

Кулаєць Н. М., канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, <https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Порівняльний аналіз впливу емпагліфлозину та дапагліфлозину на перебіг серцевої недостатності із супутньою патологією

Резюме

Мета – провести порівняння ефективності застосування емпагліфлозину та дапагліфлозину на перебіг серцевої недостатності (СН) у хворих із супутньою патологією.

Матеріали та методи. Обстежено 398 хворих із СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу європеїд-ної раси віком 58 [54,00–67,00] років (198 жінок та 200 чоловіків). У 226 (56,8 %) пацієнтів діагностовано постійну форму фібриляції передсердь (ФП), у 102 (25,6 %) – супутній цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та в 52 (13,1 %) – поєднання ЦД із ФП. У 167 (42,0 %) хворих відзначали знижену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ≤ 40 %; у 133 (33,4 %) – помірно знижену ФВ ЛШ – від 41 до 49 %; у 98 (24,6 %) хворих – збережену ФВ ЛШ (≥ 50 %). До дослідження були включені пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хронічної ішемічної хвороби серця обласного клінічного кардіологічного центру м. Івано-Франківська. Обстеження пацієнтів проведено у період їх госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності. Спостереження за хворими у рамках зазначеного дослідження тривало протягом року.

Визначали рівні глюкози крові, глікованого гемоглобіну, діагностичних та прогностичних біомаркерів СН: галектину-3 та протеїну ST-2, мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), N-термінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Проводили реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ), добовий моніторинг ЕКГ, ехокардіографічне дослідження під час госпіталізації та через 1 рік. До групи I увійшло 187 (47 %) пацієнтів, які протягом року застосовували дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу. До групи II – 211 (53 %) хворих, які приймали емпагліфлозин у добовій дозі 10 мг. Протягом року проводили спостереження за хворими, враховували наявність повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН.

Результати. У хворих із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ із синусовим ритмом (СР) без ЦД, яким призначили емпагліфлозин, ризик ПГ був нижчим порівняно з пацієнтами, які приймали дапагліфлозин (відношення шансів (ВШ) = 0,136 (0,030–0,623); $\chi^2 = 5,608$, $p = 0,018$). У групі хворих із СН зі збереженою ФВ ЛШ із СР без ЦД, які приймали емпагліфлозин, порівняно з групою пацієнтів із дапагліфлозином була тенденційно нижча однорічна смертність ($\chi^2 = 3,600$, $p = 0,058$). Частота ПГ у хворих із СН та ФП і супутнім ЦД була нижчою (на 18,5 %; $\chi^2 = 5,122$; $p = 0,024$) при застосуванні емпагліфлозину. Аналіз кривих Каплана – Мейера продемонстрував, що хворі із СН і супутнім поєднанням ФП і ЦД, яким призначили емпагліфлозин, порівняно з пацієнтами з дапагліфлозином мали меншу ймовірність ПГ протягом 12 місяців (на 18,5 %; $\chi^2 = 6,938$; $p = 0,008$). Середній час розвитку події у групі хворих із СН, яким призначили емпагліфлозин, становив $5,3 \pm 0,7$ міс. проти $3,1 \pm 0,3$ міс. у пацієнтів із дапагліфлозином (ВШ = 0,389 (0,193–0,786); $p = 0,008$).

Висновки. Емпагліфлозин порівняно з дапагліфлозином є більш ефективним щодо зниження ризику повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю та синусовим ритмом із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету 2-го типу (ВШ = 0,136, $p = 0,018$) та при супутньому поєднанні фібриляції передсердь із цукровим діабетом 2-го типу (без урахування фенотипу СН) (на 18,5 %; $p = 0,024$). Середній час до розвитку повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю із поєднанням фібриляції передсердь та цукрового діабету був на 2,2 міс. тривалішим на тлі застосування емпагліфлозину порівняно з пацієнтами, які приймали дапагліфлозин (ВШ = 0,389; $p = 0,008$).

Ключові слова: післяінфарктний кардіосклероз, інгібітори глюкозо-натрієвого котранспортера 2-го типу, фібриляція передсердь, фракція викиду лівого шлуночка, цукровий діабет, прогноз, повторна госпіталізація.

Вступ. Відповідно до сучасних стандартів лікування хворих із серцевою недостатністю (СН) інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (дапагліфлозин чи ембагліфлозин) входять до так званої квадротерапії (клас доказів IA) [1,7]. За даними багатоцентрових досліджень, вони зменшують серцево-судинну смертність і госпіталізацію пацієнтів із СН незалежно від наявності цукрового діабету (ЦД) [2,10]. Однак препарати одного класу можуть не мати однакової користі [3,8]. Так, у пацієнтів із ЦД ембагліфлозин може бути пов'язаний із більшою втратою маси тіла, зниженням артеріального тиску та зниженням рівня холестерину порівняно з дапагліфлозином [4,6]. Нещодавно завершене одноцентрове ретроспективне дослідження за участю хворих із СН продемонструвало, що ембагліфлозин може бути пов'язаний із більшим покращенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) порівняно з дапагліфлозином [5]. Однак даних порівняння впливу ембагліфлозину з дапагліфлозином щодо клінічно важливих подій у пацієнтів із СН є обмаль [8].

Мета – провести порівняння ефективності застосування ембагліфлозину та дапагліфлозину на перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою патологією.

Матеріали та методи. Методи дослідження проведено з виконанням норм Гельсінської декларації. Хворих включено до дослідження при госпіталізації через декомпенсацію серцевої недостатності.

Обстежено 398 хворих із СН європеїдної раси віком 58 [54,00–67,00] років (198 жінок та 200 чоловіків). У 226 (56,8 %) пацієнтів діагностовано постійну форму фібриляції передсердь (ФП), у 102 (25,6 %) – ЦД 2-го типу та в 52 (13,1 %) – поєднання ЦД із ФП. У 167 (42,0 %) хворих відзначали знижену ФВ ЛШ ≤ 40 %; у 133 (33,4 %) – помірно знижену ФВ ЛШ (41–49 %); у 98 (24,6 %) – збережену ФВ ЛШ (≥ 50 %).

