



Л.А. Кузьменко, Н.М. Кобиляк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Дапагліфлозин у стратегії вторинної профілактики ішемічної хвороби серця: клінічні результати у хворих із постінфарктним кардіосклерозом

Проблема вторинної профілактики в пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом (ПКС) залишається актуальною, адже ця категорія хворих має високий ризик повторних кардіоваскулярних подій, прогресування серцевої недостатності та смертності.

Мета роботи – оцінити ефективність використання дапагліфлозину в багатокомпонентній терапевтичній стратегії вторинної профілактики у хворих із постінфарктним кардіосклерозом та його вплив на ліпідний профіль, біомаркери судинного ремоделювання (матриксні металопротеїнази 2 і 9), запалення (інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини- α) та фібринолізу (інгібітор активатора плазміногену-1, тканинний активатор плазміногену).

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 60 пацієнтів із ПКС. Середній вік – (74,7 \pm 8,5) року. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1-ша група (n = 29) отримувала стандартну терапію при ішемічній хворобі серця, 2-га група (n = 31) – стандартну терапію з додаванням інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) (дапагліфлозин). Обстеження пацієнтів передбачало проведення 24-годинного холтеровського моніторингу електрокардіограми, трансторакальної ехокардіографії, доплерографію судин ший та нижніх кінцівок, визначення показників ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ)), а також лабораторну оцінку рівня матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9), інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), тканинний активатор плазміногену (ТАП), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) і фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α). Курс лікування тривав 3 міс.

Результати та обговорення. Проаналізовано ефективність стандартної терапії та комбінованого лікування з додаванням дапагліфлозину в пацієнтів із ПКС. Отримані результати продемонстрували статистично значуще зниження рівня ЗХС, ТГ і ЛПНЩ в обох групах без значущих міжгрупових відмінностей. У групі дапагліфлозину відзначено виразнішу тенденцію до зниження рівня ММП-2 та ММП-9, що може свідчити про протективний вплив на протеолітичний каскад. Також встановлено статистично значуще зменшення вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-1 β) з виразнішим ефектом у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин. Показники фібринолізу (ТАП та РАІ-1) поліпшувалися в обох групах без статистично значущих міжгрупових відмінностей.

Висновки. У пацієнтів із ПКС додавання інгібітора НЗКТГ-2 до стандартної терапії асоціювалося з виразнішим зниженням рівня прозапальних маркерів (ФНП- α , ІЛ-1 β), ММП-2 і ММП-9, тоді як вплив на ліпідний профіль та систему фібринолізу (ТАП, РАІ-1) був порівняним в обох групах. Це свідчить про потенційні переваги дапагліфлозину в підсиленні протизапального захисту та зменшенні протеолітичної активності, що може мати значення для оптимізації вторинної профілактики ІХС.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, атеросклероз, постінфарктний кардіосклероз, вторинна профілактика, металопротеїнази, інгібітор НЗКТГ-2.

Серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), є основним викликом для систем охорони здоров'я в ХХІ столітті. Незважаючи на розвиток кардіології та впровадження інноваційних терапевтичних підходів ІХС залишається головною причиною передчасної смертності та втрати працездатності. За даними Global Burden of Disease (2023), понад 9,4 млн смертей щорічно асоціюються з цим захворюванням, а поширеність ІХС перевищує 128 млн випадків [5]. Ішемічна хвороба серця виникає внаслідок дисбалансу між потребою міокарда в кисні та його доставкою через звужені атеросклеротично змінені коронарні артерії. Основною патоморфологічною основою ІХС є атеросклероз із формуванням нестабільних атероматозних бляшок, які можуть спричинити тромбоз і гострі коронарні події [8].

Розвиток атеросклерозу відбувається поступово [4, 11, 23]. Основні стадії цього процесу:

1. Активація ендотелію із пошкодженням глікокаліксу та міжклітинних контактів, що спричинює проникнення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у субендотеліальний простір і формування ліпідних смуг.
2. Інфільтрація моноцитів й утворення пінистих клітин унаслідок захоплення окисдованих форм ЛПНЩ. Накопичення некротичного ядра підсилює локальне запалення та прогресування бляшки.
3. Фенотипова трансформація гладеньком'язових клітин із формуванням фіброзного каркаса й кальцифікацією стінки. Товста фіброзна капсула визначає стабільність бляшки, тоді як тонка (< 60 мкм) підвищує ризик її розриву та тромбозу.

З патогенетичного погляду атеросклероз слід розглядати як хронічне запальне захворювання, розвиток якого тісно пов'язаний із порушенням системного та місцевого гомеостазу, зокрема функції ендотелію, стану імунної відповіді та ліпідного метаболізму [8].

Останні дослідження розглядають атеросклероз не лише як ліпідне порушення, а як специфічну форму хронічного запалення з особливою структурою і динамікою. Як зазначають E. Gusev і A. Sagapultsev, розвиток атеросклеротичної бляшки відбувається в умовах стійкої імунної активації, за якої прозапальні цитокіни (зокрема інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α)), дисбаланс резолютивних медіаторів і локальна деградація міжклітинного матриксу формують високотромбогенне середовище. Такий тип запалення має ознаки як класичного, так і «некласичного» запального процесу, що поєднує тканинне ремоделювання із

системною коагуляційною активацією, особливо виразною у хворих із перенесеним інфарктом міокарда [7].

