, FACC

УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, гр. София

Ключови гуми:
епикардна мастна тъкан, сърдечно-съдов риск, предсърдно мъждене, SGLT-2 инхибитори, сърдечна недостатъчност

След многобройни научни открития и клинични данни, базирани на медицината на доказателствата, напредъкът на диагностичните методи за изследване и усъвършенстването им, както и развитието на индустрията, кардиологията търпи революционна промяна в начина на откриването на социалнозначими сърдечно-съдови заболявания и лечението им. Прецизната стратификация на риска, въвеждане на неинвазивните методи за идентифициране на субклинично заболяване, позволяват ранно повлияване, детекция и моделиране на сърдечно-съдовия риск, което е от ключово значение за подобряване на прогнозата, намаляване на

смъртността и запазване на добро качество на живот на пациентите.

Относително малко лекарства са отговорни за големия напредък в медицинската практика. Откриването, разработването и изясняването на механизма на действие на аспирина, пеницилина и статините, са забележителни истории за успех, всяка със своите изненади и всяка, отличена с Нобелова награда. Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър се доказва, че са ефективни в лечението на захарен диабет тип II, различни форми на сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност, и представляват един от основните фармакологични

открития в сърдечно-съдовата медицина за 21^{ви} век.

Настоящият обзор акцентира вниманието върху епикардната мастна тъкан като коригируем рисков фактор за атеросклеротични събития и ритъмни нарушения, както и върху едни от революционните методи за лечение на пациенти със сърдечно-съдови заболявания – SGLT-2 инхибиторите.

Епикардна мастна тъкан – потенциално модифицируем рисков фактор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития и предсърдно мъждене

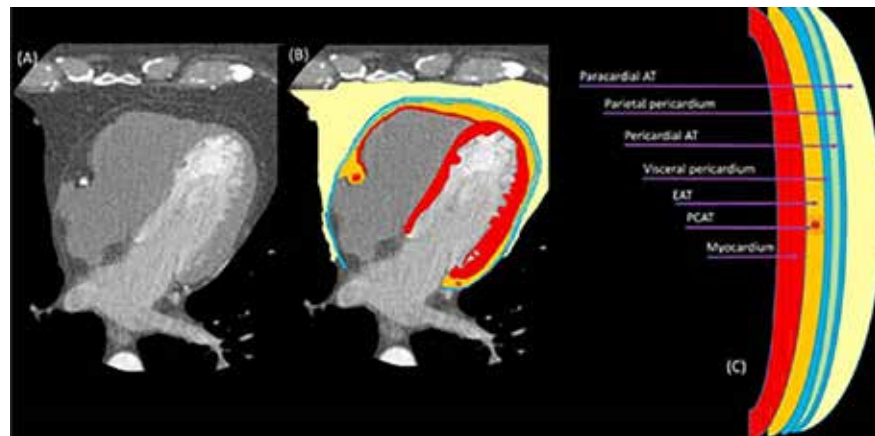
Епикардна мастна тъкан

Определение, анатомия

Епикардната мастна тъкан (ЕМТ) е вид висцерална мастна тъкан, която покрива около 80% от сърдечната повърхност. Количеството на ЕМТ се повишава с възрастта, до към 40-годишна възраст, като след това обемът ѝ основно е свързан с индекса на телесната маса. Отсъствието на фасция между ЕМТ и миокарда позволява директен контакт и взаимовръзка между кардиомиоцитите и адипоцитите. ЕМТ следва да бъде отграничена от перикардна мастна тъкан (ПМТ), тъй като това са анатомично, биохимично и ембриологично различни мастни гена (Фиг. 1А, В)^[1].

