

Роль гліфлозинів у неконвенціональних шляхах поліпшення кардіометаболічного контролю як стратегії кардіопротекції в жінок із цукровим діабетом 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду



Л. Р. Петровська^{1,2}, І. О. Костицька¹,
Т. Р. Петровський³, Р. В. Петровський³

¹ Івано-Франківський національний медичний університет

² ТОВ «Фірма „Асклепій“», Івано-Франківськ

³ Клінічний лікувально-діагностичний центр «Сімедгруп», Івано-Франківськ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу й серцева недостатність (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) є захворюваннями, що відображують дисфункцію ендокринної та серцево-судинної систем. Проте ураження однієї системи майже завжди призводить до порушень іншої: кардіометаболічні порушення при ЦД 2 типу спричиняють мікросудинні й макросудинні ускладнення, підвищуючи ризик розвитку СН зі збереженою ФВ, яка зазвичай зумовлена діастолічною дисфункцією міокарда лівого шлуночка [1—4]. Порушення метаболічного гомеостазу в пацієнтів із ЦД 2 типу часто формує хибне коло, що спричиняє розвиток численних супутніх захворювань, зокрема СН зі збереженою ФВ. Отже, ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ слід розглядати як мультифокальний вияв системного метаболічного розладу. Тому ефективна стратегія має бути комплексною, спрямованою на лікування основного захворювання та профілактику коморбідностей. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2, гліфлозини) відповідають цим критеріям, забезпечуючи м'який антигіперглікемічний ефект із виразною гепатопротекторною, нефропротекторною, нейропротекторною

та кардіопротекторною дією, що робить їх особливо релевантними для жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ [5—8].

Прототипом класу став флоризин, відкритий у XIX ст. Синтетичні іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпатгліфлозин, канагліфлозин, ертугліфлозин тощо) продемонстрували плейотропні ефекти у пацієнтів як із ЦД 2 типу, так і без нього. Великі клінічні дослідження (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV, CANVAS PROGRAM) підтвердили здатність гліфлозинів знижувати серцево-судинну смертність і частоту госпіталізації в осіб із СН незалежно від глікемічного контролю, що обґрунтовує їхнє застосування при СН зі зниженою та збереженою фракцією викиду [9, 10].

Аналіз ключових рандомізованих клінічних випробувань іНЗКТГ-2 свідчить про системну недостатню репрезентативність жінок у більшості досліджень, що обмежує можливості екстраполяції отриманих результатів на жіночу популяцію, зокрема жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ. Так, у дослідженні EMPA-REG OUTCOME (n = 7020) частка жінок становила лише 28,5 %, у програмі CANVAS (n = 10 142) — 35,8 %, у DECLARE-TIMI 58 (n = 17 160) — 37,4 %, у CREDESCENCE

Петровська Лілея Романівна, аспірантка кафедри ендокринології, лікар-ендокринолог. E-mail: petrovaska_li@ifnmu.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-1580-1053>; Костицька Ірина Олександрівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри ендокринології. E-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4319-0986>; Петровський Тарас Романович, лікар-кардіолог. E-mail: taras.petrovskyy@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-5854-475X>; Петровський Роман Володимирович, лікар-кардіолог. ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-2845-8706>

(n = 4401) — 33,9%. Ще меншою була представленість жінок у дослідженнях, орієнтованих на пацієнтів із СН зі зниженою ФВ: у DAPA-HF (n = 4744) — 23,4%, у EMPEROR-Reduced (n = 3730) — 23,9%, у VERTIS-CV (n = 8246) — близько 30,0%. Дещо більшою була частка жінок у дослідженнях із фокусом на СН зі збереженою ФВ і коморбідні стани: у EMPEROR-Preserved (n = 5988) — 44,7%, у SCORED (n = 10 584) — 44,9%, у SOLOIST-WHF (n = 1222) — 34,0%. Проте навіть у цих випробуваннях жіноча стать не була об'єктом окремого стратифікованого аналізу патогенетичних механізмів дії гліфлозинів [11—19].

У більшості ключових клінічних досліджень частка жінок становила лише 23—38%, що є недостатнім з огляду на виразні статеві відмінності фенотипу СН, більшу поширеність СН зі збереженою ФВ серед жінок й особливості метаболічного запалення при ЦД 2 типу. Попри подвоєння кількості жінок у клінічних випробуваннях останніми роками, їхня частка серед пацієнтів із СН не перевищує 29%, тоді як у популяції СН зі збереженою ФВ це захворювання трапляється у жінок удвічі частіше, з тенденцією до зростання на 4,2% кожні 5 років [1, 20, 21]. Жінки з ЦД мають підвищений ризик розвитку СН (на 47% при ЦД 1 типу та на 9% при ЦД 2 типу) [3, 22]. Таким чином, жіноча стать є немодифікованим чинником ризику СН зі збереженою ФВ, що обґрунтовує необхідність гендерно-специфічного підходу до діагностики та своєчасної терапії, а також залучення жінок до клінічних досліджень і ширшого впровадження гліфлозинів для профілактики й лікування СН зі збереженою ФВ у жінок із ЦД 2 типу та без нього.

Мета роботи — оцінити неконвенціональні механізми та клінічну ефективність кардіопротекторної дії гліфлозинів у жінок із цукровим діабетом 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наукове дослідження проведено на клінічних базах Івано-Франківського національного медичного університету з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (№ 139/23 від 16.11.2023 р.). Усі учасниці після отримання повної інформації про мету, методи та можливі ризики дослідження надали письмову інформовану згоду та пройшли комплексне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження. Після етапу прескринінгу із 80 обстежених до проспективного

когортного дослідження було відібрано 64 жінки з ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ, які протягом щонайменше 3 міс отримували метформін (МЕТ) у дозі 500—2000 мг/добу та мали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) < 10%.

Критерії вилучення із дослідження:

- чоловіча стать;
- вік > 80 років;
- ЦД 1 типу;
- вагітність або лактація;
- фібриляція/тріпотіння передсердь;
- невідкладні стани при хворобах серцево-судинної системи;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- констриктивний перикардит або значний перикардіальний випіт;
- ниркова недостатність (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/(хв · 1,73 м²) за CKD-EPI);
- печінкова недостатність;
- тяжка анемія (гемоглобін < 90 г/л, гематокрит < 33%);
- тяжкі метаболічні та гормональні порушення;
- паранеопластичний синдром;
- тяжкі інфекції (пневмонія, сепсис);
- баріатрична хірургія в анамнезі;
- відомі протипоказання для використання досліджуваних препаратів.