Прогресування серцево-судинних захворювань супроводжується активацією імунної системи та залученням широкого спектра клітинних елементів, таких як макрофаги, нейтрофіли й лімфоцити. Ці клітини продукують численні цитокіни, які мають як прозапальну, так і проти-запальну дію. Із прозапальних медіаторів особливе значення має ІЛ-1 β , який відіграє ключову роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Його продукують макрофаги, моноцити, ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини судинної стінки та фібробласти. Цей цитокін бере участь у формуванні та прогресуванні атеросклеротичних змін, впливаючи на патофізіологічні процеси, зокрема на запалення, проліферацію клітин та деградацію позаклітинного матриксу через індукцію експресії металопротеїназ [6, 25]. Також ІЛ-1 β відіграє важливу роль у дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Одне з новітніх досліджень продемонструвало, що інгібування ІЛ-1 β сприяє змінам у фібробластоподібних клітинах бляшок, зокрема збільшенню товщини фіброзної капсули та зменшенню деградації матриксу, що підсилює стабільність бляшок [6].

Провідну роль у прогресуванні нестабільного атеросклерозу відіграє зміщення балансу між прозапальними та регуляторними імунними механізмами, зокрема між ІЛ-1 β та ФНП- α . Останній активує шлях ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), призводить до апоптозу ендотеліальних клітин і залучення макрофагів в ушкоджених ділянках. Спільна дія ІЛ-1 β та ФНП- α створює умови для дестабілізації бляшки та підвищення ризику гострих серцево-судинних ускладнень [10, 14, 22]. Ключовим тригером таких змін є ендотеліальна дисфункція та активація прозапальних сигнальних шляхів (зокрема ІЛ-1 β і ФНП- α), які ініціюють накопичення імунокомпетентних клітин, деградацію позаклітинного матриксу та утворення нестабільних атероматозних бляшок.

Окрім цитокінового дисбалансу, важливу роль у прогресуванні атеросклерозу та ускладненнях ІХС відіграють порушення в системі фібринолізу. Центральними її регуляторами є тканинний активатор плазміногену (ТАП) і інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1). У нормі ТАП ініціює перетворення плазміногену на плазмін, що відповідає за деградацію фібрину й запобігає надмірному тромбоутворенню. Натомість гіперекспресія РАІ-1, індукована прозапальними цитокінами (зокрема ІЛ-1 β , ФНП- α), призводить до інгібування фібринолізу, спричинює накопичення

фібрину в судинній стінці, стабілізацію тромбу та прогресування атеротромбозу. Зростання рівня PAI-1 корелює з високим ризиком гострих коронарних синдромів і негативно впливає на ремоделювання міокарда після перенесеного інфаркту. Порушення співвідношення ТАП/PAI-1 розглядають як важливий прогностичний маркер у пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом (ПКС), особливо за умов хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції [21].

Окрім прозапальних цитокінів і факторів фібринолізу, суттєвий внесок у прогресування атеросклерозу та післяінфарктне ремоделювання міокарда роблять ферменти, відповідальні за деградацію позаклітинного матриксу — металопротеїнази (ММП), зокрема ММП-2 та ММП-9. Згідно із сучасними уявленнями, узагальненими в праці Н. Bräuningер та співавт., експресія цих ферментів значно підвищується в коронарних артеріях і міокарді після інфаркту міокарда. Їхня локальна активність зосереджується в зонах нестабільних атеросклеротичних бляшок, де вони спричинюють розщеплення структур матриксу, стоншення фіброзної оболонки та формування умов для її розриву. Найкритичнішою є їхня участь у дестабілізації фіброзної капсули атероматозної бляшки та ініціації тромбогенних подій [2].

Активність ММП тісно пов'язана з цитокіновим профілем: прозапальні медіатори (ІЛ-1 β , ФНП- α) стимулюють їхню експресію та підсилюють протеолітичний каскад у судинній стінці. Порушення функції ММП-2 і ММП-9 спричинює ендотеліальну дисфункцію, мікросудинне ураження і кардіальні ускладнення в післяінфарктний період, що підсилюється за умов зниження рівня ТАП і підвищення вмісту PAI-1 [17].

Сучасні експериментальні та клінічні дані свідчать, що інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2), зокрема дапагліфлозин, можуть впливати не лише на метаболічні параметри, а й на ключові ланки патогенезу серцево-судинних захворювань. Зокрема доведено їхню здатність знижувати експресію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α), регуляторів клітинної адгезії (ІСАМ-1, VСАМ-1), а також рівня PAI-1, що сприяє відновленню фібринолітичного балансу [15]. Це узгоджується з концепцією метаболічного чинника у вторинній профілактиці повторних серцево-судинних подій та свідчить про можливість системної ефективності інгібіторів НЗКТГ-2 у пацієнтів цієї групи.

Мета роботи — оцінити ефективність використання дапагліфлозину в багатокомпонентній терапевтичній стратегії вторинної профілактики у хворих із постінфарктним кардіосклерозом та

його вплив на ліпідний профіль, біомаркери судинного ремоделювання (матриксні металопротеїнази 2 і 9), запалення (інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини- α) та фібринолізу (інгібітор активатора плазміногену-1, тканинний активатор плазміногену).

Матеріали та методи

Проведено проспективне, контрольоване дослідження в паралельних групах клінічного спостереження. Обстежено 60 пацієнтів із ПКС упродовж 3 міс на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 12» у період із листопада 2023 р. до листопада 2024 р.

Діагноз «ІХС: ПКС» установлювали на підставі анамнестичних, клінічних, електрокардіографічних та ехокардіографічних критеріїв відповідно до рекомендацій МОЗ України та Європейського товариства кардіологів. Усі пацієнти отримували базову терапію відповідно до уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України для лікування ІХС [1].