ЕМТ – патофизиология за развитие на атеросклероза и ритъмни нарушения

Наред с физиологичната си функция – протекция на сърцето от механична деформация, терморегулация, както и доставянето на свободни мастни киселини (СМК) за осигуряване на енергийните нужди на миокарда, ЕМТ се утвърди като активен ендокринен орган със способност за секреция на различни активни субстанции – адипокини. Те могат да имат както паракринни, така и вазокринни ефекти върху миокарда. В нормалното си състояние те упражняват противовъзпалителни, антифибротични и антиоксидантни ефекти. При наличие на провокиращи фактори, като например инсулинова резистентност и захарен диабет, ЕМТ може да търпи редица морфологични промени като хипертрофия, неспособност за складиране на триглицериди, повишена липолиза и

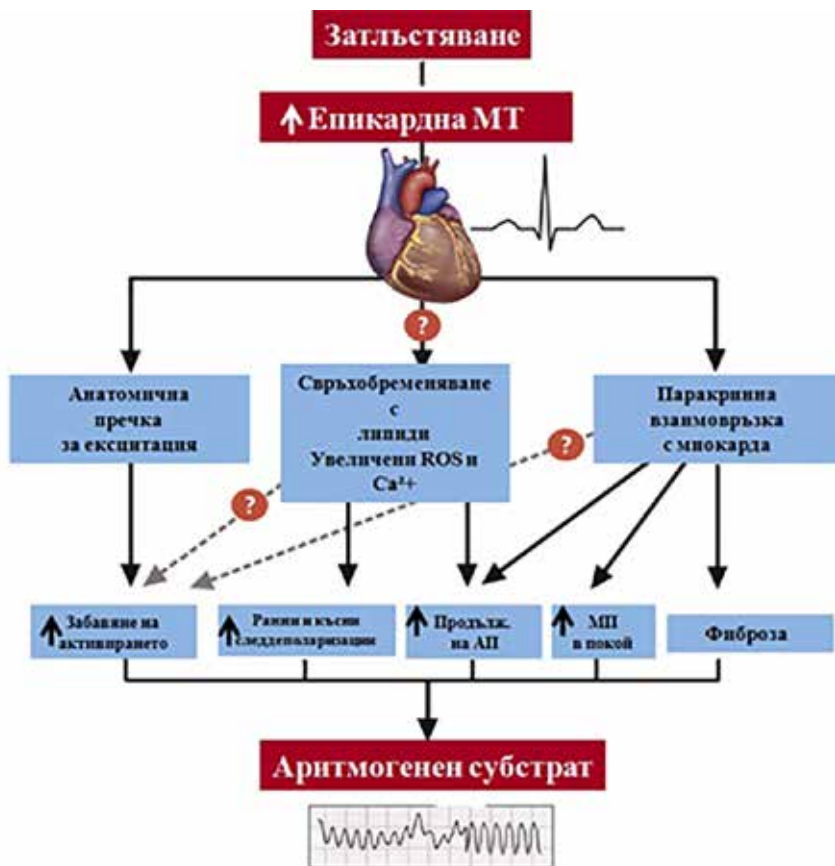


фигура 1:

A. Контрастна компютърна томография – аксиален образ

B. Paracardial AT – паракардиална мастна тъкан

Parietal pericardium – париетален перикарг; Pericardial AT – перикардна мастна тъкан, Visceral pericardium – висцерален перикарг, EAT – епикардна мастна тъкан, PCAT – перикоронарна мастна тъкан;



фигура 2:

Механизъм за развитие на ритъмни нарушения в резултат на увеличена епикардна мастна тъкан^[2]
При затлъстяване и наднормено тегло, увеличеният обем на ЕМТ създава анатомична пречка за нормална ексцитация и провеждане на импулса. Натрупването на ЕМТ води до образуване на реактивни кислородни частици (ROS), натрупване на калций и удължаване на акционния потенциал (АП), рани и късни следдеполяризации. ЕМТ упражнява паракринните ефекти върху миокарда и индуцира фиброзата, което води и до диастолна дисфункция. Всичките тези механизми повишават риска от ритъмни нарушения.
МП – мембранен потенциал

таблица 1

МЕТОДИ ЗА ИЗМЕРВАНЕ НА ЕПИКАРДНАТА МАСТНА ТЪКАН

Предимства и недостатъци	ЕхоКГ	ЯМР	КТ
Достъпност	+++	+	++
Оценка на обема на ЕМТ	0	+++	+++
РСАТ + оценка на кор. арт.*	0	0	+++
Радиация	0	0	+
Цена	+	+++	++