Базові клініко-лабораторні характеристики пацієнток наведено в табл. 1. Установлено, що метаболічний вік пацієнток перевищував біологічний у 1,2 разу, який відображує порушення метаболізму внаслідок коморбідності. Наявність низькоінтенсивного хронічного запалення підтверджена помірним підвищенням рівня С-реактивного білка (С-РБ): середнє значення — 4,05 мг/л (3,00—6,00 мг/л). Надлишкову масу тіла зареєстрували в 56,2% пацієнток, ожиріння I ступеня — у 40,6%, II ступеня — у 3,1%. Недостатність вітаміну D виявлено у 34,4%, дефіцит — у 31,2%. Відомо, що дефіцит вітаміну D є одним із чинників ризику розвитку й прогресування ЦД 2 типу, ожиріння, дисліпідемії та СН, що підтверджено даними багатьох наукових досліджень [23—27].

Усім пацієнткам після первинного скринінгу за потреби проводили корекцію антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, при підтвердженому дефіциті вітаміну D призначали препарати холекальциферолу.

На етапі рандомізації 64 жінки з ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ були стратифіковані за цукрознижувальною терапією на три групи: 1-ша група

Таблиця 1

Вихідні характеристики жінок із цукровим діабетом 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (n = 64)

Параметри	Значення
Вік, роки	58,4 (55,9; 61,0)
Метаболічний вік, роки	71,5 (68,0; 77,0)
Тривалість ЦД 2 типу, роки	5,0 (3,0; 6,7)
ІМТ, кг/м ²	29,5 (26,0; 31,0)
ОТ, см	89,0 (87,9; 90,8)
ВЗЖ, %	39,0 (34,0; 41,8)
ВВЖ, од.	30,0 (28,9; 32,6)
ВБМ, %	40,7 (39,7; 43,2)
М'язова маса, кг	75,4 (70,6; 78,3)
Кісткова маса, кг	2,0 (1,8; 2,0)
Порушення профілю маси тіла	
Надлишкова маса тіла	36 (56,2 %)
Ожиріння	
I ступеня	26 (40,6 %)
II ступеня	2 (3,1 %)
III ступеня	0
САТ, мм рт. ст.	136 (130; 140)
ДАТ, мм рт. ст.	80 (77; 85)
Лабораторно-інструментальні обстеження	
НbA1C, %	7,8 (7,6; 8,1)
ГКН, ммоль/л	7,8 (7,4; 8,5)
ППГ, ммоль/л	11,62 (10,62; 12,33)
Вміст 25(OH)D, нг/мл	24,3 (15,8; 32,5)
Вітамін D-дефіцитний стан	
Недостатність	22 (34,4 %)
Дефіцит	20 (31,2 %)
С-РБ, мг/л	4,1 (3,0; 6,0)
NT-pro-BNP, пг/мл	165,4 (137,3; 177,1)
ФВ ЛШ, %	53,0 (51,0; 55,0)

Примітка. ІМТ — індекс маси тіла; ОТ — обвід талії; ВЗЖ — відсотковий вміст загального жиру; ВВЖ — відсотковий вміст вісцерального жиру; ВБМ — відсотковий вміст безжирової маси; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ГКН — глюкоза в капілярній крові натще; ППГ — постпрандіальна глікемія; 25(OH)D-25 — гідроксивітамін D; NT-pro-BNP — N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка.

(n = 16) отримувала MET у добовій дозі 2000 мг у комбінації з дапагліфлозином (ДАПА, 10 мг/добу), 2-га група (n = 16) — MET (2000 мг/добу) у поєднанні з емпагліфлозином (ЕМПА, 10—25 мг/добу), 3-тя група (n = 32) — монотерапію MET (2000 мг/добу).

Діагноз СН зі збереженою ФВ установлювали відповідно до чинних рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної СН [28].

Алгоритм верифікації діагнозу СН зі збереженою ФВ: на першому етапі за сумою балів відповідної шкали (≥ 5 балів — ключовий діагностичний поріг) оцінювали ймовірність наявності СН зі збереженою ФВ ($> 50\%$). На другому етапі установлювали діагноз у пацієнок із сумою балів попередньої шкали ≤ 4 за наявності принаймні двох критеріїв структурних, функціональних або лабораторних відхилень: індекс маси лівого шлуночка ≥ 95 г/м², при синусовому ритмі — індекс об'єму лівого передсердя (ІЛП) > 34 мл/м², рівень NT-proBNP > 125 пг/мл, швидкість трикуспідальної регургітації в стані спокою $> 2,8$ м/с.

Відповідно до стандартизованих протоколів на початку спостереження та через 12 тиж терапії оцінювали антропометричні показники (зріст, маса тіла, обвід талії (ОТ)) і композиційний склад тіла з визначенням відсоткового вмісту загального (ВЗЖ, %) та вісцерального жиру (ВВЖ, од), безжирової маси (ВБМ, %), кісткової й м'язової маси. Склад тіла оцінювала методом біоелектричного імпедансного аналізу з використанням монітора «Tanita BC-601» (Японія).

Оцінювали показники вуглеводного обміну, зокрема рівень НbA1c, глюкози в капілярній крові натще (ГКН), постпрандіальну глікемію (ППГ), а також параметри ліпідного спектра: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВГ), низької (ХС ЛПНГ) і дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), а також коефіцієнт атерогенності (КА).

Вміст NT-pro-BNP визначали за допомогою флуоресцентного імуноаналізатора «Novatrend» (тест FL-NBNP-402). Нижня межа виявлення становила 5 пг/мл. Рівень системного запалення оцінювали за концентрацією С-РБ: нормальний (< 3 мг/л), низькоінтенсивний (3—10 мг/л), помірний (10—100 мг/л) або виразний (> 100 мг/л) [29].