Критерії включення: підписання інформованої згоди; перенесений інфаркт міокарда щонайменше за 6 міс. до того; СН стадії С, II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA.

Критерії виключення: клапанні вади серця із порушенням гемодинаміки; серцева недостатність іншої, ніж ішемічна хвороба серця, етіології; гіпо-/гіпертиреоз; запальні захворювання, декомпенсація ЦД 2-го типу; діагноз ЦД 1-го типу, хронічна хвороба нирок IV ст.

Діагностику та лікування ФП, СН здійснювали згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги, затвердженими наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436, та рекомендацій ESC (2021) [7].

Визначали у сироватці крові рівень тиреотропного гормону, вільного T_3 , T_4 , глікованого гемоглобіну, діагностичних та прогностичних біомаркерів СН: галектину-3 та протеїну ST-2, мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), N-кінцевого фрагмента мозкового

натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP). Імуноферментні дослідження виконали з використанням напіваавтоматичного імуноферментного аналізатора ImmunoChem-2100 (High technology, США).

Усім пацієнтам проводили електрокардіографію (ЕКГ), добовий моніторинг ЕКГ, артеріального тиску, ехокардіографію.

Усім хворим із СН, незалежно від наявності ЦД, було призначено інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу із перших днів включення в дослідження до виписування із стаціонару. До групи I увійшло 187 (47 %) пацієнтів, яким було призначено дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу. До групи II – 211 (53 %) хворих, які приймали ембагліфлозин у дозі 10 мг на добу.

Із β -адреноблокаторів (β -АБ) 204 (51,3 %) пацієнтам було призначено бісопролол; 194 (48 %) – карведілол. Вищезазначені препарати у початковій (мінімальній) дозі призначали у стаціонарі після стабілізації стану пацієнтів із наступною титрацією мінімум через 14 днів [7]. Після виписування пацієнтам рекомендували візити титрації доз β -АБ. Також пацієнти приймали протягом року таку медикаментозну терапію: інгібітори рецепторів ангіотензину та неприлізину сакубітрин/валсартан (57,79 %), інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту – 26,38 %, блокатори рецепторів ангіотензину II – 15,83 %, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів – 47,49 %, петльові діуретики – 92,96 %, івабрадин 2,51 %, дигоксин – 15,59 %, аміодарон – 8,79 %, ацетилсаліцилова кислота – 27,64 %, клопідогрель – 15,58 %, варфарин – 6,28 %, нові оральні антикоагулянти – 50,50 %.

Здійснювали спостереження за хворими протягом 1 року, враховуючи повторну госпіталізацію (ПГ) з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне застосування петльових діуретиків за призначенням кардіолога).

Аналіз нормальності розподілу показників виконували за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Дані наведені у вигляді середнього значення (M) і стандартного відхилення (\pm SD) (у разі нормального розподілу) або медіани (Me) й інтерквартильного [25–75] діапазону (при розподілі даних, що відрізняється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного T-тесту або непараметричного критерію Манна – Уїтні. При проведенні парних порівнянь рівнів показників усередині груп застосовували парний T-тест чи критерій Вілкоксона. Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Йейтса при кількості ознак менше ніж 10). З метою визначення прогностичних рівнів біомаркерів, їх співвідношень чи змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) виконали ROC-аналіз. Для оцінювання якості моделей використовували показник ROC AUC (англ. Area under the ROC curve, площа під кри-

вою), при його значенні 0,9–1,0 якість моделі оцінювали як відмінну, 0,8–0,9 – дуже добру, 0,7–0,8 – добру, 0,6–0,7 – середню, 0,5–0,6 – незадовільну. Здійснювали парне порівняння параметрів ROC-аналізу для різних величин. Розраховували відносний ризик та відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ), а також вірогідність частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля – Хенцеля. При значенні ВШ більше 10 враховували величину його натурального логарифму (ln) [9]. Виконували побудову графіків Каплана – Мейера [3]. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили за допомогою програм Statistica for Windows Release 10.0 та MedCalc® Statistical Software version 22.020 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

Результати та їх обговорення. Проведений аналіз не продемонстрував вірогідної різниці у зниженні ризику ПГ та смерті протягом року спостереження між хворими із СН і синусовим ритмом (СР) без ЦД, які приймали дапагліфлозин, порівняно з пацієнтами, котрим призначали емпагліфлозин, без залежності від

фенотипу патології серця (таблиця 1). Також не виявлено різниці у впливі зазначених препаратів між собою щодо ПГ та однорічної смертності у хворих із СН і ФП (без огляду на фенотип СН) (див. таблицю 1). Однак у хворих із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ і СР без ЦД, яким призначили емпагліфлозин, ризик ПГ був нижчим порівняно з пацієнтами, які приймали дапагліфлозин (ВШ = 0,136 (0,030–0,623); $\chi^2_{\text{(Мантель-Хенцель)}} = 5,608$, $p = 0,018$). Слід зазначити, що групи не відрізнялися між собою за застосуванням β -АБ із різними фармакологічними властивостями (біспролол чи карведілол) ($p = 0,977$) (див. таблицю 1).

У групі хворих із СН зі збереженою ФВ ЛШ і СР без ЦД, які приймали емпагліфлозин, порівняно із групою пацієнтів із дапагліфлозином, була тенденційно нижча однорічна смертність (0 проти 20 %; $\chi^2 = 3,600$, $p = 0,058$) (див. таблицю 1). Вірогідної різниці у застосуванні β -АБ між зазначеними групами не відзначено.