Залежно від схеми терапії пацієнтів було розподілено на дві клінічні групи:

- група I (контрольна) — 29 пацієнтів, які отримували стандартне лікування;
- група II (основна) — 31 пацієнт, які додатково до стандартної терапії отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу.

Критерії залучення:

- вік > 60 років;
- діагноз «ІХС: ПКС»;
- відсутність гострих коронарних подій або черезшкірних коронарних втручань упродовж останніх 12 міс;
- перенесений ІМ в анамнезі не раніше ніж за 12 міс до залучення в дослідження, що дає змогу оцінити ефективність вторинної профілактики у фазі стабілізації;
- серцева недостатність не вище II функціонального класу за NYHA (New York Heart Association Functional Classification) (що забезпечує можливість участі у функціональних тестах та обстеженнях);
- стабільний загальний соматичний стан, що не потребує невідкладної терапії або корекції супутніх захворювань;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні, надана після отримання повної інформації про його мету, обсяг та етапи.

Критерії вилучення:

- вік < 60 років;
- наявність хронічної серцевої недостатності III–IV стадії за NYHA;
- гострий коронарний синдром (ГКС) протягом останніх 12 міс;

Таблиця 1. Зміна ліпідограми під впливом лікування (M ± SD)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	P ₁	Дапагліфлозин (n = 31)	P ₂	P ₃	P ₄
ЗХС, ммоль/л						
• Вихідний рівень	5,18 ± 1,05		5,12 ± 1,14		0,869	
• Після лікування	4,51 ± 0,47	< 0,001	4,38 ± 0,84	< 0,001		
• Середні зміни	-0,66 ± 0,61		-0,73 ± 0,59			0,707
ТГ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,54 ± 0,95		2,07 ± 0,88		0,111	
• Після лікування	1,73 ± 0,56	< 0,001	1,63 ± 0,54	0,012		
• Середні зміни	-0,81 ± 0,77		-0,43 ± 0,67			0,105
ЛПВЩ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	1,10 ± 0,40		1,02 ± 0,45		0,556	
• Після лікування	1,32 ± 0,42	0,012	1,28 ± 0,22	0,016		
• Середні зміни	0,21 ± 0,37		0,26 ± 0,43			0,711
ЛПНЩ, ммоль/л						
• Вихідний рівень	2,91 ± 0,93		3,16 ± 0,90		0,392	
• Після лікування	2,38 ± 0,68	< 0,001	2,47 ± 0,75	< 0,001		
• Середні зміни	-0,52 ± 0,53		-0,68 ± 0,55			0,333

Примітка. p₁, p₂ — різниця між групами стандартного лікування та дапагліфлозину до та після втручання (внутрішньогруповий аналіз); p₃ — відмінності між вихідними характеристиками груп стандартного лікування та дапагліфлозину; p₄ — різниця між групами протягом дослідження (міжгруповий аналіз ANCOVA). Значущість установлена при p < 0,05. Так само в табл. 2—4.

- вроджені вади серця, наявність повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, АВ-блокади II—III ступеня, чи імплантованого кардіостимулятора, стійке тріпотіння або фібриляція передсердь;
- зловякісні та доброякісні новоутворення;
- ураження печінки (перевищення рівня АСТ і/або АЛТ у 3 рази та більше верхньої межі норми) і/або нирок (рівень креатиніну в сироватці крові > 180 мкмоль/л);
- автоімунна патологія;
- ураження ендокринної системи (зокрема цукровий діабет 2 типу);
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- відмова від участі в дослідженні.

Усім хворим проводили комплексне лабораторно-інструментальне обстеження одразу після госпіталізації та повторно через 3 міс:

- *лабораторні дослідження*: визначення рівня показників ліпідного профілю (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ЛПНЩ, тригліцериди (ТГ)), ММП-2, ММП-9, ІЛ-1β, ФНП-α, РАІ-1, ТАП.
- *інструментальні методи*: ЕхоКГ у М-, В- та доплерівському режимах, доплерографія судин шиї та нижніх кінцівок (Hitachi Ltd, Aloka, Arietta S-70 (Японія), добуве холтерівське монітування електрокардіограми з оцінкою ритму, ішемічних епізодів та варіабельності серцевого ритму.

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного програмного забезпечення

SPSS версії 21.0 (SPSS, Inc., США) та GraphPad Prism версії 6.0 (GraphPad Software, Inc., США). Кількісні змінні представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення (M ± SD). Для доведення гіпотези нормального розподілу використовували одно-вибірковий тест Колмогорова—Смирнова. Зміни результатів порівнювали за допомогою парного вибіркового t-тесту Стьюдента (внутрішньогруповий аналіз). Для виявлення будь-яких відмінностей між двома групами після втручання використовували коваріаційний аналіз (ANCOVA) з урахуванням вихідних показників і чинників, що впливають на результат (міжгруповий аналіз). Статистично значущими вважали результати при p < 0,05.

Результати та обговорення

Основним завданням було визначити лабораторні маркери, що відображують активність протеолітичного каскаду та системну запальну відповідь.

На етапі первинного обстеження вихідний рівень показників ліпідного профілю в обох групах статистично значущо не відрізнявся (p > 0,05), що підтверджує їхню порівняльність і забезпечує коректність подальшого порівняльного аналізу (табл. 1).