Ехокардіографічне дослідження виконували за допомогою апарата «Siemens NX3 Elite» (Німеччина) відповідно до рекомендацій Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів (2020). Оцінювали структурно-функціональні

параметри серця з визначенням середніх значень за трьома послідовними кардіоциклами, а також доплерівські показники діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Гіпертрофію ЛШ діагностували, якщо індекс маси міокарда ЛШ > 95 г/м². Оцінку діастолічної функції ЛШ здійснювали з використанням тканинної доплерографії діастолічного руху мітрального кільця та імпульсного доплерівського аналізу трансмітрального кровотоку. Визначали максимальні швидкості раннього діастолічного наповнення (E), наповнення під час систоли передсердь (A), їхнє співвідношення (E/A), а також максимальну швидкість раннього діастолічного руху мітрального кільця (e') і співвідношення E/e'. Для жінок верхні межі референтних значень становили: кінцевий діастолічний об'єм ЛШ — 61 мл/м², кінцевий систолічний об'єм ЛШ — 24 мл/м² [30, 31].

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS 26.0 (IBM, США) із використанням непараметричних підходів. Кількісні показники наведено як медіана й міжквартильний розмах (Me (Q1; Q3)). Для оцінки змін у межах кожної групи до та після лікування застосовували парний непараметричний тест (для зв'язаних вибірок), а для міжгрупового порівняння на кожному етапі — непараметричний дисперсійний аналіз із подальшими попарними зіставленнями 1—2, 1—3 та 2—3. Величину динаміки додатково подавали як Δ (%), розраховану за формулою («Після» – «До»)/«До» $\times 100$. Для оцінки міжгрупових відмінностей залежно від алгоритму медикаментозної терапії ЦД 2 типу проводили лінійний регресійний аналіз із попарними міжгруповими порівняннями (1—2, 1—3 та 2—3). Ефект лікування подано як β -коефіцієнт із 95% довірчим інтервалом (ДІ), що відображує середню різницю досліджуваного показника між групами порівняння. Статистичну значущість оцінювали за двобічним критерієм, відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження групи були порівнянними за основними антропометричними показниками та більшістю параметрів складу тіла. За індексом маси тіла (ІМТ), ОТ, часткою загального й вісцерального жиру та відсотком води в організмі міжгрупові відмінності не були вірогідними (усі $p > 0,05$). М'язова маса була більшою в пацієток 3-ї групи порівняно з 1-ю та 2-ю групами ($p = 0,005$ і $p = 0,044$ відповідно), що слід ураховувати при інтерпретації подальших змін.

Після лікування найвиразнішу позитивну динаміку антропометричних параметрів і композиційних показників тіла зареєстрували в пацієток 1-ї та 2-ї груп (табл. 2). Зокрема, зниження ІМТ у жінок 1-ї групи становило 4,6% ($p < 0,001$), у пацієток 2-ї групи — 1,3% ($p < 0,001$), тоді як в учасниць 3-ї групи зміни ІМТ були статистично невірогідними (0,3%, $p = 0,586$). Подібну тенденцію відзначено і щодо ОТ: у 1-й групи показник зменшився на 1,3% ($p < 0,001$), у 2-й групі на 1,2% ($p < 0,001$), тоді як у 3-й групі вірогідної динаміки не зафіксовано (0,1%, $p = 0,548$). Міжгруповий аналіз після лікування продемонстрував статистично значущі відмінності за ІМТ й ОТ між групами 1 та 3, а також між групами 2 і 3 (усі $p < 0,001$), різниця між групами 1 і 2 була статистично невірогідною ($p = 0,638$ для ІМТ, $p = 0,181$ для ОТ).

Аналіз змін показників адипоцитозного профілю в контексті ожиріння підтвердив позитивну динаміку в групах 1 та 2 порівняно з групою 3. Зокрема, відсоток ВЗЖ вірогідно зменшився в 1-й групі на 3,3% ($p < 0,001$), у 2-й групі — на 3,6% ($p < 0,001$), у 3-й групі зареєстрували незначне, але статистично значуще збільшення цього показника на 0,9% ($p = 0,009$). Рівень ВВЖ у пацієнтів 1-ї групи знизився на 13,8% ($p < 0,001$), у 2-й групі — на 10,5% ($p < 0,001$), у 3-й групі зміни були мінімальними (0,7%, $p < 0,001$). Міжгруповий аналіз після лікування засвідчив вірогідно вищі значення ВЗЖ та ВВЖ у 3-й групі порівняно з групами 1 та 2 (для порівнянь 1—3 та 2—3 $p < 0,001$) за відсутності статистично значущих відмінностей між групами 1 та 2 ($p = 0,534$ для ВЗЖ, $p = 0,194$ для ВВЖ). Відсоток ВБМ вірогідно зріс у 1-й групі (1,2%, $p < 0,001$), а найбільше — у 3-й групі (3,7%, $p < 0,001$), тоді як у 2-й групі зміни були невірогідними (1,5%, $p = 0,744$). Аналіз Δ (%) виявив відмінності між групами 1 і 2 ($p = 0,020$) та 2 і 3 ($p = 0,003$). Динаміка м'язової маси була різноспрямованою: у групах 1 і 2 зареєстрували незначне вірогідне зниження (1,1%, $p = 0,008$, 1,3%, $p < 0,001$), тоді як у 3-й групі — вірогідне зростання (2,1%, $p < 0,001$) зі статистично значущими відмінностями між групами 1 і 3 та 2 і 3 ($p < 0,001$).

Вихідні показники вуглеводного обміну (HbA1c, ГКН та ППГ) у групах були порівнянними (усі $p > 0,05$). Після лікування в групах 1 та 2 зареєстрували вірогідне поліпшення глікемічного контролю, тоді як у групі 3 позитивної динаміки не зафіксовано (табл. 3). У пацієток 1-ї групи рівень HbA1c знизився на 7,6%, у 2-й групі — на 5,8% (обидва $p < 0,001$), без змін у 3-й групі, що зумовило вірогідні

Динаміка деяких антропометричних параметрів та композиції тіла в жінок із цукровим діабетом 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