ЕхоКГ – ехокардиография; ЯМР – ядрено-магнитен резонанс, КТ – компютърна томография. ЕМТ – епикардна мастна тъкан. Оценка на перикоронарна мастна тъкан (РСАТ – Pericoronary Adipose Tissue) + оценка на коронарните артерии^[1]

свършекспресия на СМК, възпаление и увеличена продукция на проинфламаторни адипокيني (лептин, резистин IL-8 и др.). Тези патофизиологични механизми стоят в основата на връзката между ЕМТ и атеросклерозата^[1]. От друга страна, при свърхголямо количество на СМК в кардиомиоцитите, което надвишава оксигативната способност на митохондриите, може да се получи акумулиране на токсични липиди с последваща дисфункция на клетъчните компоненти, нарушена калциева регулация и продукция на свободни радикали. Повишеното количество на цитозолния калций и спонтанното освобождаване на калция има важна роля в аритмогенезата, базирана на късни следдеполяризации и тригерна активност. Експресията на профибротичните фактори също има голямо значение (Фиг. 2)^[2].

Риск от атеросклероза и ритъмни нарушения в клинични проучвания

Данните от няколко проучвания доказват връзката между ЕМТ и развитие на обструктивна коронарна болест както и остър коронарен синдром. Още повече, наличието на перикоронарна мастна тъкан, изме-

рена с компютърна томографска коронарна ангиография се асоциира с вулнерабилни плаки, което може да позволи идентифициране на пациенти с много висок риск^[3,4].

Още преди повече от петдесет години е изтъкнато предположение за връзката между мастната тъкан около сърцето и възникване на предсърдна аритмия. Множество съвременни проучвания доказват асоциацията на ЕМТ и развитие на предсърдно мъждене. В мета-анализа, включващ изследване на над 350 000 пациенти от обсервационни проучвания, обемът на ЕМТ сигнификантно се асоциира с възникването на предсърдно мъждене. Увеличаването на обема на мастната тъкан с 1SD се асоциира с 2.6 пъти по-висок риск (Odds Ratio [OR] 2.61, CI 1.89-3.60) от всякакъв вид предсърдно мъждене, за разлика от абдоминалното затлъстяване и индекс на телесната маса, където връзката е много по-слаб^[5-7]. Интересно е, че наличието на ЕМТ се асоциира не само с предсърдни, но и с вентрикуларни аритмии. Така например авторите на някои проучвания доказват връзката на епикардна и паракардиална мастна тъкан с появата на камерни екстрасистоли и развитието на

камерни аритмии при пациенти със сърдечна недостатъчност^[8].

Диагностични методи за измерване

За измерване на ЕМТ се използват няколко образни метода. Основните им характеристики, предимства и недостатъци са представени на Таблица 1^[1]. С помощта на двуразмерната ехокардиография лесно се изчислява дебелината на ЕМТ от парастернал срез по дългата ос, перпендикулярно над свободната стена на ДК. Дебелина на ЕМТ над 7 mm се приема за патологична. Трябва да отбележим, че методът не позволява изчисляване на обема на ЕМТ, както и не винаги може да се отграничи епикардна от перикардна мастна тъкан^[9].

Поради висока пространствена резолюция, компютърната томография (КТ) е предпочитан метод за оценка на ЕМТ. Така например, комбинирането на коронарен калциев скор с измерване на обема на ЕМТ, може да е обещаващ метод за оценка на риска от големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития^[10]. Изследването не изисква контраст, лесно е и достъпно за изпълнение. От друга страна, с помощта на контрастното изследване КТ коронарна ангиография е възможно измерване на перикоронарната мастна тъкан, съчетано и с оценка на коронарните съдове. Това позволява комплексна оценка на вида и наличие на коронарни плаки, съчетано с оценка на периваскуларното възпаление^[11].