Після лікування в обох групах зареєстрували статистично значуще зниження ЗХС: з (5,18 ± 1,05) до (4,51 ± 0,4) ммоль/л у групі стандартної терапії (p < 0,001) та з (5,12 ± 1,14) до

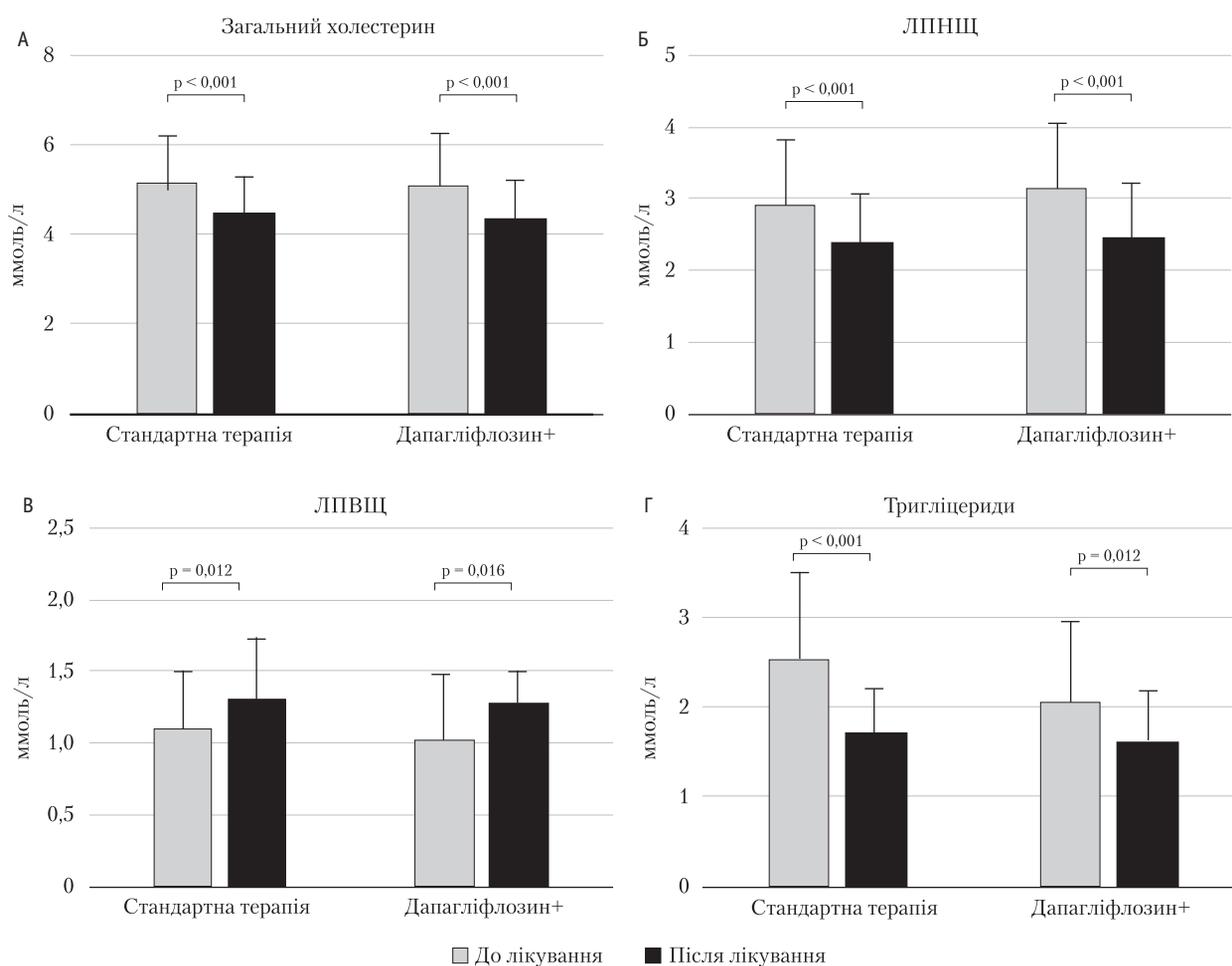


Рис. 1. Рівень показників ліпідного профілю до та після лікування

($4,38 \pm 0,84$) ммоль/л у групі дапагліфлозину ($p < 0,001$) (див. табл. 1, рис. 1А).

Рівень ТГ знизився в обох групах: на 31,9 % у групі стандартної терапії ($p < 0,001$) та на 20,8 % у групі дапагліфлозину ($p = 0,012$). Попри відсутність статистично значущої різниці між групами ($p = 0,105$), відзначено тенденцію до позитивної динаміки в обох групах (див. табл. 1, рис. 1Г).

Рівень ЛПВЩ підвищився з ($1,10 \pm 0,40$) до ($1,32 \pm 0,42$) ммоль/л у групі стандартної терапії ($p = 0,012$) та з ($1,02 \pm 0,45$) до ($1,28 \pm 0,22$) ммоль/л у групі дапагліфлозину ($p = 0,016$). Міжгрупові відмінності були несуттєвими ($p = 0,711$) (див. табл. 1, рис. 1В).

Вміст ЛПНЩ знизився як у групі стандартної терапії (на 17,9 %; $p < 0,001$), так і в групі дапагліфлозину (на 21,5 %; $p < 0,001$). Незважаючи на виразніше зниження в групі дапагліфлозину, міжгрупова різниця була статистично незначущою ($p = 0,333$) (див. табл. 1, рис. 1Б).

Рівень ММП-2 статистично значущо знизився в обох групах: на 9,3 % у групі стандартної терапії ($p < 0,001$) та на 17,7 % у групі дапагліфлозину ($p < 0,001$). Міжгрупові відмінності після

лікування були статистично значущими ($p = 0,031$), що вказує на виразніший вплив дапагліфлозину на зниження активності ММП-2 (табл. 2, рис. 2А).