Показник		1-ша група (n = 16)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 32)
ІМТ, кг/м ²	До лікування	29,4 (26,2; 31,0)	30,1 (25,9; 31,3)	29,0 (26,8; 30,7)
	Після лікування	28,1 (24,8; 29,7)	29,7 (25,4; 30,7)	28,9 (26,8; 30,3)*#
	Δ, %	- 4,6	-1,3	-0,3
	p	< 0,01	< 0,01	0,59
ОТ, см	До лікування	89,2 (87,8; 91,0)	88,9 (86,8; 90,9)	89,0 (88,0; 90,0)
	Після лікування	88,0 (86,1; 89,5)	87,9 (85,7; 89,0)	89,0 (88,0; 90,3)*#
	Δ, %	-1,3	-1,2	+0,1
	p	< 0,01	< 0,01	0,55
ВЗЖ, %	До лікування	39,0 (33,0; 41,3)	39,9 (34,6; 41,5)	39,0 (34,8; 42,2)
	Після лікування	37,7 (31,9; 40,2)	38,45 (33,9; 40,1)	39,4 (35,1; 41,9)*#
	Δ, %	-3,3	-3,6	+0,9
	p	< 0,01	< 0,01	0,09
ВВЖ, од	До лікування	29,5 (24,2; 36,9)	30,0 (29,1; 32,0)	30,2 (29,4; 31,7)
	Після лікування	25,4 (19,9; 28,7)	26,9 (22,2; 28,6)	30,0 (29,2; 31,4)*#
	Δ, %	-13,8	-10,5	-0,7
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01
ВБМ, %	До лікування	40,8 (39,3; 43,0)	41,1 (39,9; 43,8)	40,6 (39,8; 43,0)
	Після лікування	41,3 (39,9; 44,4)	41,7 (39,8; 43,4)	42,1 (40,3; 45,0)
	Δ, %	+1,2	+1,5***	+3,7##
	p	< 0,01	0,74	< 0,01
М'язова маса, кг	До лікування	74,4 (62,8; 75,3)	74,8 (71,2; 76,9)	77,7 (71,0; 80,5)*****
	Після лікування	73,5 (63,4; 74,6)	73,8 (70,1; 75,2)	79,4 (72,4; 82,3)*##
	Δ, %	-1,1	-1,3	+2,1*#
	p	0,08	< 0,01	< 0,01

Примітка. Статистично значуща різниця щодо 1-ї групи: * p < 0,01; ** p < 0,01; *** p < 0,05.
Статистично значуща різниця щодо 2-ї групи: # p < 0,01; ## p < 0,01; ### p < 0,05.

міжгрупові відмінності (1—3 і 2—3). Аналогічна тенденція спостерігалась для показників ГКН та ППГ зі значно кращими показниками в групах 1 і 2 порівняно з групою 3 (усі p < 0,001).

Показники нейрогуморальної активації та системного запалення змінювалися залежно від цукрознижувальної терапії. Концентрація NT-pro-BNP вірогідно зменшилась у групах 1 (24,5 %) та 2 (19,6 %), тоді як у групі 3 — зросла (4,7 %), з відмінностями між групами 1 та 3 і 2 та 3 (усі p < 0,001). Маркером системного запалення та білком гострої фази є С-РБ, рівень якого часто підвищений в осіб із ЦД

і асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком, що підтверджено в багатьох дослідженнях [29, 32]. Вміст С-РБ зменшився в пацієнток груп 1 (28,8 %) та 2 (35,9 %), без вірогідних змін у пацієнток групи 3. Після лікування цей показник був вищим у 3-й групі порівняно з 1-ю та 2-ю групами (обидва p < 0,001). Схожі результати отримано при застосуванні ДАПА у пацієнтів із ЦД 2 типу та гіпертрофією ЛШ [33].

На початку дослідження показники ліпідного профілю не відрізнялися в групах (табл. 4). Через 12 тиж терапії в усіх групах відзначено зниження рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ, з найвиразнішим ефектом

Динаміка деяких лабораторних показників вуглеводного обміну, нейрогуморальної активації та системного запалення в жінок із цукровим діабетом 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

Показник		1-ша група (n = 16)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 32)
HbA1c, %	До лікування	7,90 (7,60; 8,03)	7,70 (7,38; 7,92)	7,90 (7,60; 8,10)
	Після лікування	7,30 (7,07; 7,53)	7,25 (7,00; 7,53)	7,95 (7,57; 8,20) ^{***}
	Δ, %	-7,6	-5,8	+0,6
	p	< 0,001	< 0,001	0,905
ГКН, ммоль/л	До лікування	7,80 (7,57; 8,40)	7,90 (7,35; 8,35)	7,75 (7,40; 8,50)
	Після лікування	6,40 (6,18; 6,93)	6,75 (6,35; 7,03) ^{***}	7,25 (7,00; 7,51) ^{**}
	Δ, %	-17,9	-14,6	-6,4
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ППГ, ммоль/л	До лікування	11,70 (10,88; 12,27)	11,20 (10,47; 11,96)	11,67 (10,83; 12,43)
	Після лікування	9,70 (9,33; 10,13)	9,57 (9,25; 10,05)	11,42 (10,54; 12,00) ^{**}
	Δ, %	-17,1	-14,5	-2,1
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
NT-pro-BNP, пг/мл	До лікування	165 (135; 176)	167 (147; 176)	163 (134; 177)
	Після лікування	125 (120; 130)	134 (129; 148) ^{***}	171 (145; 186) ^{**}
	Δ, %	-24,5	-19,6	+4,7 ^{**}
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
С-РБ, мг/л	До лікування	4,00 (2,95; 5,88)	4,60 (3,27; 5,62)	3,80 (2,98; 6,00)
	Після лікування	2,85 (2,42; 3,15)	2,95 (2,65; 3,23)	3,95 (2,95; 5,78) ^{**}
	Δ, %	-28,8	-35,9	+3,9
	p	0,001	0,002	0,131

Примітка. Статистично значуща різниця щодо 1-ї групи: * p < 0,01; ** p < 0,01; *** p < 0,05.
Статистично значуща різниця щодо 2-ї групи: # p < 0,01; ## p < 0,01; ### p < 0,05.

у жінок 2-ї групи. Вміст ХС ЛПВГ збільшився в усіх групах, але був вірогідно вищим у пацієток груп 2 і 3 порівняно з групою 1 (усі p < 0,001). Інтегральний коефіцієнт атерогенності (КА) зменшився в усіх групах, найбільше — у групах 2 і 3 порівняно з групою 1 (p < 0,001).