Възможности за терапевтично повлияване и заключение

Данните от проведените досега проучвания демонстрират, че уве-

личената EMT е коригируем рисков фактор. Наред с промяната в начина на живот и физическата активност, EMT е възможно да бъде редуцирана с помощта на фармакологична терапия, включваща GLP-1 агонисти и SGLT-2 инхибитори^[11,12]. Това е един от потенциалните механизми, по които тези медикаменти оказват кардиопротективни ефекти. Така например, в допълнение към глюкозуричните ефекти на SGLT-2 инхибиторите и негативния калориен баланс, промененото съотношение глюкогон/инсулин води до повишена липолиза, което може да резултира в намаляване на EMT заедно с намаляване на експресията на проинфламаторни адипокини.

SGLT2 ИНХИБИТОРИТЕ

История

Историята започва през 1835 г., когато *C. Petersen*, френски химик, изолира флоризин от кората на корена на ябълковото гърво. Флоризинът първоначално е използван за лечение на малария, докато през 1886 г. *von Mering*, германски професор по медицина, открива глюкозуричните и понижаващите кръвната захар ефекти на флоризин.

По време на първата половина на 20^{ти} век се установява, че глюкозата, която нормално се филтрира в гломерулите, почти напълно се реабсорбира от проксималните тубули на бъбрека. През 60^{те} години на 20^{ти} век се доказва, че тази реабсорбция изисква активен транспорт и, че глюкозата и натрият се придвижват чрез котранспортери. Изяснява се, че когато молекулата, отговорна за

реабсорбцията, т.е. котранспортерът се блокира, глюкозата и натрият се екскретират с урината. През 1962 г. *Alvarado и Crane* доказват, че флоризинът е конкурентен инхибитор на този активен транспортер. Впоследствие се демонстрира, че при инжектирането на флоризин на животни с диабет плазмената концентрация на глюкоза намалява. Тъй като флоризинът се абсорбира слабо от гастроинтестиналния тракт, започва усилен процес на търсене на ефективни орални инхибитори на котранспортерите. През 1996 г. учени от университета в Куото и изследователската лаборатория Tanabe Seiyuu Co. в Япония разработват аналог на флоризина – първият химично проектиран инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2. През 2000 г. те развиват T-1095 SGLT2 инхибитор, който приложен орално при плъхове с диабет, намалява хипергликемията и предполагат, че ще е полезен в лечението на тип II захарен диабет^[13].

Клинично приложение и механизъм на действие

Между 2012 и 2015 г. Европейската агенция по лекарства (European Medicine Agency – EMA) и Американската агенция, отговорна за храните и лекарствата (Food and Drug Administration – FDA) одобряват три инхибитора на натриево-глюкозния котранспортер 2 – Дапаглифлозин, Канаглифлозин и Емпаглифлозин за намаляване на плазмената глюкоза при пациенти с тип II захарен диабет. Първите плацебо-контролирани проучвания с тези лекарства показват, че те намаляват гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) средно с около 0.6%, предизвикват умерена редукция на телесното тегло и артериалното налягане и като цяло са



с добра поносимост. Това определя SGLT2 инхибиторите като относително ефективна втора линия антидиабетни лекарства, които се използват обикновено в комбинация с Метформин или сулфанилуреини препарати^[13].

През 2008 г. FDA изразява тревога относно повишения сърдечно-съдов риск от други антидиабетни средства и скоро след това EMA подава жалба. Регулаторите изискват от спонсорите на новите антидиа-



Фигура 3: Предполагаме механизъм на действие на SGLT2 инхибиторите. Ползите от SGLT2 инхибиторите по отношение на сърцето не зависят само от глюкозопонижаващия ефект и не се ограничават само до пациентите със захарен диабет тип II

бетни средства да докажат безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система, за да получат одобрение от лекарствените агенции. Това се оказва нелека задача, тъй като изисква големи клинични проучвания, включващи хиляди пациенти и изискващи проследяване няколко години, което е въпрос и на много финансови средства.