Подальший аналіз продемонстрував, що частота ПГ у хворих із СН і ФП і супутнім ЦД є нижчою (на 18,5 %; $\chi^2 = 5,122$; $p = 0,024$) при застосуванні емпагліфлози-

Таблиця 1

Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу на перебіг СН залежно від фенотипу та ритму серця

Параметри	Хворі із СН і СР без ЦД (n = 122)			χ^2 ; p
	Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
	Дапагліфлозин (n = 57)	Емпагліфлозин (n = 65)		
1	2	3	4	
ПГ, n (%)	19 (33,3)	13 (20,0)		2,790; 0,095
Смертність, n (%)	4 (7,0)	2 (3,1)		1,008; 0,315
Біспролол, n (%)	34 (59,6)	32 (49,2)		1,327; 0,249
Карведілол, n (%)	23 (40,4)	33 (50,8)		
Параметри	Хворі із СН і ФП без ЦД (n = 174)			χ^2 ; p
	Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
	Дапагліфлозин (n = 86)	Емпагліфлозин (n = 88)		
ПГ, n (%)	34 (39,5)	32 (36,4)		0,186; 0,667
Смертність, n (%)	2 (2,3)	3 (3,4)		0,183; 0,669
Біспролол, n (%)	42 (48,8)	37 (42,0)		0,809; 0,368
Карведілол, n (%)	44 (51,2)	51 (58,0)		
Параметри	Хворі із СН зі зниженою ФВ ЛШ та СР без ЦД (n = 48)			χ^2 ; p
	Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
	Дапагліфлозин (n = 24)	Емпагліфлозин (n = 24)		
ПГ, n (%)	3 (15,8)	4 (16,7)		0,006; 0,938
Смертність, n (%)	0	2 (8,3)		1,661; 0,198
Біспролол, n (%)	10 (41,7)	14 (73,7)		4,408; 0,036
Карведілол, n (%)	14 (58,3)	5 (26,3)		

Продовження таблиці 1

1	2	3	4
Хворі із СН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП без ЦД (n = 90)			
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
Параметри	Дапагліфлозин (n = 44)	Емпагліфлозин (n = 46)	χ^2; p
ПГ, n (%)	28 (63,6)	32 (69,6)	0,356; 0,551
Смертність, n (%)	2 (4,5)	2 (4,3)	0,002; 0,964
Біспролол, n (%)	22 (50,0)	16 (34,8)	2,135; 0,144
Карведілол, n (%)	22 (50,0)	30 (65,2)	
Хворі із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ та СР без ЦД (n = 43)			
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
Параметри	Дапагліфлозин (n = 18)	Емпагліфлозин (n = 25)	χ^2; p
ПГ, n (%)	9 (50,0)	3 (12,0)	7,511; 0,006
Смертність, n (%)	0	0	NA
Біспролол, n (%)	10 (55,6)	14 (56,0)	0,001; 0,977
Карведілол, n (%)	8 (44,4)	11 (44,0)	
Хворі із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ та ФП без ЦД (n = 53)			
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
Параметри	Дапагліфлозин (n = 29)	Емпагліфлозин (n = 24)	χ^2; p
ПГ, n (%)	14 (48,1)	10 (41,7)	0,232; 0,630
Смертність, n (%)	0	1 (4,2)	1,232; 0,267
Біспролол, n (%)	12 (41,4)	13 (54,2)	0,862; 0,353
Карведілол, n (%)	17 (58,6)	11 (45,8)	
Хворі із СН зі збереженою ФВ ЛШ та СР без ЦД (n = 36)			
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
Параметри	Дапагліфлозин (n = 20)	Емпагліфлозин (n = 16)	χ^2; p
ПГ, n (%)	7 (35,0)	6 (37,5)	0,024; 0,877
Смертність, n (%)	4 (20,0)	0	3,600; 0,058
Біспролол, n (%)	10 (50,0)	8 (50,0)	0,000; 1,000
Карведілол, n (%)	10 (50,0)	8 (50,0)	
Хворі із СН зі збереженою ФВ ЛШ та ФП без ЦД (n = 31)			
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу			
Параметри	Дапагліфлозин (n = 13)	Емпагліфлозин (n = 18)	χ^2; p
ПГ, n (%)	4 (30,8)	8 (44,4)	0,595; 0,440
Смертність, n (%)	0	0	NA
Біспролол, n (%)	8 (61,5)	8 (44,4)	0,883; 0,347
Карведілол, n (%)	5 (38,5)	10 (55,6)	

Примітка. NA – not applicable.

ну (таблиця 2). Різниця у призначенні біспрололу чи карведілолу серед зазначених груп не виявлено ($p = 0,199$). Тенденційно, у групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ й супутнім поєднанням ФП та ЦД, які приймали емпагліфлозин, частота ПГ була нижчою (на 21,4 %) порівняно з такою у групі пацієнтів із дапагліфлозином

($\chi^2 = 3,134$; $p = 0,077$) (див. таблицю 2). Однак тенденційно, у групі з емпагліфлозином пацієнти частіше приймали карведілол порівняно з хворими із дапагліфлозином (57,1 проти 23,1 %; $\chi^2 = 3,240$; $p = 0,072$).

Надалі з метою порівняння впливу дапагліфлозину з емпагліфлозином на кумуляцію ризику ПГ у зв'язку

Таблиця 2

Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу на перебіг СН залежно від фенотипу, ритму серця та наявності ЦД