Результати лінійного регресійного аналізу свідчать про те, що порівняно з монотерапією МЕТ поєднання МЕТ з іНЗКТГ-2 у жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ асоціюється з поліпшенням більшості антропометричних параметрів. Комбінована терапія з гліфлозінами в пацієток груп 1 та 2 супроводжувалася зменшенням ІМТ, ОТ і відсотка ВВЖ (усі p < 0,05). Порівняно з монотерапією МЕТ комбінована терапія МЕТ з гліфлозінами забезпечує кращу компенсацію вуглеводного обміну: в учасниць 1-ї групи рівень

HbA1c знизився на 0,49 (p = 0,005), у пацієток 2-ї групи — на 0,47 % (p = 0,008), ГКН — відповідно на 0,95 (p < 0,001) та 0,64 ммоль/л (p < 0,001). Терапія іНЗКТГ-2 також асоціювалася з нижчими маркерами нейрогуморальної активації та запалення: рівень NT-pro-BNP був нижчим при використанні ДАПА (β = -41; 95 % ДІ -50...-31; p < 0,001) та ЕМПА (β = -36; 95 % ДІ -46...-26; p < 0,001), С-РБ — на 1,87 (p < 0,001) та 1,67 мг/л (p < 0,001) відповідно.

На рисунку показано кардіопротекторні шляхи інтеграції енергетичного, структурного та мікросудинного ефектів 12-тижневого курсу комбінованої терапії МЕТ з іНЗКТГ-2 (ДАПА й ЕМПА) у пацієток із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ. Ехокардіографічні показники діастолічної функції та структурно-функціонального стану ЛШ були кращими в групах, які

Динаміка деяких лабораторних показників ліпідного обміну у жінок із цукровим діабетом 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

Показник		1-ша група (n = 16)	2-га група (n = 16)	3-тя група (n = 32)
ЗХС, ммоль/л	До лікування	6,22 (6,08; 6,48)	6,20 (5,88; 6,31)	6,02 (5,34; 6,90)
	Після лікування	6,12 (5,89; 6,24)	5,35 (5,17; 5,62)*	5,45 (4,97; 6,04)*
	Δ , %	-1,6	-13,7	-9,5
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ТГ, ммоль/л	До лікування	2,50 (2,27; 3,16)	2,67 (2,08; 2,82)	2,10 (1,90; 2,52)
	Після лікування	2,32 (2,10; 3,00)	1,72 (1,59; 1,89)*	1,78 (1,58; 2,02)***
	Δ , %	-7,4	-35,7	-15,2
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПВГ, ммоль/л	До лікування	0,80 (0,76; 0,85)	0,81 (0,76; 0,87)	0,88 (0,78; 0,94)
	Після лікування	0,82 (0,80; 0,88)	0,98 (0,95; 1,02)*	1,00 (0,98; 1,12)*
	Δ , %	+3,1	+20,9*	+14,3*
	p	0,011	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПНГ, ммоль/л	До лікування	4,23 (3,99; 4,49)	4,14 (3,96; 4,34)	4,21 (3,50; 4,70)
	Після лікування	4,14 (3,84; 4,29)	3,49 (3,34; 3,89)*	3,68 (3,08; 3,94)**
	Δ , %	-2,2	-15,9*	-12,7*
	p	0,008	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	До лікування	1,14 (1,04; 1,44)	1,21 (1,02; 1,28)	0,97 (0,90; 1,32)
	Після лікування	1,06 (0,95; 1,36)	0,79 (0,72; 0,87)*	0,86 (0,77; 1,05)88***
	Δ , %	-7,5	-35,4*	-11,3***
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
КА	До лікування	6,68 (6,39; 7,35)	6,53 (6,22; 7,21)***	6,00 (4,92; 6,89)
	Після лікування	6,27 (6,08; 6,45)	4,42 (4,03; 4,89)*	4,22 (3,47; 5,12)*
	Δ , %	-6,1	-32,3*	-29,6*
	p	0,002	< 0,001	< 0,001

Примітка. Статистично значуща різниця щодо 1-ї групи: * p < 0,01; ** p < 0,01; *** p < 0,05.
Статистично значуща різниця щодо 2-ї групи: # p < 0,01; ## p < 0,01; ### p < 0,05.

отримували комбінацію МЕТ і гліфлозінів порівняно з монотерапією МЕТ. У жінок груп 1 і 2 ІЛП був вищим ($\beta_{1-3} = 4,48$, $\beta_{2-3} = 6,50$, обидва p < 0,001), час децелерації трансмітрального потоку (DT) — довшим ($\beta = 9$ і $\beta = 3$, обидва p < 0,001), показник E/e' — нижчим ($\beta = -0,51$ та $\beta = -0,71$, обидва p < 0,001), а фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) — більшою ($\beta = 4,72$ та $\beta = 4,53$, обидва p < 0,001).

При порівнянні ефективності гліфлозінів у пацієнтів груп 1 та 2 вірогідних відмінностей для більшості параметрів не виявлено (ІМТ (p = 0,288), ОТ

(p = 0,693), HbA1c (p = 0,726), NT-pro-BNP (p = 0,458), С-РБ (p = 0,744), E/e' (p = 0,163), ФВ ЛШ (p = 0,739)), що свідчить про загальнопорівняльний ефект обох препаратів іНЗКТГ-2. Для деяких показників зареєстровано тенденції або значущі відмінності: рівень ГКН наближався до порогу значущості ($\beta = 0,31$; 95 % ДІ 0,00...+0,62; p = 0,051), а DT був вірогідно меншим при використанні ДАПА порівняно з ЕМПА ($\beta = -6$; 95 % ДІ -11...-1; p = 0,024).