Подібна динаміка відзначена для ММП-9: у групі стандартної терапії її рівень зменшився на 14,4 % ($p < 0,001$), у групі дапагліфлозину – на 18,3 % ($p < 0,001$). Попри тенденцію до виразнішого зниження вмісту ММП-9 при додаванні дапагліфлозину, міжгрупова різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,191$) (див. табл. 2, рис. 2Б).

У пацієнтів обох груп відзначено статистично значуще зниження рівня ФНП- α та ІЛ-1 β після лікування (табл. 3, рис. 3). У групі стандартної терапії вміст ФНП- α зменшився на 25,0 % ($p < 0,001$), тоді як у групі з дапагліфлозином – на 31,1 % ($p < 0,001$; $p = 0,025$ між групами). Подібна динаміка відзначена для ІЛ-1 β : зниження на 29,2 % у групі стандартної терапії ($p < 0,001$) та на 35,5 % у групі дапагліфлозину ($p < 0,001$; $p = 0,015$ між групами). Таким чином, додавання дапагліфлозину супроводжувалося виразнішим пригніченням прозапальної активності.

Таблиця 2. Динаміка вмісту матриксних металопротеїназ, нг/мл ($M \pm SD$)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	P_1	Дапагліфозин (n = 31)	P_2	P_3	P_4
MMP-2						
• Вихідний рівень	5,93 ± 0,62		5,76 ± 0,50		0,345	
• Після лікування	5,37 ± 0,41	< 0,001	4,74 ± 0,51	< 0,001		
• Середні зміни	-0,55 ± 0,52		-1,02 ± 0,79			0,031
MMP-9						
• Вихідний рівень	5,79 ± 0,42		5,63 ± 0,29		0,193	
• Після лікування	5,01 ± 0,55	< 0,001	4,60 ± 0,34	< 0,001		
• Середні зміни	-0,78 ± 0,74		-1,03 ± 0,46			0,191

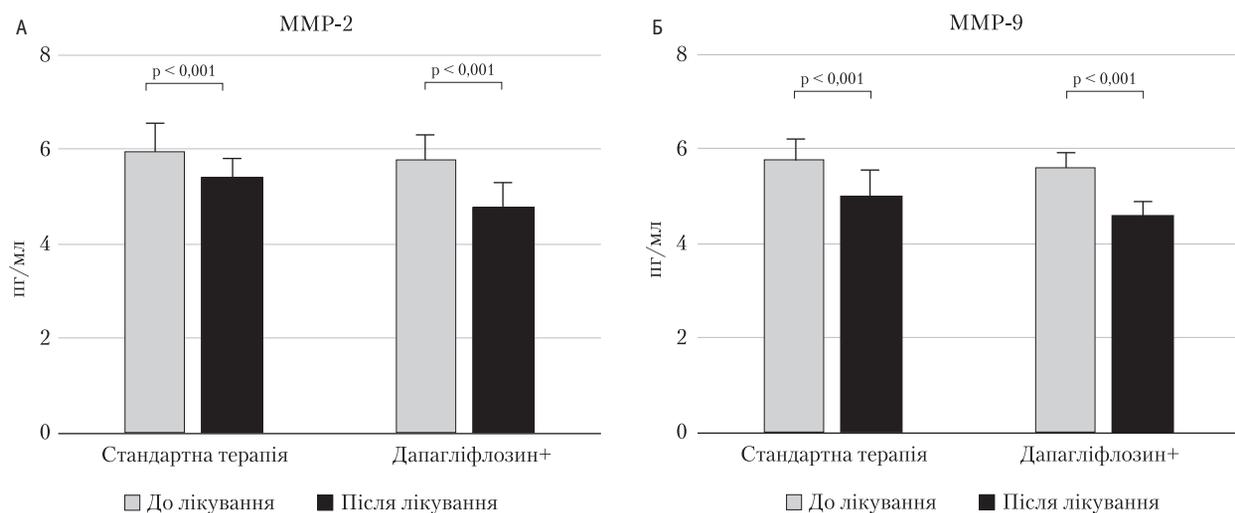


Рис. 2. Рівень матриксних протеїназ до та після лікування у відповідних групах

Таблиця 3. Динаміка вмісту прозапальних маркерів, пг/мл ($M \pm SD$)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	P_1	Дапагліфозин (n = 31)	P_2	P_3	P_4
ФНП-α						
• Вихідний рівень	6,71 ± 0,30		6,69 ± 0,36	< 0,001	0,812	
• Після лікування	5,03 ± 0,51	< 0,001	4,60 ± 0,45			
• Середні зміни	-1,68 ± 0,59		-2,08 ± 0,49			0,025
ІЛ-1β						
• Вихідний рівень	6,29 ± 0,49		6,39 ± 0,26	< 0,001	0,422	
• Після лікування	4,44 ± 0,56	< 0,001	4,11 ± 0,44			
• Середні зміни	-1,84 ± 0,63		-2,27 ± 0,41			0,015

Зареєстровано статистично значуще підвищення рівня ТАП в обох групах: на 61,5 % у групі стандартної терапії ($p < 0,001$) та на 49,7 % у групі дапагліфозину ($p < 0,001$). Вміст PAI-1 зменшився відповідно на 34,9 % ($p < 0,001$) та 33,0 % ($p < 0,001$). Міжгрупові відмінності не досягли рівня статистичної значущості, що вказує на подібну динаміку активації фібринолітичної системи при використанні обох терапевтичних стратегій (табл. 4, рис. 4).