Хворі із СН, СР і ЦД (n = 50)				
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу				
Параметри	Дапагліфлозин (n = 19)	Емпагліфлозин (n = 31)	χ^2 ; p	
1	2	3	4	
ПГ, n (%)	12 (63,2)	22 (71,0)	0,330; 0,566	
Смертність, n (%)	0	1 (3,2)	0,625; 0,429	
Біспролол, n (%)	9 (47,4)	15 (48,4)	0,005; 0,944	
Карведілол, n (%)	10 (52,6)	16 (51,6)		
Хворі із СН, ФП і ЦД (n = 52)				
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу				
Параметри	Дапагліфлозин (n = 25)	Емпагліфлозин (n = 27)	χ^2 ; p	
ПГ, n (%)	25 (100)	22 (81,5)	5,122; 0,024	
Смертність, n (%)	9 (36,0)	6 (22,2)	1,201; 0,273	
Біспролол, n (%)	19 (76,0)	16 (59,3)	1,653; 0,199	
Карведілол, n (%)	6 (24,0)	11 (40,7)		
Хворі із СН зі зниженою ФВ ЛШ, СР і ЦД (n = 7)				
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу				
Параметри	Дапагліфлозин (n = 4)	Емпагліфлозин (n = 3)	χ^2 ; p	
ПГ, n (%)	4 (100)	2 (66,7)	1,556; 0,212	
Смертність, n (%)	0	0	NA	
Біспролол, n (%)	1 (25,0)	1 (33,3)	0,058; 0,809	
Карведілол, n (%)	3 (75,0)	2 (66,7)		
Хворі із СН зі зниженою ФВ ЛШ, ФП і ЦД (n = 27)				
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу				
Параметри	Дапагліфлозин (n = 13)	Емпагліфлозин (n = 14)	χ^2 ; p	
ПГ, n (%)	13 (100)	11 (78,6)	3,134; 0,077	
Смертність, n (%)	9 (69,2)	6 (42,9)	1,899; 0,168	
Біспролол, n (%)	10 (76,9)	6 (42,9)	3,240; 0,072	
Карведілол, n (%)	3 (23,1)	8 (57,1)		
Хворі із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ, СР і ЦД (n = 19)				
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу				
Параметри	Дапагліфлозин (n = 8)	Емпагліфлозин (n = 11)	χ^2 ; p	
ПГ, n (%)	5 (62,5)	8 (72,7)	0,224; 0,636	
Смертність, n (%)	0	1 (9,1)	0,768; 0,381	
Біспролол, n (%)	5 (62,5)	6 (54,5)	0,120; 0,729	
Карведілол, n (%)	3 (37,5)	5 (45,5)		
Хворі із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ, ФП і ЦД (n = 18)				
Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу				
Параметри	Дапагліфлозин (n = 10)	Емпагліфлозин (n = 8)	χ^2 ; p	
ПГ, n (%)	10 (100)	8 (100)	NA	
Смертність, n (%)	0	0	NA	

Продовження таблиці 2

1	2	3	4
Біспролол, n (%)	7 (70,5)	7 (87,5)	0,788; 0,375
Карведілол, n (%)	3 (30,0)	1 (12,5)	
Хворі із СН зі збереженою ФВ ЛШ, СР і ЦД (n = 18)			
Параметри	Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу		χ^2 ; p
	Дапагліфлозин (n = 7)	Емпагліфлозин (n = 11)	
ПГ, n (%)	3 (42,9)	12 (70,6)	1,627; 0,202
Смертність, n (%)	0	0	NA
Біспролол, n (%)	3 (42,9)	8 (47,1)	0,035; 0,851
Карведілол, n (%)	4 (57,1)	9 (52,9)	
Хворі із СН зі збереженою ФВ ЛШ, ФП і ЦД (n = 7)			
Параметри	Інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу		χ^2 ; p
	Дапагліфлозин (n = 2)	Емпагліфлози (n = 5)	
ПГ, n (%)	2 (100)	3 (60,0)	1,120; 0,290
Смертність, n (%)	0	0	NA
Біспролол, n (%)	2 (100)	3 (60,0)	1,120; 0,290
Карведілол, n (%)	0	2 (40,0)	

з декомпенсацією СН було проведено побудову кривих Каплана – Мейера. Зазначений аналіз не виявив вірогідного розходження кривих кумуляції ризику ПГ серед таких груп: усіх хворих, які були включені до

дослідження (рисунок 1 та таблиця 3); пацієнтів із СР (рисунок 2 та таблиця 4); хворих із СН і ФП (рисунок 3 та таблиця 5) та пацієнтів із СР і супутнім ЦД (рисунок 4 та таблиця 6).

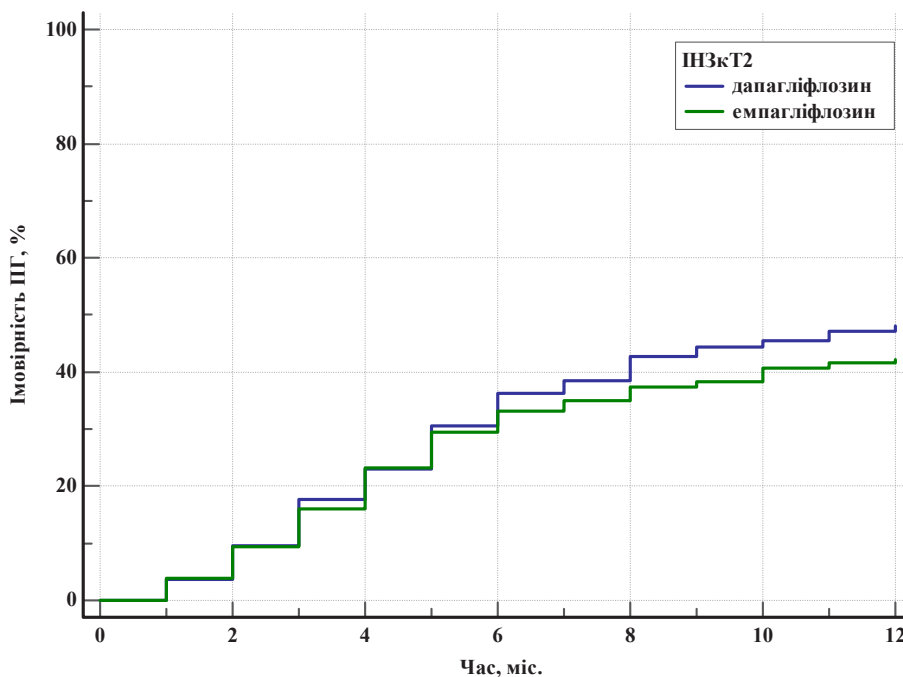


Рисунок 1. Криві Каплана – Мейера ймовірності ПГ у хворих із СН залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу

Примітка. ІНЗкТ2 – інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Таблиця 3

Випадки та час кумулятивного ризику повторної госпіталізації серед хворих із серцевою недостатністю залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (n = 398)

ІНЗкТ2	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Час події, міс. (M ± SD)
Дапагліфлозин, n (%)	90 (48,1)	97 (51,9)	8,6 ± 0,3
Емпагліфлозин, n (%)	89 (42,2)	122 (57,8)	8,9 ± 0,3
Сумарно, n (%)	179 (45,0)	219 (55,0)	8,8 ± 0,2