Отже, гліфлозини є перспективною терапевтичною стратегією для жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою

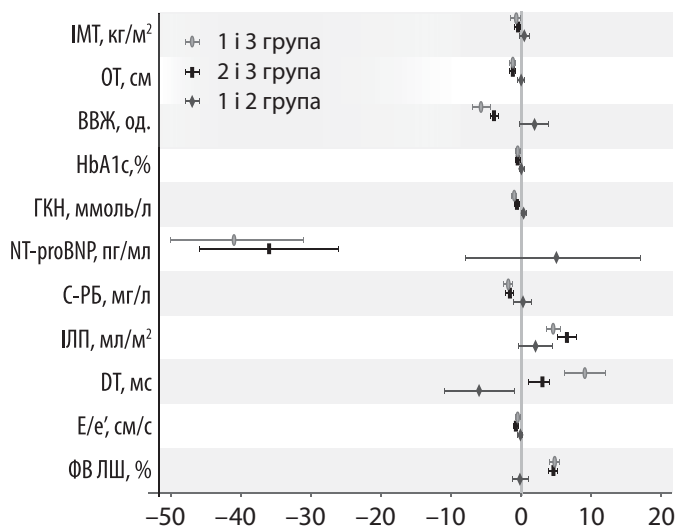


Рисунок. Діаграма регресійного аналізу деяких досліджуваних параметрів у жінок із цукровим діабетом 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду залежно від виду медикаментозної терапії цукрового діабету 2 типу

ФВ, яка може поліпшити серцеву функцію та модулювати ключові метаболічні й запальні процеси незалежно від рівня глікемії, що підтверджується сучасними науковими даними [34—37].

Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення властивостей іНЗКТГ-2 з урахуванням статевих особливостей як у пацієнтів із ЦД, так і в осіб без порушень вуглеводного обміну.

ВИСНОВКИ

Незалежно від досягнутого рівня компенсації глікемії гліфлозини в комбінації з метформіном у жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ виявляють неконвенціональні кардіопротекторні ефекти, які реалізуються через плейотропні метаболічні механізми, зокрема сприятливу модифікацію адипоцитозного профілю й вісцерального жиру, зниження нейрогуморальної активації та системного низькоінтенсивного запалення, а також підвищення ФВ ЛШ. Отримані результати підтверджують, що іНЗКТГ-2 можна розглядати як багатовекторну кардіометаболічну стратегію, що виходить за межі цукрознижувального ефекту, особливо для жінок із високим ризиком розвитку СН зі збереженою ФВ.

Конфлікту інтересів немає.

Джерела фінансування. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Івано-Франківського націо-

нального медичного університету (номер держреєстрації 0120U105103).

Участь авторів: Л. Р. Петровська — концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, написання статті; І. О. Костицька — редагування, критичний огляд; Т. Р. Петровський — аналіз даних, статистичний аналіз; Р. В. Петровський — підготовка літературних джерел, редагування тексту.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019 Sep;62(9):1550-1560. doi: 10.1007/s00125-019-4926-x. Epub 2019 Jul 18.
- Воронков ЛГ, Ляшенко АВ, Ткач НА, Парашенюк ЛП. Хронічна серцева недостатність як мультиморбідний стан. *Український кардіологічний журнал*. 2019;26(4):90-101. doi: 10.31928/1608-635X-2019.4.90101.
- Пархоменко ОМ, Маньковський БМ, Власенко МВ та ін. Клініко-демографічні характеристики ведення пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та судинними ускладненнями: аналіз української когорти реєстру DISCOVER Global Registry. *Український кардіологічний журнал*. 2021; 5(145): 25-28. doi: 10.31928/1608-635X-2021.5.5466.
- Зубович ІВ, Маньковський БМ. Фактори ризику серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *ДОМС*. 2025;5(14):41-47. doi: 10.57105/2415-7252-2025-5-01.
- Kshirsagar RP, Kulkarni AA, Chouthi RS, Pathan SK, Une HD, Reddy GB, Diwan PV, Ansari SA, Sangshetti JN. SGLT inhibitors as antidiabetic agents: a comprehensive review. *RSC Adv*. 2020 Jan 9;10(3):1733-1756. doi: 10.1039/c9ra08706k. PMID: 35494673; PMCID: PMC9048284.
- Yu MK, Vart P, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, McMurray JJV, Hou FF, Douthat W, Khullar D, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL, Chertow GM. Effects of Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease Across the Spectrum of Age and by Sex. *J Gen Intern Med*. 2024 May;39(6):921-930. doi: 10.1007/s11606-023-08397-9. Epub 2023 Dec 14.
- Protas NM, Kostitska IO, Protas YV, Legun MO. Fetuin-A as a biomarker of the hepatoprotective action of gliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic steatohepatitis. *Endokrynologia*. 2025; 30(4):296-305. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.296.
- Цивунін ВВ, Штриголь СЮ, Настека МВ, Нехороша ЄО. Порівняльні психотропні та знеболювальні властивості інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2) дапагліфлозину й емпагліфлозину. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022;16(3):147-158. doi: 10.33250/16.03.147.
- Dhingra NK, Mistry N, Puar P, Verma R, Anker S, Mazer CD, Verma S. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec;8(6):4693-4700. doi: 10.1002/ehf2.13645. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623032; PMCID: PMC8712921.