Отримані результати свідчать, що стандартна терапія в пацієнтів із ПІКС забезпечує виразне поліпшення показників ліпідного профілю, зокрема зниження рівня ЗХС, ТГ і ЛПНЩ а також підвищення вмісту ЛПВЩ. Додавання дапагліфозину до стандартної терапії не призвело до статистично значущих додаткових відмінностей, що узгоджується з даними клінічних досліджень, згідно з якими інгібітор НЗКТГ-2 демонстрував переважно нейтральний або помірний вплив на ліпідограму [16].

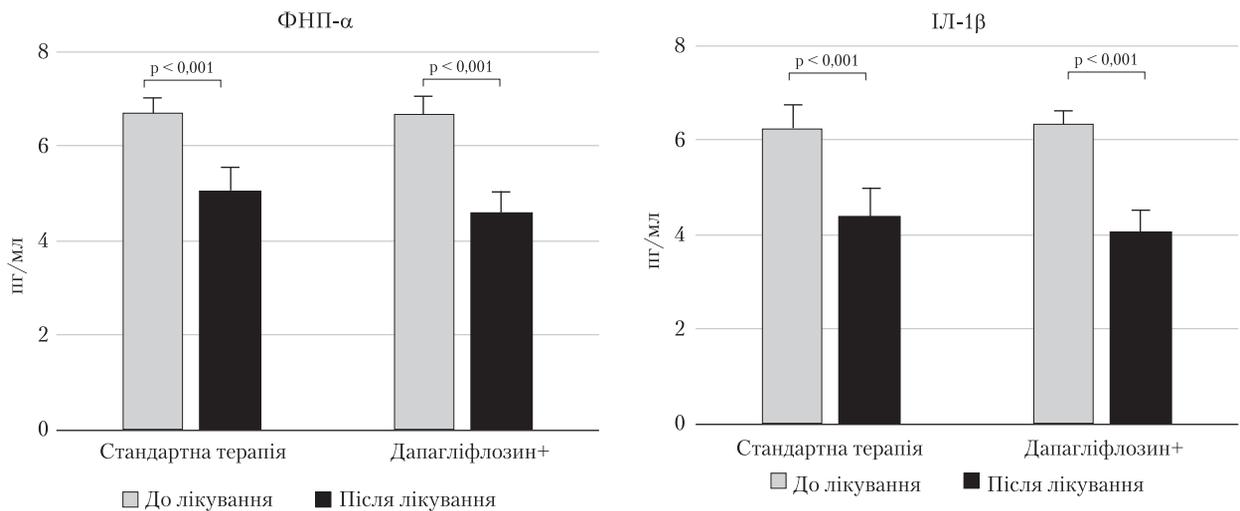


Рис. 3. Рівень прозапальних маркерів до та після лікування

Таблиця 4. Динаміка вмісту маркерів активації протеолітичного каскаду ($M \pm SD$)

Показник	Група стандартного лікування (n = 29)	p ₁	Дапагліфлозин (n = 31)	p ₂	p ₃	p ₄
ТАП, мкг/мл						
• Вихідний рівень	2,75 ± 0,65		3,02 ± 0,44		0,141	
• Після лікування	4,45 ± 0,58	< 0,001	4,78 ± 0,36	< 0,001		
• Середні зміни	1,69 ± 0,83		1,50 ± 0,67			0,790
РАІ-1, нг/мл						
• Вихідний рівень	5,30 ± 0,45		5,39 ± 0,49		0,745	
• Після лікування	3,45 ± 0,55	< 0,001	3,19 ± 0,72	< 0,001		
• Середні зміни	-1,85 ± 0,62		-1,78 ± 0,67			0,206

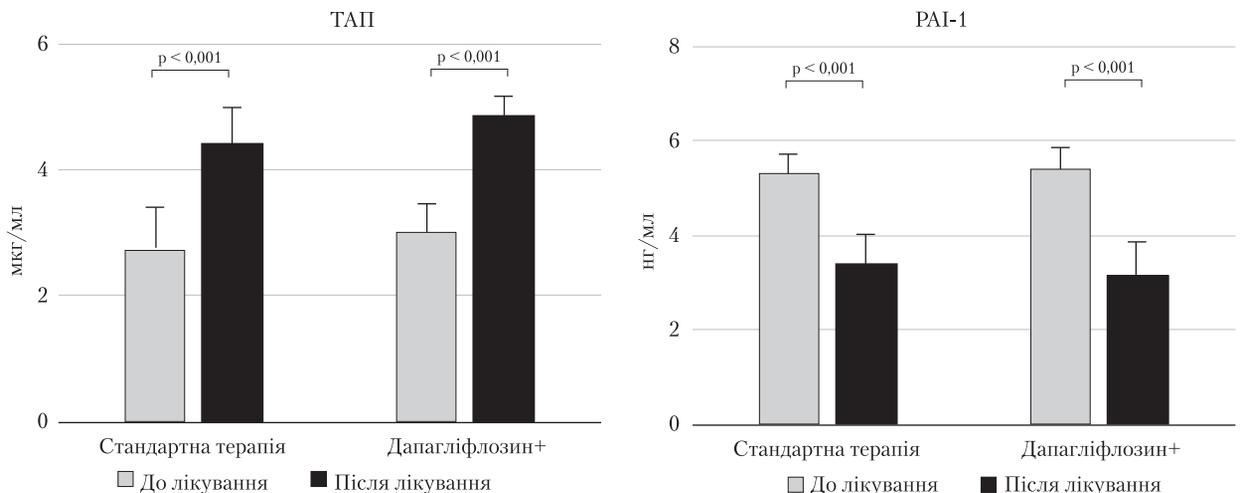


Рис. 4. Рівень ТАП та РАІ-1 до та після лікування

У нашому дослідженні спостерігалася тенденція до виразнішого зниження рівня ТГ у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, що узгоджується з результатами метааналізів про здатність інгібітора НЗКТГ-2 зменшувати концентрацію ТГ та підвищувати рівень ЛПВЩ [13]. Цей ефект

може бути пов'язаний із впливом дапагліфлозину на масу тіла, інсулінорезистентність і метаболізм жирних кислот.