$\chi^2 = 1,108$; p = 0,293

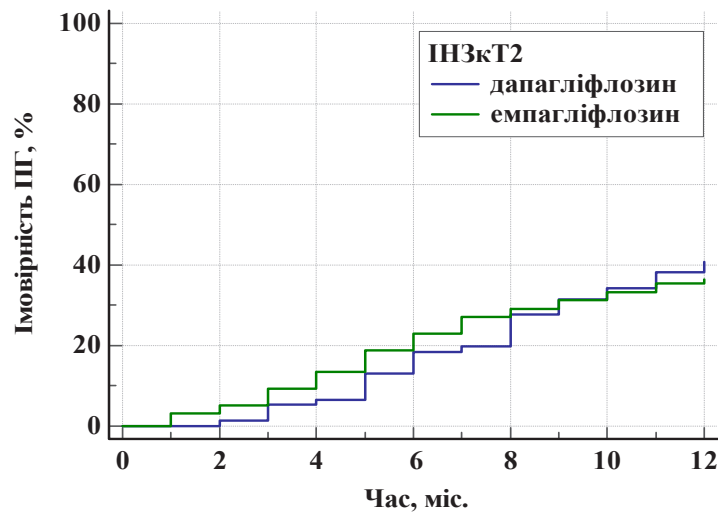


Рисунок 2. Криві Каплана – Мейера ймовірності ПГ у хворих із СН, СР залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу

Таблиця 4

Випадки та час кумулятивного ризику ПГ серед хворих із СН, СР залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (n = 172)

ІНЗкТ2	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Час події, міс. (M ± SD)
Дапагліфлозин, n (%)	31 (40,8)	45 (59,2)	10,0 ± 0,3
Емпагліфлозин, n (%)	35 (36,5)	61 (63,5)	9,7 ± 0,4
Сумарно, n (%)	66 (38,4)	106 (61,6)	9,9 ± 0,3

$\chi^2 = 1,000$; p = 0,775

Поряд із цим, розгляд даних аналізу кривих Каплана – Мейера продемонстрував, що хворі із СН і супутнім поєднанням ФП і ЦД, яким призначили емпагліфлозин, порівняно з пацієнтами, які приймали дапагліфлозин, мали меншу ймовірність ПГ протягом 12 місяців (на 18,5 %; $\chi^2 = 6,938$; p = 0,008) (рисунок 5 та таблиця 7).

Середній час розвитку події у групі хворих із СН, яким призначили емпагліфлозин, становив $5,3 \pm 0,7$ проти $3,1 \pm 0,3$ міс. у пацієнтів із дапагліфлозином (ВШ = 0,389 (0,193–0,786); p = 0,008) (див. таблицю 7).

Групи хворих, які приймали дапагліфлозин чи емпагліфлозин, не відрізнялися між собою за віком, ФК за NYHA, антропометричним та біохімічними параме-

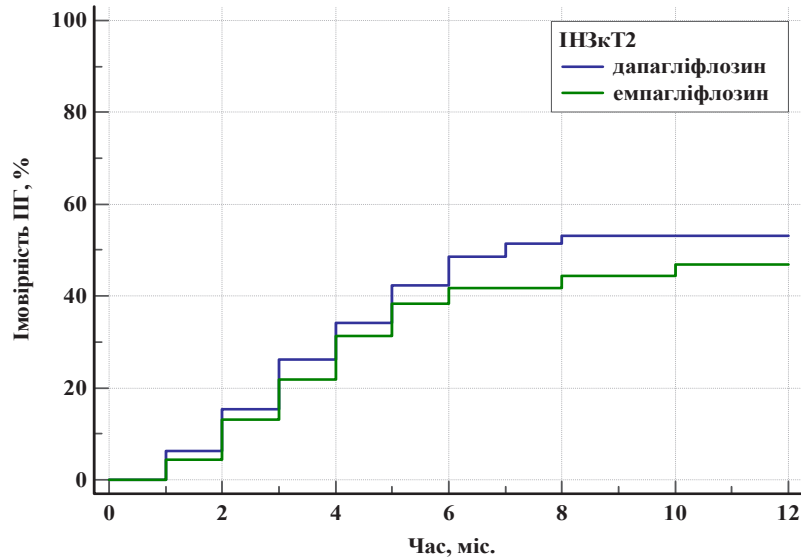


Рисунок 3. Криві Каплана – Мейєра ймовірності ПГ у хворих із СН, ФП залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу

Таблиця 5

Випадки та час кумулятивного ризику ПГ серед хворих із СН, ФП залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (n = 226)

ІНЗкТ2	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Час події, міс. (M ± SD)
Дапагліфлозин, n (%)	59 (53,2)	52 (46,9)	7,6 ± 0,4
Емпагліфлозин, n (%)	54 (47,0)	61 (53,0)	8,3 ± 0,4
Сумарно, n (%)	113 (50,0)	113 (50,0)	7,9 ± 0,3

$\chi^2 = 0,917$; $p = 0,338$

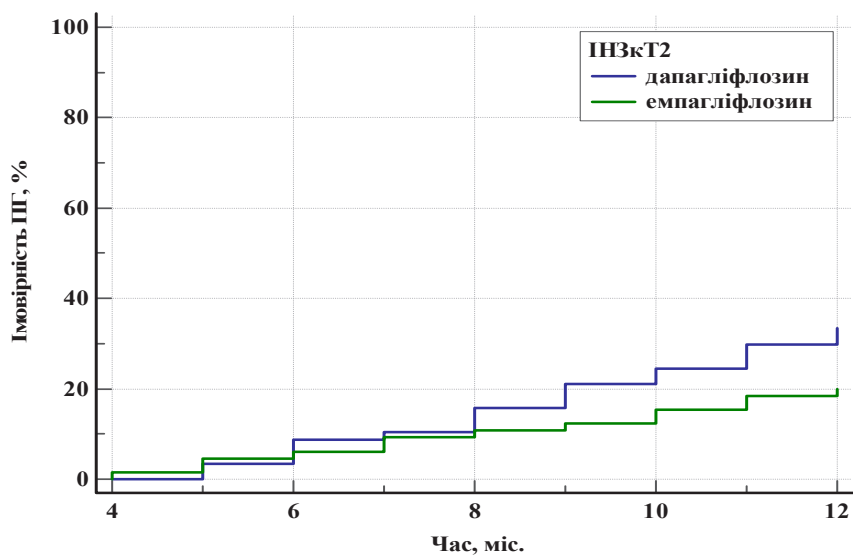


Рисунок 4. Криві Каплана – Мейєра ймовірності ПГ у хворих із СН, СР та ЦД залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу

Таблиця 6

Випадки та час кумулятивного ризику ПГ серед хворих із СН, СР та ЦД залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (n = 122)

ІНЗкТ2	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Час події, міс. (M ± SD)
Дапагліфлозин, n (%)	19 (33,3)	38 (66,7)	10,9 ± 0,3
Емпагліфлозин, n (%)	13 (20,0)	52 (80,0)	11,2 ± 0,3
Сумарно, n (%)	32 (26,2)	90 (73,8)	11,0 ± 0,2

$\chi^2 = 1,000$; p = 0,107

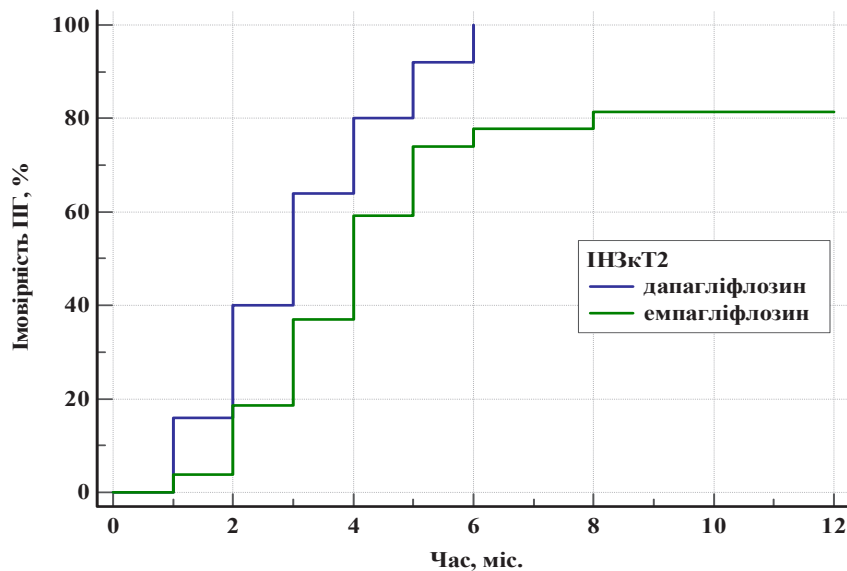


Рисунок 5. Криві Каплана – Мейєра ймовірності ПГ у хворих із СН, ФП та ЦД залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу

Таблиця 7

Випадки та час кумулятивного ризику ПГ серед хворих із СН, ФП та ЦД залежно від інгібітора натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (n = 52)

ІНЗкТ2	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Час події, міс. (M ± SD)
Дапагліфлозин, n (%)	25 (100)	0	3,1 ± 0,3
Емпагліфлозин, n (%)	22 (81,5)	5 (18,5)	5,3 ± 0,7
Сумарно, n (%)	47 (90,4)	5 (9,6)	4,4 ± 0,4

$\chi^2 = 6,938$; p = 0,008

трами, даними добового моніторингу ЕКГ (шлуночкова ектопічна активність) та ехокардіографії на момент включення до дослідження.

Поряд із цим, у групі пацієнтів з дапагліфлозином тенденційно переважали чоловіки порівняно з групою емпагліфлозину (55,1 проти 46,0 %, відповідно; $\chi^2 = 3,290$; p = 0,070). Загалом пацієнти обох груп не відрізнялися за застосуванням β -АБ із різними фар-

макологічними властивостями (бісопролол та карведілол).

У динаміці спостереження в обох групах відзначалося вірогідне покращення функціонального класу за NYHA за рахунок зменшення кількості хворих, які мали ІV ФК, та збільшення числа пацієнтів із І ФК (p < 0,0001). Хворі в обох групах на візиті через рік лікування не відрізнялися між собою за розподілом функціональних класів.

В обох групах було вірогідне зниження систолічно-артеріального тиску (на 11,5 % як при застосуванні дапагліфлозину, так і емплагліфлозину; $p < 0,0001$) та діастолічного артеріального тиску (на 9,1 % при застосуванні дапагліфлозину, $p < 0,0001$; та на 8,6 % у групі емплагліфлозину, $p < 0,0001$). Вірогідної різниці між групами хворих за зазначеними показниками на другому візиті не було виявлено.

В обох групах у динаміці спостереження відзначалося зменшення ЧСС (при застосуванні дапагліфлозину на 17,3 %, $p < 0,0001$; та на 18,0 % у хворих, які приймали емплагліфлозин, $p < 0,0001$). Воно було асоційоване із застосуванням β -адреноблокаторів.

Подальший аналіз продемонстрував, що як при застосуванні дапагліфлозину, так і емплагліфлозину протягом року спостерігалось вірогідне зниження величини індексу маси тіла (на 8,0 %, $p < 0,0001$; та на 9,1 %, $p < 0,0001$, відповідно); галектину-3 (на 8,6 %, $p < 0,032$; та на 11,6 %, $p = 0,012$, відповідно); ST-2 (на 9,7 %, $p < 0,005$; та на 9,9 %, $p = 0,005$, відповідно). Величина значення співвідношення ST-2/галектин-3 тенденційно знизилася лише у групі хворих, які приймали емплагліфлозин (на 4,5 %; $p = 0,058$). Відмінності у рівні зазначеного співвідношення у групі пацієнтів, яким було призначено дапагліфлозин, не виявлено.