10. Yu YW, Zhao XM, Wang YH, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac structure and function in type 2 diabetes mellitus patients with or without chronic heart failure: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jan 25;20(1):25. doi: 10.1186/s12933-020-01209-y.
11. Bantounou MA, Sardellis P, Plasevic J, et al. Meta-analysis of sotagliflozin, a dual sodium-glucose-cotransporter 1/2 inhibitor, for heart failure in type 2 diabetes. *ESC Heart Fail.* 2025 Apr;12(2):968-979. doi: 10.1002/ehf2.15036. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39257196; PMCID: PMC11911574.
12. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021 Feb 1;6(2):148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511. PMID: 33031522; PMCID: PMC7542529.
13. Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 Jun 1;6(6):678-689. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0379.
14. Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2025 Sep. (NICE Guideline, No. 106.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK618732/>.
15. Verma S, Dhingra NK, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jan;10(1):35-45. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00292-8. Epub 2021 Nov 30.
16. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2022 Oct 4;146(14):1046-1055. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059755. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36098051; PMCID: PMC9528945.
17. Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jan;23(1):27-30. doi: 10.1002/ejhf.2075. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33283384; PMCID: PMC8048660.
18. Aggarwal R, Bhatt DL, Szarek M, et al. Effect of sotagliflozin on major adverse cardiovascular events: a prespecified secondary analysis of the SCORED randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Apr;13(4):321-332. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00362-0. Epub 2025 Feb 14.
19. Chen J, Jiang C, Guo M, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Jan 3;23(1):2. doi: 10.1186/s12933-023-02042-9.
20. Cedieli G, Codina P, Spitaleri G, et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jan 5;7:617705. doi: 10.3389/fcvm.2020.617705. PMID: 33469552; PMCID: PMC7813809.
21. Reza N, Gruen J, Bozkurt B. Representation of women in heart failure clinical trials: Barriers to enrollment and strategies to close the gap. *Am Heart J Plus.* 2022 Jan;13:100093. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100093. Epub 2022 Jan 30.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 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 J Heart Fail.* 2024 Jan;26(1):5-17. doi: 10.1002/ejhf.3024. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38169072.
23. Busa V, Dardeir A, Marudhai S, Patel M, Valaiyaduppu Subas S, Ghani MR, Cancarevic I. Role of Vitamin D Supplementation in Heart Failure Patients With Vitamin D Deficiency and Its Effects on Clinical Outcomes: A Literature Review. *Cureus.* 2020 Oct 7;12(10):e10840. doi: 10.7759/cureus.10840. PMID: 33173646; PMCID: PMC7647842.
24. Wang X, Wang J, Gao T, Sun H, Yang B. Is vitamin D deficiency a risk factor for all-cause mortality and rehospitalization in heart failure patients?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jul 15;101(28):e29507. doi: 10.1097/MD.00000000000029507. PMID: 35839043; PMCID: PMC11132358.
25. Baryla NI, Vakalyuk IP, Popel' SL. Vitamin D deficiency in patients with chronic heart failure and morpho-functional condition of peripheral blood erythrocytes. *Wiad Lek.* 2020;73(8):1610-1614. PMID: 33055320.
26. Петровська ЛР, Костіцька Ю, Петровський ТР та ін. Вітамін D-дефіцитні стани у жінок з порушенням вуглеводного обміну та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду. Проблеми ендокринної патології. 2025;82(1):16-24. doi: 10.21856/j-PEP.2025.1.02.
27. Sadeghi M, Momeni A, Mirsaedi FS, Jamalian M, Amirpour A, Hadavi MM, Tavassoli P, Taheri M, Azizi E, Rouhani S, Roohafza H. The Effect of Vitamin D Deficiency Treatment on Lipid Profile and C-reactive Protein in Patients with Ischemic Heart Disease: Double-blind Randomized Clinical Trial. *Adv Biomed Res.* 2024 Sep 23;13:79. doi: 10.4103/abr.abr_380_23. PMID: 39512413; PMCID: PMC11542689.
28. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності: Всеукраїнська асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців із серцевої недостатності, Київ, 2024:72 с. Доступно за посиланням: <https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Rekomendatsii-KHSN-A6-1.pdf>.
29. Singh B, Goyal A, Patel BC. C-Reactive Protein: Clinical Relevance and Interpretation. 2025 May 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 28722873.
30. Wu T, Gong L, Zhang C, Zhang D, Li X. Three-dimensional echocardiography and strain cardiac imaging in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Dec 1;13(12):7753-7764. doi: 10.21037/qims-23-560. Epub 2023 Sep 28.
31. Лазоршинець ВВ, Коваленко ВМ, Поташев СВ, Федьків СВ, Руденко АВ, Вітовський РМ, Сичов ОС, Руденко СА, Іванів ЮА, Крикунов ОА, Мазур ОА, Груб'як ЛМ, Руснак АО, Осовська НЮ, Деяк СІ, Верич НМ, Бешляга ВМ. Ехокардіографічне кількісне оцінювання камер серця у дорослих. Практичні рекомендації Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів. 16, Грудень 2020;4(41):96-117. Available from: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/391>.

32. Iordan L, Lazar S, Timar R, Popescu S, Sorescu T, Albai O, Braha A, Timar B, Gaita L. The Impact of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibition on Insulin Resistance and Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jan 24;61(2):209. doi: 10.3390/medicina61020209. PMID: 40005325; PMCID: PMC11857714.
33. Dihoum A, Brown AJ, McCrimmon RJ, Lang CC, Mordi IR. Dapagliflozin, inflammation and left ventricular remodelling in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Jul 12;24(1):356. doi: 10.1186/s12872-024-04022-7. PMID: 38997620; PMCID: PMC11241903.
34. Morgan H, Sinha A, Mcentegart M, Hardman SM, Perera D. Evaluation of the causes of sex disparity in heart failure trials. *Heart*. 2022 Sep 12;108(19):1547-1552. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320696.
35. Герашенко АС, Федоров СВ, Белінський МВ, Середюк НМ, Генік БЛ. Вплив емпагліфлозину на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(5):363-369. doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1300.
36. Петровська ЛР, Костіцька Ю, Петровський ТР, Петровський РВ. Персоналізований підхід у веденні жінок з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та порушенням вуглеводного обміну. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2024;20(8):622-632. doi: 10.22141/2224-0721.20.8.2024.1470.
37. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л та ін. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у хворих на цукровий діабет. Лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера-2. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 27, Лютий 2025;111(1):34-42. doi: <https://family-medicine.com.ua/article/view/324230>.

РЕЗЮМЕ

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2, гліфлозини) поза межами глікемічного контролю зменшують системне запалення, модифікують адипоцитокіновий профіль при вісцеральному ожирінні та чинять прямий кардіопротекторний ефект через енергетичні, структурні й мікросудинні механізми. Сукупність цих ефектів обґрунтовує широке застосування гліфлозинів при серцевій недостатності та визначає їх як багатовекторну кардіометаболічну стратегію, особливо в жінок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СН зі збереженою ФВ).

Мета роботи — оцінити неконвенціональні механізми та клінічну ефективність кардіопротекторної дії гліфлозинів у жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ.

Матеріали та методи. Проведено проспективне когортне дослідження за участю 64 жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ. Залежно від

цукрознижувальної терапії пацієнок розподілили на три групи: 1-ша група (n = 16) отримувала метформін (МЕТ) у добовій дозі 2000 мг у комбінації із дапагліфлозином (ДАПА, 10 мг/добу), 2-га група (n = 16) — МЕТ (2000 мг/добу) у поєднанні з емпагліфлозином (ЕМПА, 10—25 мг/добу), 3-тя група (n = 32) — монотерапію МЕТ (2000 мг/добу). Згідно з дизайном дослідження усім пацієнткам до початку лікування та через 12 тиж терапії проводили комплексну оцінку антропометричних і лабораторних показників, а також клініко-інструментальних параметрів.