Отримані результати підтверджують, що ключовий внесок у корекцію ліпідного профілю в пацієнтів із ШКС робить базова терапія (зокре-

ма статини), тоді як потенційні переваги дапагліфлозину у цієї когорти пацієнтів очікувано реалізуються через інші механізми, зокрема протизапальний і антипротеолітичний.

Зниження рівнів ММП-2 і ММП-9 у пацієнтів із ПІКС відображує позитивну динаміку ремоделювання міокарда та зменшення деградації позаклітинного матриксу. Відомо, що підвищена активність цих ферментів асоціюється з нестабільністю атеросклеротичних бляшок та несприятливим перебігом ІХС.

Виразніше зменшення вмісту ММП-2 у групі дапагліфлозину узгоджується з даними експериментальних і клінічних досліджень, які демонструють здатність інгібітора НЗКТГ-2 модулювати запальні сигнальні шляхи та знижувати активність металопротеїназ [3]. Щодо ММП-9, хоча статистично значущої різниці між групами не виявлено, простежується тенденція до кращої динаміки при застосуванні дапагліфлозину, що також описано в клінічних спостереженнях у пацієнтів з ІХС [12].

Прозапальні цитокіни ФНП- α і ІЛ-1 β є ключовими медіаторами хронічного запалення при постінфарктному ремоделюванні міокарда, що підвищують активність ММП-2 та ММП-9, апоптоз кардіоміоцитів і спричинюють прогресування серцевої недостатності. У нашому дослідженні виразніше зниження рівня обох маркерів у групі дапагліфлозину узгоджується з експериментальними та клінічними даними про те, що інгібітор НЗКТГ-2 пригнічує NLRP3-інфламасому, зменшує продукцію ФНП- α та ІЛ-1 β , знижує активацію NF- κ B і таким чином обмежує запальний каскад [18, 20].

Відомо, що ТАП і РАІ-1 є ключовими регуляторами фібринолізу. Зростання рівня ТАП разом зі зменшенням вмісту РАІ-1 свідчить про акти-

вацію ендogenous тромболітичного потенціалу, що має важливе значення для пацієнтів із ПІКС. У нашій когорті додавання дапагліфлозину не мало переваги над стандартною терапією, що може пояснюватися тим, що основний вплив інгібітора НЗКТГ-2 реалізується через протизапальні й антипротеолітичні механізми, тоді як фібриноліз є чутливішим до традиційних підходів лікування (антиагреганти, статинотерапія). Подібні результати отримано в інших дослідженнях, де ефекти інгібітора НЗКТГ-2 на систему фібринолізу були мінімальними чи нейтральними [24].

Висновки

У пацієнтів із ПІКС як стандартна терапія, так і комбіноване лікування з додаванням інгібітора НЗКТГ-2 супроводжувалися статистично значущим поліпшенням біохімічних показників, що відображують стан ліпідного обміну, активність протеолітичного каскаду, цитокіновий профіль та систему фібринолізу.

Найвиразніші позитивні зміни виявлено в групі дапагліфлозину: більше зниження рівня ММП-2, ІЛ-1 β та ФНП- α , що свідчить про протизапальний і антипротеолітичний потенціал препарату. Динаміка ліпідного профілю (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ) та показників фібринолізу (ТАП, РАІ-1) була подібною в обох групах, що вказує на домінування стандартної терапії у впливі на ці параметри.

Установлено, що додавання інгібітора НЗКТГ-2 до базової терапії у пацієнтів із ПІКС асоціюється з виразнішим зниженням рівня маркерів запалення та протеолітичної активності, що можна розглядати як перспективний підхід для підвищення ефективності вторинної профілактики ІХС.

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту — Н.М. Кобиляк; збирання й опрацювання матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту — Л.А. Кузьменко.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 23.12.2021 № 2857 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23122021--2857-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-stabilnaisheimichna-hvoroba-sercja>.
2. Bräuninger H, Krüger S, Bacmeister L, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023;118. doi: 10.1007/s00395-023-00987-2.
3. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Mar 18;21(1):45. doi: 10.1186/s12933-022-01480-1.
4. Engelen SE, Robinson A, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:522-42. doi: 10.1038/s41569-021-00668-4.
5. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403:2133-61. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
6. González L, Rivera K, Andia ME, Martínez Rodríguez G. The IL-1 family and its role in atherosclerosis. *International Journal*