У групі дапагліфлозину так само, як і при застосуванні емплагліфлозину, спостерігалось вірогідне зниження сироваткових рівнів таких значень: BNP (на 7,5 %, $p < 0,0001$; та на 9,9 %, $p < 0,0001$, відповідно), NT-proBNP (на 18,3 %, $p = 0,0001$; та на 23,8 %, $p < 0,0001$, відповідно); значення співвідношення NT-proBNP/BNP (на 11,7 %, $p = 0,0001$; та на 10,7 %, $p = 0,001$, відповідно); NT-proBNP/ST-2 (на 14,3 %, $p < 0,0001$; та на 7,5 %, $p < 0,0001$, відповідно); NT-proBNP/галектин-3 (на 15,3 %, $p < 0,0001$; та на 7,6 %, $p < 0,0001$, відповідно).

Також як у групі хворих із дапагліфлозином, так і в пацієнтів, які приймали емплагліфлозин, було вірогідне зменшення подальших показників: добового числа шлуночкової екstrasistolії (на 30,8 %, $p = 0,008$; та на 30,6 %, $p = 0,0054$, відповідно) та спарених шлуночкових ектопічних комплексів (на 25,4 %, $p = 0,002$; та на 25,4 %, $p = 0,036$, відповідно).

У групі хворих, яким призначили дапагліфлозин, як і в групі емплагліфлозину протягом року спостерігалось вірогідне зниження величин: кінцево-діастолічного розміру ЛШ (на 6,9 %, $p < 0,0001$; та на 8,4 %, $p = 0,002$, відповідно); кінцево-діастолічного індексу ЛШ (на 8,2 %, $p < 0,0001$; та на 11,6 %, $p < 0,0001$, відповідно); кінцево-систолічного розміру ЛШ (на 4,3 %, $p = 0,035$; та на 5,1 %, $p = 0,019$, відповідно); кінцево-систолічного індексу ЛШ (на 6,2 %, $p = 0,026$; та на 6,5 %, $p = 0,037$, відповідно); збільшення величини ФВ ЛШ (на 11,1 %, $p = 0,015$; та на 11,9 %, $p = 0,010$, відповідно); зниження індексу маси міокарда ЛШ (на 6,0 %, $p < 0,0001$; та на 6,0 %, $p < 0,0001$, відповідно); розмі-

ру лівого передсердя (на 4,5 %, $p < 0,0001$; та на 5,7 %, $p = 0,008$, відповідно) та кінцево-діастолічного розміру правого шлуночка (на 6,85 %, $p < 0,0001$; та на 8,6 %, $p < 0,0001$, відповідно). Статистичний аналіз на візиті через рік від моменту включення до дослідження не виявив вірогідної різниці між групами хворих, які приймали дапагліфлозин чи емплагліфлозин.

Modzelewski et al. (2024) представили результати багатоцентрового ретроспективного когортного дослідження за участю 744 914 хворих із СН [8].

Із них 28 075 приймали інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗкТГ2). При цьому емплагліфлозин отримували 15 976 (56,9 %) хворих, тоді як дапагліфлозин застосовували 12 099 (43,1 %). Пацієнти не відрізнялися за віком та статтю, расою. Протягом року спостереження хворі, які отримували емплагліфлозин, мали менший ризик смерті від усіх причин чи ПГ, порівняно з пацієнтами, які лікувалися дапагліфлозином (3545 (32,2 %) проти 3828 (34,8 %) випадків; $KP = 0,90$ [95 % ДІ, 0,86–0,94]). У цілому хворі, які отримували ІНЗкТГ2 (незалежно від препарату), порівняно з пацієнтами без такої терапії мали меншу ймовірність ПГ ($KP = 0,90$ [95 % ДІ, 0,86–0,94]). Смертність від усіх причин не відрізнялася між групами пацієнтів із різними ІНЗкТГ2 (HR, 0,91 [95 % ДІ, 0,82–1,00]). Також не було різниці в середньому рівні глікованого гемоглобіну чи частотою побічних ефектів між групами [8]. Дослідники зробили припущення про можливі відмінності в результатах лікування між конкретними препаратами в класі ІНЗкТГ2. Вони висловилися, що подальші дослідження можуть з'ясувати потенційні механізми, які могли б пояснити відмінності у фармакодинаміці препаратів [8].

Відповідно до багатоцентрових досліджень дапагліфлозин та емплагліфлозин знижують ризик повторних госпіталізацій хворих СН незалежно від наявності ЦД [1,11].

Слід також зазначити, що порівняно з плацебо дапагліфлозин знизив ризик погіршення СН чи серцево-судинної смерті в однаковій мірі й у групі хворих з та без ФП (ВШ = 0,75 (0,62–0,92) та 0,74 (0,62–0,88) відповідно; $p = 0,88$) [2]. Переваги спостерігалися для компонентів первинного результату, смертності від усіх причин і покращення загальної оцінки симптомів опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті. Серед пацієнтів без ФП на початку дослідження дапагліфлозин не зменшував суттєво ризик нових пароксизмів аритмії порівняно з плацебо (ВШ = 0,86 (0,60–1,22), $p > 0,05$) [2]. Однак пацієнти з уперше діагностованою ФП мали у 5–6 разів вищий ризик несприятливих наслідків порівняно з пацієнтами без аритмії [2].

За даними дослідження EMPEROR-Preserved, емплагліфлозин зменшив серцево-судинну смертність або ПГ з приводу усіх серцево-судинних захворювань порівняно з плацебо у хворих із СН з та без ФП (ПГ =

0,78 (0,66–0,93) проти 0,78 (0,64–0,95) відповідно, p взаємодії = 0,96) [4]. Також відмічалось зменшення загальної кількості ПГ з приводу декомпенсації СН незалежно від наявності чи відсутності ФП (ПГ = 0,73 (0,57–0,94) проти 0,72 (0,54–0,95) відповідно, p взаємодії = 0,94) [4].

Відповідно до результатів нашого дослідження, застосування емпагліфлозину порівняно з дапагліфлозином є більш доцільним у хворих із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ, СР без ЦД та у пацієнтів із поєднанням супутніх ФП та ЦД (без урахування фенотипу СН). У пацієнтів зазначених груп відзначається вірогідне зниження ризику ПГ протягом року лікування.