Результати. Застосування гліфлозинів (ДАПА, ЕМПА) у комбінації з МЕТ у жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ забезпечило багаторівневий кардіометаболічний ефект. Порівняно з монотерапією МЕТ терапія поєднання МЕТ з ІНЗКТГ-2 забезпечило компенсацію вуглеводного обміну зі зниженням рівня глікованого гемоглобіну в пацієнок груп 1 ($\beta = -0,49$; $p = 0,005$) та 2 ($\beta = -0,47$; $p = 0,008$), а також глюкози в капілярній крові натще (відповідно $\beta = -0,95$ та $\beta = -0,64$, обидва $p < 0,001$). Виявлено зниження маркерів нейрогуморальної активації та системного запалення: рівень N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду вірогідно зменшився в групах 1 (24,5%, $p < 0,001$) та 2 (19,6%, $p < 0,001$), тоді як у групі 3 зареєстровано негативну динаміку (+4,7%, $p < 0,001$). Концентрація С-реактивного білка зменшилася в групах 1 (28,8%, $p < 0,001$) та 2 (35,9%, $p < 0,001$), без значущих змін у групі 3 (+3,9%, $p > 0,05$) дослідження. Ехокардіографічні показники діастолічної функції та структурно-функціонального стану лівого шлуночка були кращими в жінок груп 1 та 2: індекс об'єму лівого передсердя був вищим ($\beta_{1-3} = 4,48$ та $\beta_{2-3} = 6,50$, обидва $p < 0,001$), час децелерації трансмітрального потоку — довшим ($\beta = 9$ і $\beta = 3$, обидва $p < 0,001$), показник E/e' — нижчим ($\beta = -0,51$ та $\beta = -0,71$, обидва $p < 0,001$), а фракція викиду лівого шлуночка — більшою ($\beta = 4,72$ і $\beta = 4,53$, обидва $p < 0,001$).

Висновки. Незалежно від компенсації глікемії гліфлозини в жінок із ЦД 2 типу та СН зі збереженою ФВ завдяки плейотропним метаболічним властивостям виявляють неконвенціональні кардіопротекторні ефекти щодо адипоцитозного профілю, поліпшують нейрогуморальну активацію, зменшують системне запалення та підвищують фракцію викиду лівого шлуночка.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, жіноча стать, цукровий діабет 2 типу, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду.

ABSTRACT

The role of gliflozins in unconventional ways of improving cardiometabolic control as a cardioprotective strategy in women with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction

L. R. Petrovska^{1,2}, I. O. Kostitska¹, T. R. Petrovskyy³, R. V. Petrovskyy³

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University

² Firm Asklepiy Ltd, Ivano-Frankivsk

³ Clinical Diagnostic and Treatment Center «Simedgroup», Ivano-Frankivsk

Sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i, gliflozins), beyond their glucose-lowering effects, exert pleiotropic metabolic actions, including attenuation of systemic inflammation, modulation of the adipocytokine profile associated with visceral obesity, and direct cardioprotective effects mediated by energetic, structural, and microvascular mechanisms. These mechanisms provide a pathophysiological rationale for the expanding use of SGLT2i as a cardiometabolic therapeutic strategy, particularly in women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Objective — to evaluate the non-conventional mechanisms and clinical efficacy of the cardioprotective effects of gliflozins in women with T2DM and HFpEF.

Materials and methods. This prospective cohort study included 64 women with T2DM and HFpEF. According to glucose-lowering therapy, participants were assigned to three groups: group 1 (n = 16) received metformin (MET, 2000 mg/day) plus dapagliflozin (DAPA, 10 mg/day); group 2 (n = 16) received MET (2000 mg/day) in combination with empagliflozin (EMPA, 10–25 mg/day); group 3 (n = 32) received MET monotherapy (2000 mg/day). Anthropometric, biochemical, and clinical-instrumental parameters were assessed at baseline and after 12 weeks of treatment.

Results. Twelve-week treatment with gliflozins (DAPA, EMPA) in combination with MET in women with T2DM and HFpEF resulted in a multilevel cardiometabolic effect. Compared with MET monotherapy, combined MET and SGLT2i therapy resulted in improved glycaemic control, with a reduction in HbA1c in Gr 1 ($\beta = -0.49$; $p = 0.005$) and Gr 2 ($\beta = -0.47$; $p = 0.008$), as well as fasting capillary blood glucose ($\beta = -0.95$ and $\beta = -0.64$, respectively; both $p < 0.001$). A significant decrease in markers of neurohumoral activation and systemic inflammation was observed: NT-proBNP levels significantly declined in Gr 1 (-24.5% ; $p < 0.001$) and Gr 2 (-19.6% ; $p < 0.001$), whereas an adverse trend was noted in Gr 3 ($+4.7\%$; $p < 0.001$). Similarly, C-reactive protein (CRP) concentrations decreased in Gr 1 (-28.8% ; $p < 0.001$) and Gr 2 (-35.9% ; $p < 0.001$), with no significant changes in Gr 3 ($+3.9\%$; $p > 0.05$). Echocardiographic parameters of diastolic function and left ventricular (LV) structural-functional status were more favorable in women from Gr 1 and 2: left atrial volume index was higher (Gr 1 vs Gr 3: $\beta = 4.48$; Gr 2 vs Gr 3: $\beta = 6.50$; both $p < 0.001$), deceleration time was longer ($\beta = 9$ and $\beta = 3$; both $p < 0.001$), E/e' ratio was lower ($\beta = -0.51$ and $\beta = -0.71$; both $p < 0.001$), and LV ejection fraction (LVEF) was higher ($\beta = 4.72$ and $\beta = 4.53$; both $p < 0.001$).

Conclusions. In women with T2DM and HFpEF, gliflozins exert non-conventional cardiometabolic effects independent of glycemic compensation. These benefits are mediated by pleiotropic metabolic actions involving modulation of the adipocytokine profile, reduction of systemic inflammation, and improvement of neurohumoral regulation, supporting the role of SGLT2i as a cornerstone of modern endocrine-oriented cardiometabolic therapy.

Keywords: sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, female sex, heart failure with preserved ejection fraction.

Дата надходження до редакції 22.03.2026 р.

Дата рецензування 14.04.2026 р.

Дата підписання статті до друку 24.05.2026 р.

Опубліковано 30.06.2026 р.