- of Molecular Sciences. 2022;24(1). doi: 10.3390/IJMS24010017.
7. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023;24. doi: 10.3390/ijms24097910.
 8. Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23. doi: 10.3390/ijms23063346.
 9. Joglekar AA, Vyas MK, Bhojani MK. Recent advances in diagnosis and management of ischemic heart diseases in perspective of contemporary and Ayurveda medicine – a comprehensive review. *Journal of Indian System of Medicine.* 2023;11:41-50. doi: 10.4103/jism.jism_92_22.
 10. Kang H, Li X, Xiong K, et al. The entry and egress of monocytes in atherosclerosis: a biochemical and biomechanical driven Process. *Cardiovasc Ther.* 2021 Jul 8;2021:6642927. doi: 10.1155/2021/6642927.
 11. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 22;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
 12. Leo I, Salerno N, Figliozzi S, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiac structure and function assessed by cardiac magnetic resonance: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):345. doi: 10.1186/S12933-025-02904-4.
 13. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1). doi: 10.1186/S12933-021-01293-8.
 14. Lin P, Ji HH, Li YJ, Guo SD. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy. *Front Mol Biosci.* 2021;8:679797. doi: 10.3389/fmolb.2021.679797.
 15. McLean P, Bennett J, «Trey» Woods E, et al. SGLT2 inhibitors across various patient populations in the era of precision medicine: the multidisciplinary team approach. *NPJ Metab Health Dis.* 2025;3(1):1-13. doi: 10.1038/s44324-025-00068-z.
 16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
 17. Owolabi US, Amraotkar AR, Coulter AR, et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Feb;49(2):235-244. doi: 10.1007/s11239-019-02004-7.
 18. Preda A, Montecucco F, Carbone F, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res.* 2024 Apr 30;120(5):443-460. doi: 10.1093/cvr/cvae047.
 19. Professional Performance Guidelines. [accessed 2025 Aug 26]. https://www.svu.org/practice-resources/professional-performance-guidelines/?utm_source.
 20. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F, et al. Anti-inflammatory role of SGLT2 inhibitors as part of their anti-atherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 6;9:1008922. doi: 10.3389/fcvm.2022.1008922.
 21. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Dec 22;7:622473. doi: 10.3389/fcvm.2020.622473.
 22. Susser LI, Rayner KJ. Through the layers: how macrophages drive atherosclerosis across the vessel wall. *J Clin Invest.* 2022 May 2;132(9):e157011. doi: 10.1172/JCI157011.
 23. Tabas I, Bornfeldt KE. Intracellular and intercellular aspects of macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Circ Res.* 2020 Apr 24;126(9):1209-1227. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315939.
 24. Tsai PC, Chuang WJ, Ko AMS, et al. Neutral effects of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Mar 13;22(1):57. doi: 10.1186/s12933-023-01789-5.
 25. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1082. doi: 10.3390/IJMS25021082.

L.A. Kuzmenko, N.M. Kobylak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Dapagliflozin in the Strategy of Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease: Clinical Results in Patients with Post-Myocardial Infarction Cardiosclerosis

Secondary prevention in patients with post-myocardial infarction cardiosclerosis (PMIC) remains a major clinical challenge due to the high risk of recurrent cardiovascular events, progression of heart failure and increased mortality. Optimising treatment strategies with novel therapeutic agents is crucial to improving patient outcomes.

Objective – to assess the effectiveness of adding dapagliflozin to standard therapy in patients with PMIC and to evaluate its impact on lipid profile, biomarkers of vascular remodelling (MMP-2, MMP-9), inflammation (IL-1 β , TNF- α) and fibrinolysis (PAI-1, tPA).

Materials and methods. A prospective study included 60 patients with PMIC (mean age (74.7 \pm 8.5) years). Patients were randomised into two groups: Group 1 (n = 29) received standard ischaemic heart disease therapy, while Group 2 (n = 31) received standard therapy plus an SGLT2 inhibitor (dapagliflozin). The diagnostic work-up included 24-hour Holter ECG monitoring, transthoracic echocardiography, Doppler ultrasound of carotid and lower limb arteries, lipid profile assessment (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)), and laboratory evaluation of MMP-2, MMP-9, PAI-1, tPA, IL-1 β and TNF- α . The treatment course lasted 3 months.

Results and discussion. Both standard therapy and combined therapy with dapagliflozin significantly reduced total cholesterol, triglycerides, and LDL-C, with no significant differences between groups. However, patients receiving dapagliflozin demonstrated a more pronounced reduction in MMP-2 and

MMP-9, suggesting a beneficial effect on proteolytic activity. In addition, greater decreases in IL-1 β and TNF- α were observed in the dapagliflozin group compared to standard therapy. Fibrinolysis markers (tPA, PAI-1) improved in both groups, with no significant intergroup differences.

Conclusions. Adding dapagliflozin to standard therapy in patients with PMIC was associated with more pronounced reductions in pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) and matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), while its effects on lipid profile and fibrinolysis markers were comparable to standard therapy. These findings highlight the potential role of dapagliflozin as part of secondary prevention strategies in ischaemic heart disease.

Keywords: ischaemic heart disease, atherosclerosis, post-myocardial infarction cardiosclerosis, secondary prevention, metalloproteinases, SGLT2 inhibitor.

Контактна інформація / Corresponding author

Кузьменко Людмила Анатоліївна, асист. кафедри внутрішньої медицини № 4
<https://orcid.org/0000-0003-1558-3723>
E-mail: dr.ludmilavvl@gmail.com

Стаття надійшла до редакції / *Received* 08.08.2024.
Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 12.09.2025.
Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Кузьменко ЛА, Кобыляк НМ. Дапагліфлозін у стратегії вторинної профілактики ішемічної хвороби серця: клінічні результати у хворих із постінфарктним кардіосклерозом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:25-34. doi: 10.30978/TB2025-4-25.
- Kuzmenko LA, Kobyliak NM. [Dapagliflozin in the Strategy of Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease: Clinical Results in Patients with Post-Myocardial Infarction Cardiosclerosis]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:25-34. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-25>. Ukrainian.