Изненадата идва през 2015 г., когато се оповестяват резултатите от първото голямо плацебо-контролирано проучване със SGLT2 инхибиторите – EMPA-REG OUTCOME при пациенти със захарен диабет тип II и кардиоваскуларни заболявания и редуцирана фракция на изтласкване^[14]. Доста неочаквано, проучването показва, че Емпаглифлозин води до сигнификантна 14% редукция на първичната крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или инсулт). Още по-вънлуващи са новините, че Емпаглифлозин редуцира с 32% смъртта по всяка причина и с 35% хоспитализациите за сърдечна недостатъчност. Кардиологичната и ендокринологичната

общност са озадачени от тези благоприятни резултати. Резултатите се потвърждават малко след това и с Канаглифлозин и Дапаглифлозин^[15], водещи до първата основна промяна на парадигмата в клиничната практика:

SGLT2 инхибиторите имат не само глюкозуричен ефект, но предотвратяват развитието и забавят прогресията на сърдечната недостатъчност и удължават живота на пациентите с тип II диабет и редуцирана фракция на изтласкване на лява камера.

Следват две проучвания при пациенти с известна сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (СННФИ) с дапаглифлозин и емпаглифлозин, и двете доказващи еднаква полза при пациентите със и без диабет. Тези открития водят до втората промяна на парадигмата:

SGLT2 инхибиторите подобряват прогнозата на пациентите със СННФИ, независимо от наличието или липсата на захарен диабет тип II.

През 2020 г. проучването SOLOIST демонстрира, че при пациентите с тип II диабет Сотаглифлозин редуцира честотата на сърдечна недостатъчност в целия диапазон на фракцията на изтласкване, включително при малка подгрупа от пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ)^[16]. През 2021 г. проучването EMPEROR PRESERVED разширява спектъра на пациентите, които имат полза от лечението, като се доказва благоприятна прогноза и при пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване без тип II диабет, водещ до третата промяна на парадигмата:

SGLT2 инхибиторите имат благоприятни ефекти при пациентите със сърдечна недостатъчност както с редуцирана, така и със запазена и леко редуцирана систолна функция на лява камера.

Пациентите със захарен диабет тип II с голяма давност са с висок риск за развитие на бъбречна недостатъчност. Натрият в гломерулния филтрат, чиято реабсорбция се блокира от SGLT2 инхибиторите, действа на макула денса в реналните тубули, което от своя страна намалява освобождаването на ренина от юкстагломерулните клетки. Този тубуло-гломерулен механизъм на обратна връзка води до констрикция на аферентните артериоли в гломерула и дилатация на еферентните артериоли. Тези промени, от своя страна, намаляват интрагломерулното налягане и хиперфилтрацията, която е отговорна за гломерулната фиброза и бъбречната недостатъч-

ност при диабетици^[17]. Описаният механизъм обяснява ренопротективния ефект на SGLT2 инхибиторите.

Хемодинамичните ефекти на SGLT2 инхибиторите са свързани с осмотичната диуреза и натрийуреза, които водят до намаляване на плазменния обем, редуция на артериалното налягане, намаляване на пред- и следнатоварването на лява камера, които са свързани с подобрене на систолната и диастолната функция, намаляване на риска от белодробна конгестия и в крайна сметка оказват благоприятни ефекти върху ремоделирането на сърцето (Фиг. 3). Като вероятни механизми на действие на SGLT2 инхибиторите се посочват още: подобряване биоенергетиката на миокарда, редуциране на миокардната фиброза, намаляване на оксидативния стрес и възпалението, редуциране на епикардната мастна тъкан и други^[18].

Споменатите вече проучвания за SGLT2 инхибиторите при пациентите със захарен диабет, бъбречна недостатъчност и СННФИ, заедно с още две проучвания при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, включително и такива без диабет, доказват значителния ренопротективен ефект на SGLT2 инхибиторите, което обуславя и четвъртата промяна на парадигмата:

SGLT2 инхибиторите забавят прогресията до крайните стадии на бъбречно увреждане при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност. Ползите на тези антидиабетни средства при пациентите без диабет, но с различни хронични бъбречни заболявания, се проучват в момента.