Висновки

1. Емпагліфлозин порівняно з дапагліфлозином є більш ефективним щодо зниження ризику повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, синусовим ритмом без цукрового діабету 2-го типу (ВШ = 0,136, p = 0,018) та при супутньому поєднанні постійної форми фібриляції передсердь із цукровим діабетом 2-го типу (без урахування фенотипу СН) (на 18,5 %; p = 0,024).
2. Середній час до розвитку повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю із поєднанням фібриляції передсердь та цукрового діабету є на 2,2 міс. тривалішим на тлі застосування емпагліфлозину порівняно з пацієнтами, які приймали дапагліфлозин (ВШ = 0,389; p = 0,008).
3. В інших групах хворих із серцевою недостатністю дапагліфлозин та емпагліфлозин мають однакову ефективність.

Перспективи подальших досліджень. Це дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, що зменшує силу статистичних даних. Результати подальших досліджень дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів, які є респондерами на той чи інший препарат, із урахуванням фенотипу СН та коморбідності.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Гонорар. Не задекларовано.

Конкурентні інтереси. Фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Список використаних джерел

References

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
2. Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, de Boer RA, Böhm M, Desai AS, et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):513-525. <https://doi.org/10.1002/ehf.2381>
3. Dretzke J, Ensor J, Bayliss S, Hodgkinson J, Lordkipanidzé M, Riley RD, et al. Methodological issues and recommendations for systematic reviews of prognostic studies: an example from cardiovascular disease. *Syst Rev*. 2014;3:140. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-140>
4. Filippatos G, Farmakis D, Butler J, Zannad F, Ferreira JP, Ofstad AP, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction with and without atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):970-977. <https://doi.org/10.1002/ehf.2861>
5. Hao Z, Zhang Y. Dapagliflozin and Empagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 2022;15:5915-5918. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S366943>
6. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;151:65-73. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.008>
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
8. Modzelewski KL, Pipilas A, Bosch NA. Comparative Outcomes of Empagliflozin to Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e249305. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.9305>
9. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 4th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2020.
10. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
11. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)

Comparative Analysis of the Influence of Empagliflozin and Dapagliflozin on the Course of Heart Failure with Associated Pathology

Nadiia M. Kulaiets

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract

The aim. To compare the effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin on the course of heart failure (HF) in patients with concomitant pathology.

Materials and methods. We examined 398 Caucasian patients with HF on the background of post-infarction cardiosclerosis, aged 58 (54.00-67.00) years (198 women and 200 men). Of these, 226 (56.8%) had persistent atrial fibrillation (AF), 102 (25.6%) had type 2 diabetes mellitus (DM), and 52 (13.1%) had a combination of DM and AF. Reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) of $\leq 40\%$ was observed in 167 patients (42.0%); in 133 (33.4%) patients, LVEF was from 41% to 49%; 98 (24.6%) patients had preserved LVEF ($\geq 50\%$). The levels of thyroid-stimulating hormone, free T3, free T4, blood glucose, glycated hemoglobin, galectin-3, ST-2, B-type natriuretic peptide, N-terminal pro B-type natriuretic peptide were determined. Registration of electrocardiogram, daily electrocardiography monitoring, and standardized echocardiographic examination were performed during hospitalization and after 1 year. From the first days of inclusion in the study, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor was prescribed to all the patients, regardless of the presence of DM. The study participants were divided into two groups: the I group included 187 (47%) patients who took dapagliflozin 10 mg daily for a year, the II group included 211 (53%) patients who took empagliflozin at a daily dose of 10 mg. The groups did not differ in terms of the use of β -blocker with different pharmacological properties (bisoprolol or carvedilol) ($p = 0.977$). Over the course of the year, the patients were observed, taking into account the presence of re-hospitalization due to HF decompensation. Statistical analysis was performed using the programs Statistica for Windows Release 10.0 and MedCalc® (Statistical Software version 22.020).

Results. In HF patients with moderately reduced LVEF with sinus rhythm without DM, who took empagliflozin, the risk of re-hospitalization was lower compared to those who took dapagliflozin (odds ratio [OR] = 0.136 [0.030-0.623]; $\chi^2 = 5.608$, $p = 0.018$). In the group of HF patients with preserved LVEF with sinus rhythm without DM, who took empagliflozin, compared to the group of patients on dapagliflozin, there was a trend towards lower one-year mortality ($\chi^2 = 3.600$, $p = 0.058$). The frequency of re-hospitalization in HF patients with AF and concomitant DM was lower (by 18.5%; $\chi^2 = 5.122$; $p = 0.024$) when using empagliflozin. Analysis of Kaplan-Meier curves showed that HF patients with a concomitant combination of AF with DM who took empagliflozin, compared to those on dapagliflozin, had a lower probability of re-hospitalization during 12 months (by 18.5%; $\chi^2 = 6.938$; $p = 0.008$). The mean time to the occurrence of the event in the group of HF patients who took empagliflozin was 5.3 ± 0.7 months against 3.1 ± 0.3 months in dapagliflozin patients (OR = 0.389 [0.193-0.786]; $p = 0.008$).

Conclusions. Empagliflozin compared to dapagliflozin is more effective in reducing the risk of re-hospitalization in HF patients with sinus rhythm with a moderately reduced LVEF without type 2 DM (OR = 0.136, $p = 0.018$) and in the concomitant combination of AF and type 2 DM (without taking into account the HF phenotype) (by 18.5%; $p = 0.024$). The mean time to re-hospitalization in patients with HF with a combination of AF and DM was 2.2 months longer in patients receiving empagliflozin compared to those receiving dapagliflozin (OR = 0.389; $p = 0.008$). In other groups of patients with heart failure, dapagliflozin and empagliflozin showed the same effectiveness.

Keywords: *postinfarction cardiosclerosis, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, diabetes, prognosis, re-hospitalization.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 15.10.2024

Після доопрацювання / Revised: 12.11.2024

Прийнято до друку / Accepted: 23.12.2024