При мета-анализ на 34 рандомизирани контролирани проучвания се установява, че SGLT2 инхибиторите намаляват значително риска от предсърдна аритмия и внезапна сърдечна смърт при пациентите със захарен диабет тип II^[19]. Антиаритмичният ефект на инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 трябва да се докаже в проспективни проучвания, които да установят и дали това е класов или лекарство-специфичен ефект.

В заключение, през последните шест години резултатите от няколко големи проучвания с инхибиторите на натрий-глюкозния ко-транспортер 2, водят до четири нови парадигми в лечението на захарния диабет тип II, на сърдечната недостатъчност с редуцирана и запазена фракция на изтласкване със или без диабет, както и на бъбречната недостатъчност. Както споделя самият *E. Braunwald*, един от основоположниците на съвременната кардиология, „SGLT2 инхибиторите са статините на 21 век“ за първична превенция на сърдечната недостатъчност.

Концепцията за лечението на сърдечно-съдови заболявания се променя. Ранното идентифициране на субклинична органна увреда с помощта на неинвазивни образни методи за изследване ще подпомогне своевременно идентифициране на пациентите още в субклиничния стадий на заболяването.

Данните относно възможността за модифициране на ЕМТ като един потенциален механизъм за намаляване на риска от предсърдно мъждене и неблагоприятни сърдечно-съдови събития са окуражаващи, а започването на своевременно и подходящо лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност с SGLT2 инхибито-

ри, ще помогне да спаси многобройни животи. ■

Книгопис:

- Guglielmo M, Lin A, Dey D, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis* 2021; 321:30-38.
- Ernauld A, Meijborg V, Coronel R. Modulation of cardiac arrhythmogenesis by epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:1730-1745.
- Xu Y, Cheng X, Hong K, et al. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron. Artery Dis.* 2012; 23(4): 227-233.
- Goeller M, Achenbach S, Cadet S, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and high-risk plaque characteristics in acute coronary syndrome compared with stable coronary artery disease. *JAMA Cardiol* 2018; 3(9): 858-863. Epub 2018/07/22.
- Wong C, Ganesan A, Selvanayagam J. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications and future directions. *European Heart Journal* 2017; 38: 1294-1302.
- Thanassoulis G, Massaro J, O'Donnell C, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 345-350.
- Wong C, Sun M, Odotayo A, et al. Associations of general adiposity and epicardial fat with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9:e004378. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004378.
- Wu C, Tsai H, Su M, et al. Pericardial fat is associated with ventricular tachyarrhythmia and mortality in patients with systolic heart failure. *Atherosclerosis* 2015; 241: 607-614.
- Iacobellis G, Willens H. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am. Soc. Echocardiogr: official publication of the American Society of Echocardiography* 2009; 22(12):1311-1319. quiz417-8.
- Eisenberg E, McEbinney P, Comandeur F, et al. Deep-learning based quantification of epicardial adipose tissue volume and attenuation predicts major adverse cardiovascular events in asymptomatic subjects. *Circulation Cardiovascular imaging* 2020; 13(2): e009829. Epub 2020/02/18.
- Iacobellis G, Mohseni M, Bianco S, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 311-316.
- Sato T, Aizawa Y, Yuasa S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:6.
- Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J* 2021 Nov 6; ehab765. doi: 10.1093/eurheartj/ehab765. Epub ahead of print. PMID: 34741610.
- Zinman BB, Wanner C, Lachin CM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117 – 2128.
- Томова Г, Илиева Р. Диабетна кардиомиопатия. Влияние на SGLT2 инхибиторите върху диастолната функция. *Медицина* 2021;9.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117 – 128.
- Zelner TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1845 – 1855.
- Сабова Р, Илиева Р. Съвременни тенденции в терапията на сърдечната недостатъчност- роля на SGLT2 инхибиторите. *GPNews* 2021 - 8 печат.
- Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R. et al.: Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type II diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *J Heart Rhythm* 2021: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.03.028>.